

*Faculté de Médecine de Constantine
Département de Médecine
Cours de Pharmacologie
2020/2021*

Pharmacocinétique clinique: Système ADME

Dr Brik-Boughellout. N

PLAN DU COURS

Introduction

L'absorption

La distribution

Le métabolisme

L'élimination

Introduction

Entre le moment de l'administration du médicament et celui de l'obtention de l'effet, le médicament doit franchir plusieurs étapes groupées en 3 phases:

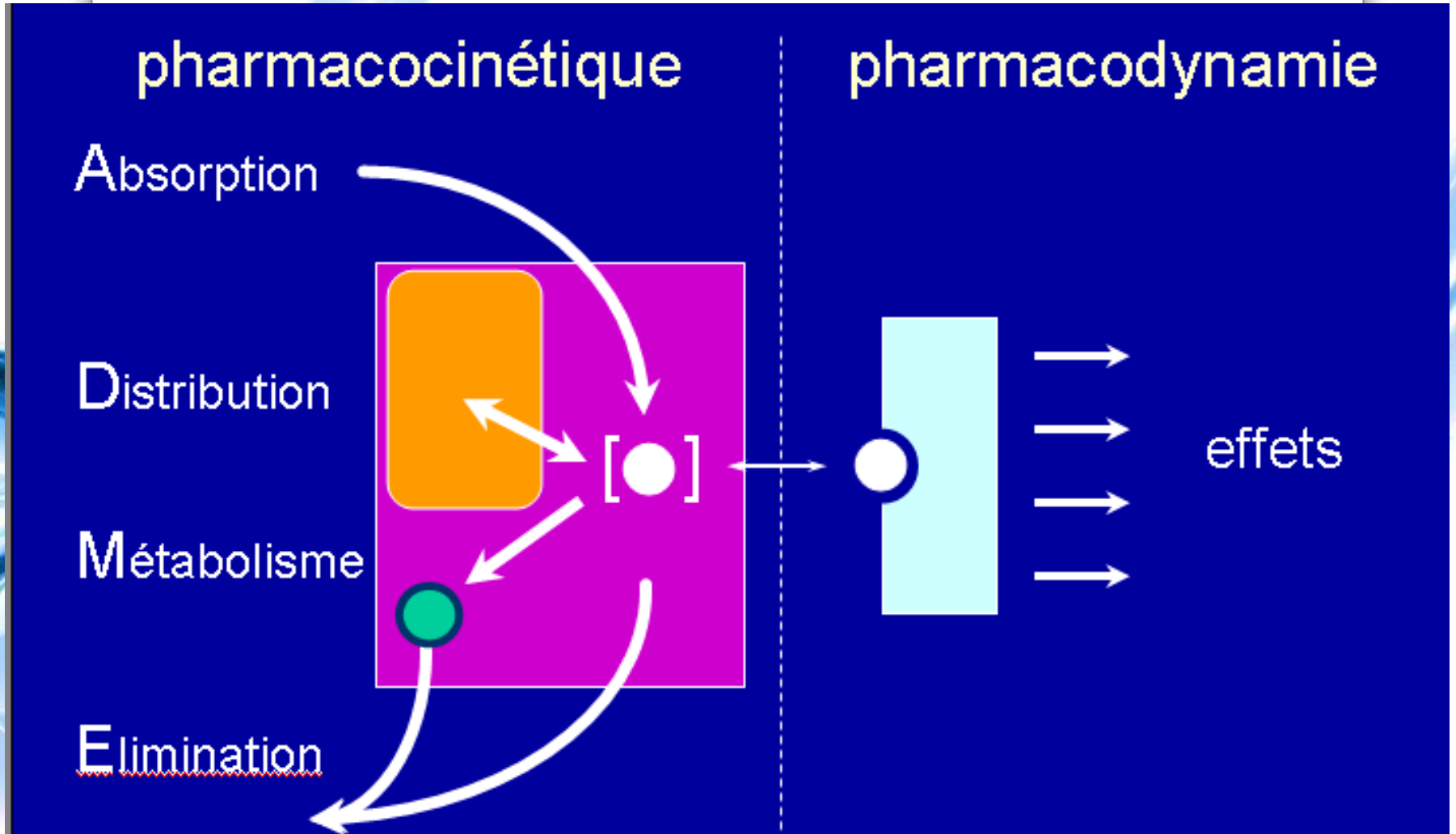
- Phase **biopharmaceutique**
- Phase **pharmacocinétique**
- Phase **pharmacodynamique**

Introduction

Phase biopharmaceutique :

- C'est la mise à disposition de l'organisme du PA du médicament.
- Deux étapes:
 - **La libération:** Première étape de la mise à disposition du PA après l'administration extravasculaire d'une forme pharmaceutique solide.
 - **La dissolution:** Pour pouvoir traverser les membranes, le PA doit être dispersé à l'état de molécules dans le milieu aqueux.

Introduction



Introduction

Définition de la pharmacocinétique

Etude descriptive et quantitative du devenir d'un principe actif dans l'organisme

- Comprend les phases :

- **A**bsorption,

- **D**istribution,

- **M**étabolisme,

- **E**xcrétion

} Système **ADME**

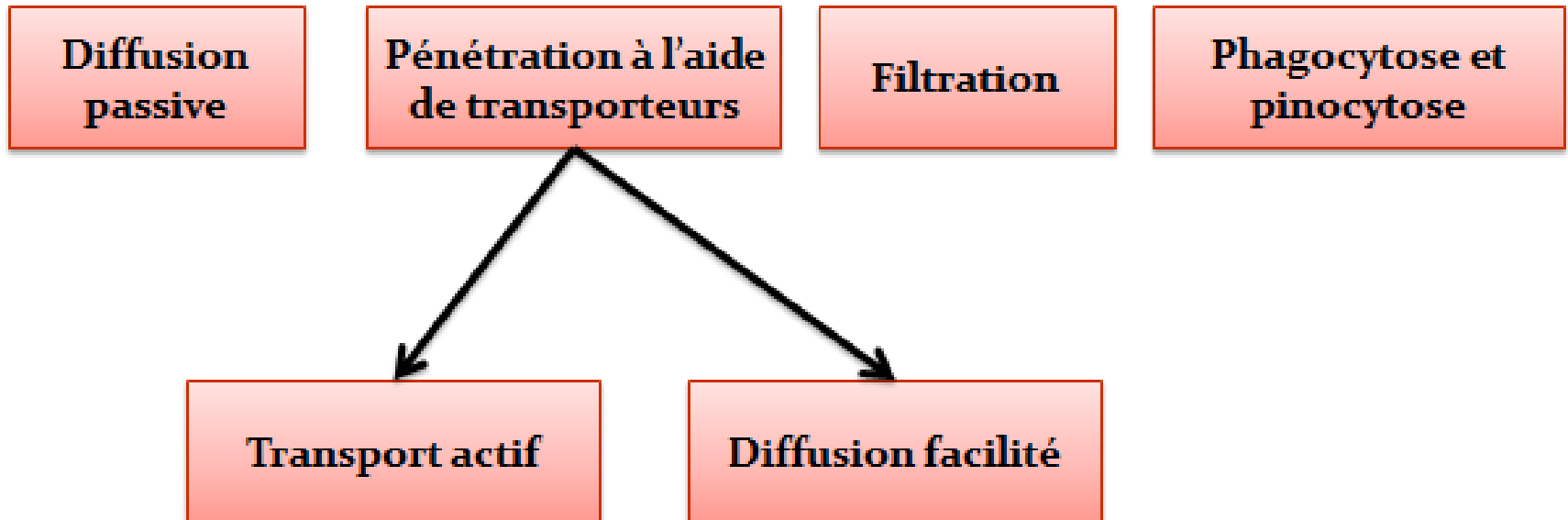
The background features a dynamic, abstract composition of flowing, translucent blue liquid. The liquid forms thick, curved ribbons that swirl and overlap, creating a sense of movement and depth. The lighting is bright, highlighting the glossy, reflective surfaces of the liquid and casting soft shadows. The overall color palette is a range of light to medium blues, set against a clean white background.

L'ABSORPTION

I/ Définition:

- L'absorption est un phénomène qui correspond au transfert du médicament dans la circulation générale à partir de son site d'administration.
- Au cours de ce transfert le médicament traverse les tissus et les organes qui constituent une barrière physiologique de nature lipoprotidique
« Cette barrière est assimilée à **la membrane cellulaire** ».

II/ Les mécanismes impliqués dans l'absorption des médicaments :



II/ Les mécanismes impliqués dans l'absorption des médicaments :

1. La diffusion passive :

- Selon Un gradient de concentration
- Pas de consommation d'énergie
- Non saturable
- Non spécifique
- Ne présente pas de phénomènes d'inhibition
- Passage des formes non ionisées liposolubles

II/ Les mécanismes impliqués dans l'absorption des médicaments :

2. Le Transport actif :

- + Passage contre un gradient de concentration
- + Nécessite de l'énergie (ATP) et des transporteurs
- + Saturable
- + Spécifique
- + Existence d'une inhibition compétitive

II/ Les mécanismes impliqués dans l'absorption des médicaments :

3. La diffusion facilitée :

- Passage selon un gradient de concentration
- Ne nécessite pas d'énergie
- Transport spécifique, peut être inhibé par d'autres molécules
- Saturable

II/ Les mécanismes impliqués dans l'absorption des médicaments :

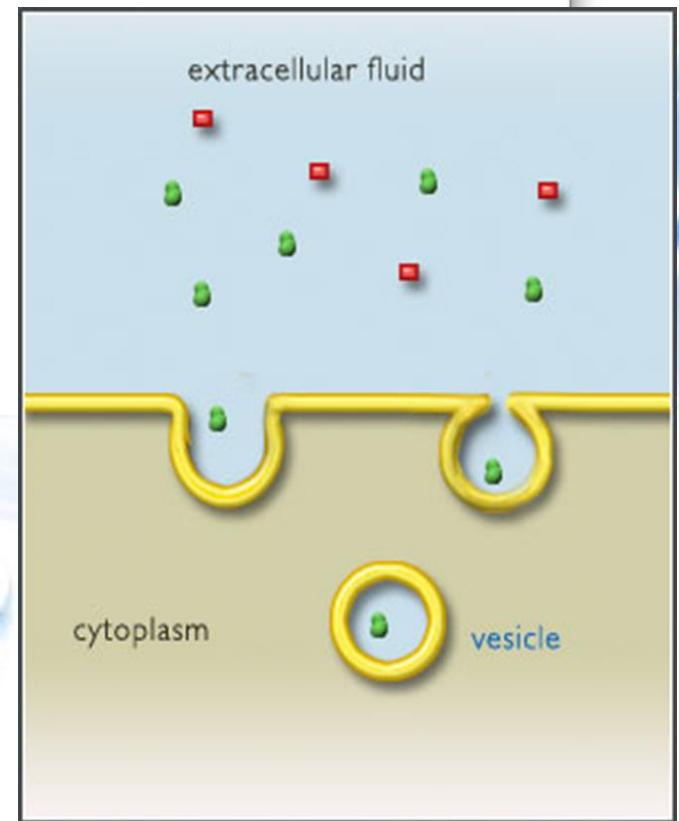
4. La filtration:

- + Passage des molécules à travers les pores de la membrane plasmique.
- + Le passage se fait en fonction du gradient de pression hydrostatique ou osmotique.
- + Absence des phénomènes de saturation et de spécificité.
- + Exemple: **l'eau et les molécules de faibles poids moléculaires (< 150 D)**

II/ Les mécanismes impliqués dans l'absorption des médicaments :

5. La pinocytose :

C'est le passage transmembranaire de grosses molécules emprisonnées dans des vésicules formées par invagination de la membrane plasmique.



III/ Les propriétés physico-chimiques impliquées dans l'absorption des médicaments :

1. L'état d'ionisation
2. Liposolubilité
3. L'hydrosolubilité
4. Masse molaire

Les principes actifs dissous, non ionisés et suffisamment liposoluble traversent les membranes biologiques du site d'absorption

IV/ L'absorption des médicaments par les différentes voies d'administration :

Voie orale

Autres voies

Perlinguale

Rectale

Pulmonaire

Cutanée

IM

Autres muqueuses

IV/ L'absorption des médicaments par les différentes voies d'administration :

Voie orale

Eléments anatomiques	Caractéristiques physiologique	PH	Vascularisation
L'estomac	<ul style="list-style-type: none">❑ constitué d'une membrane épaisse avec une surface petite, (1 m²)❑ la vidange gastrique est rapide et le rôle de l'estomac dans l'absorption du médicament est modeste	1-3,5	Faible (0.2l/min)
Duodénum	<ul style="list-style-type: none">- Surface d'échange importante- Présence de bile favorisant la dissolution des principes actifs	4-5	Bonne
L'intestin grêle	<ul style="list-style-type: none">- très grande surface absorbante (microvillosité). (200 m²), (4-5 m)- le site le plus important pour l'absorption du médicament	6-8	Importante (1 l/min)

IV/ L'absorption des médicaments par les différentes voies d'administration :

Voie orale

Facteurs influençant l'absorption digestive des médicaments :

- 1. Les facteurs liés aux médicaments**
- 2. Les facteurs physiologiques**
- 3. Les facteurs pathologiques**
- 4. Les interactions médicamenteuses**

IV/ L'absorption des médicaments par les différentes voies d'administration :

Voie orale

Facteurs influençant l'absorption digestive des médicaments :

1. Les facteurs liés aux médicaments

Les propriétés physico-chimique des médicaments :

- ✓ Degré d'ionisation des PA
- ✓ Liposolubilité
- ✓ Dissolution (étape limitante)
- ✓ Forme galénique: (Ex: Formes liquides; résorption plus rapide car principe actif déjà dissout).

IV/ L'absorption des médicaments par les différentes voies d'administration :

Voie orale

Facteurs influençant l'absorption digestive des médicaments :

2. Les facteurs physiologiques :

- **Les constituants physiologiques de la digestion:** Le PH du milieu, Les enzymes métaboliques
- **L'alimentation :** ↑ du débit sanguin splanchnique, ↑ de la sécrétion biliaire, ↓ de la vidange gastrique.
- **La motilité ou vidange gastrique :**
- **Le débit sanguin splanchnique :** Influence directement la résorption des médicaments liposolubles

IV/ L'absorption des médicaments par les différentes voies d'administration :

Voie orale

Facteurs influençant l'absorption digestive des médicaments :

3. Les facteurs pathologiques:

Le niveau de perturbation	Exemples	Conséquences
Sécrétion digestives	Absence de la sécrétion du facteur intrinsèque	Diminution de l'absorption de la vitamine B12
	Absence de sécrétion biliaire	Diminution de l'absorption de la vitamine K
Muqueuses intestinales	Dégénérescence des villosités intestinales (maladie de Crohn)	Diminution de l'absorption de tous les médicaments
Transit intestinal	Diarrhées: Diminution du temps de contact du médicament avec la muqueuse intestinale.	Diminution de l'absorption de tous les médicaments

IV/ L'absorption des médicaments par les différentes voies d'administration :

Voie orale

Facteurs influençant l'absorption digestive des médicaments :

4. Les interactions médicamenteuses:

- ✓ Modification du pH de l'estomac ou de l'intestin: **antiacides**
- ✓ Modification de la VG: **laxatifs , anti diarrhéiques.**
- ✓ Phénomènes de complexation: **tétracyclines et produits laitiers**
- ✓ Phénomènes d'adsorption: **adsorption par charbon**

IV/ L'absorption des médicaments par les différentes voies d'administration :

Voie perlinguale:

- ✓ **Molécules liposolubles et NI: rapidement absorbées**
- ✓ **Mais surface limitée** → **quantité réduite**
- ✓ **Permet d'éviter le foie**
- ✓ **Lésion de la muqueuse buccale:** ↑ **absorption** → ↑ **effet pharmacologique**

IV/ L'absorption des médicaments par les différentes voies d'administration :

Voie Rectale :

- ✓ limitée par la surface de contact**
- ✓ Favorisée par le Tps de séjour**
- ✓ Les veines hémorroïdales < évitent FPH**

IV/ L'absorption des médicaments par les différentes voies d'administration :

Voie Pulmonaire :

L'absorption est favorisée par:

- ✓ **Grande Surface d'échanges**
- ✓ **Débit sanguin intense**
- ✓ **Epaisseur réduit de l'épithélium**

IV/ L'absorption des médicaments par les différentes voies d'administration :

Voie intramusculaire :

- ❖ Par diffusion passive ou facilitée
- ❖ Résorption en fonction
 - De la vascularisation du site d'injection
 - Du volume injecté
 - Liposolubilité,

IV/ L'absorption des médicaments par les différentes voies d'administration :

Voie sous-cutanée :

- ❖ Par diffusion passive ou facilitée
- ❖ La vitesse de résorption est inférieure à celle par voie IM à cause de la viscosité de la substance fondamentale du tissu conjonctif
(+ enzyme: hyaluronidase)

The background features a dynamic, abstract composition of thick, translucent blue ribbons that swirl and flow across the frame. The ribbons have a glossy, reflective surface, creating highlights and shadows that give them a three-dimensional appearance. The overall color palette is a range of light to medium blues, set against a clean white background.

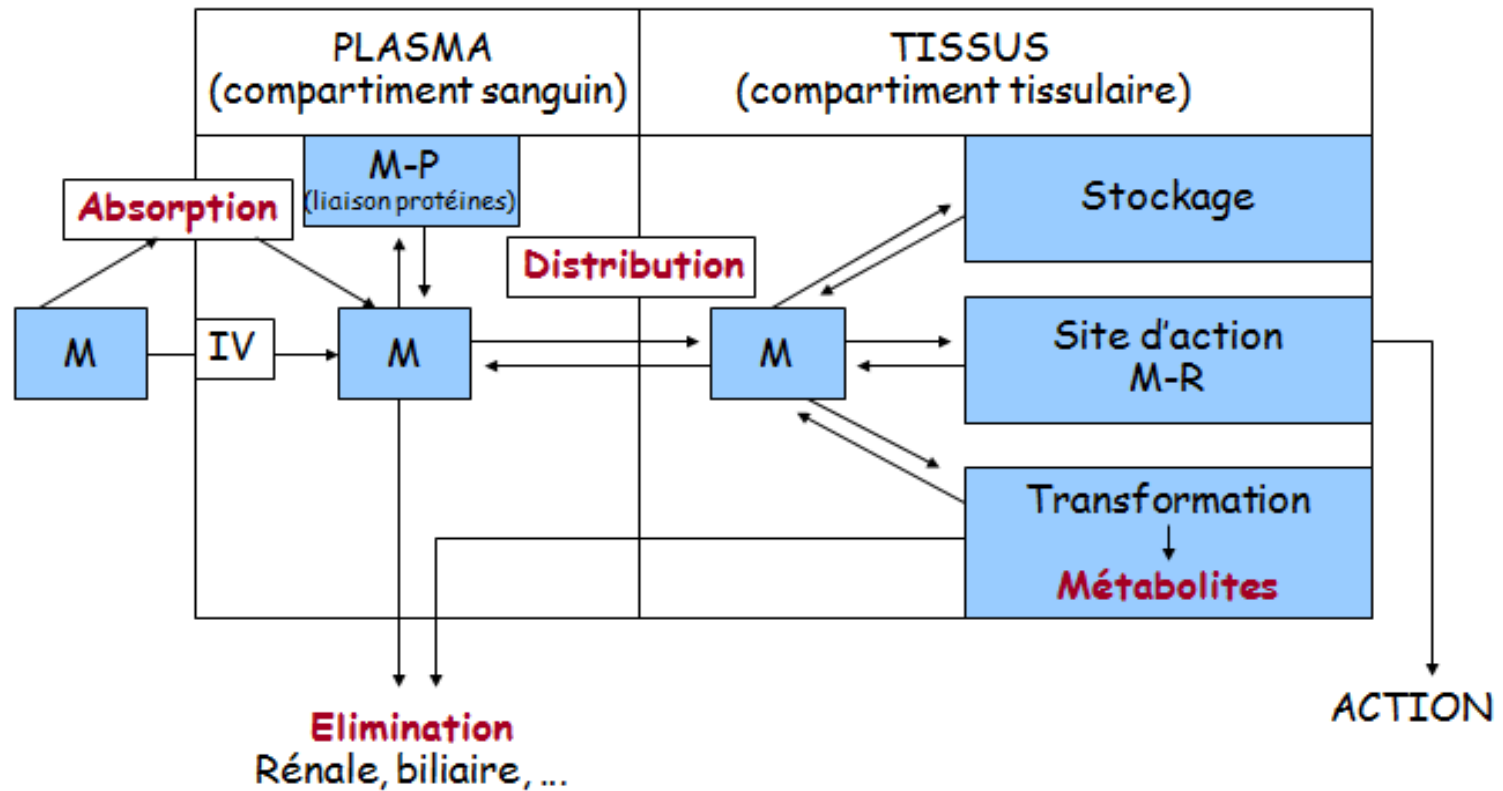
La DISTRIBUTION

La distribution correspond au processus de répartition du médicament dans l'ensemble des tissus et organes



ADME

Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination



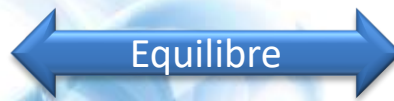
I/ ETAPE PLASMATIQUE

Fixation protéique

Médicament + protéine = **[protéine – médicament]**

- Dans le plasma :

Forme libre



Forme liée

Plasma

Membrane

Tissu

[M-P]



Pas d'action

[M]



[M] : action
pharmacologique

I/ ETAPE PLASMATIQUE

Forme libre

Forme pharmacologiquement
active

I/ ETAPE PLASMATIQUE

A/ fixation sur les éléments figurés du sang:

- Moins importante que la fixation sur les protéines plasmatiques.
- Hématies (Membrane cellulaire et constituants intracellulaires).

Exemple : Phénobarbital et hémoglobine.

I/ ETAPE PLASMATIQUE

B/ fixation sur les protéines plasmatiques:

Phénomène réversible

Dépend de:

- Concentration en protéine liante
- Affinité du médicament pour cette protéine

I/ ETAPE PLASMATIQUE

B/ fixation sur les protéines plasmatiques:

a) Caractéristiques de la fixation plasmatique des médicaments:

1) Les protéines plasmatiques impliquées dans la fixation des médicaments :

Albumine

- Principale protéine qui transporte les médicaments .
- Nombreux sites de fixation (cationiques et anioniques).
- Médicaments **acides faibles** +++.

α 1-glycoprotéine acide

- Petite protéine
- Médicaments **bases faibles**.

Globulines

- α et β -globulines : forte affinité pour molécules endogènes et exogènes.
- α -globulines : fixent les médicaments.

Lipoprotéines

- Médicaments à fortes concentrations.

I/ ETAPE PLASMATIQUE

B/ fixation sur les protéines plasmatiques:

a) Caractéristiques de la fixation plasmatique des médicaments:

2) Nature de la liaison:

Liaisons réversibles

I/ ETAPE PLASMATIQUE

B/ fixation sur les protéines plasmatiques:

a) Caractéristiques de la fixation plasmatique des médicaments:

3) Classification:

Pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques de certains médicaments.

Pourcentage de liaison =
Quantité liée du médicament / Quantité plasmatique
totale de ce médicament

I/ ETAPE PLASMATIQUE

B/ fixation sur les protéines plasmatiques:

a) Caractéristiques de la fixation plasmatique des médicaments:

3) Classification:

En pratique, la fixation protéique n'est à considérer que si elle est élevée (**dépasse les 90%**) et si le médicament a **une marge de sécurité étroite** (les concentrations toxiques proches des concentrations efficaces)

I/ ETAPE PLASMATIQUE

B/ fixation sur les protéines plasmatiques:

b) Facteurs influençant la fixation protéique des médicaments:

- ✓ pH sanguin :
- ✓ Saturation des sites de fixation :
- ✓ Variation du taux de protéines plasmatiques :
- ✓ Interactions médicamenteuses :
- ✓ Interactions avec les substances endogènes : Bilirubine

I/ ETAPE PLASMATIQUE

B/ fixation sur les protéines plasmatiques:

c) Les conséquences de la variation de la fixation médicaments-protéines plasmatiques:

- **Sur le plan pharmacologique :**

La forme liée: Forme de transport et de stockage

La forme libre est une forme active

- **Sur le plan pharmacocinétique :** modification des paramètres (V_d , $t_{1/2}$).

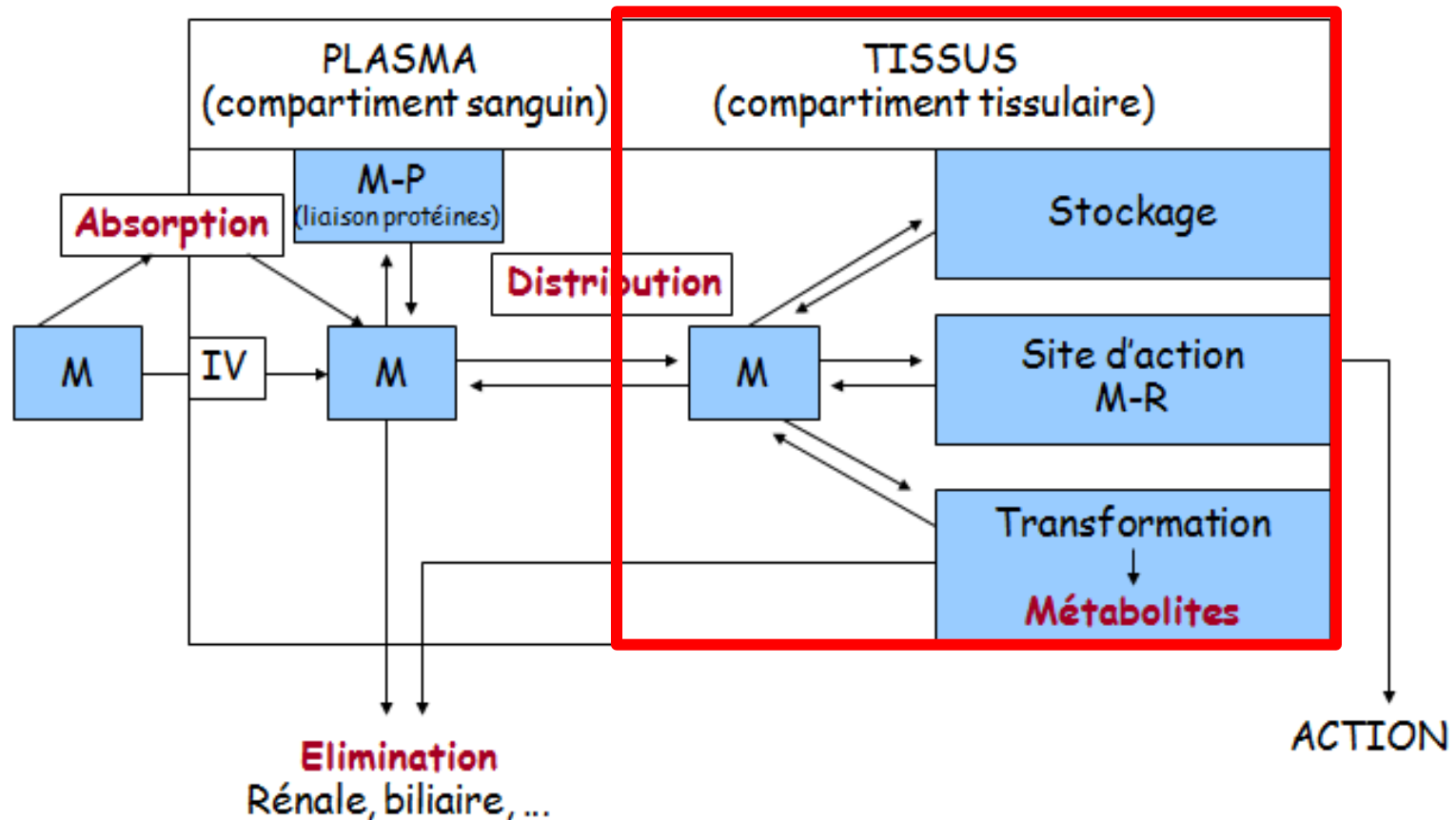
- **Sur le plan thérapeutique :** modification de l'effet thérapeutique des médicaments caractérisés par :

- Une forte liaison aux protéines plasmatiques,
- Un volume de distribution faible
- Un index thérapeutique étroit.

II/ETAPE TISSULAIRE:

ADME

Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination



II/ ETAPE TISSULAIRE:

Forme libre tissulaire  forme libre plasmatique

Différents mécanismes de passage :

- Transfert passif : diffusion passive, diffusion facilitée, filtration
- Transfert actif : fixation préférentielle de tissus pour certains médicaments (la thyroïde fixe l'iode).


II/ETAPE TISSULAIRE:

Facteurs limitant la diffusion tissulaire des médicament :

- **Fixation protéique plasmatique:** Seule la fraction libre peut subir le phénomène de distribution.
- **Caractéristiques physico-chimiques de la molécule médicamenteuse:** Seule la fraction liposoluble et non ionisée traverse la membrane cellulaire de nature lipidoprotidique.
- **Irrigation des organes :** La diffusion des médicaments est proportionnelle à l'irrigation
- **Affinité particulière des organes:** Pour un même médicament, la quantité fixée peut être différente d'un tissu à l'autre.


III/ DIFFUSIONS PARTICULIÈRES DES MÉDICAMENTS

1) Diffusion dans le système nerveux central :

Le passage des médicaments  Barrière hémato-encéphalique (BHE)

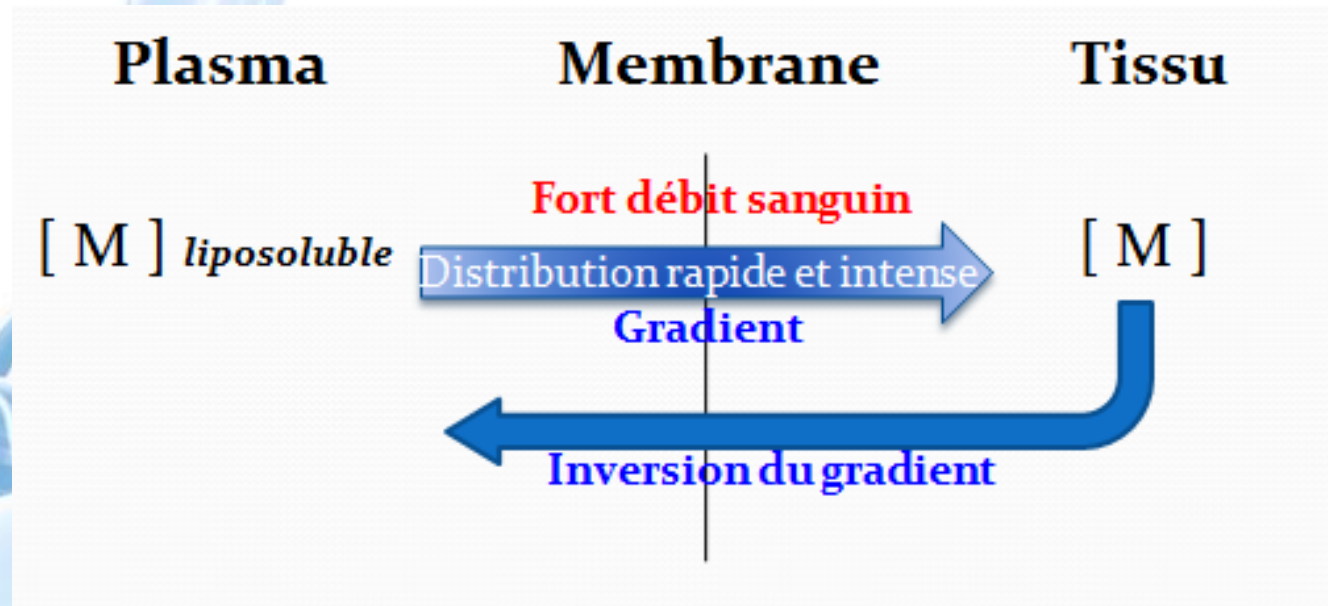
- Substance de faible PM
- Liposoluble
- Forme non ionisée

 **Diffusion intense**

- Inflammation de la BHE mêmes polaires.  Passage des médicaments
- Elle est également le siège de certaines réactions de biotransformation.

III/ DIFFUSION SPARTICULIERES DES MEDICAMENTS

2) Phénomène de redistribution:



Exemple: Thiopental (Anesthésique général)

IV/ NOTION DE VOLUME DE DISTRIBUTION:

- Volume fictif (ou “ apparent ”) dans lequel se distribue une quantité de médicament (M) pour être en équilibre avec la concentration plasmatique (Cm).

$$Vd = \frac{M}{Cm}$$

- Il est proportionnel à la diffusion tissulaire des médicaments.
- Sa valeur est exprimée en litre ou en litre par kg de poids corporel
- Bonne diffusion tissulaire à partir de $Vd \geq 50l$

V/ FACTEURS INFLUENÇANT LA DISTRIBUTION ET

LE VOLUME DE DISTRIBUTION:

✓ États physiologiques:

Âge : nouveau-né et sujet âgé

Grossesse: ↗ Volume plasmatique

↗ Eau extra cellulaire

↗ Débit cardiaque et rénale

Corpulence : le poids ; la taille ; rapport graisse / masse maigre.

✓ États pathologiques:

Toute pathologie modifiant la fixation protéique ou le débit modifie le volume de distribution.

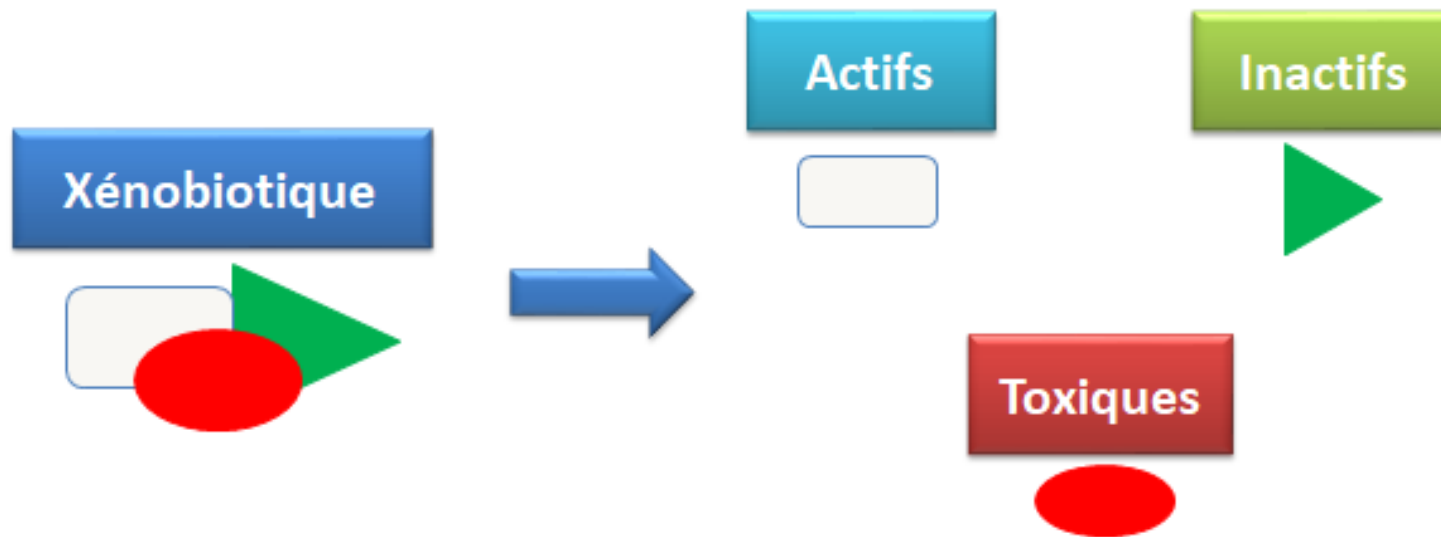
Exemple: Insuffisance hépatique, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque

The background features a dynamic, abstract composition of flowing, translucent blue liquid. The liquid forms thick, curved ribbons that swirl and overlap, creating a sense of movement and depth. The lighting is bright, highlighting the glossy, reflective surfaces of the liquid. The overall color palette is a range of light to medium blues, set against a clean white background.

LE METABOLISME

I/ DEFINITION DU METABOLISME:

Transformation enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs composés (**Métabolites**)



I/ DEFINITION DU METABOLISME:

Différentes étapes du métabolisme



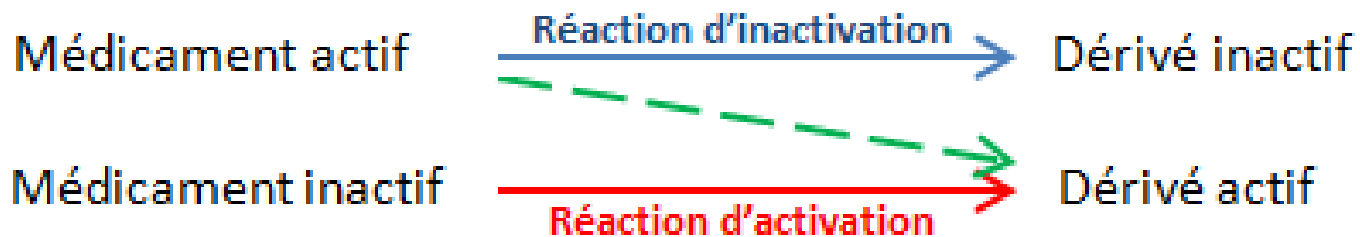
Formation de substances hydrosolubles plus facilement éliminées par les milieux aqueux que sont les urines, la bile, la salive ou la sueur

Métabolisme
 \neq
inactivation

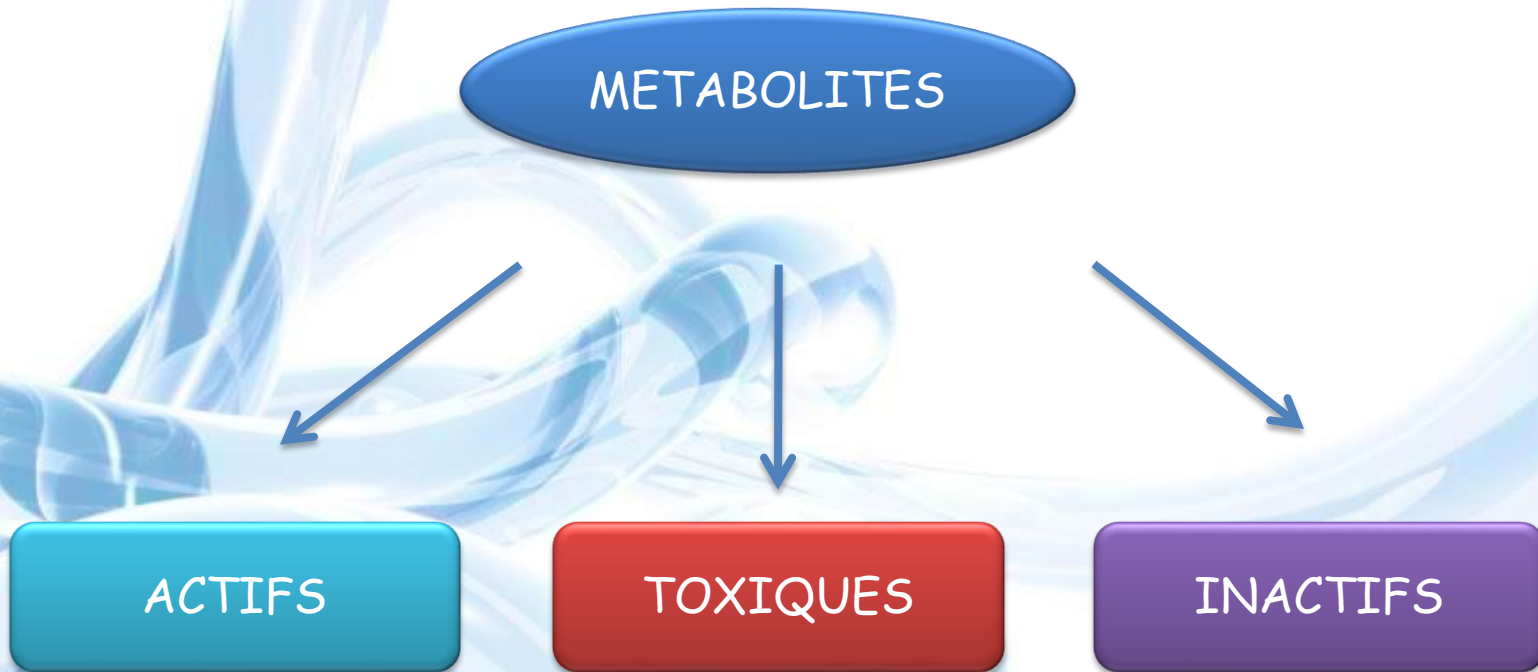
PRODROGUES

II/ CONSEQUENCES DU METABOLISME:

La règle générale veut que les biotransformations des médicaments se pratiquant dans l'organisme entraîne une baisse de leur activité et mène vers leur élimination.



II/ CONSEQUENCES DU METABOLISME:



III/ LIEU DU METABOLISME:

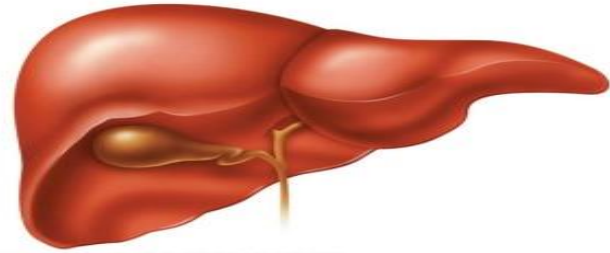
FOIE
(débit, équipement
enzymatique)

Reins, Poumons,
l'Estomac, l'Intestin, le
Plasma et la Peau...

III/ LIEU DU METABOLISME:

FOIE

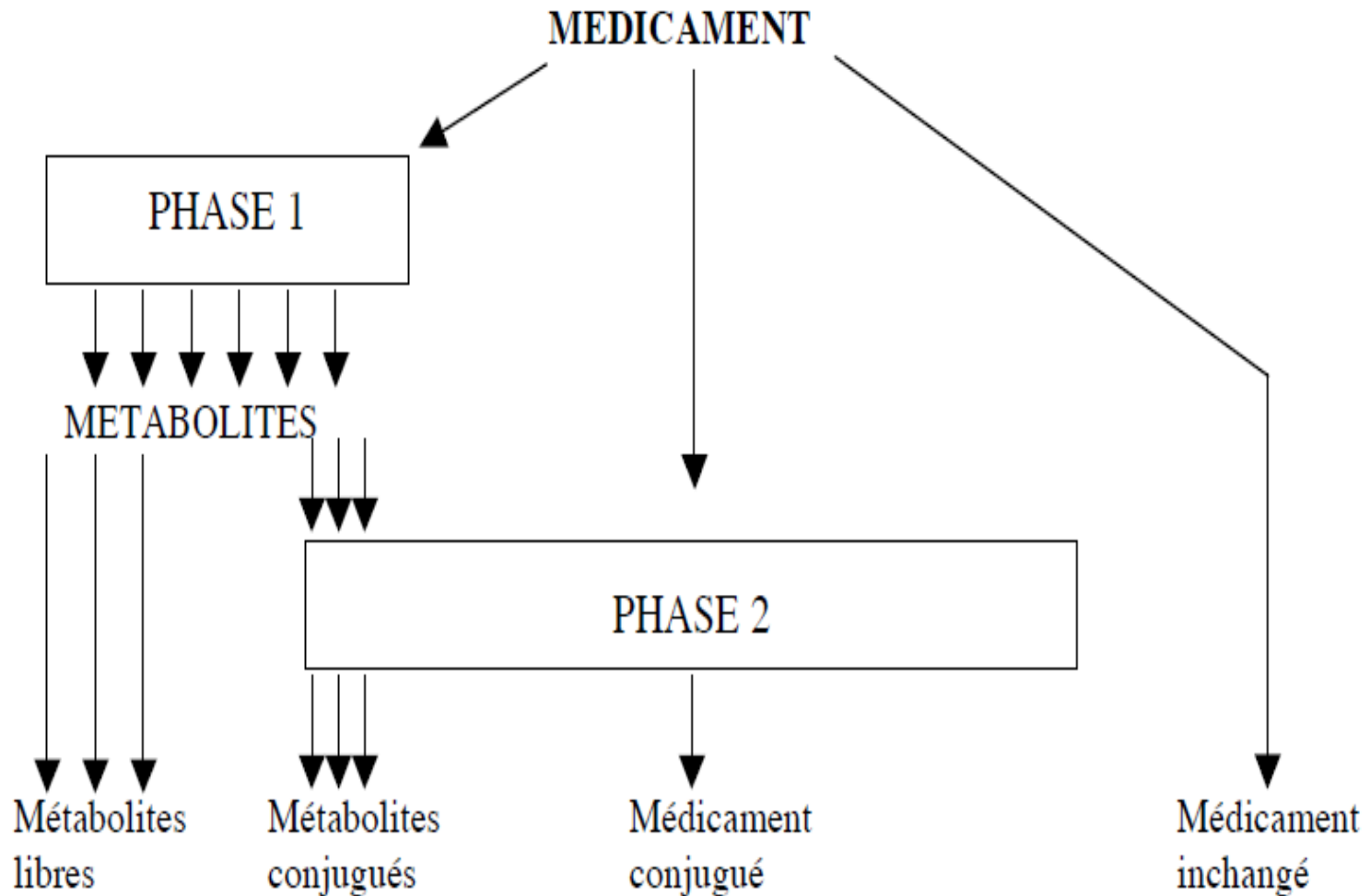
(débit, équipement enzymatique)



Le foie est l'organe de métabolisation par excellence:

- Débit sanguin très important
- Microsomes riches en enzymes catalytiques surtout cytochromes P 450(CYP 450)

IV/ LES VOIES METABOLIQUES



1° Réactions de phase I:

Modification ou adjonction de groupes fonctionnels aux molécules médicamenteuses mères



- Perte d'activité
- Maintien ou augmentation d'activité

Oxydation

Réduction

Hydrolyse

Oxydation

Addition d'une molécule d'oxygène

- Le cytochrome P450 = CYP
 - Superfamille de mono-oxygénase (57 iso enzymes)
 - Foie (+++), intestin, rein, poumon...
 - Un CYP n'est pas spécifique d'un substrat : un CYP métabolise plusieurs substrats différents et un substrat peut être métabolisé par plusieurs CYP.

2° Réactions de phase II:

Processus de conjugaison

Formation de liaisons covalentes entre une fonction du médicament et une molécule endogène.

Médicament ou métabolite + agent conjuguant

=

Un conjugué
(Très hydrosoluble)

2° Réactions de phase II:

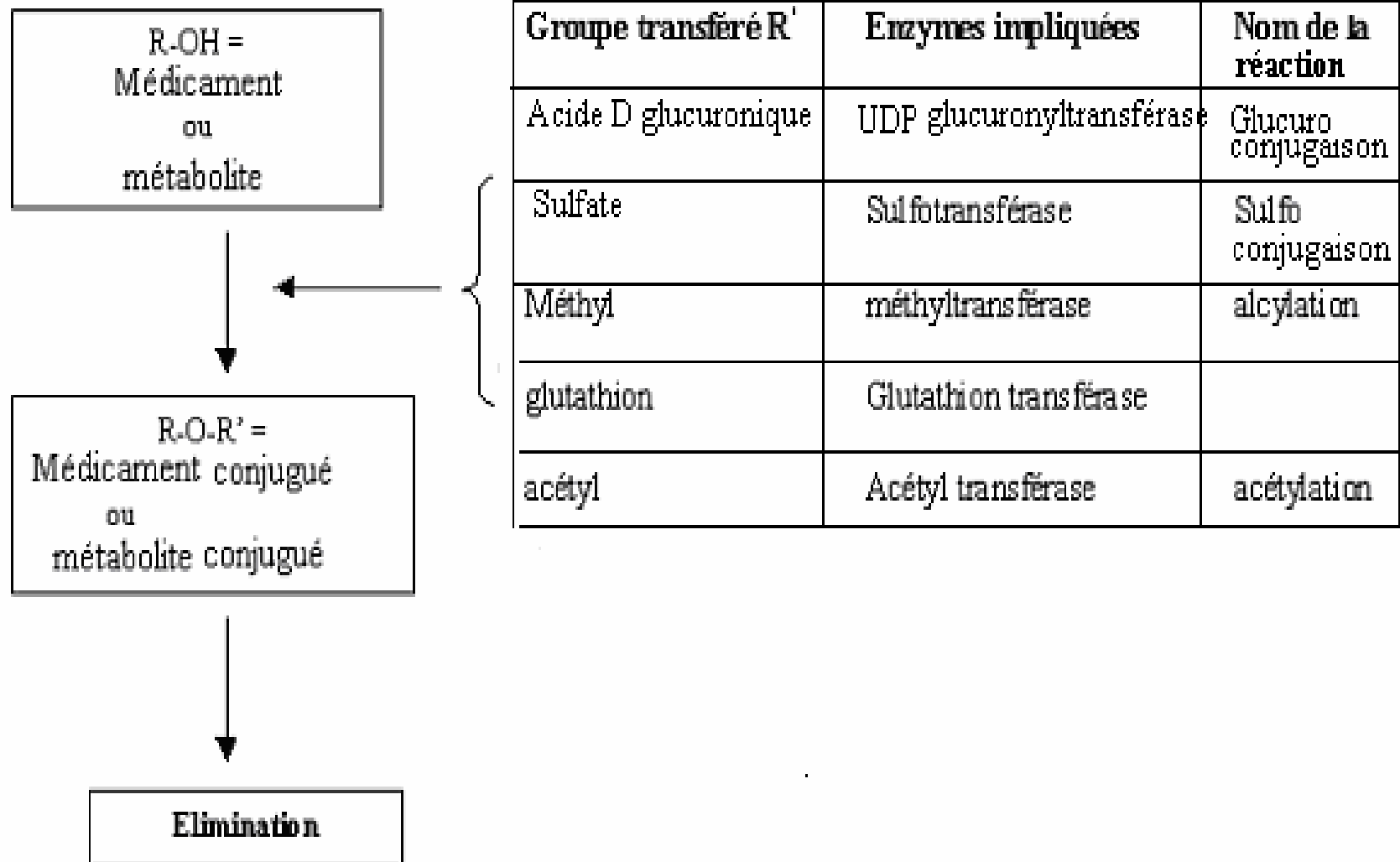
Processus de conjugaison

La glycurono-conjugaison est la conjugaison la plus fréquente chez l'homme.

L'agent conjuguant est **l'acide glycuronique** (ou glucuronique),
métabolite lui-même du glucose.

Elle est catalysée par une **glycuronyl-transférase**

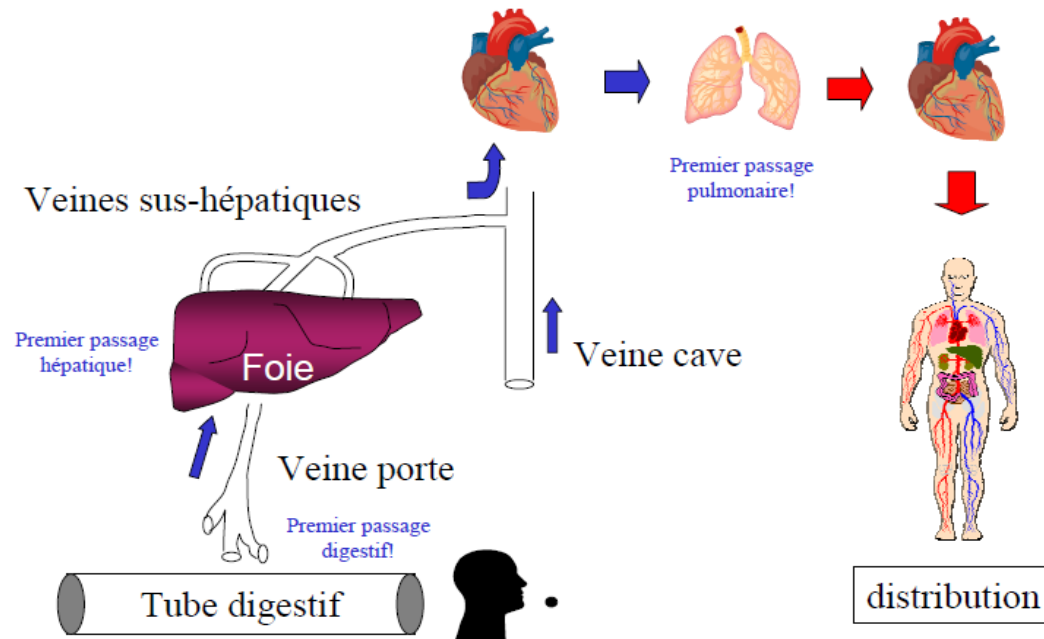
2° Réactions de phase II:



V/ EFFET DU PREMIER PASSAGE:

- L'effet du premier passage consiste en une perte du médicament par métabolisme, avant son arrivée dans la circulation générale, dès son premier contact avec l'organe responsable de sa biotransformation.
- Foie, intestin et poumon

V/ EFFET DU PREMIER PASSAGE:



On peut limiter l'effet de premier passage par le choix de la voie d'administration!

VI/ FACTEURS DE VARIATION DU METABOLISME:

Le métabolisme hépatique est influencé :

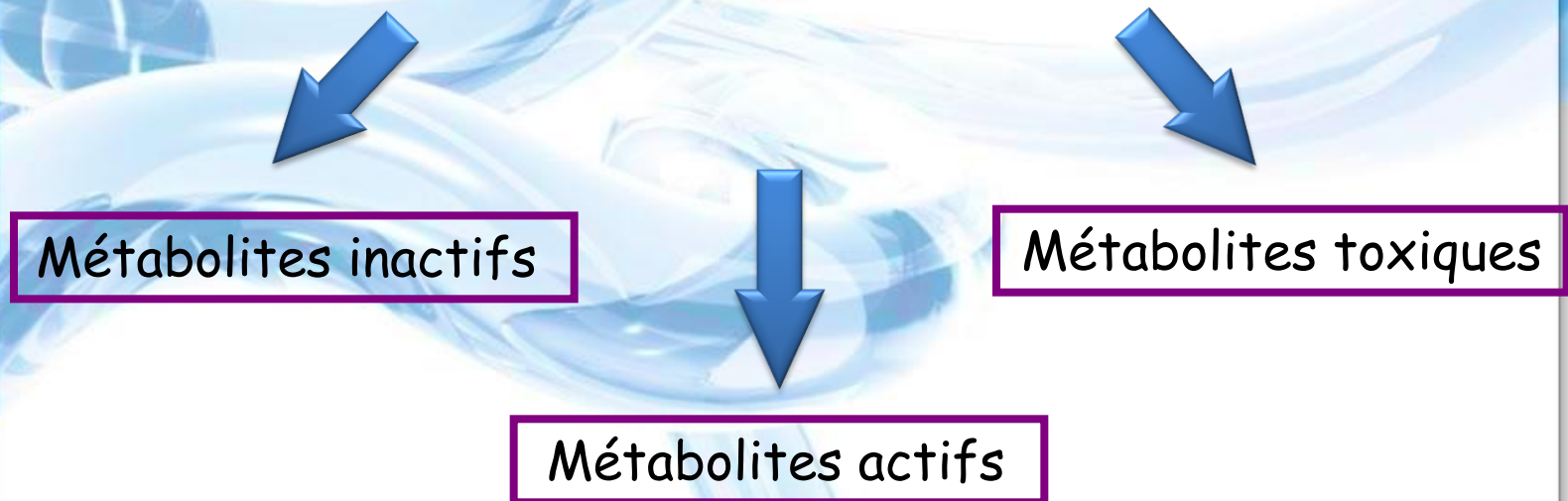
- Au cours des interactions médicamenteuses.
- Par certaines caractéristiques physiologiques de l'individu, liées à l'âge, au sexe ou à certains facteurs génétiques,
- En présence d'états pathologiques.

A/ INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES:

Induction enzymatique:

- Synthèse accrue de l'enzyme de dégradation

Conséquences cliniques



A/ INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES:

Induction enzymatique:

Nature du métabolite	conséquence
Inactif ++++++	Durée de l'effet thérapeutique raccourcie
actif	Effet thérapeutique accru
toxique	Effets indésirables graves

Exemples: : Phénobarbital ; Carbamazépine ; Rifampicine ; Millepertuis

A/ INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES:

Inhibition enzymatique:

C'est la diminution de l'activité des enzymes de métabolisation causée par des substances exogènes:

- Inhibition compétitive :
- Inhibition non compétitive :

Conséquences cliniques

- Augmentation de la concentration de produit actif et une augmentation la durée de l'effet thérapeutique
- Diminution de l'effet thérapeutique si l'inhibition conduit à une diminution de la formation de métabolites actifs.

Exemples: : Macrolides ; Cimétidine ; Jus de pamplemousse

B/ FACTEURS PHYSIOLOGIQUES:

Age:

Immaturité chez le nouveau né
Chute du métabolisme hépatique chez le sujet-âgé

Sexe:

Métabolisme inférieur chez la femme

Polymorphisme génétique:

- Pharmacogénétique (activité contrôlé génétiquement)
- Concerne les réactions de phase I et de phase II
- Exemple acétylation de l'isoniazide.

C/ETATS PATHOLOGIQUES:

Malnutrition

Insuffisance hépatique

The background features a dynamic, abstract composition of flowing, translucent blue liquid. The liquid forms thick, curved ribbons that swirl and overlap, creating a sense of movement and depth. The lighting is bright, highlighting the glossy, reflective surfaces of the liquid. The overall color palette is a range of light to deep blues, set against a clean white background.

L'ELIMINATION:

Élimination :

Ensemble des processus par lesquels le PA disparaît de l'organisme

Excrétion

Élimination directe du médicament (+++ rénale ou biliaire)

Métabolisme

Métabolites
(+ hydrosolubles)

I/ la Clairance:

Origine du mot de l'Anglais:

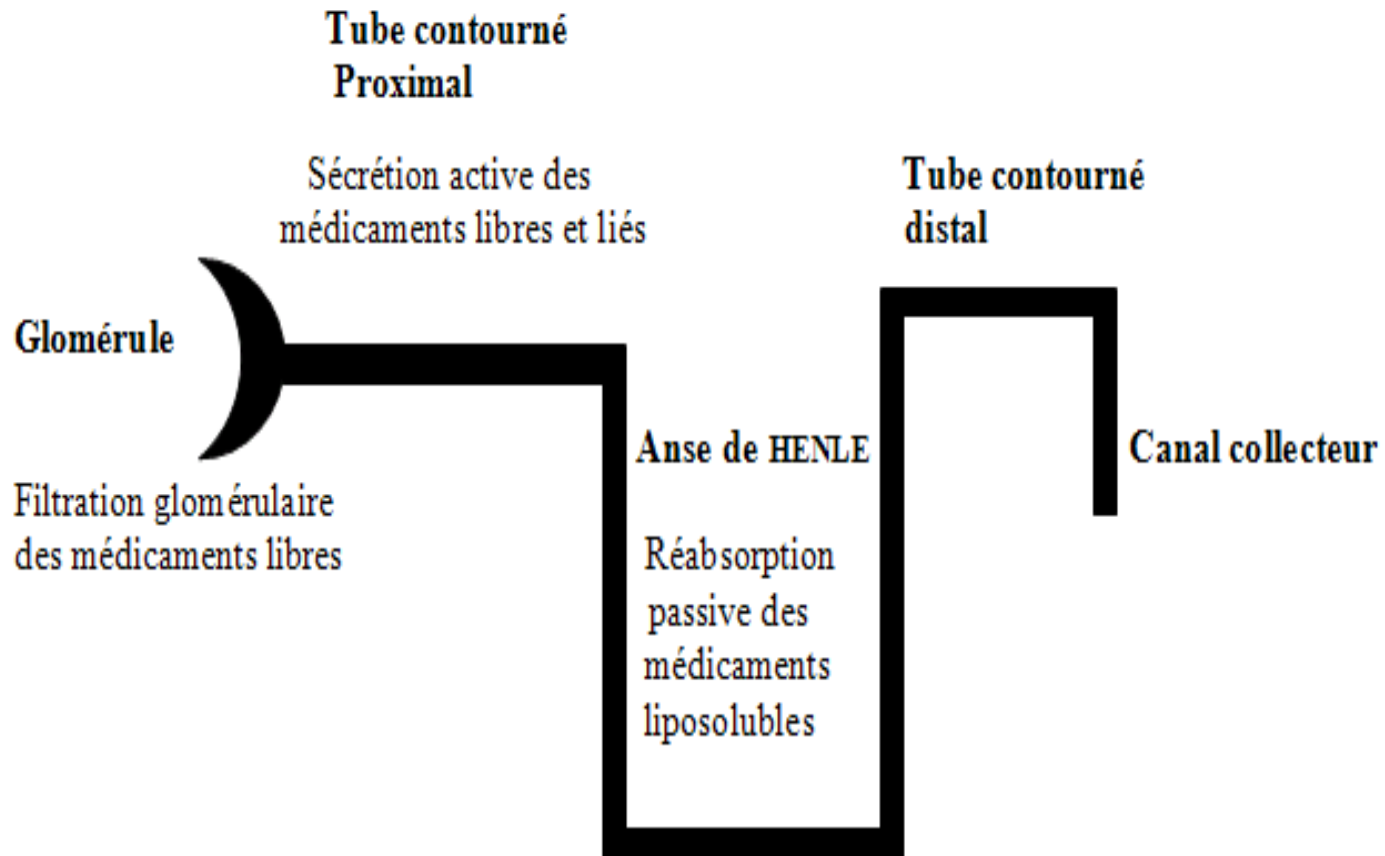
« To clear » = Nettoyer

Définition: volume du plasma totalement épuré du médicament par unité de temps.

Unité: unité de volume par unité de temps
(ml/min ou l/h...)

II/ Elimination rénale:

1. Rappels anatomo-physiologiques:



II/ Elimination rénale:

2. Mécanisme d'élimination rénale des médicaments:

La filtration
glomérulaire

La réabsorption
tubulaire

La sécrétion
tubulaire

$\text{Excrétion Rénale} = \text{Filtration} + \text{Sécrétion} - \text{Réabsorption}$

II/ Elimination rénale:

2. Mécanisme d'élimination rénale des médicaments:

a. Filtration glomérulaire:

➤ Phénomène de diffusion passive :

- Poids moléculaires (< 68000)
- Fixation aux protéines plasmatiques (forme libre)
- Débit de filtration glomérulaire (pression de part et d'autres de la paroi glomérulaire)



II/ Elimination rénale:

2. Mécanisme d'élimination rénale des médicaments:

b. Réabsorption tubulaire :

- Diffusion passive
- Substances liposolubles sous forme non ionisée

Gradient de concentration

Lipophilie de la molécule

pH urinaire et pKa de la molécule (% de fraction non ionisée)

II/ Élimination rénale:

2. Mécanisme d'élimination rénale des médicaments:

b. Réabsorption tubulaire :

- l'alcalinisation des urines favorise l'élimination des acides faibles
- L'acidification des urines favorise l'élimination des bases faibles

NB: La réabsorption peut être active (structure ressemble à celle des acides aminés)

II/ Élimination rénale:

2. Mécanisme d'élimination rénale des médicaments:

c. Sécrétion tubulaire:

Mécanisme de transport actif:

- Utilise des transporteurs
- Nécessite de l'énergie
- Saturable
- Compétitif (Exploité en thérapeutique, exp: association probénécide + pénicilline G)

II/ Élimination rénale:

2. Mécanisme d'élimination rénale des médicaments:

c. Sécrétion tubulaire:

On peut individualiser 2 mécanismes:

1- Pour les substances Acides faibles. Exp: Salicylés et Penicilline.

2- Pour les substances Bases faibles. Exp: Thiamine.

II/ Elimination rénale:

3. Facteurs modifiant l'élimination rénale:

- Age: nouveau né, sujet agé
- États pathologiques: insuffisance rénale (adaptation posologique), insuffisance cardiaques.
- Interactions médicamenteuses.

III/ Elimination hépatique:

1. La sécrétion biliaire :

✓ Conditions: PM > 300

Molécules polaires

✓ Mécanismes de sécrétion:

- Diffusion passive: $[medt]_{\text{plasma}} > [medt]_{\text{bile}}$

- Transport actif: $[mdt]_{\text{plasma}} < [mdt]_{\text{bile}}$

III/ Elimination hépatique:

2.Cycle entéro-hépatique:

❖ Définition:

Processus par lequel un médicament éliminé par voie biliaire peut être à nouveau résorbé à son arrivée dans l'intestin et rejoindre la circulation générale.

III/ Elimination hépatique:

2. Cycle entéro-hépatique:

❖ Etapes:

- Conjugaison
- Excrétion biliaire
- Déconjugaison par les glucuronidases bactériennes (au niveau intestinal)
- Réabsorption digestive
- Conjugaison

III/ Elimination hépatique:

2. Cycle entéro-hépatique:

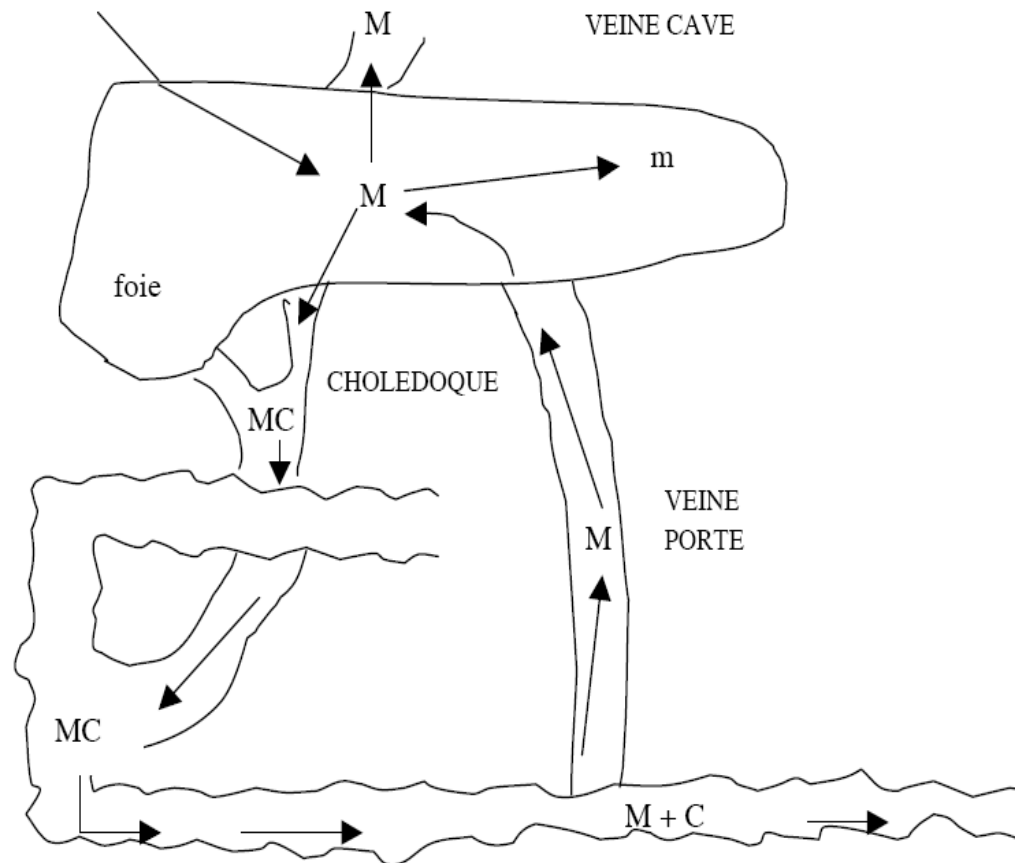


figure 1.5.-3 : cycle entéro-hépatique - M médicament, m métabolite, C conjugué, MC médicament conjugué.

III/ Élimination hépatique:

2. Cycle entéro-hépatique:

❖ Conséquences :

Prolongation de la durée d'activité des médicaments

Exp: Antidépresseurs tricycliques.

IV/ Elimination pulmonaire:

Voie principale d'élimination des **produits volatils** et **des gaz**

Exp: anesthésique gazeux « halothane »

cette voie est conditionnée par les propriétés physicochimiques du médicament.

V/ Elimination lactée:

- Concerne les molécules liposolubles
- Diffusion passive
- A surveiller durant l'allaitement

Exemples : anti vitamines K; les antiépileptiques

VI/ Elimination salivaire:

- +++ diffusion passive
- Dépend de: Liposolubilité, pKa et fraction libre du PA
- L'excrétion salivaire des médicaments n'est pas quantitativement importante mais elle peut présenter un intérêt en pharmacocinétique clinique (pour certains médicaments $[C]_{\text{libre salive}} / [C]_{\text{plasma}}$ est relativement constant).

VII/ Eliminations diverses:

Les sécrétions: Lacrymales, sudorale, nasales, bronchiques, génitales, de la peau et des phanères, constituent des voies accessoires de l'excrétion des médicaments.

Bibliographie:

- J.P. Labaune :
PHARMACOCINETIQUE PRINCIPES FONDAMENTAUX; Masson.
- P.P. Le blanc et al : **TRAITE DE BIOPHARMACIE ET DE PHARMACOCINETIQUE** ; éditions Vigot,

