Pharmacocinétique

Partie 1

Introduction

- Lorsqu'un patient est malade, la prise de médicaments est souvent la solution pour le guérir.
- La finalité de la pharmacologie est de **découvrir, développer, bien utiliser des médicaments** chez l'Homme avec l'objectif de traiter des **situations pathologiques**, en tenant compte des sources de **variabilité individuelle de la réponse**.
- L'objectif final est d'obtenir un **rapport bénéfice / risque favorable** au malade.

➔ administrer le médicament approprié, à la bonne dose (=posologie) pendant la bonne durée de traitement avec **un maximum d'effets thérapeutiques et pas ou un minimum d'effets indésirables**.

Etapes du devenir du médicament

- Les étapes du devenir du médicament = le « **parcours de santé** » d'un principe actif devant atteindre une cible puis, disparaître.

➔ Le franchissement de certaines barrières et la pénétration dans certains liquides.

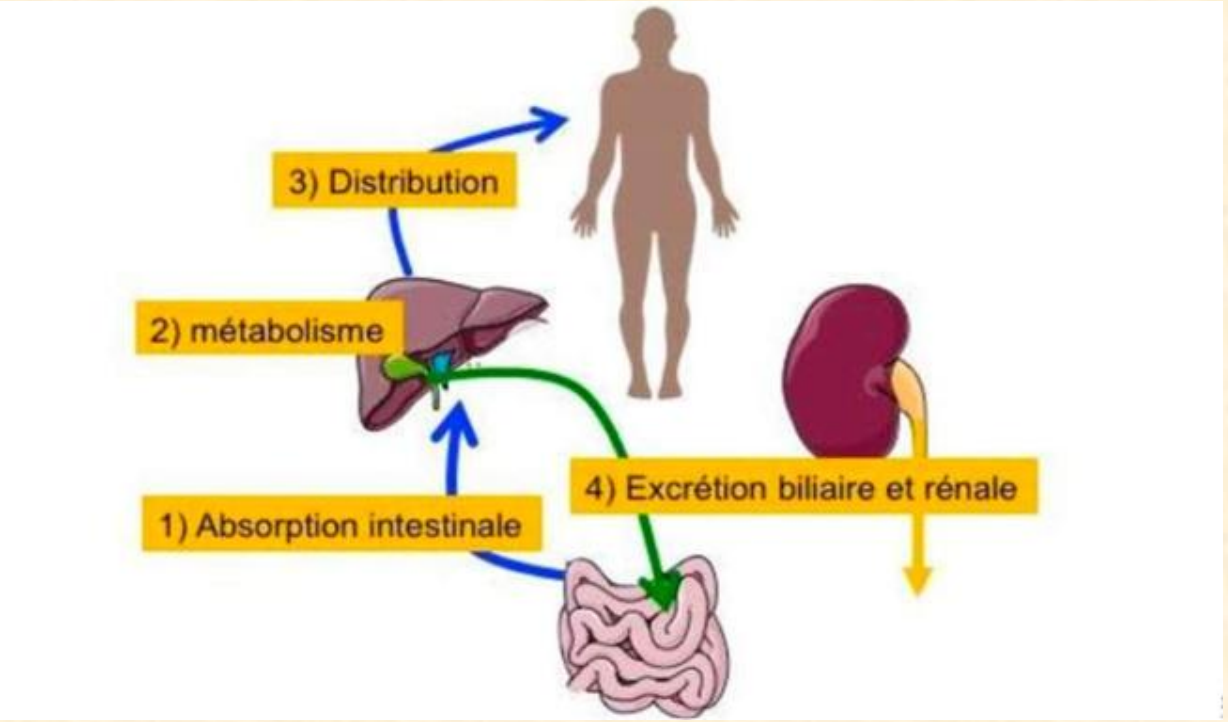


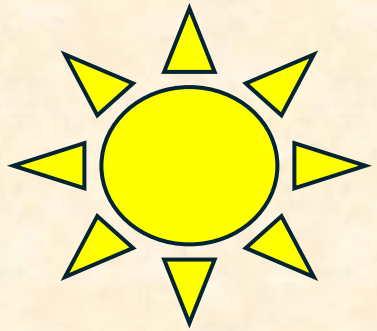


Les étapes ADME

Les 4 étapes de la pharmacocinétique :

- **Absorption** de la molécule
- **Distribution** dans l'organisme
- **Métabolisme** incluant les biotransformations
- **Excrétion/Elimination**





Pharmacocinétique :

C’est l’impact du corps sur le médicament +++

➔ **Devenir des médicaments dans l’organisme,**

- Détermination/quantification de la concentration sanguine du médicament au cours du temps chez un individu,
- Définition de la **relation dose-concentration,**
- Impact de **facteurs** comme l’âge ou les maladies sur les différentes phases du médicament.

Pharmacodynamie :
C’est l’effet du médicament sur le corps +++

➔**effets des médicaments sur leur cible**

- relation dose-concentration
- effet thérapeutique ou effet indésirable.

L’observance

Si le patient ne prend pas son médicament, difficile de vérifier l’impact du corps sur le médicament et des effets du médicament sur le corps

Absorption = **alimentation**

Distribution = modification de la **liaison aux protéines plasmatiques**

Métabolisme = **interactions médicamenteuses**

Élimination = **interactions médicamenteuses** et **pathologies**

Les étapes ADME

Les étapes ADME sont <u>concomitantes</u> entre elles

= elles peuvent avoir lieu simultanément ++

Les étapes **A, D et E** nécessitent le franchissement de barrières physiologiques (diffusion ou transport)

→ Passage de la molécule d'un site de l'organisme à un autre.

→ Transfert à travers les membranes biologiques (transferts transmembranaires)

QCM

A propos de la pharmacocinétique, indiquez-la ou les proposition(s) exacte(s) :

a) Les étapes du devenir du médicament peuvent être assimilées au « parcours de santé » d'un principe actif
b) La pharmacodynamie c'est l'impact du corps sur le médicament
c) L'alimentation a un impact sur l'étape de métabolisation
d) On a dans l'ordre Absorption, Distribution, Métabolisation et enfin Elimination
e) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM

A propos de la pharmacocinétique, indiquez-la ou les proposition(s) exacte(s) :

a) Les étapes du devenir du médicament peuvent être assimilées au « parcours de santé » d'un principe actif
b) La pharmacodynamie c'est l'impact du corps sur le médicament ➔ la pharmacocinétique
c) L'alimentation a un impact sur l'étape de métabolisation ➔ absorption
d) On a dans l'ordre Absorption, Distribution, Métabolisation et enfin Elimination ➔ étapes ADME concomitantes
e) Les propositions A, B, C et D sont fausses

Absorption

- Existe pour toutes les **voies d'administration extravasculaires.**
- Peut s'accompagner d'une **perte en médicament**, correspondant à une fraction non absorbée et qui n'atteindra pas la circulation générale : cela dépend du **mode d'administration** du médicament
- Peut être **limitante** (car peut être saturée)

L'administration d'un médicament par **voie IV** (= intraveineuse) est réservée aux situations particulières où :

- Un **effet rapide** est recherché
- Pour les médicaments qui ne peuvent **pas être administrés par voie extravasculaire** (par ex : orale) car peu ou mal absorbés, quand les **propriétés du médicament** ne permettent pas son utilisation par voie orale

Voies d'administration

Par voie générale ou systémique	Par voie locale ou in situ
Intra-veineuse (IV) et intra-artérielle	Inhalée (asthme)
Sous cutanée et intra-musculaire (IM)	Oculiare et intra oculaire
Nasale	Cutanée et transdermique
Sub linguale	Intra articulaire et intrathécale (sous
Orale = per os	l'arachnoïde)
Rectale	

Le choix du mode d'administration dépend de :

- ✓ **L'objectif thérapeutique** (rapidité d'action, limitation des effets systémiques)
- ✓ **Possibilités du malade**
- ✓ **Propriétés physico-chimiques et taille des molécules** (résistance à l'acidité gastrique/enzymes digestives, franchissement des barrières capillaires ou intestinales…)
- ✓ **Processus d'élimination de ces médicaments** (sites des biotransformations)

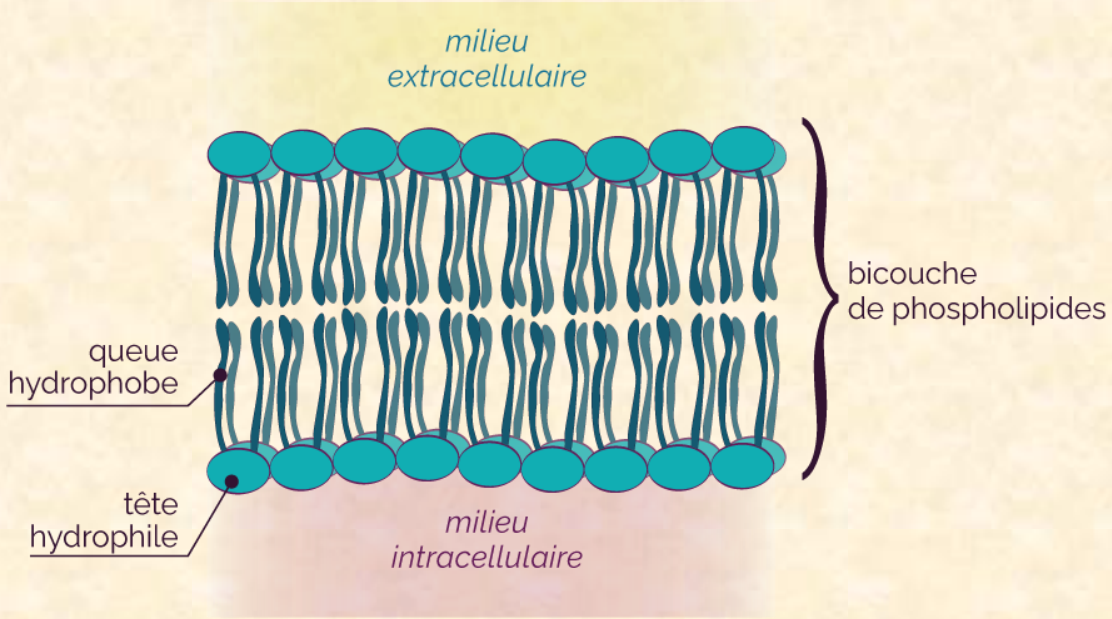
Transfert transmembranaire

Un médicament va devoir **traverser des membranes cellulaires** pour son ABSORPTION (sauf IV) et pour sa distribution dans l'organisme, afin d'atteindre sa cible moléculaire.

→ Franchir ces membranes facilement

→ Besoin de **transporteurs spécifiques** pour passer

Membrane biologique = **grande lipophilie** malgré des **couches hydrophiles** aux extrémités : favorise le passage des **molécules liposolubles**.

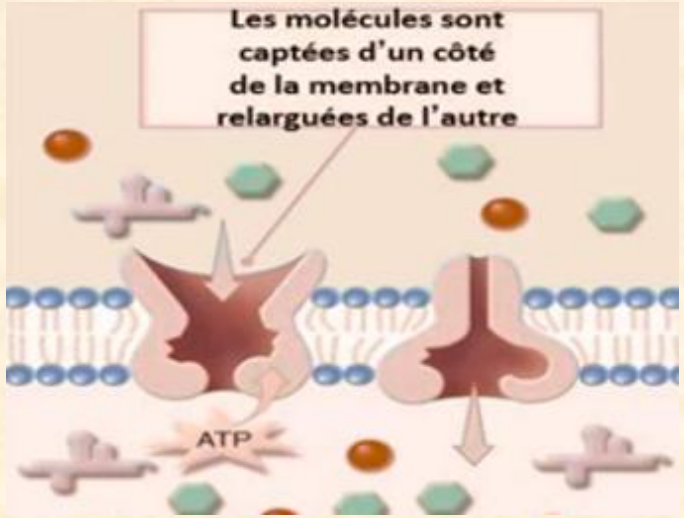


Franchissement des barrières biologiques

Un médicament n'est utilisable que s'il peut, **in vivo**, atteindre l'organe cible sur lequel il agit.

- Connaître les **barrières** qu'il sera amené à rencontrer dans l'organisme et de savoir s'il pourra les franchir.
- Connaître les potentiels **effets indésirables** ou les potentielles doses à administrer.
- Les membranes cellulaires éventuellement franchies grâce à différents **mécanismes** potentiellement utilisables par les médicaments.

Transport actif



Fait appel à un transporteur membranaire

Se fait indépendamment du gradient de concentration

- Spécifique
- Saturable
- Energie fournie par hydrolyse de l'ATP
- Compétition entre molécules : rend le passage parfois difficile, certaines molécules vont pouvoir inhiber ou induire ce type de transport
- Inhibable

Présent au niveau de très nombreux tissus

- Limitent l'entrée ou favorisent l'extrusion des molécules



Diffusion passive

La + fréquente / la + utilisée

Se fait selon un gradient de concentration

- Les molécules diffusent d'autant mieux qu'elles ne sont pas ionisées, ni liées aux protéines et de faible PM

Ce processus suit la **loi de Fick**

- Dépendant du PM
- Dans le sens du gradient de concentration
- Non spécifique
- Non saturable
- Sans dépense d'énergie (pas besoin d'ATP)
- Sans compétition entre molécules



Transport actif



Diffusion passive



Diffusion / Transport facilité

Facilité par des **transporteurs membranaires**.

Passage spontané de molécules ou d'ions à travers une membrane biologique en passant par des protéines de transport.

- Ne consomme pas d'énergie
- Ne relève donc pas du transport actif



Endocytose

- Prise de matière à la cellule de **l'environnement externe**
- Survient à la fois par la **phagocytose** et la **pynocytose** (ex : c'est le processus utilisé par l'hépatocyte pour capter la transferrine)

Exocytose

- Exportation de matériel hors du complexe de Golgi via des **vésicules de sécrétion** dans l'environnement externe.
- La vésicule contenant les déchets est fusionnée avec la **membrane plasmique** afin d'éliminer son contenu (*ex : libération des médiateurs lymphocytes, neutrophiles)*

QCM

A propos de la diffusion facilité, indiquez-la ou les proposition(s) exacte(s) :

a) Elle nécessite de l'énergie fournie par hydrolyse de l'ATP
b) Elle est facilitée par des transporteurs membranaires
c) On a un passage spontané de molécules ou d'ions à travers une membrane biologique
d) C'est le mode de diffusion le plus fréquent
e) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM

A propos de la diffusion facilité, indiquez-la ou les proposition(s) exacte(s) :

a) Elle nécessite de l'énergie fournie par hydrolyse de l'ATP → ne consomme pas d'énergie
b) Elle est facilitée par des transporteurs membranaires
c) On a un passage spontané de molécules ou d'ions à travers une membrane biologique
d) C'est le mode de diffusion le plus fréquent → diffusion passive
e) Les propositions A, B, C et D sont fausses

Le pH influence la diffusion non ionique des substances qui peuvent exister sous forme non ionisée (diffusible) ou ionisée (non diffusible), c'est-à-dire les acides et les bases faibles. L'équilibre entre les deux formes est régi par la loi d'HENDERSON-HASSELBACH :

$$AH \longleftrightarrow A^- + H^+ \qquad pH = pK + \log \frac{(sel)}{(acide)}$$

$$BOH \longleftrightarrow B^+ + OH^- \qquad pH = pK + \log \frac{(base)}{(sel)}$$

En cas de différence de pH entre les deux côtés de la barrière lipidique, le passage du médicament est favorisé dans le sens du milieu acide vers le milieu alcalin pour un acide faible et en sens inverse pour une base faible (figure 1.1.-3).

Les pH dans l'organisme	
Plasma	7,35
Urines	5 à 8
Lait	6,5 à 7,3
Bouche	6,2 à 7,2
Estomac	1 à 3
Duodénum	4,8 à 8,2
Grêle	7,5 à 8
Côlon	7 à 7,5

Pour les acides : $pH = pK_a + \log \frac{[\text{Forme ionisée}]}{[\text{Forme non ionisée}]}$

Pour les bases : $pH = pK_a + \log \frac{[\text{Forme non ionisée}]}{[\text{Forme ionisée}]}$

Lorsque les deux formes sont en équilibre, [Forme non ionisée] = [Forme ionisée]

$pH = pK_a$ (car log 1 = 0)

A un pK_a bas correspond soit un acide fort, soit une base faible

Pourquoi calculer le pH ?

FORME NON IONISEE = moléculaire = lipophile ➔ **diffusible**

FORME IONISÉE = hydrophile à peu ou pas diffusible. Si la molécule est sous forme ionisée, elle sera plus hydrophile et donc **non diffusible**

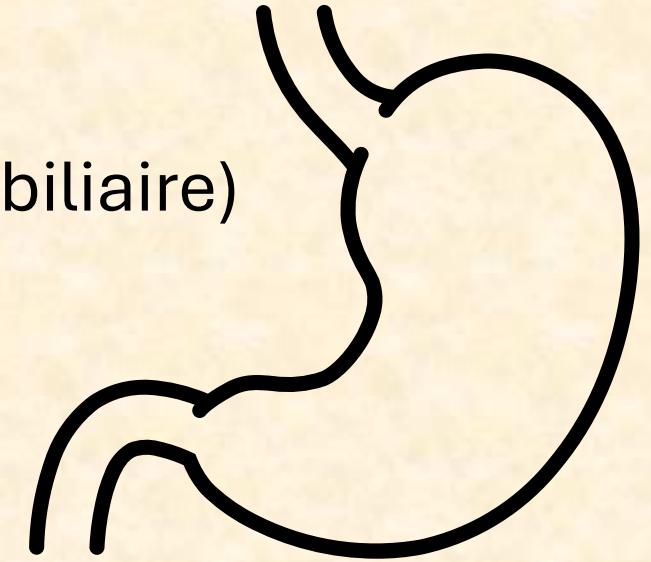
- Un médicament **acide faible** (ex : aspirine) en **milieu acide** (ex : estomac) sera **non ionisé**, donc **diffusible**, et en **milieu basique** sera **ionisé** donc **non diffusible**
- Un médicament **base faible** (ex : strychnine) en **milieu acide** sera **ionisé** donc **non diffusible**, et en **milieu basique** (ex : intestin) sera **non ionisé** donc **diffusible**

Administration orale = per os

Avant d'arriver dans la circulation sanguine, le médicament :

- Peut être **dégradé dans la lumière du tube digestif** (si sensible à l'acidité, niveau estomac)
- Doit franchir la **barrière entérocytaire**
- Doit traverser le **foie** (hépatocytes et sécrétion biliaire)





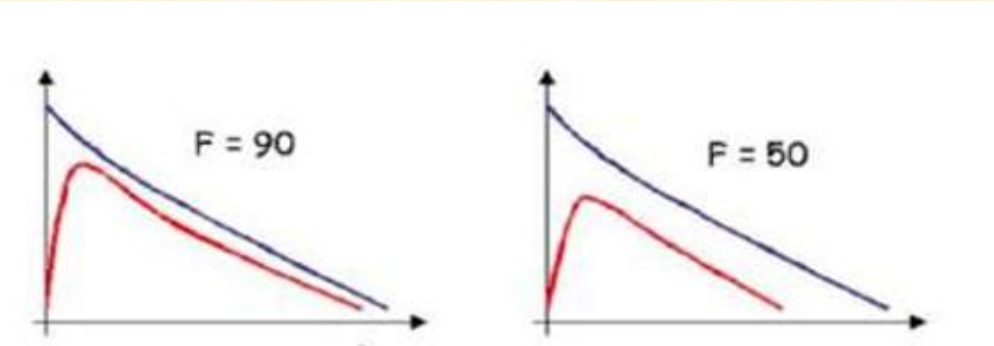
Biodisponibilité

= Fraction de la dose administrée du médicament qui va être absorbée et atteindre la circulation sanguine générale pour une voie d'administration donnée et la vitesse à laquelle elle l'atteint ++

0% médicament non absorbé

100% médicament totalement absorbé

Biodisponibilité calculs



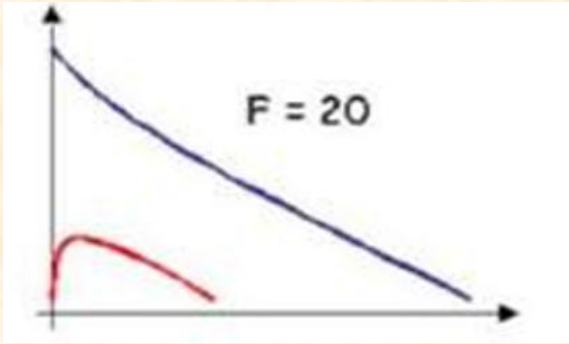
$$\text{Biodisponibilité} = \frac{\text{AUC per os}}{\text{AUC IV}}$$

Biodisponibilité absolue

Permet de comparer deux formes galéniques **non intraveineuses**

$$F = \frac{\text{AUC test}}{\text{AUC référence}}$$

$$F = \frac{\text{AUC po x D iv}}{\text{AUC iv x D po}}$$



Biodisponibilité relative

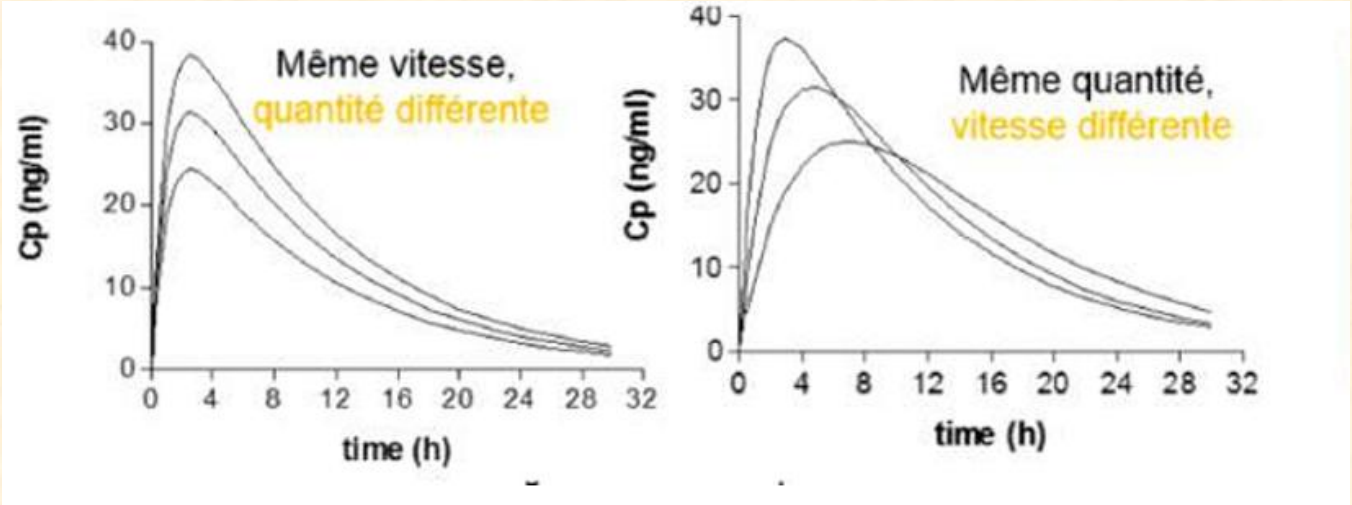
Permet de comparer 2 formes galéniques **non intraveineuses entre elles**. On peut ainsi déterminer la fraction absorbée relative (FR)

$$FR = \frac{\text{D référence x AUC étudiée}}{\text{D étudiée x AUC référence}}$$

Biodisponibilité / Bioéquivalence

= Quantité du principe actif (PA) qui est absorbée à partir de la forme pharmaceutique, et la vitesse avec laquelle le principe actif est absorbé dans la circulation générale

2 formes pharmaceutiques ont une biodisponibilité équivalente (=bioéquivalence) ➔ **AUC, Tmax** (temps où la concentration est maximale) et **Cmax** de leurs PA sont très similaires.



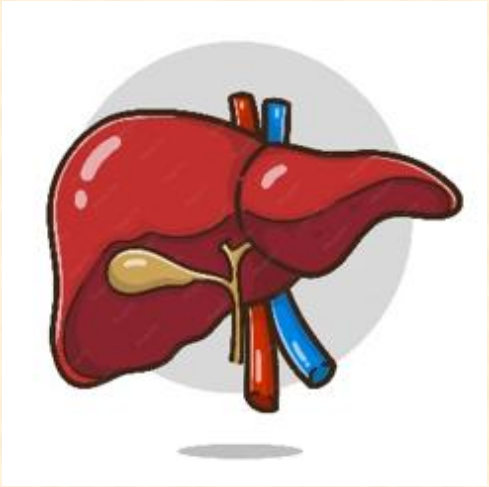
Contre-indications de la voie orale



D'ordre pathologique	D'ordre pharmacologique
➢ Certaines pathos intestinales (iléus, ischémie intestinale) ➢ Résidus gastriques ➢ Nausées et vomissements ➢ Syndrome de malabsorption ➢ Nutrition entérale (réduction de la résorption jusqu'à 80%)	➢ Interaction avec certains médicaments : pansement gastrique, modificateurs du pH gastrique… Sur ou sous exposition au médicament ➢ Cations bi ou trivalents (sucralfate) magnésium ou calcium, interfèrent avec quinolones, tétracyclines…

Effet de premier passage hépatique

= Perte de médicament avant son arrivée dans la circulation générale, dès son premier contact avec l'organe responsable de la biotransformation (foie) ou des processus de sécrétion (entérocytes, bile)



Caractéristiques :

➔ **Système enzymatique**

➔ **Variable**

➔ **Déterminé génétiquement**

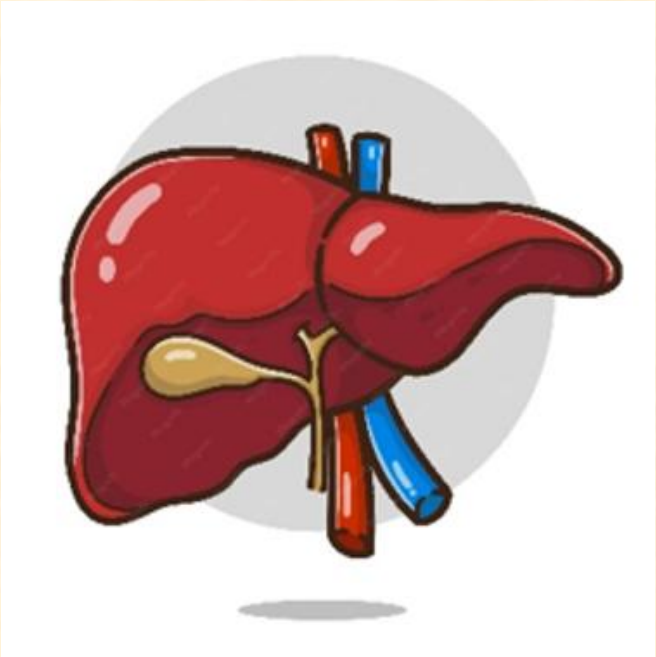
➔ **Sensibles aux facteurs environnementaux**

Le foie

Capable de transformer les :

- **Prodrogues** (= substance pharmacologique qui est administrée sous une forme inactive) en médicaments actifs (ex : codéine qui sera métabolisée en morphine beaucoup plus puissante, azathioprine…)

- Médicaments actifs en **métabolites** (inactifs, toxiques…)



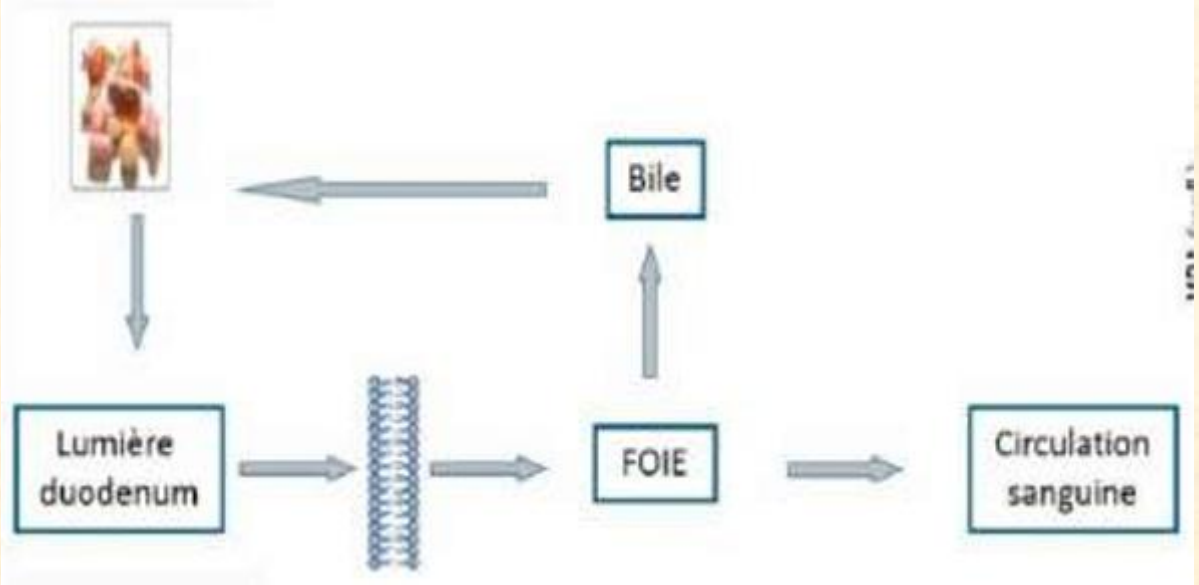
Le foie

Capable de capter et métaboliser le principe actif avant qu'il arrive dans la circulation générale, via un **système enzymatique** déterminé **génétiquement** et par des **facteurs environnementaux** (variables d'un individu à l'autre)





Cycle entéro-hépatique



= Boucle de réabsorption du médicament après captation hépatique et sécrétion par la bile

Une fois que le médicament sera dans la circulation sanguine, à chaque fois qu'il va passer au niveau du foie, le médicament sera capté, passera dans la bile, passera de la forme glycurono-conjuguée à la forme libre au niveau de la lumière du duodénum et sera réabsorbé dans la circulation sanguine, repassera par le foie et ainsi de suite.

Voie parentérale

= voie **différente du tube digestif**

- Obligatoire pour les médicaments non absorbés et/ou inactivés dans le tube digestif
- Situations ou l'administration orale n'est pas possible ou pas fiable



Voie parentérale

☑ Avantages

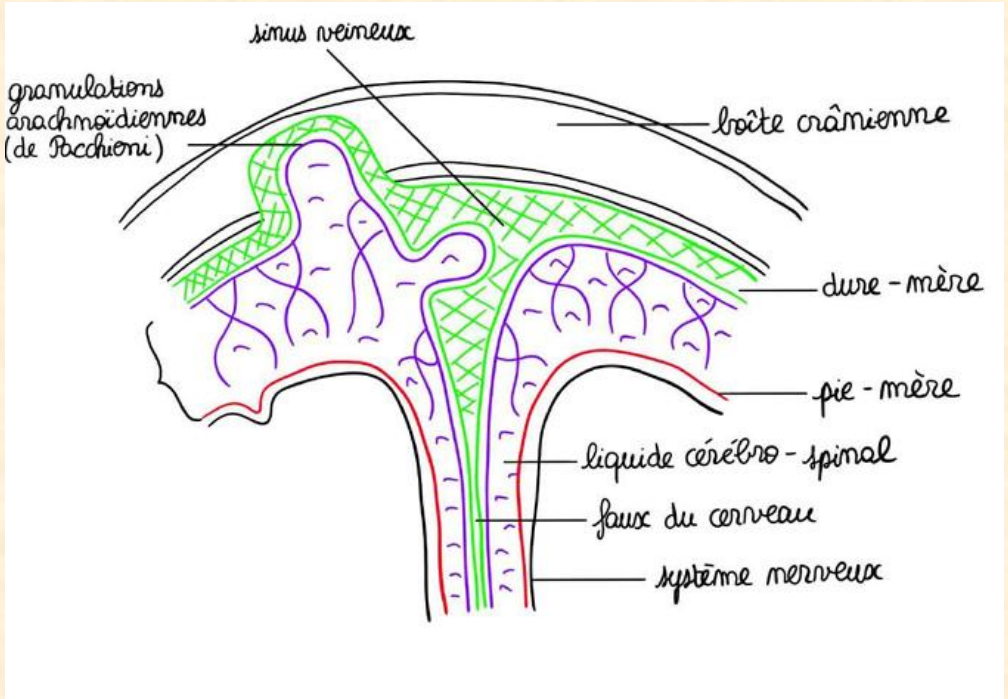
- **Posologie précise**
- **Effets très rapides** : dans le cas de la voie IV ils sont immédiats
- Evite l'**EPPH**

☒ Inconvénients

- **Parfois douloureuses** : sécrétion d'éosinophiles puis d'histamine menant à une réaction allergique au niveau de l'administration
- Nécessitent du **personnel qualifié**
- Le malade ne peut que **rarement pratiquer lui-même** les injections

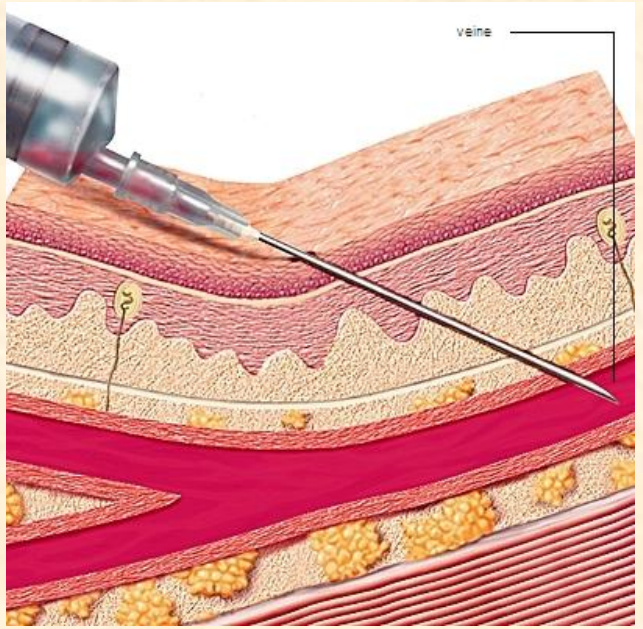
Les voies parentérales disponibles en injectable

- Intraveineuse
- Intramusculaire ou sous cutanée
- Intra-artérielle
- Sous arachnoïdienne
- Intrapéritonéale
- Péridurale



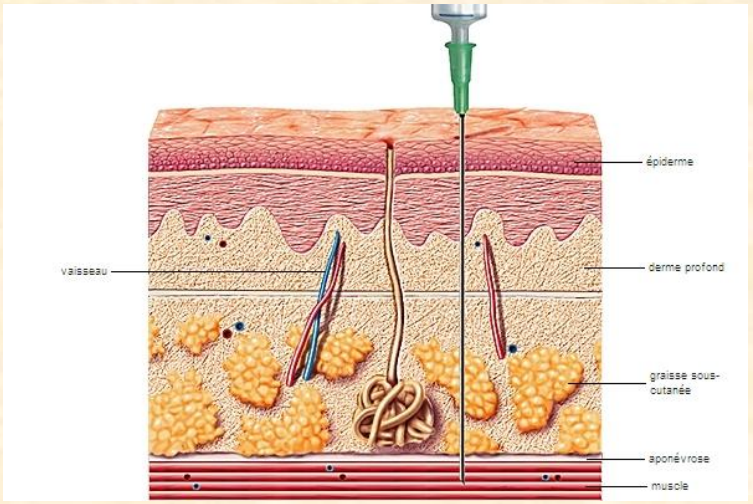
Voie intra veineuse

- Directement dans le compartiment central
- Dose administrée connue
- **Situation d'urgence**

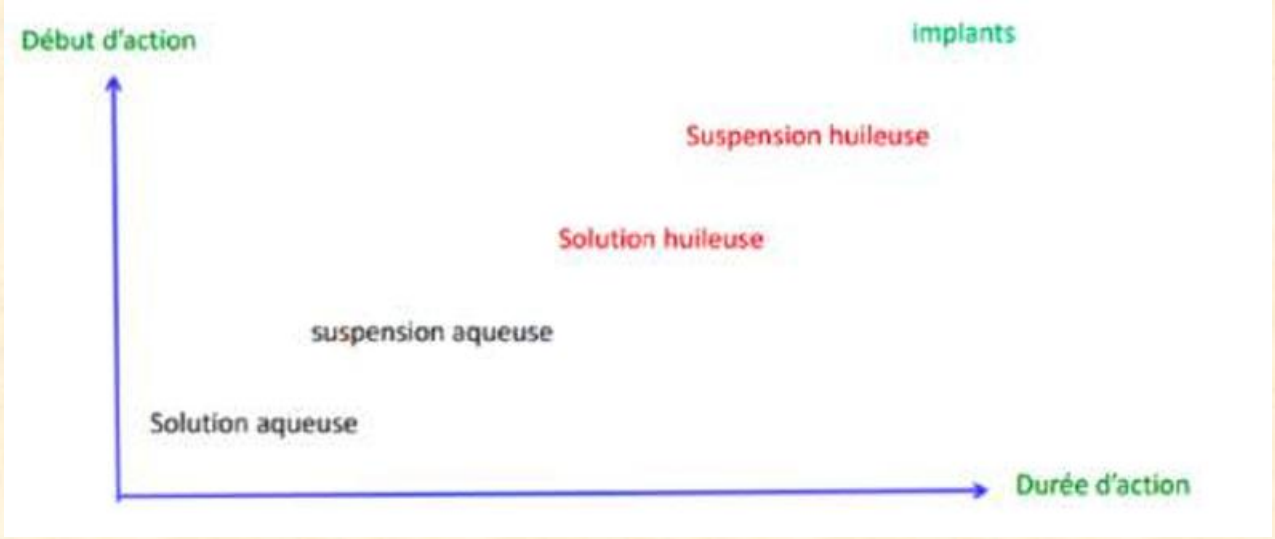


Voie intramusculaire ou Sous-cutanée

- Injection d'un **petit volume** de solution concentrée : si on injecte 10ml en sous-cutané, ça fera une grosse poche de solution qui fera extrêmement mal
- La **vitesse d'absorption** dépend de la **solubilité** et du **débit sanguin** dans le tissu concerné (muscle > tissus sous cutanés)
- Ex : auto-injections : héparine, insuline



La durée d'action de la voie parentérale dépend de la forme galénique



Une **solution aqueuse** sera beaucoup + vite absorbée et donc aura une durée d'action beaucoup + faible car une fois absorbée elle va aller agir assez rapidement mais sera aussi éliminée rapidement.

Voie cutanée (crème)



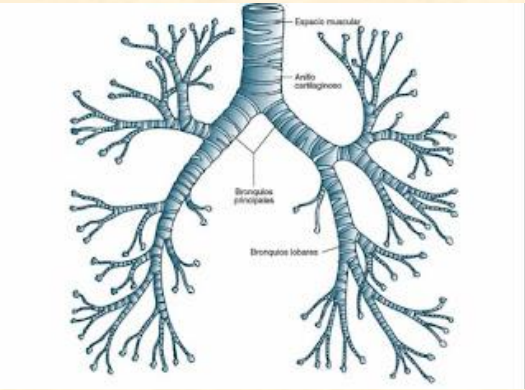
Administration :

➔ **Topique** : traitements dermatologiques

➔ **Systémique** : quelques substances à haut coefficient de pénétration (petit poids moléculaire, liposolubles)

Absorption très **dépendante de l'état normal ou pathologique de la peau** : la peau lésée ou malade peut augmenter fortement la résorption de certains PA et favoriser l'apparition d'effets indésirables.

Administration par inhalation



Voie bronchique

➔ **Aérosols** ou **microparticules** qui se déposent sur les muqueuses bronchiques

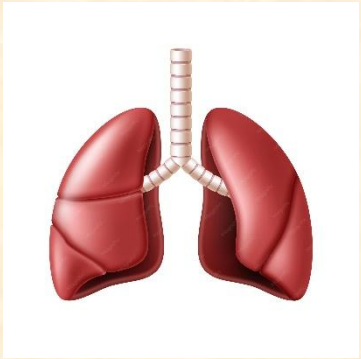
➔ **Topique** pour bronchodilatateurs (asthme) et broncho / vasoconstricteurs

➔ **Systémique** : nicotine



Voie nasale

➔ Essentiellement **locale** mais aussi **générale** (insuline) (finesse de la muqueuse)



Voie pulmonaire (alvéolaire)

➔ Utilisation “**locale**” possible (antibiotiques et mucoviscidose)

➔ Très grande surface et perfusion sanguine très importante => **absorption potentiellement très rapide** des gaz ou substances volatiles (utilisation clinique : surtout gaz anesthésiques, mais aussi important pour toxiques gazeux)

QCM

A propos des voies parentérales, indiquez-la ou les proposition(s) exacte(s) :

a) Ce type de voie est obligatoire pour les médicaments absorbés et/ou activés dans le tube digestif
b) Leur utilisation nécessite du personnel qualifié
c) La voie sous-arachnoïdienne est un exemple de voie parentérale
d) La voie intra veineuse est réservée aux situations d'urgence
e) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM

A propos des voies parentérales, indiquez-la ou les proposition(s) exacte(s) :

a) Ce type de voie est obligatoire pour les médicaments **NON** absorbés et/ou **IN**activés dans le tube digestif
b) Leur utilisation nécessite du personnel qualifié
c) La voie sous-arachnoïdienne est un exemple de voie parentérale
d) La voie intra veineuse est réservée aux situations d'urgence
e) Les propositions A, B, C et D sont fausses

Administration par voie des muqueuses / transmuqueuses

- Sublinguale / perlinguale
- Rectale
- Vaginale / utérine
- Transdermique / percutanée
- Nasale
- Oculaire / conjonctivale
- Auriculaire



Voie sublinguale / perlinguale

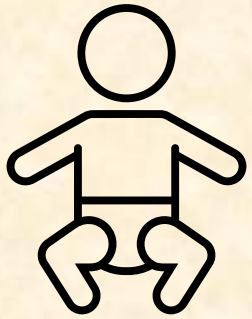
- À la différence du per os (= voie orale) **évite l'EPPH**



Voie rectale

- **Irritation possible** de la muqueuse
- Evite **l'EPPH**
- Permet de **shunter partiellement (environ 30%) le tube digestif** et les effets des sucs gastriques, passage rapide mais erratique dans le système porte par les veines hémorroïdaires inférieures
- Utile pour les médicaments **sensibles aux sucs digestifs**
- Emploi fréquent en **pédiatrie** (convulsions, fièvre élevée)



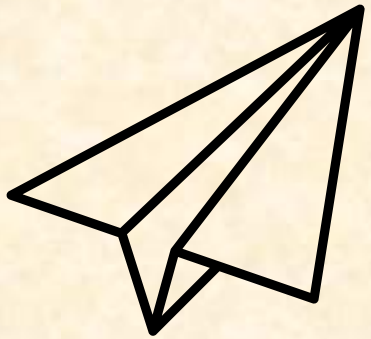


On a fini avec l’étape d’absorption !

Distribution

C’est la répartition du médicament dans l’ensemble des tissus et organes à partir du **compartiment vasculaire** (=compartiment central).

- C’est donc un phénomène à deux niveaux :
- **Distribution sanguine** ou plasmatique (vasculaire)
- **Diffusion dans les tissus** (tissulaire)



Volume apparent de distribution VD/F

- Décrit la **vitesse** et l'**importance** de la distribution tissulaire d'un médicament
- Est déterminé essentiellement par la **dissolution dans les graisses** (= liposolubilité) et la **liaison aux protéines plasmatiques**

✓ Permet de comprendre les différences dans la **rapidité d'action**

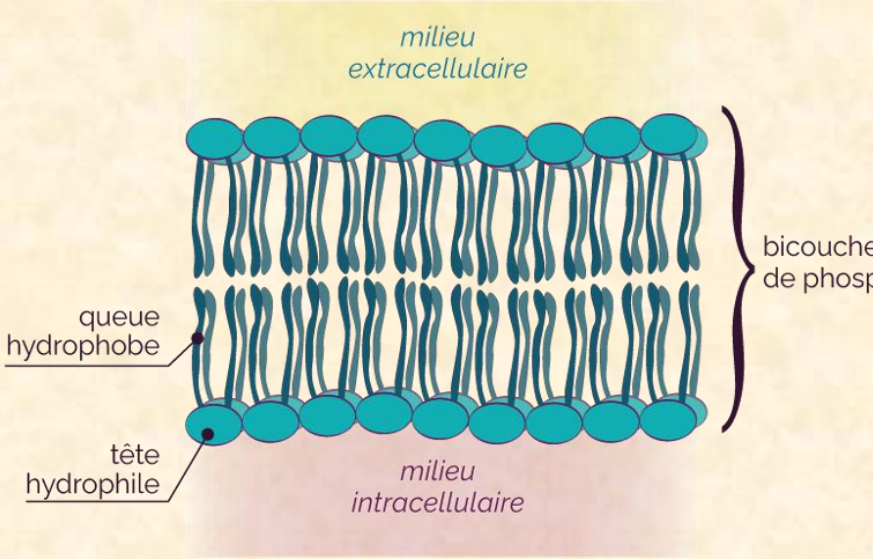
✓ Explique la **rémanence** (et la toxicité) de certains médicaments

✓ Oriente le **choix d'une molécule** en fonction de sa distribution et de la localisation de sa cible pharmacologique (récepteurs)

✓ Influence la **demi-vie d'élimination** d'un médicament

Distribution impactée par

- Les caractéristiques d'un médicament à passer les **barrières transmembranaires** : soit par diffusion simple si suffisamment lipophile, soit par transport facilité ou actif
- **Perfusion tissulaire** : si un tissu est peu vascularisé, peu de chances que la molécule diffuse dans ce tissu
- **Fixation réversible** du PA aux macromolécules sanguines et tissulaires



Volume apparent de distribution

- Peut être considérablement **plus grand que les volumes physiques** à cause de la distribution de la substance **en dehors du compartiment central** (dans les tissus). Certaines molécules ont des VD de plusieurs centaines voire plusieurs milliers de litres

Ex : le VD de la chloroquine est de 20 000 L alors que le corps humain n'a un volume extra vasculaire que d'environ 70L

Le VD, quand il est grand n'est en fait que théorique

Lorsque deux individus prennent une quantité Q d'un médicament, on observe des concentrations dans le compartiment central qui peuvent différer entre ces deux individus.

Cela peut s'expliquer en partie par le volume de distribution.



VD calculs

Graphiquement

VD = Dose / C0

C0 : concentration à l'origine

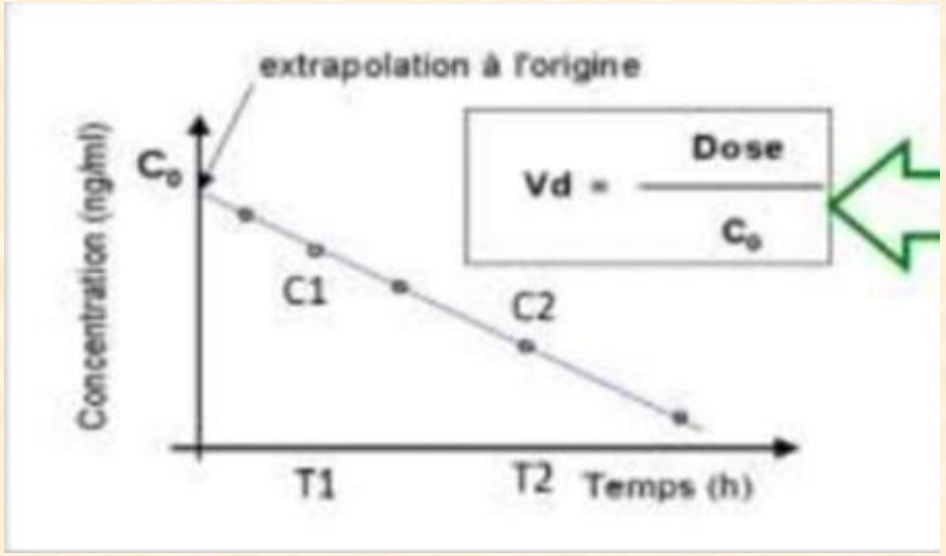
IV : on considère que la C0 est équivalent à la concentration maximale

Par résolution d'équation

VD = CL / Ke

Ke = pente d'élimination = (C1 - C2) / (T2 - T1)

CL = clairance



Distribution sanguine

Dans la circulation sanguine, le médicament peut exister sous 2 formes :

➔ **Liée** aux éléments figurés du sang ou aux protéines plasmatiques

➔ **Non liée** = libre, correspondant à la forme hydrosoluble du médicament

La liaison aux protéines plasmatiques ne concerne **pas tous les médicaments**

Lorsqu'elle existe, elle est (sauf exceptions) **réversible** (c'est-à-dire que le passage de la forme liée à la forme libre et inversement, est réversible)

➔ Équilibre dynamique régit par la **loi d'action de masse** :

[Médicament libre] + [Protéine] ↔ [Médicament-Protéine]

Liaison des médicaments aux protéines plasmatiques

$$K = \frac{[\text{Fraction liée}]}{[\text{Fraction libre}]\,[\text{Protéine libre}]} = \frac{ka}{kd}$$

$$f = \frac{[\text{médicament fixé}]}{[\text{médicament total}]}$$

ka : constante d'association et kd : constante de dissociation

➔ + K est important + la liaison à la protéine sera dite **stable** et donc **difficile à casser**. (puisque + K est grand, + ka est grande qui est la constante d'association donc + la liaison est stable)

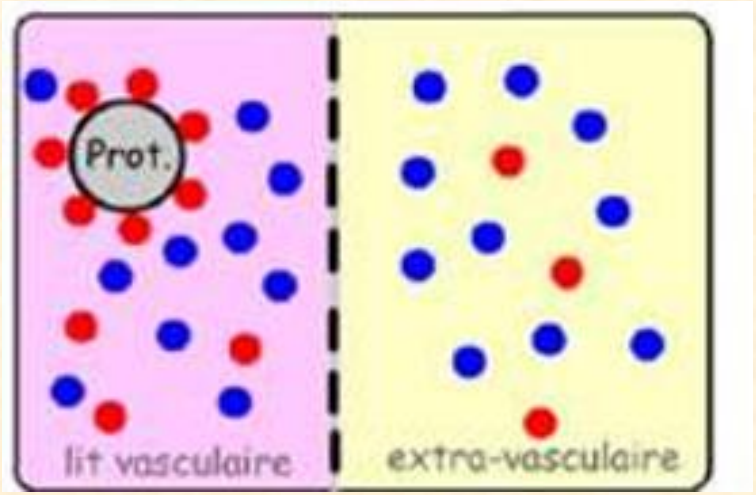
➔ On pourra déterminer assez facilement le pourcentage de forme libre d'un médicament avec **fu = fraction libre = 1-f** et grâce à fu on pourra déterminer la fraction de médicament potentiellement actif.

Liaison aux protéines transmembranaires

À **l'état libre**, c'est-à-dire non fixés aux protéines plasmatiques :

➔ Les médicaments **liposolubles**, s'il existe un gradient de concentration favorable, traversent les **membranes biologiques**.

Alors que les médicaments **liés aux protéines plasmatiques** comme l'albumine (ou aux protéines tissulaires) **ne les traversent pas**.



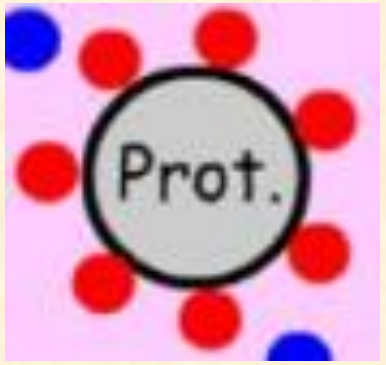
La liaison aux protéines est

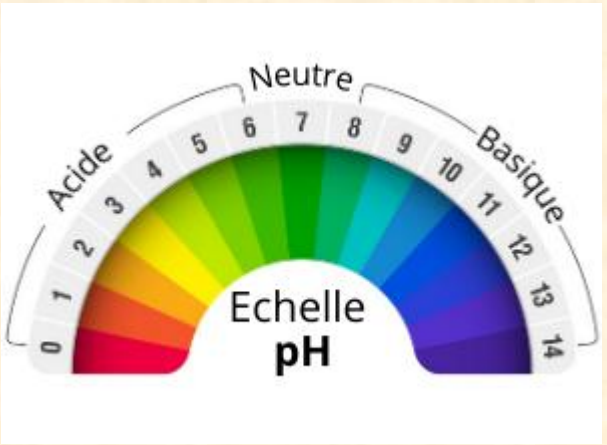
- **Rapide** (quelques secondes)
- **Réversible** (très grande majorité des médicaments)
- Plus ou moins **spécifique** (certaines molécules vont préférentiellement se fixer sur l'albumine d'autres sur l'α-1 glycoprotéine acide par exemple)
- Parfois **saturable** (au bout d'un certain moment on aura atteint le stock de fixation aux protéines et donc on va avoir une concentration libre qui sera stable)
- Soumise à la **compétition**

Liaison aux protéines plasmatiques

➔ Dépendent du **pH sanguin** : attention aux modifications de fraction libre en cas **d'acidose ou d'alcalose** -> déséquilibre de la forme libre vers la forme liée ou inversement

➔ Taux de liaison aux protéines plasmatiques très variables : **la fraction libre peut varier entre 0.1 % et 100 %**





Intérêts en pratique

➔ Variations physiologiques ou pathologiques des protéines plasmatiques

➔ Risque d'interactions médicamenteuses :

- Impact modéré si c'est le seul processus concerné
- Pertinence clinique si le processus d 'élimination est altéré également (par le médicament interférent lui-même ou altération physiopathologique)
- Si 2 médicaments avec fort % LP (= pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques) et forte affinité sur le même site de fixation : l'une va se fixer préférentiellement sur les protéines plasmatiques car elle aura une affinité plus importante et va donc laisser l'autre sous forme libre qui aura un effet pharmacologique beaucoup plus important que celui voulu de base.



Distribution tissulaire

Le médicament doit atteindre son **site d'action** pour produire **l'effet pharmacologique.** Il atteindra **tous les tissus dans lequel il est capable de diffuser** (stockage ou effets latéraux voire toxicité)

La forme libre peut diffuser dans les tissus selon :

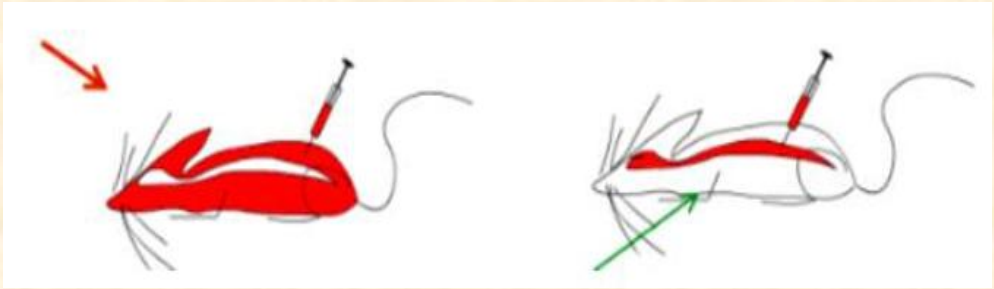
- **affinité respective tissus - protéines plasmatiques**
- **affinité particulière** : accumulation tissulaire
- **Caractéristiques du PA** poids moléculaire, ionisation, coefficient de partage (si la molécule est hydrophile ou lipophile)
- **Irrigation** des organes (plus ou moins de vaisseaux sanguins)
- **Structure de la barrière tissulaire** (présence ou non)

Tissus mieux protégés que d'autres



Protection efficace des organes et tissus :

- Le **SNC** (barrière hémato encéphalique ; le site d'action est derrière cette barrière)
- Le SNC est un site protégé de l'organisme, la pénétration de nombreux médicaments est réduite voire impossible
- La pénétration et la sorte d'une drogue dans le système nerveux central est liée à sa lipophilie et à son affinité pour certains transporteurs
- **Testicules**
- **Administration in situ** parfois nécessaire



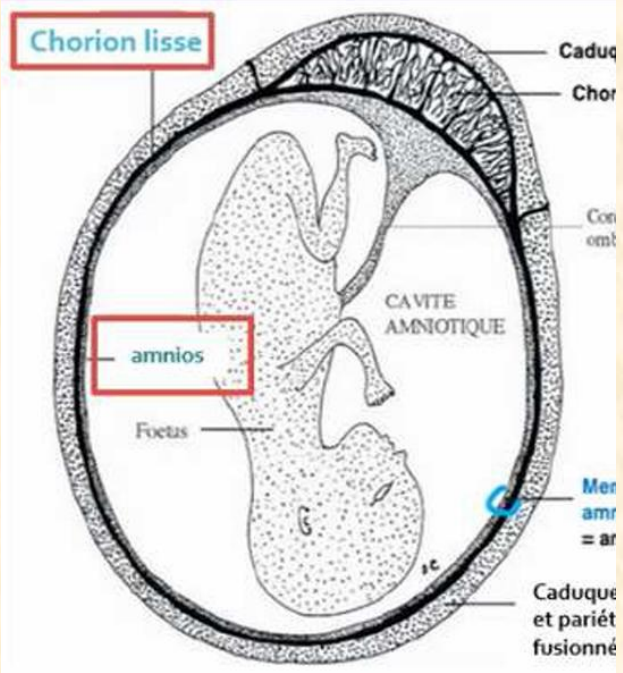
Tissus mieux protégés que d'autres

Protection RELATIVE :

Le **placenta** :

- filtre/évite le passage in utero de certaines molécules et donc leurs impacts sur le fœtus

- relatif car filtre uniquement certaines molécules alors que d'autres vont pouvoir passer librement in utero



FINI !