



UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP  
FACULTE DE MEDECINE  
PHARMACIE ET ODONTOLOGIE

Pharmacologie L3S5 MEDECINE

## TRANSFERT DES MEDICAMENTS A TRAVERS LES MEMBRANES BIOLOGIQUES

Dr Madiène SENE  
Laboratoire de Pharmacologie et Pharmacodynamie  
FMPO – UCAD – DAKAR

Octobre, 2018

## OBJECTIFS

1. Citer les différentes modalités de passage transmembranaires des médicaments à travers les membranes biologiques
2. Analyser les facteurs pouvant influencer les modes de transfert des médicaments à travers les membranes biologiques
3. Discuter rôle des principaux transporteurs membranaires

2

## PLAN

### Introduction

- I. Diffusion passive
  - II. Diffusion facilitée
  - III. Transport actif
  - IV. Filtration
  - V. Autres modes de transfert
  - VI. Types de transporteurs
- Conclusion

3

## INTRODUCTION

- Devenir médicament → effets biologiques peut être divisé en phases :
  - Phase PK
    - Voie administration ;
    - Forme administration ;
    - Dont choix permet modulation intensité et cinétique absorption (conditions de passage dans le sang).
    - Distribution, biotransformations, élimination ;
      - Accès médicaments aux sites d'action.
  - Phase PD
    - Qualité interaction entre médicament et zone d'action ;
      - effet pharmacologique ou biologique
    - Mdcts → Traverser nombreuses membranes

4

## INTRODUCTION

- Organisme
  - **Compartiments aqueux**
  - **Membranes cellulaires lipidiques**
- Passage médicament selon **caractéristiques physico-chimiques** (liposolubilité, pKa ...)
- Médicament
  - **Hydrosoluble**
  - **Liposoluble**

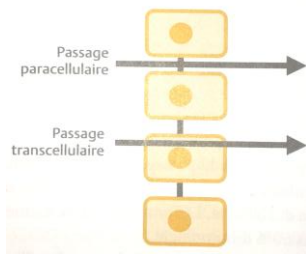
5

## INTRODUCTION

- Membranes cellulaires : Souvent de nature lipoprotéique ;
  - **Bicouche de phospholipides**
    - glycérophospholipides,
    - Sphingolipides
    - cholestérol
  - **Protéines**
    - Transporteurs
    - Récepteurs
    - Etc.
- Passage des médicaments au travers de la membrane : plusieurs mécanismes

6

Mode de passage des médicaments à travers les membranes cellulaires



## INTRODUCTION

- **Paracellulaire**
  - Rarement pour les médicaments ;
  - Dérivés des saccharides de longue chaîne.
- **Transcellulaire**
  - **Diffusion passive ;**
  - **Diffusion facilitée ;**
  - **Transport actif ;**
  - **Filtration (canal aqueux).**

8

## PLAN

### Introduction

#### I. Diffusion passive

9

## I. DIFFUSION PASSIVE

- Plus fréquemment en cause pour les médicaments
- Molécules PM < 600 Da
  - Liposolubles (Kp huile/eau)
  - Non ionisées
  - Libres

#### • Loi de Fick :

$$V = Cp \times S(C_1 - C_2)$$

Cp : cte perméabilité

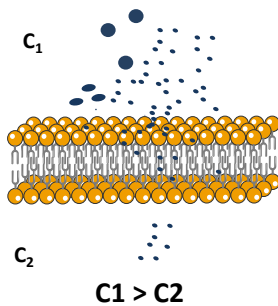
$$Cp = D.Kp/e$$

D : coef. diffusion molécule ; Kp : coef. partage

10

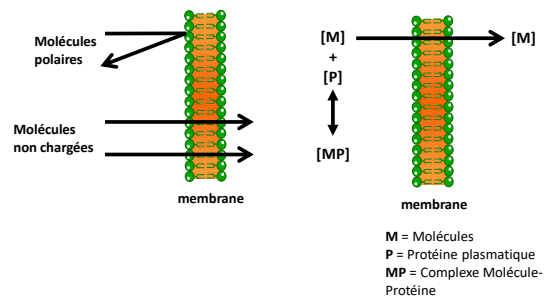
## I. DIFFUSION PASSIVE

Modalité de diffusion selon loi de Fick



11

## I. DIFFUSION PASSIVE



Modalités de diffusion à travers la membrane plasmique  
(Faure, Masson, 2014)

12

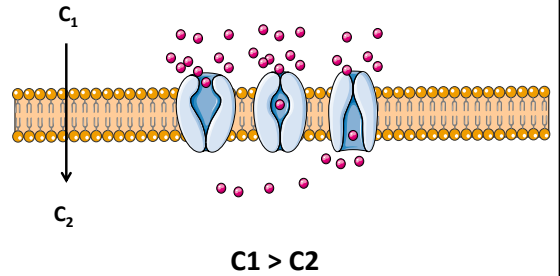


## II. DIFFUSION FACILITEE

- Facilitée par présence
  - Transporteurs
- Mécanisme :
  - affinité du composé pour le transporteur
- Spécifique
- Phénomène
  - Compétition (interactions médicamenteuses)
  - Saturation
- Pas dépense d'énergie
  - Sens gradient de concentration

17

## II. DIFFUSION FACILITEE



18

## PLAN

### Introduction

- I. Diffusion passive
- II. Diffusion facilitée
- III. Transport actif

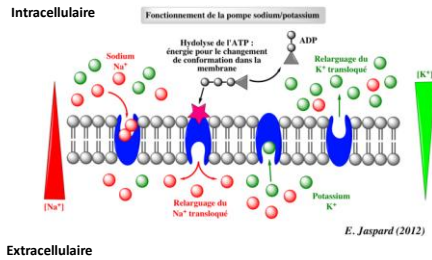
19

## III. TRANSPORT ACTIF

- Passage médicaments à travers membrane **contre gradient de concentration**
- Processus :
  - Spécifique
  - Saturable
  - Apport énergie (ATP)
  - Compétitif
  - Peut être inhiber
- Souvent cas de co-transport =
  - Transport actif secondaire (ions, transfert bidirectionnel)

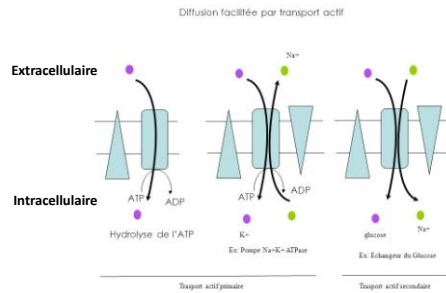
20

### III. TRANSPORT ACTIF



21

### III. TRANSPORT ACTIF



22

### PLAN

#### Introduction

- I. Diffusion passive
- II. Diffusion facilitée
- III. Transport actif
- IV. Filtration**

23

### IV. FILTRATION

- À travers pores membranaires
- Conditionnée :
  - Densité
  - Diamètre
  - Taille molécules
- Molécules petite taille, hydrosolubles
- Importante au niveau rénale (filtration glomérulaire)

24

## PLAN

### Introduction

- I. Diffusion passive
- II. Diffusion facilitée
- III. Transport actif
- IV. Filtration
- V. Autres modes de transfert

25

## V. AUTRES MODES DE TRANSFERT

### • Pinocytose

- Transport au niveau cellulaire
- Par vacuolisation dans membrane **petites gouttelettes** grasses dans lesquelles le médicament est dissout

### • Phagocytose

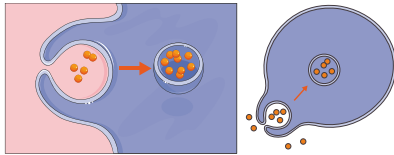
- Capture et ingestion par la cellule de particules **solides** inertes ou vivantes du milieu ambiant

**Médicaments peu concernés par ces mécanismes**

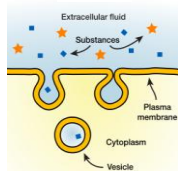
26

## V. AUTRES MODES DE TRANSFERT

Phagocytose



Pinocytose



27

## VI. TYPES DE TRANSPORTEURS

### • Superfamille ABC (ATP binding cassette)

- Mécanisme de transport actif primaire
- 50 membres
- Certains très impliqués dans transport des mdcts :
  - Multidrug resistance (MDR)
  - Multidrug resistance protein (MRP)
  - Breast cancer resistance protein (BRCP)

### • Mission :

- Faciliter sortie mdcts de la cellule à travers membranes apicale et basale

28

## VI. TYPES DE TRANSPORTEURS

- **Superfamille SLC (Solute carrier)**
  - Mécanisme de transport actif secondaire
  - Couplé au transport  $H^+$  ou de  $Na^+$ 
    - **Symport** : mdct et  $H^+/Na^+$  même sens
    - **Antiport** : mdct et  $H^+/Na^+$  sens opposés
- **Mission :**
  - Faciliter entrée ou sortie mdcts de la cellule à travers membranes apicale et basale

29

## VI. TYPES DE TRANSPORTEURS

- **Distribution**
  - **Intestinal**
    - Traversée barrière intestinale
  - **Hépatique**
    - Passage dans les hépatocytes
  - **Cerveau**
    - Accès au cerveau
  - **Rein**
    - Élimination rénale produits endogène et mdcts
    - FG, **sécrétion tubulaire, réabsorption tubulaire**
  - **Placenta**
    - Régulation échange nutriments, mdcts, déchets

30

## CONCLUSION

- Passage transmembranaire constitue une étape importante permettant aux **molécules médicamenteuses d'accéder à leurs cibles**.
- Elle est précédée des phases de libération et de dissolution du principe actif dans les liquides biologiques
- Suivra ensuite les étapes du devenir du médicament dans l'organisme (A.D.M.E.).

31