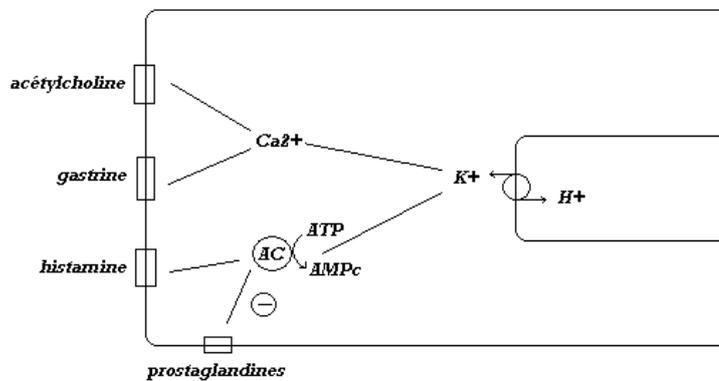


## Chapitre III: Les antisécétoires

## 1. Généralité

L'ulcère est une pathologie qui correspond aux lésions provoquées par un excès de sécrétion d'acide gastrique ou une diminution des facteurs protecteurs (mucus, bicarbonates ...) contre cette acidité.

La sécrétion gastrique est stimulée par trois facteurs qui sont l'acétylcholine, la gastrine et l'histamine. La sécrétion des ions  $H^+$  s'effectue grâce à l'activité de la pompe à protons  $H^+/K^+$  ATPase.



## 2. Les médicaments anti sécrétoire

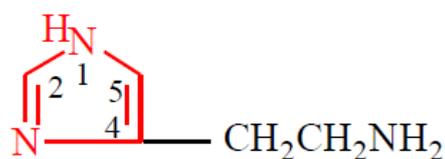
## 2.1. Les antihistaminiques H2

## 2.1.1. Généralité

A cause du rôle central de l'histamine dans la stimulation des cellules pariétales, les antihistaminiques ont été les premières molécules efficaces dans le traitement des pathologies ulcéreuses.

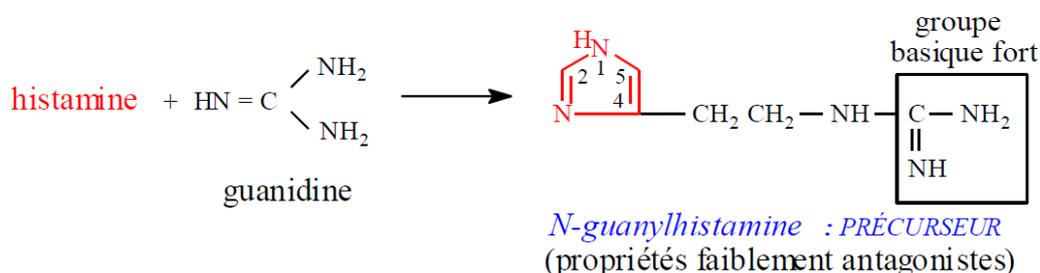
## 2.1.1. Développement

Dans le cadre de la recherche pour développer des antagonistes spécifiques en vue de traitement des ulcères, la structure d'histamine a été utilisée comme point de départ des recherches.



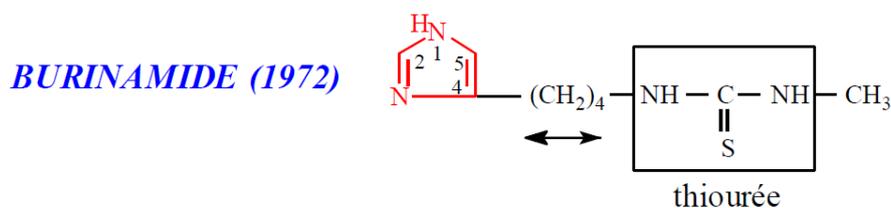
La fixation de

le **groupe guanidine** de l'histamine révèle une légère propriété antagoniste de récepteurs de l'histamine est constituée le point de départ.



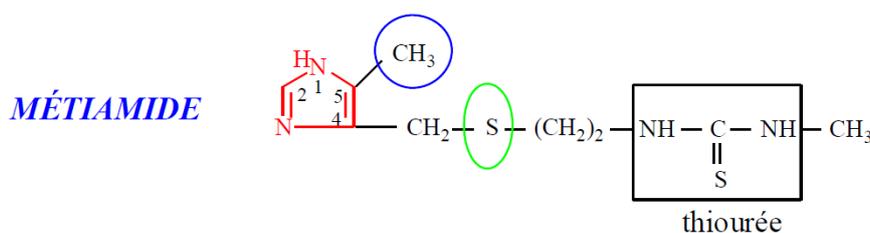
Allongement de chaîne augmentait clairement l'activité antagoniste tout en laissant persister des effets agoniste.

Une meilleure activité a été obtenue en remplaçant le groupe guanidine par un thiourée, ceci conduit au burinamide.

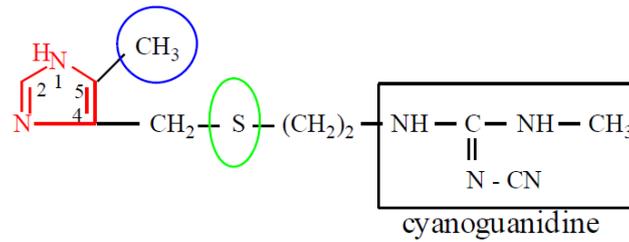


Très actif mais inutilisable par voie orale

L'introduction d'un groupe CH<sub>3</sub> sur le noyau imidazole suivie par l'addition d'un atome de soufre électroattracteur sur la chaîne, ont conduit à un composé plus actif.

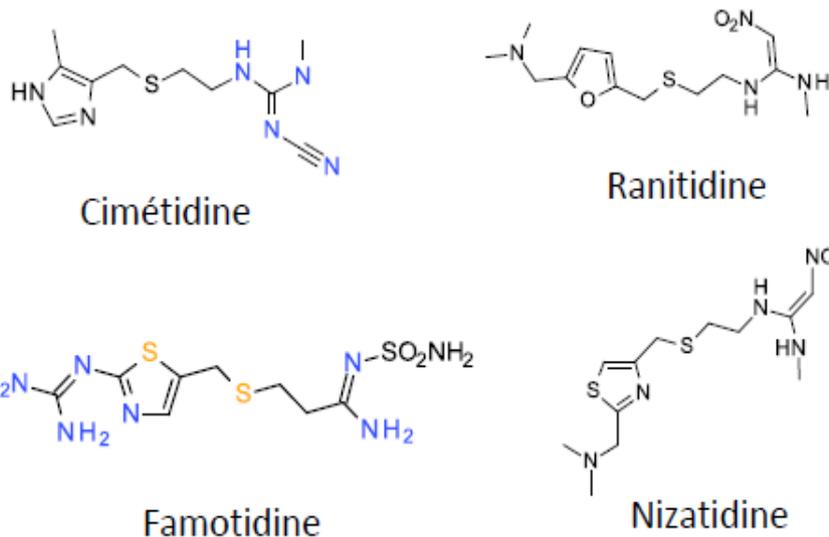


Toutefois, la métiamide possède un groupe thiourée, responsable de la toxicité rénale et hématologique. Le remplacement de ce groupe par un groupe N-cyanoguanine a conduit à la cimétidine.



**CIMÉTIDINE**  
(chef de file des anti-ulcéreux)

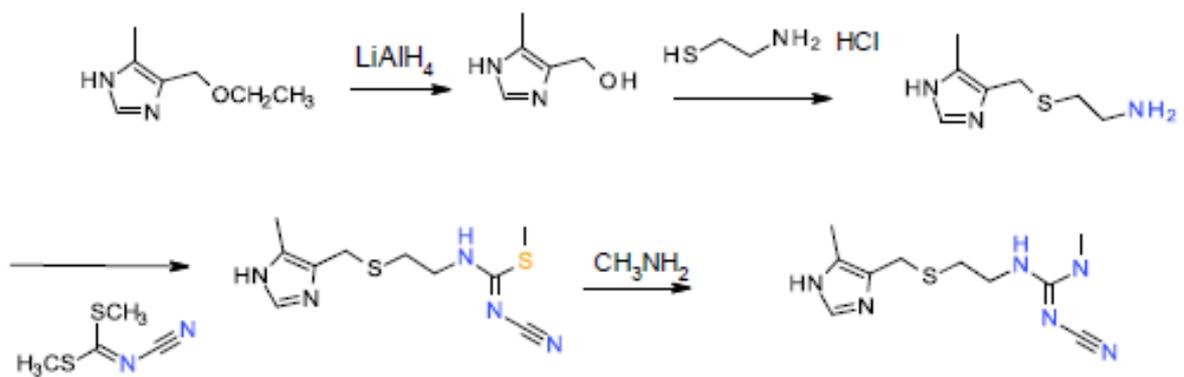
Les travaux ultérieurs ont montré que le noyau imidazole n'est pas indispensable à l'activité : cas de la ranitidine (noyau furane) et de la famotidine ou de la nizatidine (noyau thiazole).



**2.1.4. Synthèse de la cimétidine**

4-ethoxyméthyl-5-méthyl-1H-imidazole

2-aminoéthanthiol



bis(méthylsulfanyl)méthylène cyanamide

**2.2. Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)**

2.2.1. Structure chimique des /PP actuellement développés

- Correspond à une série de composés dont la structure est dérivée de celle du benzimidazole, lié à un sulfoxyde.
- Noyau pyridine substitué



au groupe sulfinyl S=O, en pont entre les 2 cycles :

L'oméprazole a été le premier inhibiteur de la pompe à protons, suivi du lanzoprazole et du pantoprazole.

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
Omeprazole	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
Lansoprazole		OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
Pantoprazole	OCH <sub>3</sub>		OCH <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>

2.2.3. Synthèse de L'oméprazole

