

UNIVERSITÉ MOHAMMED V-RABAT  
FACULTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE –RABAT

ANNEE : 2016

THÈSE N°: 37

**ALBENDAZOLE : REVUE DES ÉTUDES  
PHARMACEUTIQUES**

**THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le:.....*

PAR

**Mr. EL IDRISSE Abdelhakim**

*Né le 18 juin 1990 à salé*

**Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie**

**MOTS CLES** : Albendazole, Biodisponibilité, Analogues structuraux,  
Formulations Galéniques.

**JURY**

**Mr. A. HRORA**

Professeur de Chirurgie Générale

**Mr. J.ELHARTI**

Professeur de chimie thérapeutique

**Mr. Y.RAHALI**

Professeur de pharmacie Galénique

**Mr. J.LAMSAOURI**

Professeur de chimie thérapeutique

**Mr. A.BOUKLOUZE**

Professeur des Applications Pharmaceutiques

**PRÉSIDENT**

**RAPPORTEUR**

**JUGES**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا  
إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

سورة البقرة: الآية: 32

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

**HONORAIRES :**

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

*Doyen* : Professeur Mohamed ADNAOUI  
*Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes*  
Professeur Mohammed AHALLAT  
*Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*  
Professeur Taoufiq DAKKA  
*Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*  
Professeur Jamal TAOUFIK  
*Secrétaire Général* : Mr. El Hassane AHALLAT

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS  
ET  
PHARMACIENS

**PROFESSEURS :**

**Mai et Octobre 1981**

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Pr. TAOBANE Hamid\* Chirurgie Thoracique

**Mai et Novembre 1982**

Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique

**Novembre 1983**

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

**Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne – *Clinique Royale*  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation  
Pr. SETTAF Abdellatif pathologie Chirurgicale

**Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENJELLOUN Halima  
Pr. BENSAID Younes  
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa

Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

**Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. AJANA Ali  
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria  
Pr. EL YAACOUBI Moradh  
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah  
Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

**Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida  
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie

**Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali\*  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –*Doyen de la FMPR*  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

**Janvier et Novembre 1990**

Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation –*Doyen de la FMPO*  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie – *Dir. du Centre National PV*

Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

**Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DAOUDI Rajae  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

**Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL AOUAD Rajae  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. MOUDENE Ahmed\*  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- *Directeur CHIS*  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Traumatologie- Orthopédie *Inspecteur du SS*  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

**Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BRAHMI Rida Slimane  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique

Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. EL ABBADI Najia  
Pr. HANINE Ahmed\*  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbas  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. MOHAMMADI Mohamed  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. CHAOUIR Souad\*  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. HAIMEUR Charki\*

Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Neurochirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation – *Dir. HMIM*  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - *Directeur ERSM*  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation

Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. OUAHABI Hamid\*  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neurologie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. EZZAITOUNI Fatima  
Pr. LAZRAK Khalid \*  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*  
Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Gastro-Entérologie  
Neurologie – *Doyen Abulcassis*  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Traumatologie Orthopédie  
Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Traumatologie Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. HSSAIDA Rachid\*

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation

Pr. LAHLOU Abdou  
Pr. MAFTAH Mohamed\*  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. NASSIH Mohamed\*  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Neurologie

### **Décembre 2000**

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

ORL

### **Décembre 2001**

Pr. ABABOU Adil  
Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABBAJ Saad  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-ptisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

### **Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya\*  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. EL MANSARI Omar\*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. IKEN Ali  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. LAGHMARI Mina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique

Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHABOUZE Samira  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. LEZREK Mohammed\*  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Gynécologie Obstétrique  
Traumatologie Orthopédie  
Urologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Noureddine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENHALIMA Hanane  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie (*mise en disponibilité*)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

### **Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

### **Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*

Rhumatologie

Pr. AKJOUJ Said\*  
 Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
 Pr. BENCHEIKH Razika  
 Pr. BIYI Abdelhamid\*  
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
 Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
 Pr. DOGHMI Nawal  
 Pr. ESSAMRI Wafaa  
 Pr. FELLAT Ibtissam  
 Pr. FAROUDY Mamoun  
 Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
 Pr. HARMOUCHE Hicham  
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
 Pr. JROUNDI Laila  
 Pr. KARMOUNI Tariq  
 Pr. KILI Amina  
 Pr. KISRA Hassan  
 Pr. KISRA Mounir  
 Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
 Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
 Pr. MANSOURI Hamid\*  
 Pr. OUANASS Abderrazzak  
 Pr. SAFI Soumaya\*  
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
 Pr. SOUALHI Mouna  
 Pr. TELLAL Saida\*  
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Radiologie  
 Hématologie  
 O.R.L  
 Biophysique  
 Chirurgie - Pédiatrique  
 Chirurgie Cardio – Vasculaire  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Gastro-entérologie  
 Cardiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Urologie  
 Médecine Interne  
 Anesthésie Réanimation  
 Microbiologie  
 Radiologie  
 Urologie  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Pharmacie Galénique  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Pneumo – Phtisiologie  
 Biochimie  
 Pneumo – Phtisiologie

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
 Pr. ACHACHI Leila  
 Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
 Pr. AMHAJJI Larbi\*  
 Pr. AMMAR Haddou\*  
 Pr. AOUI Sarra  
 Pr. BAITE Abdelouahed\*  
 Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
 Pr. BENZIANE Hamid\*  
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
 Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
 Pr. ELABSI Mohamed

Réanimation médicale  
 Pneumo phtisiologie  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Traumatologie orthopédie  
 ORL  
 Parasitologie  
 Anesthésie réanimation  
 Biochimie-chimie  
 Pharmacie clinique  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie galénique  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale

Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GANA Rachid  
Pr. GHARIB Noureddine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed\*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MOUTAJ Redouane \*  
Pr. MRABET Mustapha\*  
Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. RABHI Monsef\*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TABERKANET Mustafa\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

### **Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

### **Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
Pr TAHIRI My El Hassan\*

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMAHZOUNE Brahim\*

Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Neuro chirurgie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Anesthésie réanimation  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Parasitologie  
Médecine préventive santé publique et hygiène  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale

Médecine interne  
Pédiatre  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. AZENDOUR Hicham\*  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
Pr. DOGHMI Kamal\*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid\*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
Pr. ZOUHAIR Said\*

Rhumatologie  
Neuro-chirurgie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie orthopédique  
Hématologie biologique  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Microbiologie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-ptisiologie  
Microbiologie

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. BOUAITY Brahim\*  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir

Anesthésie réanimation  
Médecine interne  
Physiologie  
ORL  
Microbiologie  
Médecine aéronautique  
Biochimie chimie  
Radiologie  
Chirurgie pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie plastique et réparatrice

Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. LEZREK Mounir  
Pr. MALIH Mohamed\*  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Urologie  
Gastro entérologie  
Anatomie pathologique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie générale  
Hématologie  
Anatomie pathologique

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSEFFAJ Nadia  
Pr. BENSghir Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie biologique  
Informatique Pharmaceutique  
Immunologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
AliAnesthésie Réanimation

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI Nizare  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JOUDI Rachid\*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLOUFI Samir  
Pr. EL KORAICHI Alae  
Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
Pr. ERRGUIG Laila  
Pr. FIKRI Meryim  
Pr. GHANIMI Zineb  
Pr. GHFIR Imade  
Pr. IMANE Zineb  
Pr. IRAQI Hind  
Pr. KABBAJ Hakima  
Pr. KADIRI Mohamed\*  
Pr. LATIB Rachida  
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
Pr. MEDDAH Bouchra  
Pr. MELHAOUI Adyl  
Pr. MRABTI Hind  
Pr. NEJJARI Rachid  
Pr. OUBEJJA Houda  
Pr. OUKABLI Mohamed\*  
Pr. RAHALI Younes  
Pr. RATBI Ilham  
Pr. RAHMANI Mounia  
Pr. REDA Karim\*  
Pr. REGRAGUI Wafa  
Pr. RKAIN Hanan  
Pr. ROSTOM Samira  
Pr. ROUAS Lamiaa  
Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
Pr. SALIHOUN Mouna  
Pr. SAYAH Rochde  
Pr. SEDDIK Hassan\*  
Pr. ZERHOUNI Hicham  
Pr. ZINE Ali\*

Radiologie  
Neuro-Chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologie  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Médecine Nucléaire  
Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies métaboliques  
Microbiologie  
Psychiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Pharmacologie  
Neuro-chirurgie  
Oncologie Médicale  
Pharmacognosie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Pharmacie Galénique  
Génétique  
Neurologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

### **Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim\*  
Pr. GHOUNDALE Omar\*  
Pr. ZYANI Mohammad\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Urologie  
Médecine Interne

## ***\*Enseignants Militaires***

### **2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

#### **PROFESSEURS / PRs. HABILITES**

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le  
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015





# **DEDICACES**

*Je dédie cette thèse...*

## *À MES CHERS PARENTS*

Merci pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

*À ma Sœur Khadija et son mari*

*À mon frère Rachid*

*À mon très chère petit frère walide*

*À mes oncles et tantes*

*À mes cousins et cousines*

*À tous les membres de la famille :*

*Petits et grands*

*À tous mes Amis*

*À tous ceux qui me sont chers*

*Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude  
pour votre soutien, encouragements, et affection.*

*J'espère que vous retrouvez dans la dédicace de ce  
travail, le témoignage de mes sentiments sincères et de  
mes vœux de santé et de bonheur.*

À



**REMERCIEMENTS**

*À notre Maître et Président de thèse  
Monsieur le Professeur Abdelmalek Hrora*

*Vous nous avez fait un très grand honneur en acceptant de  
présider notre jury de thèse.*

*Nous vous remercions de votre confiance et de l'intérêt que vous  
avez bien voulu porter à  
notre travail. Nous vous prions d'accepter l'expression de notre  
plus profond respect et le  
témoignage de notre sincère reconnaissance.*

*À notre Maître et Rapporteur de thèse  
Monsieur le Professeur EL HARTI Jaouad  
Professeur agrégé de la chimie thérapeutique*

*Je vous remercie du fond du cœur pour la confiance que  
vous m'avez accordé en me donnant ce sujet de thèse.*

*Durant toute la période de réalisation de cette thèse, vous  
m'avez toujours réservé un bon accueil malgré votre  
planning chargé.*

*Votre investissement, votre patience et votre oreille  
attentive ont grandement contribué à l'aboutissement de  
ce travail. Par vos grandes qualités humaines, votre  
gentillesse et votre humilité, vous êtes et resterez pour moi  
un modèle.*

*À notre maître et juge de thèse  
Monsieur le Professeur BOUKLOUZE Abdelaziz*

*Nous vous remercions d'avoir accepté de faire parti du jury  
de cette thèse.*

*Nous tenons également à vous exprimer toute notre  
gratitude pour la qualité de l'enseignement que vous nous  
avez donné tout au long de notre formation.*

*Votre rigueur et vos connaissances nous ont beaucoup  
marquées*

*Veillez recevoir l'expression de ma profonde  
reconnaissance et de mon respect.*

*À notre maître et juge de thèse*

*Monsieur le Professeur LAMSAOURI JAMAL*

*Nous sommes très sensibles au grand honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans ce jury de thèse.*

*Merci pour toute la gentillesse et la simplicité avec laquelle vous nous avez accueillis. Merci également de l'intérêt que vous accordé à ce travail.*

*Permettez nous de vous témoigner cher maître, l'expression de nos sentiments les plus distingués*

*À notre maitre et juge de thèse*  
*Monsieur le Professeur RAHALI Younes*

*C'est pour nous une grande joie de vous avoir dans notre*  
*jury de thèse.*

*Merci pour le grand intérêt et l'empressement que vous*  
*avez manifesté à l'égard de notre travail. Permettez nous*  
*de vous témoigner de notre admiration pour votre accueil*  
*sympathique.*

*Vous nous avez aussi témoigné beaucoup de considération*  
*en acceptant de juger cette thèse.*

*Veillez accepter cher maître, l'expression de notre*  
*profonde gratitude.*

*À tous mes Professeurs de la Faculté de Médecine et de  
Pharmacie de Rabat*

*À tous mes Professeurs de la Faculté des Sciences  
De Rabat*

*À tous mes enseignants du lycée*

*EL Houssin SLAOUI*

*Salé*

*À tous mes enseignants tout au long de mes études.*



**ILLUSTRATIONS**

## Liste des figures

Figure n° 1 : 1H-Benzimidazole.

Figure n° 2 : La synthèse de 2,5 ou 2,6-diméthylbenzimidazole (Empruntée de [7])

Figure n° 3 : La synthèse de 1 H –Benzimidazole (Empruntée de [4])

Figure n° 4 : La synthèse d'Albendazole à partir de 3-chloro-6-nitroacétanilide (empruntée de [8])

Figure n° 5 : La synthèse d'Albendazole à partir d'o-nitroaniline (Empruntée de [5]).

Figure n° 6: La synthèse d'Albendazole à partir de p-dichlorobenzène (Empruntée de [8])

Figure n° 7 : Formule développée d'Albendazole.

Figure n° 8 : Spectres de fragmentation de l'Albendazole et ses métabolites dans l'analyseur de masse triple quadripôle (Empruntée de [10]).

Figure n° 9 : Voie métabolique d'oxydation d'Albendazole (Empruntée de [11]).

Figure n°10 : Structures moléculaires et l'étiquetage de l'atome de benzimidazole (Empruntée de [12]).

Figure n°11 : La distribution des charges sur les atomes d'Albendazole

Figure n°12 : La charge de la molécule d'ABZ calculés par la méthode AM1 de chimie quantique (Empruntée de [14])

Figure n°13 : Les Tautomères d'ABZ correspondant aux formes desmotropic I(a) et II (b) (Empruntée de [16])

Figure n°14 : (a) Les spectres RMN 1H obtenus à 50 kHz MAS d'ABZ I et II, (b) polarisation croisée des spectres MAS 13C à 10 kHz MAS d'ABZ I et II (Empruntée de [16])

Figure n°15 : Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier d'ABZ I etII (empruntée de [15]).

Figure n°16 : Rayons-X de diffraction des poudres d'ABZ I et II (Empruntée de [16]).

Figure n°17 : Spectres RRS du système EY-ABZ (A) a-c.ABZ; EY; EY-ABZ; C (EY) = 2,4 10-5mol L-1;  $\rho$  (ABZ) = 2,4 pg/mL; pH = 3,3. (B) EY-ABZ;  $\rho$  (ABZ)/(pg/ml) (a-e): 0, 0.8, 1.6, 2.4, 3.2; c (EY) = 2,4 10-5mol L-1; pH = 3,3 (Empruntée de [14])

Figure n°18 : Groupements fonctionnels d'Albendazole.

Figure n°19 : Structures chimiques de la mébendazole, l'oxibendazole, le flubendazole, l'oxfendazole et l'Albendazole.

Figure n°20 : Les sites d'action possibles d'ABZSO dans Le métabolisme énergétique d'helminthes.

Figure n°21 : Les principales voies métaboliques Proposées de l'ABZ chez l'homme. (A) ABZ, (B) ABZSO, (C) ABZSO<sub>2</sub>, (D) ABZSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (Empruntée de [39]). 26

Figure n°22 : Profil de Sérum d'ABZ-SO, ABZ-SO<sub>2</sub> et ABZ-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> (Empruntée de [41])

Figure n°23 : La concentration plasmatique d'Albendazole et le sulfoxyde d'Albendazole en fonction du temps (Empruntée de [42]).

Figure n°24 : profils de concentration plasmatique, de sulfoxyde d'Albendazole (a) et le sulfone d'Albendazole (b) (Empruntée de [43]).

Figure n°25 : le caractère lipophile et la Solubilité expérimentales et calculées de l'Albendazole (Empruntée de [52])

Figure n°26 : Albendazole (ABZ) et ses principaux métabolites. Sulfoxyde d'Albendazole, sulfone d'Albendazole et l'albendazole-2 aminosulfone (Empruntée de [54]).

Figure n°27 : Ester carbamate de l'Albendazole (Empruntée de [80]).

Figure n°28 : Ester éthylique de l'Albendazole (Empruntée de [81]).

Figure n°29 : Ester nitroaromatique d'Albendazole (Empruntée de [82]).

Figure n°30 : Deux prodrogues automobiles générées d'Albendazole après métabolisation intestinale (Empruntée de [83])

Figure n°31: Dérivés N-acylés de l'Albendazole (Empruntée de [84])

Figure n°32: Dérivé d'ester inversé de l'Albendazole (Empruntée de [82]).

Figure n°33 : Analogues Trifluoro d'Albendazole (Empruntée de [85]).

Figure n°34 : Analogues chlorés de l'Albendazole (Empruntée de [18]).

Figure n°35 : Analogues avec une activité contre *Tænia crassiceps* (Empruntée de [86]).

Figure n°36 : Structure générale des cyclodextrines.

Figure n°37 : Structure de  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD et  $\gamma$ -CD.

Figure n°38 : Représentation du complexe entre ABZ (cyan) et Me- $\beta$ -CD (jaune) (Empruntée de [90])

Figure n°39 : Profils de dissolution de l'Albendazole sans aucun traitement et Albendazole-Chitosane (Empruntée de [97])

Figure n°40 : Schéma de synthèse de Dendrimère mucoadhésif (Empruntée de [101])

Figure n°41 : Illustration de formulation de comprimé contenant de Dendrimère mucoadhésif (Empruntée de [101])

## Liste des Tableaux

Tableau n° I : Les déplacements chimiques de RMN 1H (en ppm) (Empruntée de [16])

Tableau n° II : Des bandes d'absorption FT-IR d'ABZ I et II (Empruntée de [16])

Tableau n° III : Les quantités cumulées de l'Albendazole et de son métabolite sulfoxyde d'Albendazole dans le plasma et la lumière intestinale (Empruntée de [59])..

Tableau n° IV : L'ASC plasmatique, la clairance intestinale et l'excès des énantiomères intestinale d'ABZSO (Empruntée de [49]).

Tableau n° V : L'induction spécifique des différents Cytochromes par l'ABZ (Empruntée de [72])..

Tableau n° VI : DL50 orale d'ABZ (Empruntée de [76]).



**LISTE DES ABREVIATIONS**

<b>ABZ</b>	Albendazole
<b>BZD</b>	Benzimidazole
<b>ABZSO</b>	Sulfoxyde d'Albendazole
<b>DCI</b>	Dénomination Commune Internationale
<b>USP</b>	Pharmacopée Américaine
<b>UV</b>	Ultra violet
<b>ELISA</b>	Enzyme-linked immunosorbent assay
<b>HPLC</b>	Chromatographie liquide à haute performance
<b>UHPLC</b>	Chromatographie liquide à ultra-haute performance
<b>API</b>	Ionisation à pression atmosphérique
<b>ABZSO<sub>2</sub></b>	Sulfone d'Albendazole
<b>ABZNH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub></b>	Aminosulfone d'Albendazole
<b>AM</b>	Austin Model 1
<b>RMN</b>	Résonance Magnétique Nucléaire
<b>MAS</b>	Ultrafast magic angle spinning
<b>IR</b>	Infra Rouge
<b>FT-IR</b>	Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier
<b>EY-ABZ</b>	Complexe éosine Y et l'Albendazole
<b>ROP</b>	Prématurité de rétinopathie
<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>VEGF</b>	Vascular endothelial growth factor
<b>HIF- 1<math>\alpha</math></b>	Facteur induit par l'hypoxie 1 $\alpha$
<b>MM</b>	Mélanome métastatique
<b>SCLC</b>	Cancer du poumon à petites cellules
<b>MCF-7</b>	Adénocarcinome du sein
<b>TCBZ</b>	Triclabendazole
<b>CYP450</b>	Cytochromes P450
<b>FMOs</b>	Flavines-monooxygénases
<b>CI</b>	Clairance intestinale
<b>UGT</b>	UDP-glucuronosyltransferases
<b>DL<sub>50</sub></b>	Dose létale 50
<b>JECFA</b>	Comité mixte d'experts FAO / OMS sur les additifs alimentaires
<b>BCS</b>	Système de classification biopharmaceutique
<b>Boc</b>	Butyloxycarbonyle
<b>CD</b>	Cyclodextrine
<b>Me-<math>\beta</math>-CD</b>	Méthyl- $\beta$ -cyclodextrine
<b>PVP</b>	Polyvinylpyrrolidone
<b>MPs</b>	Microparticules
<b>NPLS-ABZSO</b>	Nanoparticules lipidiques solides chargées en sulfoxyde d'Albendazole
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la Santé
<b>CH</b>	Chitosane
<b>DHA</b>	Acide docosahexaénoïque
<b>CUR</b>	Curcumine
<b>BHE</b>	Barrière Hémato-encéphalique

**ABZ-30** Albendazole émulsionnée avec 30% d'huile de soja  
**BA** Acide benzoïque  
**DSs** Dispersions solides  
**ASC** Aire sous la courbe  
**ABZ-P188** Complexe Albendazole poloxamère



**SOMMAIRE**

## Table des matières

I.	Introduction .....	1
II.	Développement Chimique .....	2
1.	Synthèse chimique.....	2
a.	Procédés de synthèse des benzimidazolés .....	2
b.	Procédés de synthèse de l'Albendazole.....	4
2.	Etude physicochimique .....	7
a.	Spectrométrie de masse .....	8
b.	Comportement des énantiomères de la sulfoxyde d'Albendazole .....	9
c.	Structures géométriques et électroniques d'Albendazole.....	10
d.	Spectroscopie RMN d'Albendazole .....	12
e.	Étude des spectres IR de l'Albendazole .....	14
f.	Les Rayons-X de Diffraction de l'Albendazole .....	16
g.	Diffusion par résonance Rayleigh (RRS).....	17
h.	Chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC).....	18
III.	Activités pharmacologiques .....	20
1.	Relation Structure-Activité d'Albendazole: .....	20
2.	Activité Antiparasitaire .....	22
a.	$\beta$ -tubuline .....	23
b.	Les protoscolex.....	23
c.	Processus biochimiques.....	23
3.	Activité Antimitotique.....	25
4.	La résistance .....	26
IV.	L'Albendazole dans l'hydatidose.....	28
1.	L'agent pathogène .....	28
a.	La forme adulte .....	28
b.	L'œuf.....	29
c.	La forme larvaire ou kyste hydatique .....	29
2.	Le cycle parasitaire.....	31
3.	Le traitement médical par l'Albendazole .....	31
a.	Posologie.....	32

b.	Durée du traitement et indications .....	32
V.	Pharmacocinétique de l'Albendazole .....	33
1.	Variations plasmatiques .....	33
2.	Comportement pharmacocinétique ABZSO/ABZSO <sub>2</sub> .....	35
3.	Absorption, distribution et excrétion .....	36
4.	La diffusion passive chez les helminthes .....	37
5.	La Lipophilie d'Albendazole .....	37
6.	Métabolisme d'Albendazole .....	38
7.	La pharmacocinétique des énantiomères de sulfoxyde d'Albendazole .....	39
8.	Interactions .....	40
a.	Albendazole / Plantes .....	40
b.	Albendazole / médicaments .....	41
VI.	Voie d'oxydation de l'Albendazole in vivo .....	43
1.	L'oxydation Hépatique .....	43
2.	La modulation de l'activité enzymatique .....	45
3.	La relation structure-induction .....	46
4.	Toxicité d'Albendazole .....	46
a.	Toxicité aiguë .....	47
b.	Toxicité à doses répétées .....	47
c.	Toxicité sur la reproduction .....	47
d.	Toxicité médullaire .....	48
VII.	Les Analogues Structuraux de l'Albendazole .....	49
1.	Les Prodrogues d'Albendazole .....	49
a.	Les Esters .....	49
2.	Analogues d'Albendazole .....	53
a.	Analogues Trifluoro d'Albendazole .....	53
b.	Analogues chlorés de l'Albendazole .....	53
c.	Analogues avec une activité contre <i>Tænia crassiceps</i> .....	54
VIII.	Formulations Galéniques .....	55
1.	Complexe Albendazole-Cyclodextrine .....	55

a.	Les Systèmes Binaires Albendazole-Cyclodextrine.....	57
b.	Les Systèmes ternaires Albendazole-Cyclodextrine- polyvinylpyrrolidone.....	58
2.	Microparticules chargés en ABZSO.....	59
a.	Microencapsulation .....	59
b.	Nanoparticules lipidiques solides (NPLS).....	59
c.	Microsphères ABZ-chitosane .....	60
3.	Microémulsion ABZSO- curcumine/Acide docosahexaénoïque .....	62
4.	Emulsion Albendazole/huile de soja .....	62
5.	Co-cristallisation Albendazole-Acide benzoïque .....	63
6.	Dispersion solide Albendazole-poloxamère 188.....	64
7.	Dendrimère-mucoadhésive d'ABZ / comprimé matriciel .....	65
a.	Synthèse des dendrimères-mucoadhésive .....	65
b.	La Formulation.....	67
IX.	Conclusion.....	68

## **I. Introduction**

L'Albendazole est le chef de file des benzimidazolés. Il s'agit du (5-(Propylsulfanyl)-1H-benzimidazol-2-yl) carbamate de méthyle [1], c'est le plus efficace des agents à large spectre anthelminthiques. La thérapie par l'Albendazole est très importante dans les infections à cestodes systémiques spécialement dans les cas inopérables ou disséminés de l'hydatidose.

Depuis la découverte du thiabendazole en 1961, plusieurs dérivés, représentés par le Mébendazole, le flubendazole et l'Albendazole, ont été développés pour traiter les maladies Helminthiques. En 1972 l'Albendazole a été synthétisé par les laboratoires Smith Kline and French aux U.S.A. La première description a été faite par Theodorides et collaborateurs en 1976 [2].

Son spectre d'activité recouvre les nématodes, les trématodes et les cestodes. Son efficacité semble supérieure à celle des composés apparentés, car elle est effective à des doses aussi basses que 2,5 mg/kg. L'apparente absence de toxicité aux doses recommandées par les laboratoires fait de lui l'un des anthelminthiques benzimidazolés prometteurs évalués à ce jour.

Son métabolisme aux niveaux intestinal et hépatique a conduit à la formation d'un métabolite actif, le sulfoxyde d'Albendazole. Sa prise au cours des repas riches en lipides améliore sa résorption et sa tolérance digestive. Le plus gros problème de l'utilisation d'Albendazole, en tant que dérivé de benzimidazolés, est sa faible biodisponibilité en raison de sa faible solubilité aqueuse.

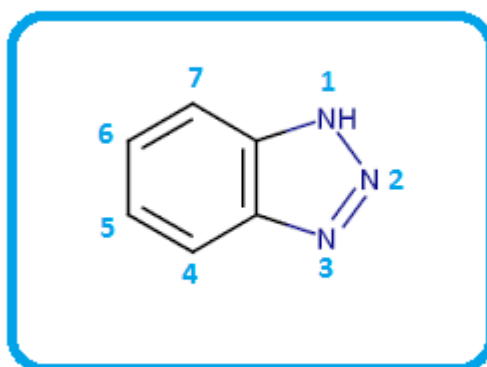
L'amélioration de la solubilité et la biodisponibilité sont les variantes essentielles pour l'avenir de l'Albendazole, d'où l'importance du présent travail de mémoire de thèse qui tente d'explorer les différentes études pharmaceutiques.

## II. Développement Chimique

### 1. Synthèse chimique

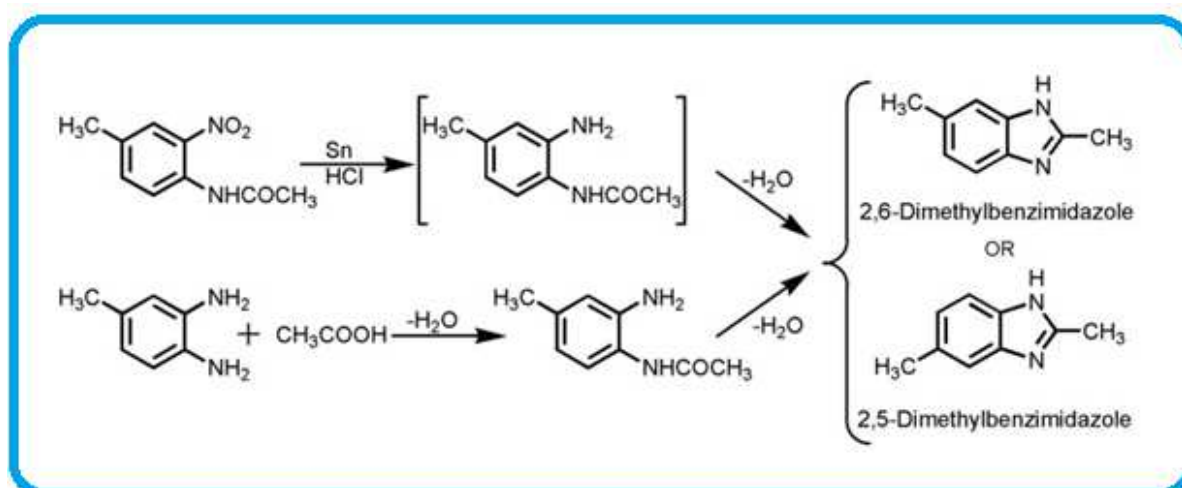
#### a. Procédés de synthèse des benzimidazolés

Bien que le benzimidazole soit le nom le plus commun de la molécule-mère de la série, autres noms tels que les benzoglyoxalines et le 1,3-Benzodiazole sont souvent utilisés (**Figure n° 1**).



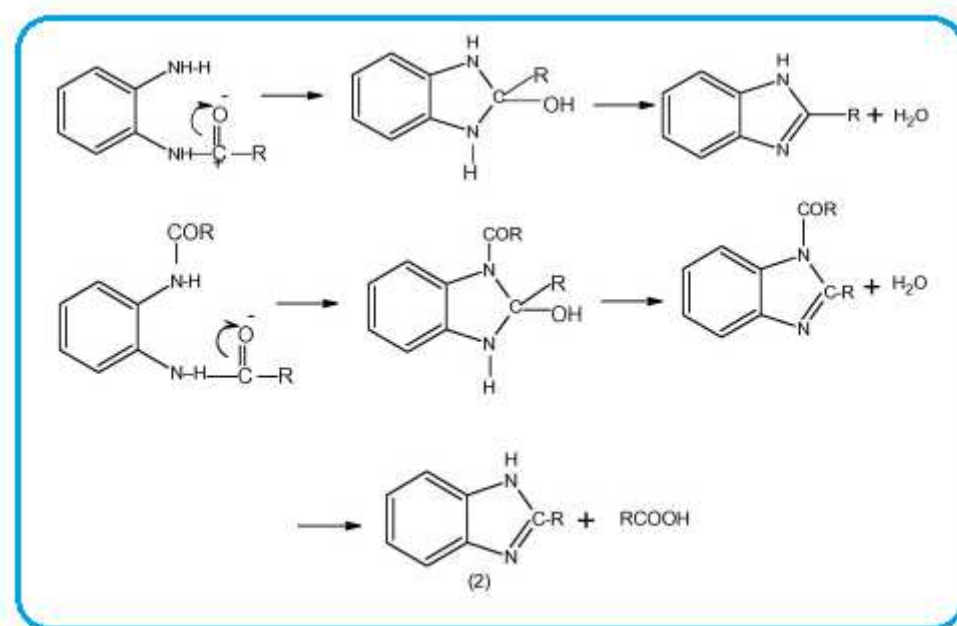
**Figure n° 1** : 1H-Benzimidazole.

Le premier benzimidazole (2,5 ou 2,6-diméthylbenzimidazole) a été préparé en 1872 grâce à la réduction de 2-nitro-4-méthylacétanilide. Plusieurs années plus tard Ladenburg obtient le même composé par reflux du toluène 3,4-diamine avec de l'acide acétique (**Figure n° 2**). La perte d'eau lors de la formation de ce type de composé a inventé le terme «Anhydrobase dans la littérature très tôt.» [3].



**Figure n° 2** : la synthèse de 2,5 ou 2,6-diméthylbenzimidazole

1 H–Benzimidazoles ont été préparés par le procédé de Phillips (**Figure n° 3**) le 1,2-phénylènediamine appropriée et l'excès d'acide acétique ont été porté à l'ébullition pendant 4 h. Le mélange réactionnel a été neutralisé avec une solution d'ammonium concentré et le benzimidazole brut a été isolé par filtration [4]. Ainsi d'autres procédés sont utilisés : le procédé de Leonard et al, procédé de Raeymakers et al, La méthode de Van Allan et le mode d'Iddon [5].



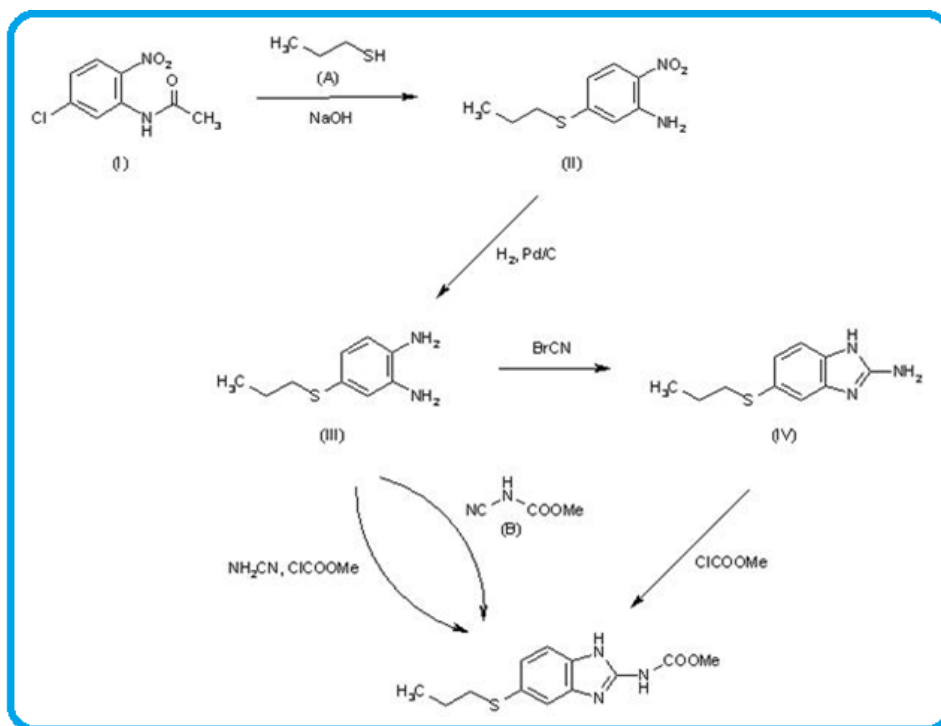
**Figure n° 3** : la synthèse de 1 H –Benzimidazole.

En 1944, Woolley spéculé que le benzimidazole peut agir d'une manière similaire aux purines pour susciter des réponses biologiques [6]. Cinq ans plus tard, Brink identifiés 5,6-diméthylbenzimidazole comme produit de dégradation de la vitamine B<sub>12</sub> et par la suite trouvé certains de ces dérivés ayant une activité comme la vitamine B<sub>12</sub> [7].

## b. Procédés de synthèse de l'Albendazole

Route(1) :

3-chloro-6-nitroacétanilide (I) est condensé avec propylmercaptane (A) en présence de NaOH en reflux aqueux pour produire le 2-nitro-5-propylthioaniline (II), qui a été réduit avec H<sub>2</sub> et le palladium sur charbon ((Pd)/C) dans l'éthanol pour donner le 4-propylthio-o-phénylènediamine (III). La cyclisation de (III) avec du bromure de cyanogène donne le 2-amino-5-propylthiobenzimidazole(IV), qui est finalement condensé avec du chloroformate de méthyle. Il peut être condensé directement avec un mélange de cyanamide et du chloroformate de méthyle ou avec carbométhoxycyanamide (B). Toutes ces condensations sont effectuées en milieu basique (**Figure n° 4**) [8].

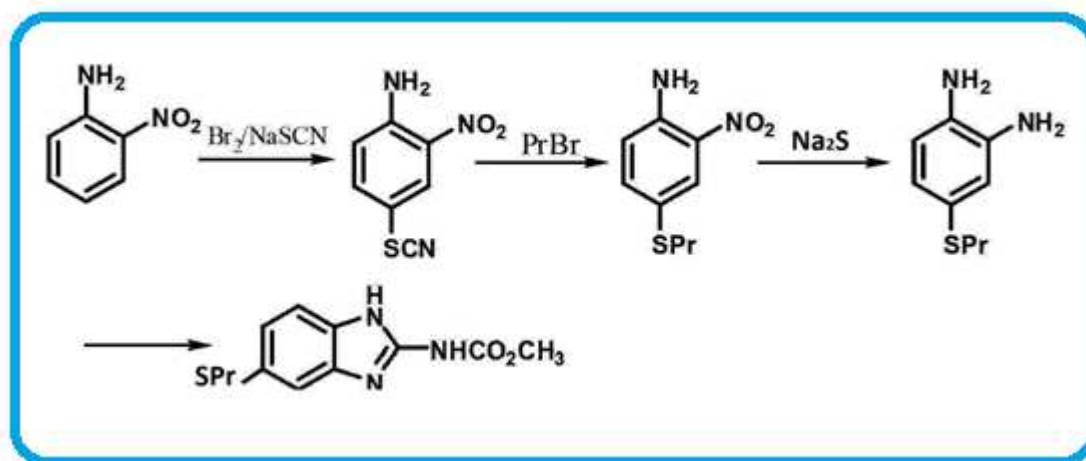


**Figure n° 4** : la synthèse d'Albendazole à partir de 3-chloro-6-nitroacétanilide.

Route(2) :

En 1979, Thomas et al ont rapporté la réaction entre le brome ou le chlore dans l'alcool avec le o-nitroaniline et du thiocyanate pour produire le 2-nitro-4-thiocyanoaniline, puis avec du n-propanol et n-propyle bromure dans une solution aqueuse de cyanure de sodium, le chlorure de tributylammonium de méthyle ou le bromure de tétrabutylammonium comme catalyseur de transfert de phase, pour produire l'aniline 2-nitro-4-propylthio. En suite une réaction de nitration par le sulfure de sodium pour produire 4-propylthio o-phénylènediamine, et finalement la cyclisation d'Albendazole avec du cyanure carbamate (**Figure n° 5**) [8].

Le brome, n-propyle, le cyanure a une toxicité élevée, ainsi l'utilisation de la réduction de sulfure de sodium, va produire de grandes quantités toxiques du soufre pour l'environnement.



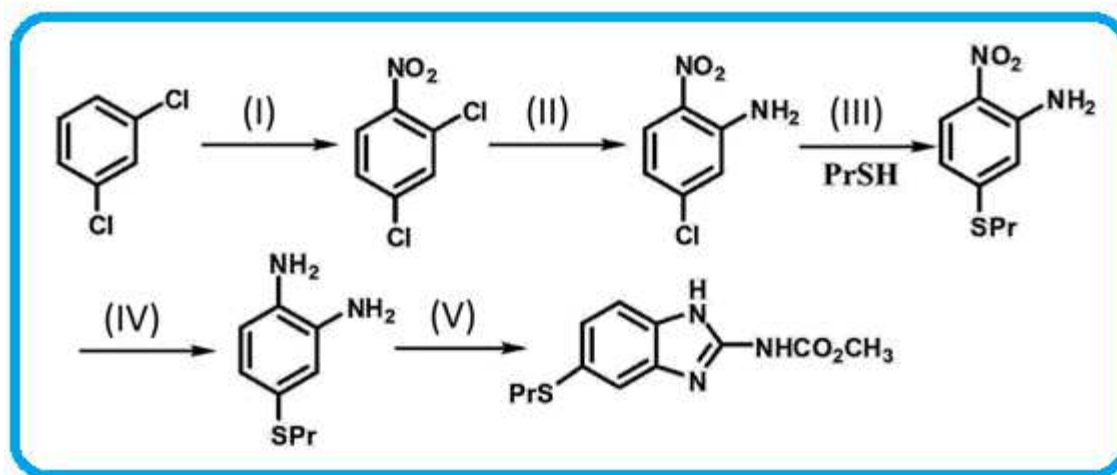
**Figure n° 5** : la synthèse d'Albendazole à partir d'o-nitroaniline.

Route(3) :

Nouveau procédé de production d'Albendazole, basé sur le p-dichlorobenzène en tant que matière de départ [8].

La **figure n° 6** illustre les réactions de synthèse:

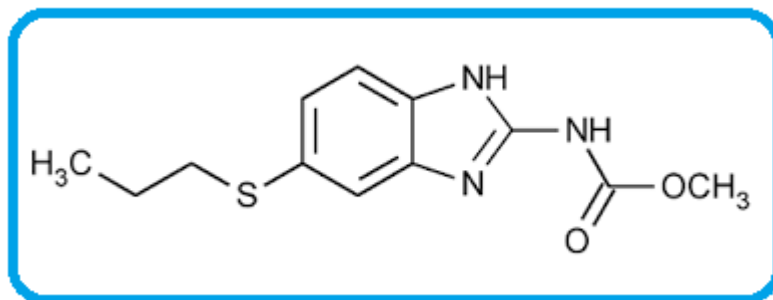
- (I) réaction de nitration: p-dichlorobenzène en tant que matières premières dans de l'acide sulfurique concentré et de l'acide nitrique, après la réaction de nitration, on possède au lavage de la phase organique pour obtenir la 2,4-dichloro-nitrobenzène.
- (II) réaction d'amination: dans un solvant organique ou de l'eau, le 2,4-dichloro-nitrobenzène est mélangé avec un agent d'amination pour donner le 2-nitro-5-chloroaniline.
- (III) réaction de condensation: dans un solvant organique ou de l'eau, le 2-nitro-5-chloroaniline catalysée par une base dans une réaction de condensation avec propanethiol pour donner 2-nitro-5-propylthioaniline.
- (IV) réaction de réduction: dans un solvant organique, le 2-nitro-5-propylthioaniline en présence d'un catalyseur donner la 4-propylthio-o-phénylènediamine par réaction de réduction.
- (V) réaction de cyclisation: dans un solvant organique la réaction entre le 4-propylthio-o-phénylènediamine et des réactifs de cyclisation produisent la cyclisation d'Albendazole.



**Figure n° 6:** la synthèse d'Albendazole à partir de p-dichlorobenzène.

## 2. Etude physicochimique

Les propriétés physico-chimiques de l'Albendazole peuvent avoir un effet critique sur la solubilité et la biodisponibilité de la drogue. L'ABZ se présente sous forme de poudre blanche ou faiblement jaunâtre. Pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acide formique anhydre, très peu soluble dans le chlorure de méthylène [1].



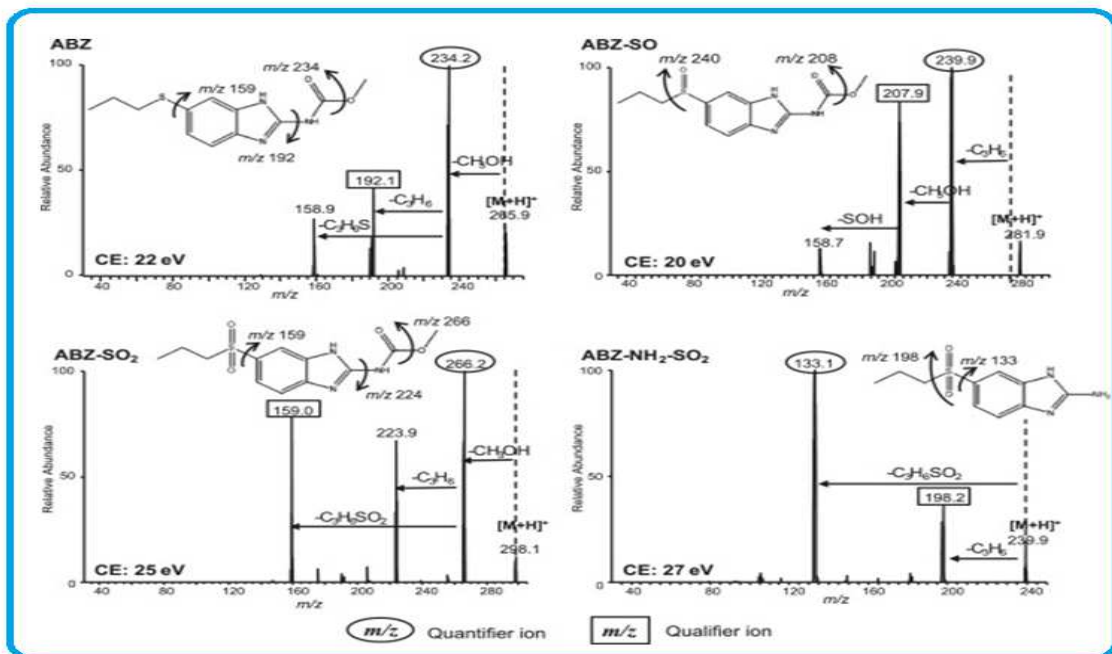
- DCI : Albendazole
- Formule moléculaire : C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S
- Formule développée : **Figure n° 7**
- Nom chimique : (5-(Propylsulfanyl)-1H-benzimidazol-2-yl) carbamate de méthyle
- Classe chimique : BENZIMIDAZOLE, CARBAMATE
- Poids moléculaire : 265,333 g/mol
- Point de fusion : 208-210°C

L'ABZ est faiblement basique dans la nature. Par conséquent, la solubilité du médicament est supérieure au pH inférieur plutôt qu'au pH neutre. En outre à pH de 1,2 la solubilité rapportée est de 900 µg/ml, alors qu'à pH supérieur à 5, la solubilité signalée était même moins de 1 µg/ml. Pour cette raison, l'ABZ ne peut être absorbée complètement si pas solubiliser dans le tractus gastro-intestinal. Par conséquent, la pharmacopée Américaine (USP) a mentionné le tampon phosphate (pH 1,2) en tant qu'un officiel profil de dissolution pour les comprimés d'ABZ [9].

Les méthodes analytiques de détermination d'Albendazole sont basées sur la chromatographie liquide, associée aux systèmes de détection UV, mais la spectrométrie de masse est progressivement en train de devenir la technique de détection de choix. Le test ELISA a été également proposé dans la littérature pour l'analyse qualitative seulement. Toutefois, en raison de la propagation de la chromatographie liquide à ultra-haute performance (UHPLC), cela devient la technique la plus étendue, qui produit des pics plus étroits que la HPLC classique.

### a. Spectrométrie de masse

Le comportement de la spectrométrie de masse de l'Albendazole et ses dérivés ont été étudiés sous ionisation à pression atmosphérique (API) par Martinez et al [10]. Dans le mode positif, le spectre de l'Albendazole est dominé par l'ion produit suite à la perte de  $\text{CH}_3\text{-OH}$  en raison de l' $\alpha$ -cleavage carbonylé du groupe carbamate. Les ions produits à partir de  $\text{ABZSO}_2$  peuvent être expliqués par les fragmentations caractéristiques des groupes fonctionnels sur le noyau phényle :  $[\text{M}^+\text{H}, -\text{CH}_3\text{OH}, -\text{C}_3\text{H}_6, \text{C}_3\text{H}_6\text{SO}_2]^+$ . D'autre part, le sulfoxide d'Albendazole à un groupe sulfoxyde dans le cycle phényle et ce fait favorisé à l' $\alpha$ -cleavage de soufre pour produire des ions intenses  $[\text{M}^+\text{H}, \text{C}_3\text{H}_6]^+$  et  $[\text{CH}_2\text{OH}]^+$ . Le métabolite  $\text{ABZNH}_2\text{SO}_2$  a montré un modèle de fragmentation similaire à celle observée pour le  $\text{ABZSO}_2$ , après avoir perdu  $\text{CH}_3\text{OH}$  par fragmentation supplémentaire dans le groupement sulfone (Figure n° 8).

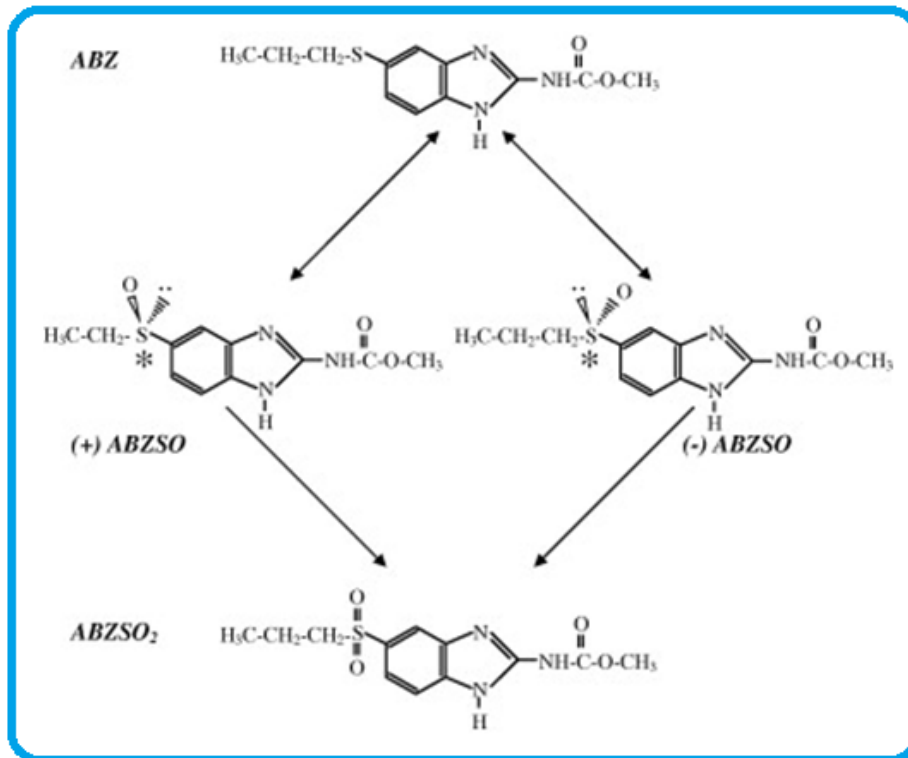


**Figure n° 8** : Spectres de fragmentation de l'Albendazole et ses métabolites dans l'analyseur de masse triple quadripôle.

### b. Comportement des énantiomères de la sulfoxyde d'Albendazole

Le sulfoxyde d'Albendazole est le principal produit métabolique trouvé systématiquement après l'administration d'ABZ.

Deux étapes séquentielles oxydatives (**Figure n° 9**), sont impliquées dans la production des métabolites sulfoxydes et sulfones dans le foie. Le sulfoxyde d'Albendazole a un centre asymétrique à l'atome de soufre de leur structure chimique, Ainsi, deux énantiomères d'ABZSO ont été identifiés dans le plasma de plusieurs espèces.

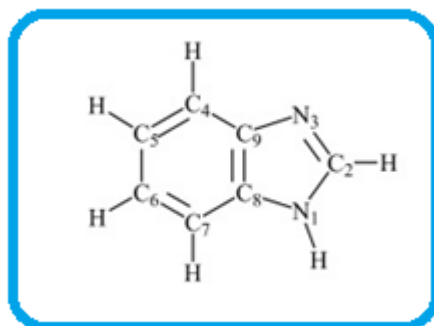


**Figure n° 9 :** Voie métabolique d'oxydation d'Albendazole.

Le comportement d'énantiomère plasmatique de ABZSO montre que le ABZSO(+) prédomine dans le plasma de la plupart des espèces étudiées y compris l'homme. Ainsi l'atome de soufre oxydé présent dans l'ABZSO améliore leur hydrosolubilité, cette propriété physicochimique a été exploitée pour développer des solutions aqueuses. Une contribution majeure à l'effet antiparasitaire de l'énantiomères(+) peut être attendue puisque leurs antipodes(-) sont rapidement éliminés de l'organisme [11].

### c. Structures géométriques et électroniques d'Albendazole

P. Yang et al ont rapporté que le Benzimidazole dispose de 39 modes fondamentaux, y compris 27 modes polarisés dans le plan (in-plane) avec une symétrie  $a'$  et 12 modes dépolarisés hors plan (out-of-plane) avec une symétrie  $a''$ . Le BZD est plan dans les deux états électroniques. La numérotation des atomes de benzimidazole est illustrée dans la **figure n°10** [12].



**Figure n°10** : Structures moléculaires et l'étiquetage de l'atome de benzimidazole.

Pour l'état  $S_0$  de benzimidazole, la longueur de lien :

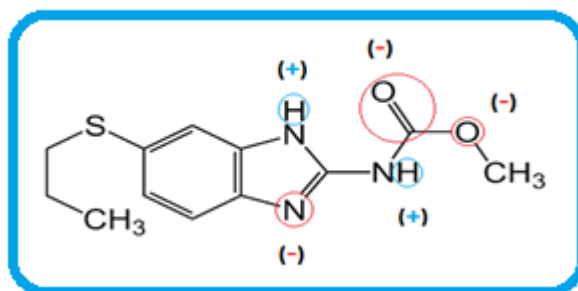
- $N_3-C_9$  est de 1.300 Å
- $C_2-N_3$  est de 1.300 Å
- $C_8-C_9$  de cycle benzénique est de 1.407 Å

La longueur d'angles de :

- $N_1-C_2-N_3$  est de 113,6°
- $C_2-N_3-C_9$  est de 104,7°

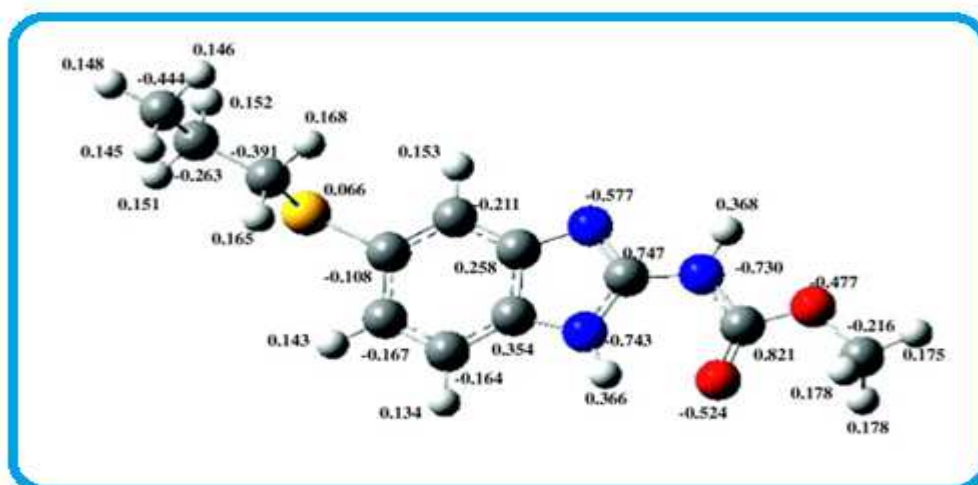
L'excitation électronique de l'état  $S_0$  à  $S_1$  augmente légèrement la longueur de toutes les liaisons C-C de l'anneau de benzène [12].

Fernández et al ont rapporté que les distributions de charge négative sont localisés sur l'atome d'azote du noyau aromatique, le groupe carbonyle du radical carbamoyle et l'oxygène de l'ester, tandis que les distributions de charge positive sont localisés sur le proton du groupe amide et le proton du groupe amine sur le cycle aromatique (**Figure n°11**). Sur la base de ces données, il a été suggéré que l'ABZ peut participer à la fois par liaison hydrogène inter et intramoléculaire et que la contribution des différentes structures dépendra des interactions de ABZ avec son environnement [13].



**Figure n°11** : La distribution des charges sur les atomes d'Albendazole

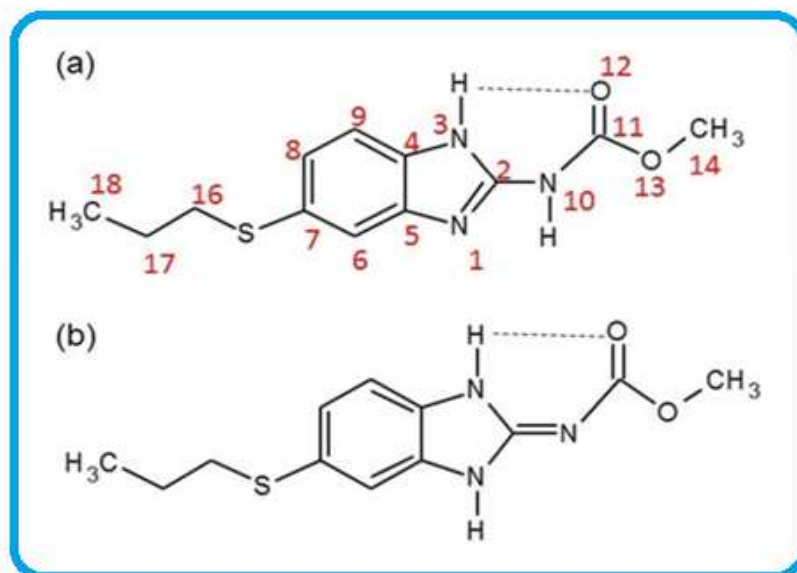
Tian et al ont montré la charge de la molécule d'ABZ calculée par la méthode AM1 (Austin Model 1) de chimie quantique [14]. Il peut être vu à partir de la **figure n°12** que la densité de charge de trois N sur les différents groupes est -0,730, -0,577 -0,743 respectivement.



**Figure n°12** : la charge de la molécule d'ABZ calculés par la méthode AM1 de chimie quantique.

#### d. Spectroscopie RMN d'Albendazole

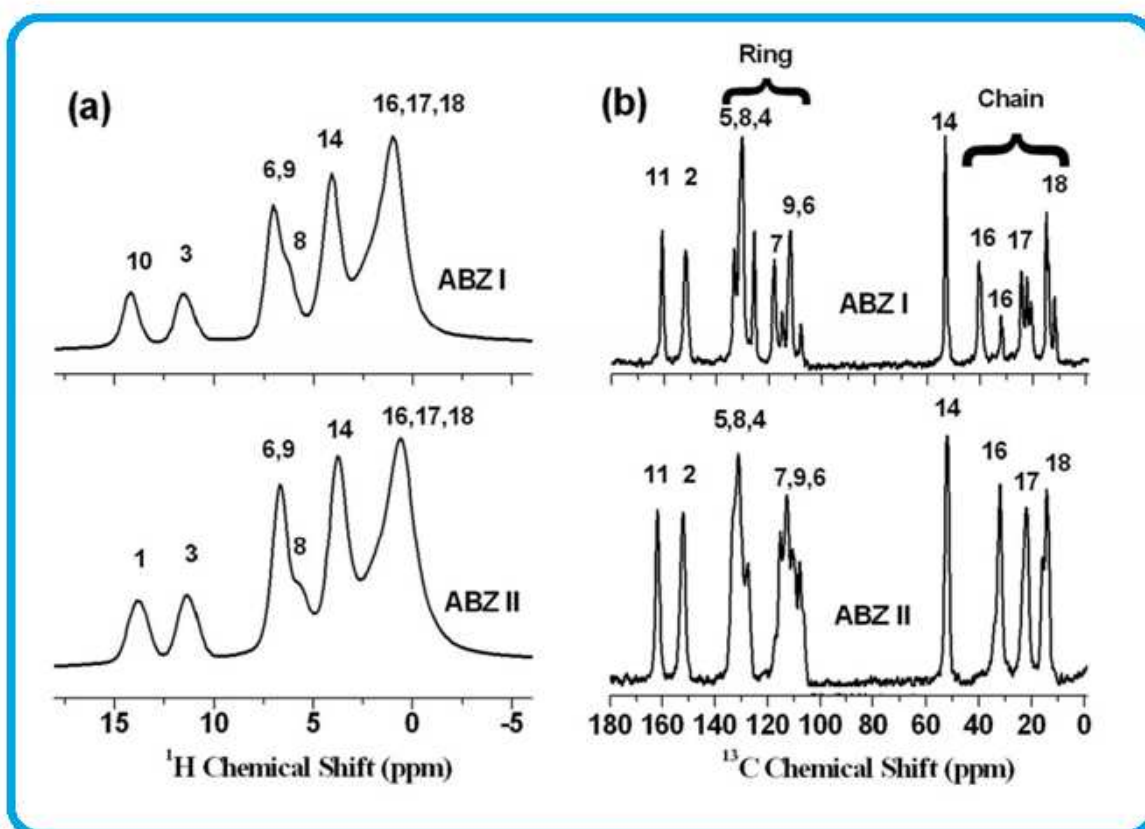
Desmotropie est un phénomène rare lié à la tautomérisation, dans lequel le même tautomère se cristallise en deux ou plusieurs formes cristallines (tautomère polymorphisme) [15]. Chattah et al ont étudié la desmotropie d'Albendazole formes I et II (**Figure n°13**), à l'échelle atomique par la résonance Magnétique Nucléaire (RMN).



**Figure n°13** : Les Tautomères d'ABZ correspondant aux formes desmotropic I(a) et II (b).

La **figure n°14** (a) représente le spectre RMN unidirectionnel  $^1\text{H}$  MAS (Ultrafast magic angle spinning) de la forme I et II d'Albendazole. Chaque spectre de  $^1\text{H}$  montre cinq pics résolus correspondant aux deux protons NH, protons aromatiques (H6, H8, H9), les protons du groupe O-CH<sub>3</sub> (H14), et les protons de la chaîne aliphatique (H16, H17, H18). Malgré les similitudes apparentes des deux spectres, un décalage non systématique de tous les pics à un ppm bas pour la forme II par rapport à ceux de la forme I a été révélé. En outre, si les deux spectres sont comparés, des différences peuvent être observées en particulier environ 6 ppm, avec un épaulement dans l'ABZ II qui est absent dans l'ABZ I.

Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  de l'ABZ I et II (Figure n°14 [b]), montre des différences à la fois dans les positions et le fractionnement de pointe. Les pics correspondant à C11 et C14 figurent respectivement à 160 ppm et 53 ppm en forme I, alors qu'ils résonnent à 162 ppm et 52 ppm, respectivement, dans la forme II. Les signaux appartenant au groupe de C7, C9, C6 et décalé en fente en forme I. En outre, le fractionnement de pic est observé pour C16, C17 et C18 dans le spectre d'ABZ I, tandis que seule la pointe C18 montre le fractionnement dans le cas d'ABZ II. Ces multiples pics observés peuvent être dus à la présence de plus d'une conformation de la chaîne alkyle dans l'unité asymétrique cristallographique [16].



**Figure n°14 :** (a) Les spectres RMN  $^1\text{H}$  obtenus à 50 kHz MAS d'ABZ I et II, (b) polarisation croisée des spectres MAS  $^{13}\text{C}$  à 10 kHz MAS d'ABZ I et II. Numérotation des pics dans les spectres correspond à celle dans la Figure n° 15.

Les signaux pour les protons non-azote ont été assignés. Le **tableau n° I** présente les valeurs de déplacement chimique des protons dans les deux formes d'ABZ.

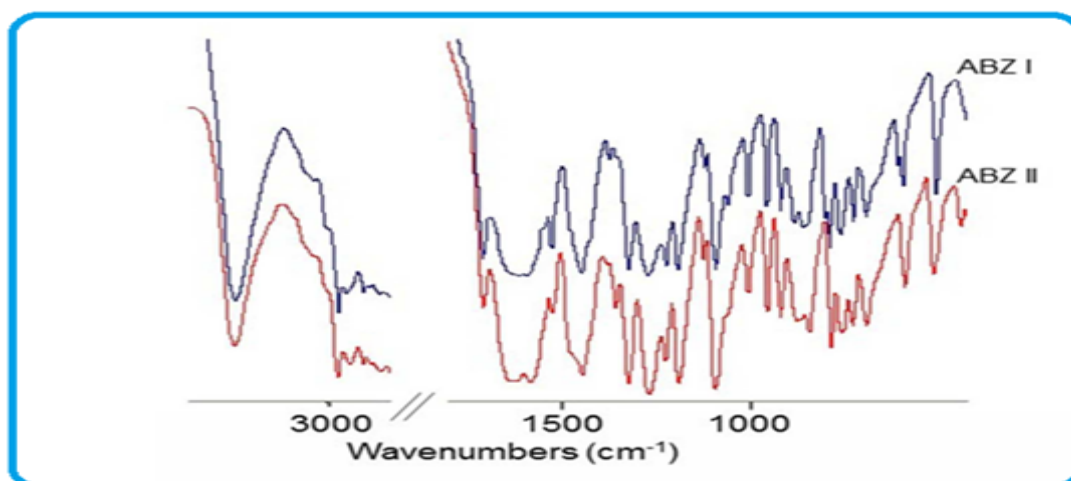
**Tableau n° I** : Les déplacements chimiques de RMN 1H (en ppm)

<sup>1</sup> H	Chemical Group	Chemical Shifts (ppm)	
		I	II
H1 or H10	NH	14.2	13.8
H3	NH	11.5	11.3
H6,H9	Ring	7.0	6.7
H8		6.1	5.7
H14	O-CH <sub>3</sub>	4.1	3.7
H16,H17	Chain-CH <sub>2</sub>	1.2	1.1
H18	Chain-CH <sub>3</sub>	1.0	0.6

Mesurées à partir des spectres 1H obtenus à 50 kHz MAS (Ultrafast magic angle spinning).

#### e. Étude des spectres IR de l'Albendazole

Patel et al ont rapporté que Le spectre d'ABZ montre une vibration d'étirement N-H à 3323 cm<sup>-1</sup> suivis au -NH de carbamate, vibration de flexion à 1525-1630 cm<sup>-1</sup> et C-H aliphatiques à 2958 cm<sup>-1</sup>, en particulier le spectre d'ABZ II montre des bandes décalées ainsi que des nouvelles bandes par rapport à celle de ABZ I (**Figure n°15**)[15].



**Figure n°15** : spectroscopie d'infrarouge à transformée de Fourier d'ABZ I et II.

Des études sur les spectres IR à évaluer la tautomérie d'ABZ par l'affectation des bandes des deux formes tautomères (**Tableau n° II**). Les deux formes solides présentent des caractéristiques des bandes dans le même nombre d'ondes de la vibration d'étirement NH, le groupe carbonyle du groupement carbamate, et de l'absorption -CH<sub>3</sub>. Bien que les bandes correspondant à la vibration d'élongation CH, et l'étirement C=N et à la déformation -CH qui semblait légèrement décalée. Ces différences dans les positions des bandes mises en évidence que la liaison C=N entre le C2 et le N de carbamate en tautomère II de l'ABZ est énergétiquement différente de la liaison correspondante entre le C2 et le N de l'hétérocycle dans l'ABZ I. En outre, les bandes de la région d'empreintes digitales (entre 1500 et 600 cm) montrent des différences marquées entre les deux formes solides, qui peuvent être utilisées pour identifier et distinguer [16].

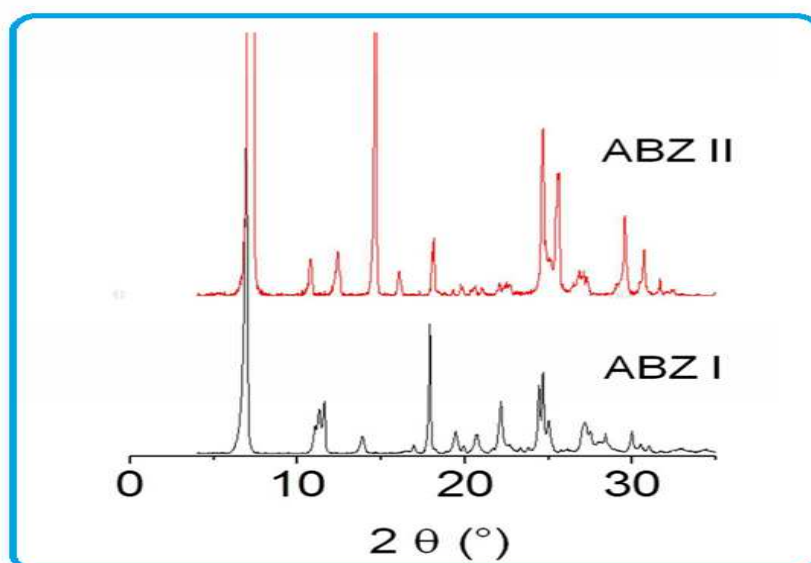
**Tableau n° II** : Des bandes d'absorption FT-IR d'ABZ I et II

Band assignment	Wavenumber (cm <sup>-1</sup> )	
	ABZ I	ABZ II
NH stretching	3325	3325
carbonyl group	1708	1708
-CH <sub>3</sub> absorption	1443	1443
-CH stretching	2953, 2926	2957, 2912
C=N stretching	1654, 1591	1629, 1578
-CH deformation	1373	1377
Fingerprint region	885, 863, 850, 805, 759, 728, 611, 597, 509	881, 866, 846, 767, 755, 732, 597, 588, 520, 447

#### f. Les Rayons-X de Diffraction de l'Albendazole

L'Albendazole présente divers pics cristallins de diffraction intenses situés à  $7.01^\circ$ ,  $11.22^\circ$ ,  $13.83^\circ$ ,  $17.87^\circ$ ,  $19.50^\circ$ ,  $20.71^\circ$ ,  $22.10^\circ$ ,  $27.10^\circ$  et  $28.16^\circ$  ( $2\theta$ ), en plus à des pics relativement moins intenses au  $13.83^\circ$ ,  $54.01^\circ$  [15].

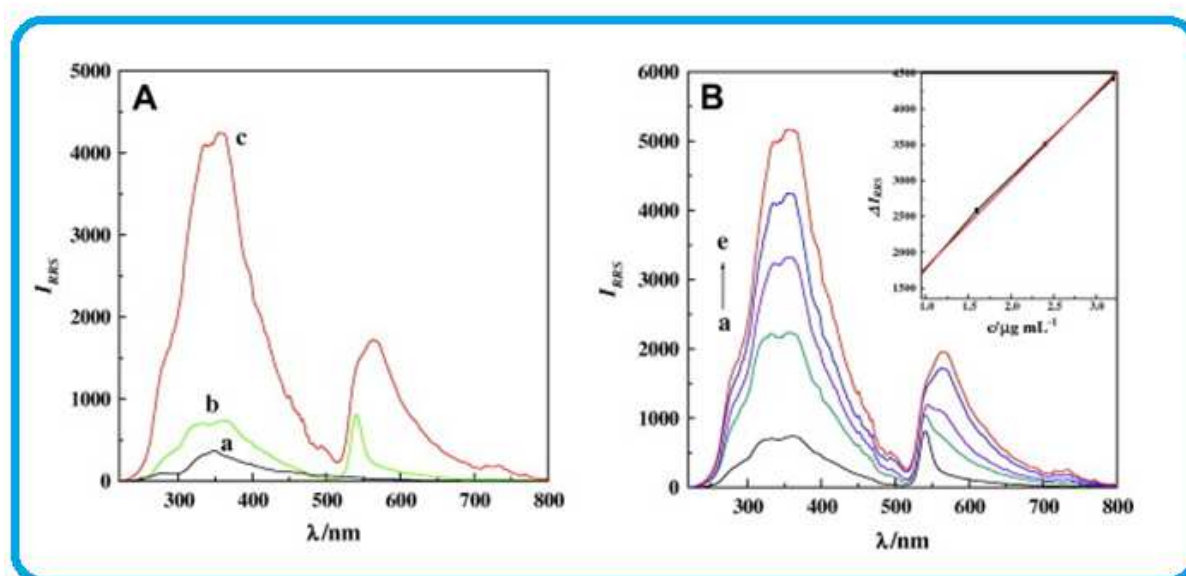
Chattah et al ont montré les diagrammes expérimentaux de diffraction des rayons X (Powder X-ray Diffraction) pour les deux formes tautomères de l'Albendazole (**Figure n°16**). Plusieurs pics principaux situés à  $6,9^\circ$ ,  $11,3^\circ$ ,  $11,6^\circ$ ,  $13,8^\circ$ ,  $17,9^\circ$ ,  $18,8^\circ$ ,  $19,9^\circ$ ,  $22,1^\circ$ ,  $24,4^\circ$ ,  $24,7^\circ$ ,  $27,2^\circ$  et  $30^\circ$  pour angles  $2\theta$ . D'autre part, des pics de diffraction situés à  $7,3^\circ$ ,  $10,7^\circ$ ,  $12,4^\circ$ ,  $14,6^\circ$ ,  $18,1^\circ$ ,  $24,7^\circ$ ,  $25,6^\circ$ ,  $29,5^\circ$  et  $30,7^\circ$  ( $2\theta$ ) sont observés pour l'ABZ recristallisé [16].



**Figure n°16** : Rayons-X de diffraction des poudres d'ABZ I et II.

### g. Diffusion par résonance Rayleigh (RRS)

L'ABZ pourrait réagir à l'éosine Y (acide bromofluorescéique) pour former un complexe 1:1 des ions d'association (EY-ABZ) Dans un pH de 3,25 à 3,35. Cette association entraîne une grande amélioration de la résonance Rayleigh. Les spectres du système montrent que l'intensité a été augmentée considérablement avec le complexe EY-ABZ, ainsi la relation linéaire entre la concentration d'ABZ et intensités RRS. La limite de détection pour l'ABZ était de 12,89 ng/ml pour cette méthode. Le procédé RRS avait la plus forte sensibilité et une bonne sélectivité [14]. Par conséquent, cette méthode peut être appliquée de façon satisfaisante à la détermination d'ABZ dans des échantillons de sérum humain.



**Figure n°17 :** Spectres RRS du système EY-ABZ (A) a-c.ABZ; EY; EY-ABZ; C (EY) =  $2,4 \cdot 10^{-5} mol L^{-1}$ ;  $\rho$  (ABZ) =  $2,4 \mu g/mL$ ; pH = 3,3. (B) EY-ABZ;  $\rho$  (ABZ)/( $\mu g/mL$ ) (a-e): 0, 0,8, 1,6, 2,4, 3,2; c (EY) =  $2,4 \cdot 10^{-5} mol L^{-1}$ ; pH = 3,3.

## h. Chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC)

L'identification par l'HPLC utilise la comparaison du temps de rétention du principe.

D'après la pharmacopée européenne [1] :

- La colonne se caractérise par une longueur de 0,25 m et 4,6 mm de diamètre.
- La phase stationnaire est un gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie (5 $\mu$ m) à particules sphériques présentant un diamètre de pore de 10nm et un taux de carbone de 19%.
- La phase mobile est un mélange de 300 volumes d'une solution de dihydrogénophosphate d'ammonium à 1,67 g/L et 700 volumes de méthanol.
- Débit : 0,7 mL/min
- Détection : spectrophotomètre à 254nm
- Injection : 20 $\mu$ L
- Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention d'Albendazole.

La Conformité du système :

- Pour une solution témoin (b) : de 50mg d'Albendazole et 50mg d'oxibendazole dans 5 mL de méthanol contenant 1% V/V d'acide sulfurique et on complète à 100,00mL avec la phase mobile.

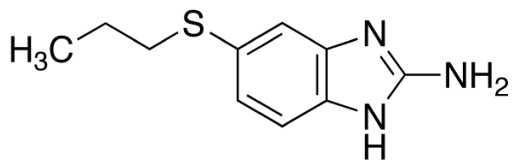
La résolution : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'Albendazole et à l'oxibendazole.

➤ Les impuretés :

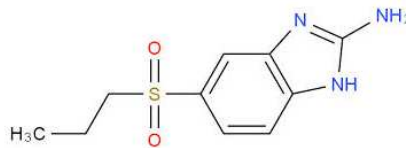
L'Albendazole se caractérise par six impuretés spécifiées (A, B, C, D, E, F) (**Figure n°18**).

Limite : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec une solution témoin (a) : la dissolution de 10,00mg d'Albendazole dans 10mL de méthanol contenant 1% V/V d'acide sulfurique et on complète à 100,00mL avec la phase mobile. On prend 0,5mL de cette solution et on complète à 20,00mL avec la phase mobile.

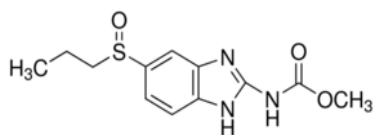
Impureté A  
5-(Propylsulfanyl)-1H-benzimidazol-2-amine



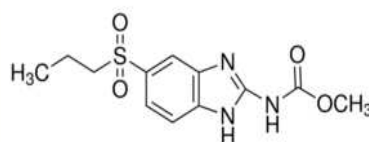
Impureté D  
5-(Propylsulfonyl)-1H-benzimidazol-2-amine



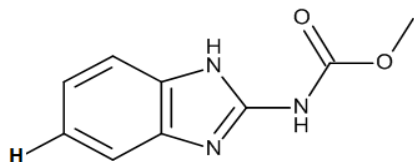
Impureté B  
[5-(Propylsulfanyl)-1H-benzimidazol-2-yl] carbamate de méthyle



Impureté C  
[5-(Propylsulfonyl)-1H-benzimidazol-2-yl] carbamate de méthyle



Impureté E  
(1H-benzimidazol-2-yl) carbamate de méthyle



Impureté F  
[5-(Propylsulfanyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbamate de méthyle

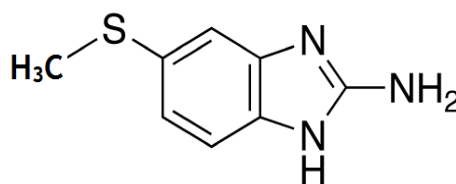


Figure n°18 : Les impuretés d'Albendazole.

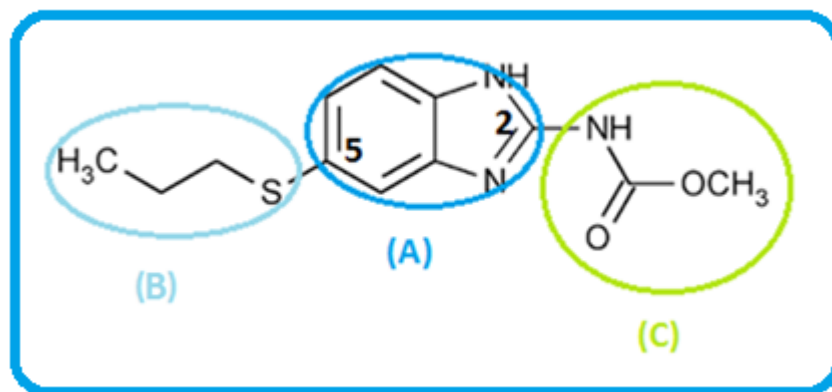
### III. Activités pharmacologiques

L'Albendazole provoque d'importantes modifications biochimiques chez les parasites sensibles avec en particulier les interférences avec les processus biochimiques tels que la captation du glucose, le métabolisme énergétique et la perturbation des microtubules.

#### 1. Relation Structure-Activité d'Albendazole:

Benzimidazole est un groupement hétérocyclique possédant large spectre d'applications biologiques et cliniques en raison de leur ressemblance structurelle aux nucléotides naturels trouvés dans le système de vie. En outre, le noyau de benzimidazole a une structure similaire aux bases puriques. Par conséquent, le benzimidazole et ses dérivés constituent une classe hautement biologiquement active [17].

Les groupements fonctionnels d'ABZ:

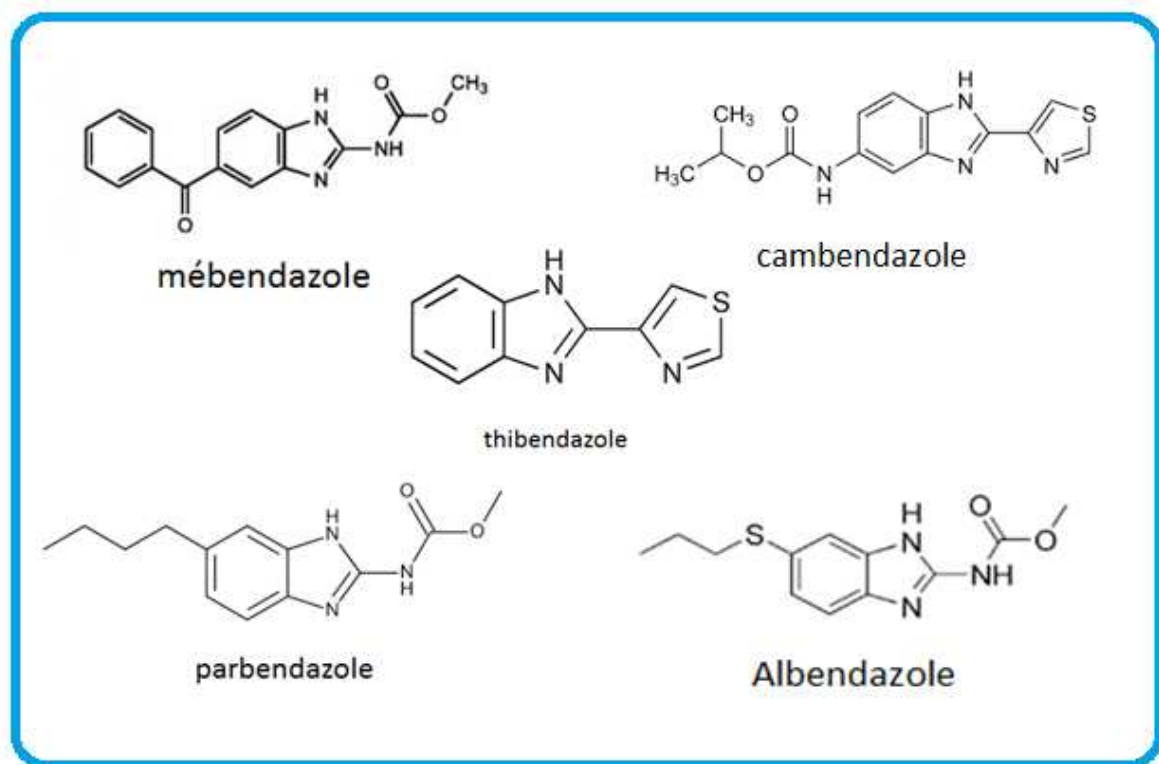


**Figure n°19 :** Groupements fonctionnels d'Albendazole.

- ❖ 1 H –Benzimidazolés (A)
- ❖ Un groupe propylthio ( $\text{CH}_1\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S}$ ) en position 5 (B)
- ❖ Un groupe de Carbamate de méthyle ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2$ ) en position 2 (C)
- ❖ Accolement d'un noyau benzénique au noyau de l'imidazole.
- ❖ La fonction carbamate prévient l'inactivation de la molécule mère.
- ❖ Noyau benzimidazole est un pharmacophore crucial dans les propriétés pharmaceutiques,

Les benzimidazolés véhiculent des propriétés antihelminthiques en fonction des substituant. Les dérivés les plus efficaces sont ceux ayant un méthyle carbamate (-NH-C-O<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) en C2 du benzimidazole. Cas de mébendazole, l'oxibendazole, le flubendazole, l'oxfendazole et l'Albendazole (**Figure n°20**). Il est suggéré que l'une des conditions requises pour cette action est que le benzimidazole substitué porte un atome d'hydrogène en position 1 et un groupe de méthyle carbamate en position 2 [18].

Des études ont montré que l'embryotoxicité et la tératogénicité d'ABZ existent et résultent des propriétés antimitotiques de lui-même ainsi que de son métabolite ABZSO, sur les cellules embryonnaires du système nerveux central. Dans une expérience, l'Albendazole se montre 50 fois plus puissante que son métabolite sulfoxyde d'Albendazole [19].



**Figure n°20** : structures chimiques de la mébendazole, l'oxibendazole, le flubendazole, l'oxfendazole et l'Albendazole.

Après une comparaison au thiabendazole Cracken rapporté que la substitution dans la position C5 de la molécule benzimidazolés intervient dans l'activité de la molécule, ainsi empêche leur inactivation par les réactions métaboliques d'hydroxylation [20]. Alors la nature des constituants de la chaîne située en C5 intervient dans l'activité appropriée. Ernest et collaborateurs ont montré que l'ensemble des carbamates de benzimidazole présentent une réponse inhibitrice typique sur la polymérisation de la tubuline, ainsi ils ont évoqué l'importance de la taille de la substitution en position 5 sur l'activité [21].

L'Albendazole avec le groupe propylthio en C5, paraît être plus efficace que le mébendazole et le cambendazole qui ont un radical acyle en C5 [22]. On note une similarité chimique apparentée pour l'Albendazole et la parbendazole, sauf au niveau de la ramification de la chaîne en position 5, le parbendazole à un groupe butyle ( $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ ) et l'ABZ à un groupe propylthio ( $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S}$ ). Hall et al ont rapporté que l'Albendazole est plus active que le parbendazole à l'encontre des souches de *Haemonchus contortus* et *Trichostrongylus colubriformis* [23]. Ceci montre que le soufre joue un rôle important dans l'activité antiparasitaire de l'Albendazole.

Pour élucider l'action pharmacologique de l'Albendazole et ces deux énantiomères, Kátia et al ont apporté l'activité antitumorale d'ABZ par l'induction de l'apoptose, en particulier dans la lignée cellulaire A375-C5 (mélanome) et MCF-7 (adénocarcinome du sein). Suivent à cette étude ils ont confirmé que l'énantiomère ABZSO(+) est plus puissant que l'énantiomère ABZSO(-) [24], la réponse pharmacologique observée peut représenter les effets combinés de chaque forme de l'énantiomère.

## 2. Activité Antiparasitaire

Chez toutes les cellules eucaryotes, le cytosquelette est formé de plusieurs types de filaments dont les microtubules, leur rôle est d'assurer :

- L'architecture de la cellule.
- Les mouvements des vésicules excrétrices dans le cytoplasme cellulaire.
- La formation des flagelles.
- L'élongation des cellules nerveuses.
- La formation du fuseau mitotique.

➤ site d'action de l'Albendazole

#### **a. $\beta$ -tubuline**

L'action principale réside en une inhibition de l'assemblage des microtubules en se fixant à la  $\beta$ -tubuline, avec une affinité pour la tubuline parasitaire par rapport à celle de l'hôte [25]. ce qui provoque une insuffisance structurelle de cytosquelette et altération de la fonction des microtubulines. L'immobilisation et la mort des parasites sensibles surviennent lentement.

L'ABZ se fixe sur le pôle positif de la  $\beta$ -tubuline et bloque la polymérisation du microtubule ce qui diminue sa longueur et entraîne la destruction du réseau. Cette liaison dépend de la température. L'ABZ se lie à la tubuline des nématodes avec une grande affinité à 37°C, alors que les conditions optimales de cette liaison chez les mammifères sont de 4°C [26]. Ces résultats pourraient expliquer l'efficacité d'ABZ sur les nématodes et l'absence de toxicité chez leurs hôtes : les mammifères.

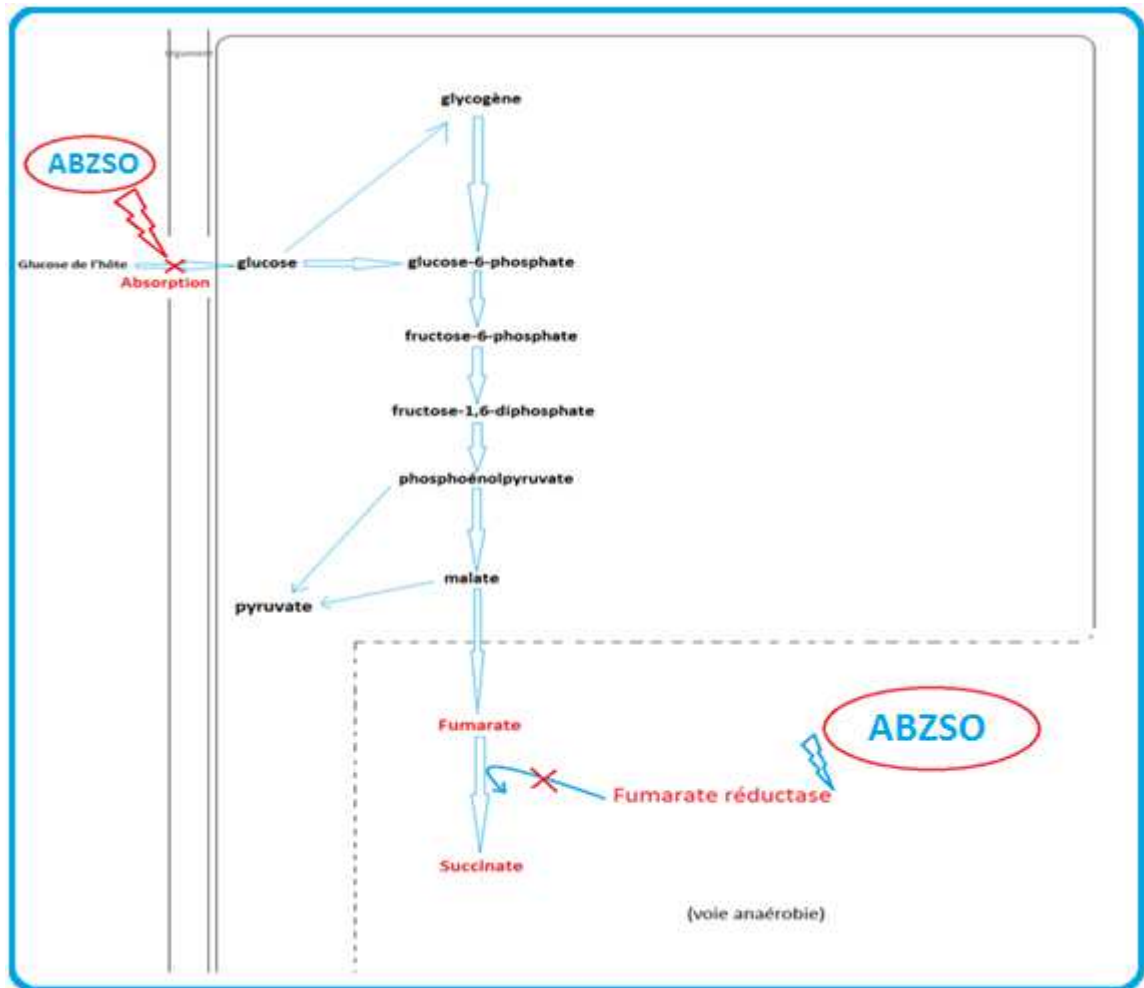
#### **b. Les protoscolex**

Des études sur des souris ont montré l'effet Scolicide d'Albendazole sur *Echinococcus multilocularis* et *granulosus* par une perte totale de la morphologie typique de protoscolex, des changements dans la couche germinale et une réduction de la viabilité [27], par augmentation de la perméabilité de la drogue.

#### **c. Processus biochimiques**

L'inhibition de la tubuline par l'ABZ induisait des modifications dégénératives dans le réticulum endoplasmique et dans les mitochondries de la couche germinale jusqu'à ce qu'il y a augmentation des lysosomes et autolyse cellulaire. D'autres étude ont observé une baisse prononcée dans les cellules éosinophiles et l'interleukine-10 chez des patients sous l'Albendazole atteints de la tuberculose et Co-infectées par des helminthes, ainsi ont constaté que l'Albendazole pourrait améliorer les réponses immunitaires à médiation cellulaire contre les infections intracellulaires [28] par l'augmentation de leur perméabilité.

Le sulfoxyde d'Albendazole inhibe l'absorption de glucose et empêche la production d'ATP par l'inhibition du fumarate réductase mitochondriale qui provoque une atteinte de la phosphorylation oxydative (**Figure n°21**). Conduisant à la déplétion en glycogène, non-viabilité et l'incapacité à se reproduire [29].



**Figure n°21** : Les sites d'action possibles d'ABZSO dans Le métabolisme énergétique d'helminthes.

### 3. Activité Antimitotique

Des études actuelles ont été conçues pour explorer l'effet de l'Albendazole sur la prolifération cellulaire et la migration cellulaire, par des constatations in vitro et in vivo. Les capacités endommageant d'ADN et la propriété de perturbation des microtubules par l'Albendazole conduisent à un regain d'intérêt comme agent anticancéreux [30].

En 2010 Pour la première fois Pourgholami et al ont rapporté que l'Albendazole inhibe in vitro les fonctions pertinentes des cellules endothéliales stimulées par le VEGF (Vascular endothelial growth factor) dans le processus angiogénique et exerce un effet anti-angiogénique dans le modèle de la prématurité de rétinopathie (ROP) de l'angiogenèse in vivo. L'Albendazole inhibe profondément aussi trois autres composants majeurs de l'angiogenèse à savoir la migration cellulaire, la formation de tubes, et la perméabilité [31]. Ainsi l'effet anti-VEGF de l'Albendazole dans l'inhibition de facteur induit par l'hypoxie  $1\alpha$  (HIF-  $1\alpha$ ) tumorale, cette double inhibition peut fournir une valeur supplémentaire dans l'angiogenèse [32].

L'Albendazole peut être exploitée potentiellement pour cibler les métastases cérébrales. des études montre que l'ABZ à des concentrations plasmatiques cliniquement réalisables est cytotoxique pour le mélanome métastatique (MM) ainsi que pour le cancer du poumon à petites cellules (SCLC), cette action se fait par un arrêt des cellules cancéreuses dans la phase G2/Mitose du cycle cellulaire. En outre, l'Albendazole améliore l'apoptose induite par le rayonnement dans le MM et les cellules métastatiques cérébrales [33], donc la capacité de l'ABZ à agir en synergie comme un radio-sensibilisant reste à justifier leur application clinique.

L'ABZ était le plus puissant des composés testés, ainsi que l'énantiomère ABZSO(+) montré à être un inducteur puissant de l'apoptose dans la lignée cellulaire MCF-7(adénocarcinome du sein) [24].

#### 4. La résistance

Darwin définit pour la première fois la notion de sélection naturelle qui est le processus conduisant à une meilleure adaptation des organismes à leur environnement. Il paraît donc indispensable de mieux comprendre l'apparition et le développement de la résistance afin de tenter de la prévenir lorsque cela est encore possible, d'essayer de la gérer lorsqu'elle est déjà installée ou mieux encore l'éviter en conservant les molécules qui sont encore efficaces.

La résistance aux benzimidazoles consécutifs à une mutation de la  $\beta$ -tubuline ou à un efflux actif du médicament, est apparue en médecine vétérinaire depuis plusieurs années. Elle incite à ne pas négliger la possibilité de son émergence chez l'homme, laquelle pourrait rapidement s'avérer problématique.

L'augmentation de la prévalence des infections helminthiques pousse une utilisation potentielle de l'Albendazole comme un traitement de choix de la famille des benzimidazoles. Au cours des dernières années l'arsenal thérapeutique a commencé à sentir une Résistance aux anthelminthiques.

Pour la première fois la résistance de *Fasciola hepatica* à l'Albendazole (ABZ) et triclabendazole (TCBZ) à été décrite En 2006 chez le mouton dans la province de León [34]. Six ans après Sanabria et al Ont isolé un clone de *F.hepatica* résistant a l'ABZ et sensibles à la TCBZ [35]. L'extrapolation des résultats obtenus chez les ovins à l'Homme face au problème de différences entre les espèces sur la pharmacocinétique des médicaments principalement due aux différences d'anatomophysiologie gastro-intestinales.

En 2010 Solaymani et al ont rapporté que L'efficacité du traitement Pour *Giardia duodenalis* est de 79-100% pour l'Albendazole [36].ce qui suggère que l'échec du traitement peut être relativement une éventuelle résistance à évoquer. Deux ans après Maldonado et al Ont identifié par des analyses protéomiques et de transcription, des gènes des clones résistants d'Albendazole ainsi huit protéines impliquées dans le phénotype résistant d'ABZ à *Giardia duodenalis* [37].

En 2013 Vokrál et al ont rapporté l'isolement d'une souche résistante d'*Haemonchus contortus* à l'Albendazole par l'activité catalase et la formation de glucosides d'Albendazole par L'augmentation des activités des enzymes UDP-glucosyltransférases qui peuvent protéger les nématodes en partie contre l'effet toxique d'Albendazole [38]. Les souches résistantes de nématodes ont une capacité accrue pour désactiver l'ABZ par leur biotransformation qui assure une élimination rapide de la drogue.

Jusqu'à présent, aucune résistance au benzimidazole n'a été décrite chez l'homme.

## IV.L'Albendazole dans l'hydatidose

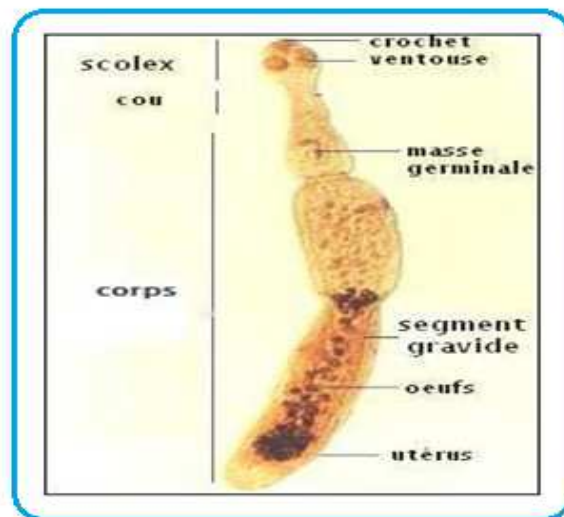
L'hydatidose ou kyste hydatique est une anthroponose cosmopolite due au développement tissulaire chez l'homme de la forme larvaire du tœnia du chien : l'*Echinococcus granulosus* [25], sévissant dans les pays où l'élevage des ovins et caprins est répandu ou anarchique, dont le Maroc où elle constitue un véritable problème de santé publique. Avec une incidence d'environ 5,6 cas pour 100.000 habitants [39]

### 1. L'agent pathogène

Le tœnia *Echinococcus granulosus* est un cestode de la famille des plathelminthes. Il se présente sous trois formes : l'adulte qui vit fixé entre les villosités de l'intestin grêle de l'hôte définitif, l'œuf qui contient un embryon hexacanthe à six crochets et la larve ou kyste hydatique [40].

#### a. La forme adulte

Le parasite adulte vit dans l'intestin de l'hôte définitif appartenant à la famille des canidés (le chien et plus rarement le chacal, le cerf, le loup, etc.). C'est un tœnia d'environ 5 mm de long composé d'une tête (scolex) et d'un corps constitué de 3 ou 4 anneaux. Le dernier anneau, encore appelé anneau germinatif, renferme 400 à 800 œufs (**Figure n°22**). Une fois mature, l'anneau germinatif se détache du corps du tœnia et s'élimine dans le milieu extérieur avec les déjections du chien [40].



**Figure n°22** : Adulte d'*Echinococcus granulosus*

### b. L'œuf

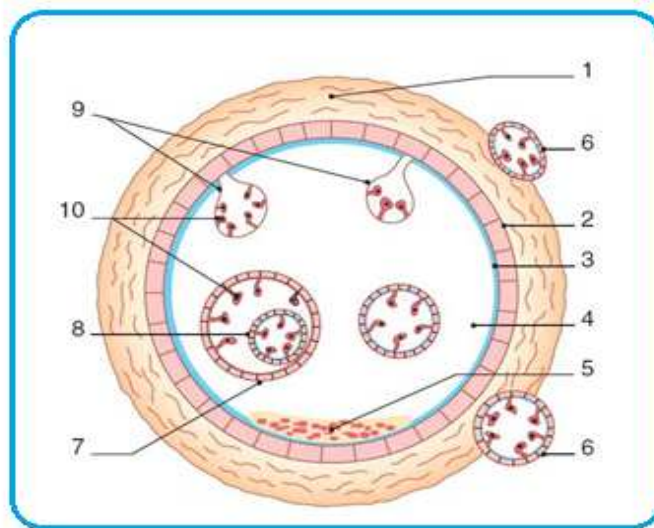
L'œuf est ovoïde (35 µm), non operculé, protégé par une coque épaisse et striée. Il contient un embryon hexacanthé à six crochets ou oncosphère (**Figure n°23**). La maturation de l'œuf se réalise dans le milieu extérieur. Sa survie sur le sol dépend des conditions d'humidité et de température. Elle est de 1 mois à + 20 C°, 15 mois à + 7 C° et 4 mois à - 10 C°. Les agents chimiques, engrais et désinfectants n'altèrent pas sa vitalité et ne peuvent donc être utilisés pour désinfecter les légumes contaminés [41].



**Figure n°23** : œuf d'*Echinococcus granulosus*

### c. La forme larvaire ou kyste hydatique

Le stade larvaire est un kyste opaque, tendu et élastique, rempli d'un liquide sous pression. Il est aussi connu sous le nom de vésicule hydatique. Les vésicules hydatiques sont envahissantes et leur développement s'accompagne de la formation de vésicules-filles endogènes qui prennent naissance à partir des protoscolex de la membrane prolifère de la vésicule primitive. De diamètre variable et pouvant atteindre 30 cm (**Figure n°24**), ces kystes sont fréquemment rencontrés dans le foie et les poumons, mais peuvent également se développer dans d'autres tissus et organes internes [42].



**Figure n°24** : structure du kyste hydatique. 1. Adventice réactionnelle ; 2. Membrane cuticule (externe) ; 3. Membrane prolifère (interne) ; 4. Liquide hydatique ; 5. Sable hydatique ; 6. Vésicule fille exogène ; 7. Vésicule (capsule) prolifère ; 8. Protoscolex ; 9. Vésicule fille endogène ; 10. Vésicule petite fille.

Le Kyste hydatique est constitué par l'ensemble de deux structures différentes [43]:

- élément parasitaire = l'hydatide ou le kyste hydatique proprement dit.
- L'adventice ou péri-kyste qui appartient à l'organe hôte.

➤ **L'hydatide** faite de deux membranes intimement accolées :

- ✓ La cuticule (membrane externe) est de couleur blanche, nacrée, acellulaire, d'environ 1 mm d'épaisseur et constituée d'un ensemble de strates concentriques et emboîtées les unes contre les autres. Quand elle est intacte, elle forme un véritable filtre pour les micro-organismes, ce qui permet, toutefois, l'entrée des colloïdes et des cristalloïdes.
- ✓ La membrane prolifère ou germinative (membrane interne) est blanche transparente, fragile, granuleuse et couvre la face interne de la cuticule. Elle joue plusieurs rôles : la production de la cuticule, des vésicules prolifères et du liquide hydatique, rôle dans la régulation des échanges et de la croissance du kyste, ainsi que la pérennisation de l'espèce.

➤ **L'adventice** (péri kyste) est le résultat de la réponse inflammatoire de l'organe dans lequel le parasite s'installe. Il se compose de trois couches: une couche interne, qui est lisse et brillante, semblable à une membrane séreuse, avec peu de fibres et de cellules,

une couche intermédiaire, qui est de nature fibreuse et une couche externe, avec une inflammation active. Il n'existe pas de plan de clivage entre le péri kyste et le parenchyme hépatique sain.

## **2. Le cycle parasitaire**

Le cycle parasitaire comprend deux hôtes : un hôte définitif (HD) et un hôte intermédiaire (HI). Le cycle classique est le cycle domestique : chien (HD)-mouton (HI). L'homme s'insère accidentellement dans le cycle du parasite : c'est une impasse parasitaire. Les œufs embryonnés, éliminés dans le milieu extérieur avec les matières fécales du chien, sont ingérés, pénètrent la paroi digestive, gagnent par le système porte le foie, parfois la localisation peut se faire en n'importe quel point de l'organisme par la circulation générale. Une fois dans le viscère, l'embryon se transforme en larve hydatide. Le cycle est fermé lorsque le chien dévore les viscères (foie, poumons) des moutons parasités. L'homme se contamine en ingérant les œufs par voie directe (chien : léchage, caresses), plus rarement par voie indirecte (eau, fruits, légumes souillés par les œufs). L'hydatidose est une maladie rurale [42].

## **3. Le traitement médical par l'Albendazole**

Jusqu'à ces dernières années, le traitement chirurgical était l'unique solution pour traiter l'hydatidose. En effet, dans le traitement chirurgical de l'hydatidose, le risque de dissémination préopératoire favorisant la survenue de récurrence, En plus de la durée d'hospitalisation (variant de 15 à 30 jours) rendre du traitement médical une alternative intéressante à la chirurgie chez les patients âgés, fragiles ou porteurs d'hydatidose multiples ou récidivantes[39].

L'Albendazole est prescrit en association avec le traitement percutané par la technique PAIR (Ponction Aspiration Injection Réaspiration) et en complément de la chirurgie lorsque le kyste a été lésé en per-opératoire, ou son ablation a été incomplète ainsi si une fistulisation dans les voies biliaires a été constatée [39].

Dans ces cas, celle-ci a pour but de diminuer la fertilité du contenu kystique, de réduire l'échinococcose péritonéale secondaire par dissémination au cours de l'acte et de diminuer le taux de récurrences dues aux exovésiculations.

### **a. Posologie**

Il est généralement prescrit à la dose de 10 mg/kg/j en deux prises. La durée du traitement peut être prolongée jusqu'à 12 mois. L'indication du traitement médical seule est rare et il est réservé aux seuls malades qui ont des localisations multiples

Dose : 10 à 12 mg/kg en 2 prises, par cure de 30 jours séparés de 15 jours.

Efficacité : Taux de réponse : 30 à 40%. La durée du traitement est longue (3 à 4 cures). Le délai pour juger l'efficacité : 9 à 18 mois ; le taux de récurrence < 10% ; surveillance échographique à poursuivre au-delà de 5 ans.

Tolérance : imparfaite. Elévation des transaminases dans 15% des cas, neutropénie dans 1,2%, douleurs abdominales faisant craindre une fissuration d'un KH abdominal dans 5,7%. Nécessité d'une surveillance hématologique et hépatique [39].

### **b. Durée du traitement et indications**

La durée du traitement dépend en fin de compte de l'indication. Le traitement médical peut être prescrit à visée curative en monothérapie ou à visée prophylactique.

- A visée curative : généralement prescrite pour des kystes hydatiques multiples qui ne pouvant bénéficier d'aucun traitement percutané ou chirurgical.

Dans cette indication on prescrit généralement l'Albendazole, soit en continue pour une durée de 3 à 6 mois voir 12 mois en fonction de la réponse et de la tolérance, soit on discontinue en cycle de 28 jours avec des intervalles d'arrêt de 14 jours. On fait généralement 6 cures.

- A visée prophylactique : cette indication est généralement associé à la PAIR (Ponction, Aspiration, Injection, Réaspiration). On préconise dans cette situation de prendre l'Albendazole avant la PAIR la veille de l'intervention à raison de 2 Cp/jour et de le continuer pendant 28 jours après l'intervention, à raison d'un comprimé le matin et un comprimé le soir.

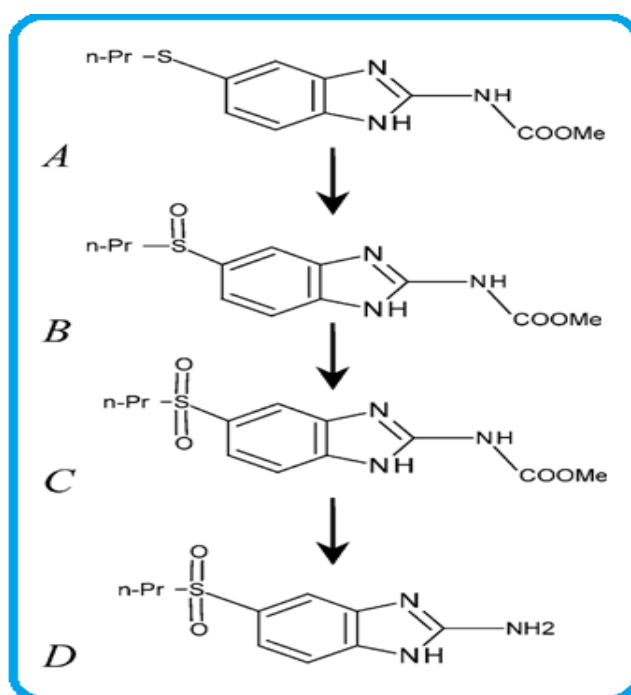
On admet que le traitement médical entraîne une guérison dans 30 % des cas, une amélioration dans 40-50 % des cas et une absence de réponse dans 20-30 % des cas [39].ces variations peuvent expliquées par le diamètre des péri-kystes calcifié qui permet de minimiser la concentration intrakystique en Albendazole et ses métabolites actifs. Alors le diagnostic précoce est un agent d'efficacité du traitement médical de l'hydatidose.

## V. Pharmacocinétique de l'Albendazole

En raison de sa faible solubilité dans l'eau, l'ABZ est mal absorbée par le tractus gastro-intestinal. Un quart de la population absorbe aussi peu que 30%, conduisant à l'échec du traitement. En outre, peu d'études ont porté sur la pharmacocinétique de l'ABZ dans le plasma humain en raison de son métabolisme rapide qui donne lieu à de faibles concentrations plasmatiques.

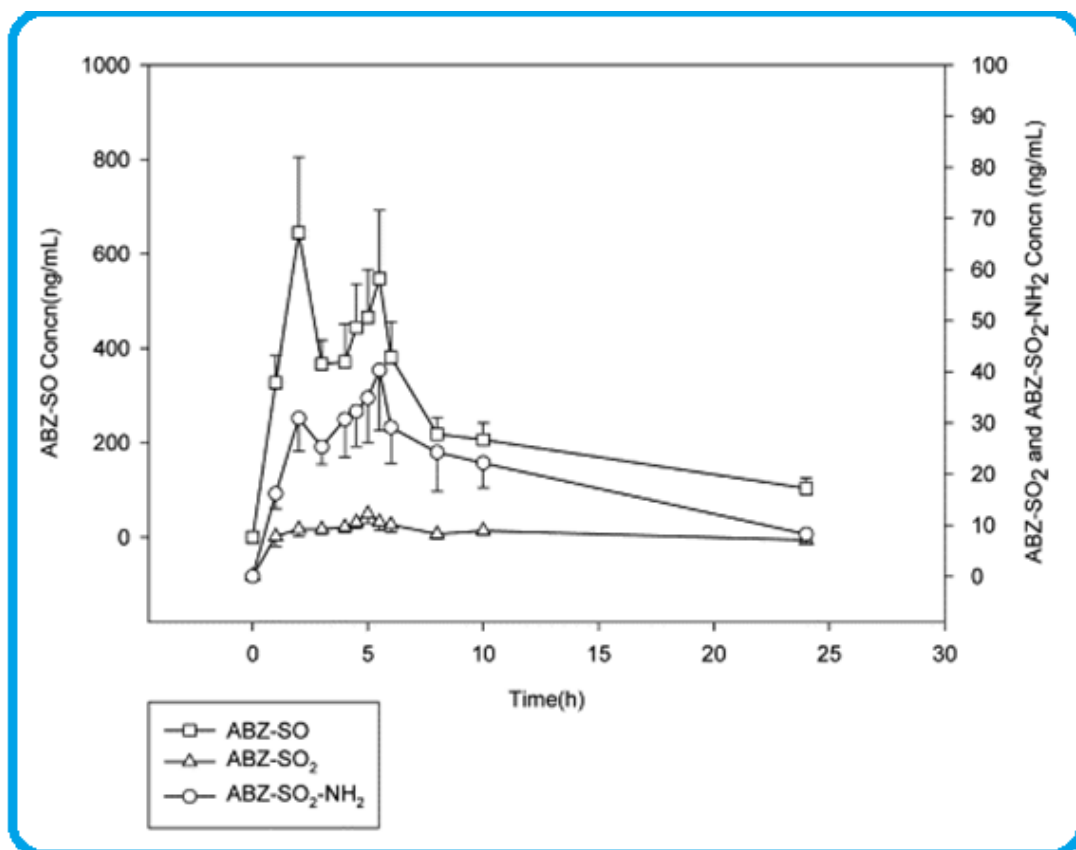
### 1. Variations plasmatiques

Après administration par voie orale d'ABZ, il est rapidement oxydé en son métabolite sulfoxyde d'Albendazole (ABZSO), En outre l'oxydation hépatique et le métabolisme hydrolytique produit le sulfone d'Albendazole (ABZSO<sub>2</sub>) et l'amino sulfone d'Albendazole (ABZSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), respectivement, qui sont considérés inactifs comme antihelminthiques (**Figure n°25**) [44].



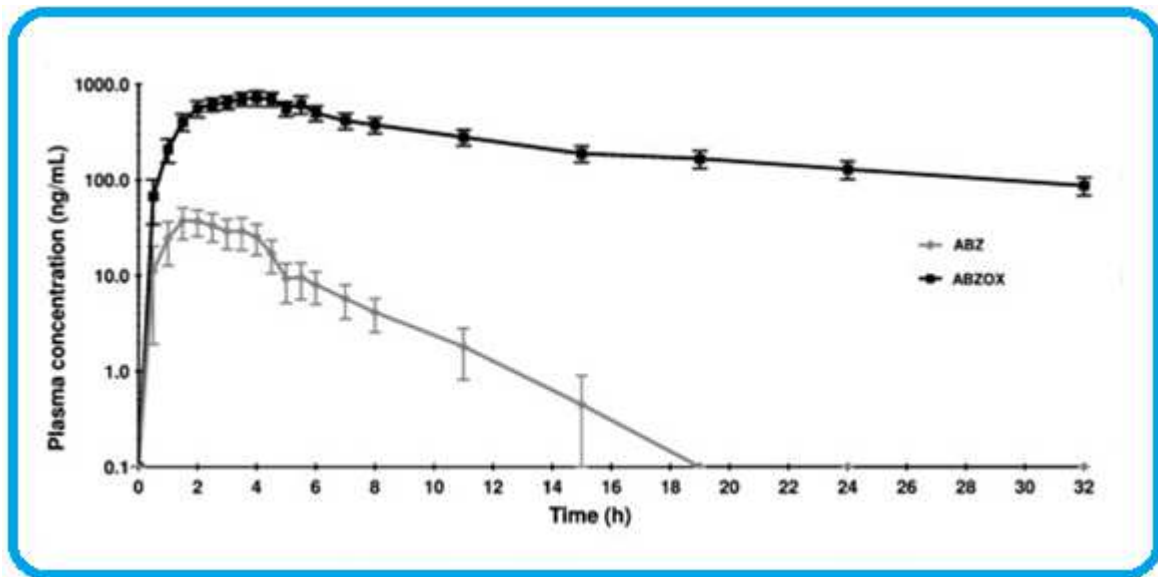
**Figure n°25** : Les principales voies métaboliques Proposées de l'ABZ chez l'homme. (A) ABZ, (B) ABZSO, (C) ABZSO<sub>2</sub>, (D) ABZSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

Des faibles quantités des métabolites d'ABZ surtout l'ABZSO<sub>2</sub> et l'ABZSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> se trouvent dans les fluides biologiques en raison de la faible absorption de la drogue principale et diverses voies du métabolisme d'ABZ chez l'Homme [45]. En 2002 Mirfazaelian et al ont quantifié par un profil concentration-temps les trois métabolites d'Albendazole principalement trouvés ABZSO, ABZSO<sub>2</sub> et ABZSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> dans le sérum humain, notamment la détermination d'ABZSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (la première fois dosés dans le sérum humain) (**Figure n°26**) [46].



**Figure n°26** : Profil de Sérum d'ABZSO, ABZSO<sub>2</sub> et ABZSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

La **figure n°27** montre les variations de concentration plasmatique d'ABZ et d'ABZSO en fonction du temps obtenu de t=0 h jusqu'à t=32 h. La concentration plasmatique maximale (C<sub>max</sub>) d'ABZSO atteint à 3,50 (2,0 à 5,5) h et l'ABZ à 1,75 (1,0 à 4,5) h après l'administration d'une dose orale de 400 mg d'Albendazole. Le fait que l'ABZ est rapidement métabolisé en ABZSO, la courbe des concentrations plasmatiques-temps arrêté à 19 h au lieu de 32 h pour l'ABZ [47].



**Figure n°27 :** La concentration plasmatique d'Albendazole (ABZ) et le sulfoxyde d'Albendazole (ABZSO) en fonction du temps

## 2. Comportement pharmacocinétique ABZSO/ABZSO<sub>2</sub>

L.Ceballos et al ont montré en deux phases séparées dans le temps nommés études cinétiques initiaux et finaux, qui ont été effectués sur des moutons après le premier jour et le jour 55 de traitement, respectivement après administration oral d'ABZ. Les résultats sont montrés dans la **figure n°28 [48]**. La disposition cinétique plasmatique d'ABZSO ne montre pas de différence significative entre les deux temps, A l'inverse, l'exposition d'ABZSO<sub>2</sub> dans le plasma présente des différences significatives à l'état finale. Ce résultat est en corrélation avec le métabolisme rapide d'ABZ en ABZSO et l'oxydation lente d'ABZSO en ABZSO<sub>2</sub>.

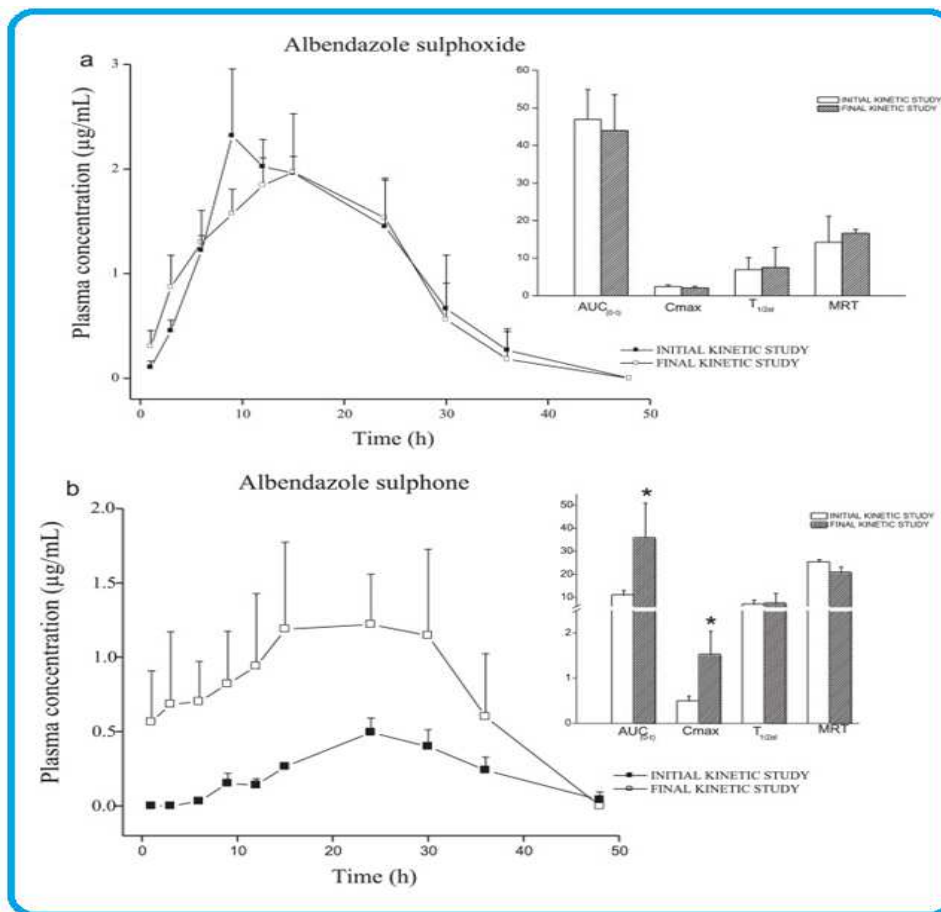


Figure n°28 : profils de concentration plasmatique, de sulfoxyde d'Albendazole (a) et le sulfone d'Albendazole (b).

### 3. Absorption, distribution et excrétion

L'ABZ est relativement insoluble dans l'eau avec une meilleure absorption à pH plus bas, dans l'absorption orale est d'environ <5% chez l'homme et le niveau de pic de radioactivité d'ALB-<sup>14</sup>C étant atteint dans les 2-3 h chez l'homme [49,50].

Le sulfoxyde d'ABZ est largement distribué dans tout le corps; il est lié aux protéines plasmatiques de 70% avec t<sub>1/2</sub> de 8-12h chez l'homme. L'excrétion se produit en très grande partie sous forme de métabolites dans la bile [51]. La présence des métabolites d'Albendazole dans les spermatozoïdes des moutons et le plasma séminal à des niveaux bas à 46,5 ng/mL pour l'ABZSO, 7,5 ng/mL pour l'ABZSO<sub>2</sub> et 12 ng/mL pour ABZSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> a été signalé pour la première fois en 2004 [52].

D'autre part, un dégagement ultérieure rénal a été observée pour ABZSO(-) par rapport au ABZSO(+) chez l'homme [53], qui peut indiquer une excrétion urinaire stéréosélective. Merino et al ont rapporté L'excrétion énantiosélective intestinale d'ABZSO par un mécanisme complexe, combinant la diffusion passive et le transport actif avec la participation des transporteurs ATP/glucose dépendants [54].

Un repas gras augmente l'absorption jusqu'à 5 fois chez les humains [51], cette augmentation a été attribuée à une plus grande dissolution de la drogue insoluble dans l'eau dans la matrice lipidique de la nourriture.

#### **4. La diffusion passive chez les helminthes**

Le transfert passive de la drogue à travers la surface externe des helminthes est le principal mécanisme de transport qui représente l'accumulation des Benzimidazolés dans les parasites cibles, les molécules se concentrent à l'intérieur non seulement sur les parasites viables mais également des vers morts, il est clair que le transport passif - diffusion ou filtrage - par des pores aqueux est le principal mécanisme impliqué dans l'entrée de ces médicaments vermifuges dans les cestodes, trématodes et les nématodes [55]. Le caractère lipophile supérieur d'ABZ(coefficient de partage octanol-eau:3,83) représentait sa plus grande pénétration à travers la surface externe du parasite, par rapport à son dérivé de sulfoxyde coefficient de partage (octanol-eau: 1.24) [56].

#### **5. La Lipophilie d'Albendazole**

La lipophilie a été soulignée comme une propriété physico-chimique majeure qui contrôle l'activité pharmacologique d'ABZ, car il se pose la disponibilité de la drogue dans la parasite cible [56]. Hernández et al. ont rapporté la solubilité aqueuse  $1/S$  où  $S$ , le coefficient de perméabilité ( $\log P$ ) et le coefficient de distribution ( $\log D$ ) d'Albendazole à pH de 7,4 [57].

	S, µg/mL (M)	Log 1/S	S <sub>calc.</sub> , M <sup>f</sup>	Log D <sub>7,4</sub>	Clog D <sub>7,4</sub> <sup>g</sup>	Clog P <sup>g</sup>
Albendazole,	0.750 <sup>c</sup> (2.80 × 10 <sup>-6</sup> )	5.55 <sup>c</sup>	3.89 × 10 <sup>-5</sup>	3.83 <sup>e</sup>	3.06	3.07 ± 0.40

**Figure n°29** : le caractère lipophile et la Solubilité expérimentales et calculées de l'Albendazole.

En 2002 Takayanagui et al on rapporté Chez l'homme que le ABZSO traverse la barrière hémato-encéphalique, ainsi les concentrations plasmatiques d'énantiomères étaient environ deux fois plus élevés que ceux observés dans le liquide céphalo-rachidien [58].

## 6. Métabolisme d'Albendazole

L'ABZSO est la forme thérapeutique active du médicament. Elle est produite par un métabolisme de premier passage dans le foie et probablement par la paroi intestinale chez l'homme. Le métabolisme dépend à la fois au cytochrome P450 oxydases et d'autres oxydases contenant de la flavine [59].

Les enzymes métaboliques prééminentes dans les entérocytes sont les cytochromes P450 (CYP450) [60], ainsi les flavines-monooxygénases (FMOs) sont localisés principalement au réticulum endoplasmique dans les entérocytes de toutes les espèces de mammifères [61].

Après l'administration d'ABZ, le composé d'origine est indétectable dans le plasma en raison de son métabolisme élevé à travers le premier passage intestinal [62] et les systèmes hépatiques [63]. Les métabolites formés, le sulfoxyde d'Albendazole (ABZSO) et le sulfone d'Albendazole (ABZSO 2), sont facilement récupérés à partir de plasma.

Le cytochrome P3A et le flavine-monooxygénase (FMO) ont été suggérés pour être responsable de la sulfoxydation intestinal et hépatique d'ABZ chez les humains [62], tandis que le cytochrome P1A semble être responsable de sulfonation [50].

Dans des études Antonio J et al ont montré les quantités cumulées d'Albendazole (ABZ) et de son métabolite ABZSO dans le plasma et la lumière intestinal, (Tableau n° III) [64].

**Tableau n° III** : Les quantités cumulées de l'Albendazole et de son métabolite sulfoxyde d'Albendazole dans le plasma et la lumière intestinale.

Group	Metabolized fraction	Amount ABZ blood (pmol/cm <sup>2</sup> )	Amount ABZSO blood (pmol/cm <sup>2</sup> )	Amount ABZSO lumen (pmol/cm <sup>2</sup> )	ER
Control	1.0	N.D.	220 ± 28	411 ± 123	1.0
I/R	0.99 ± 0.01	156 ± 105*	43 ± 22'	206 ± 21'	0.6 ± 0.1'

- ER : taux d'extraction de l'ABZ

-N D : Sous limite de détection (<2,5ng /ml)

-\*Significativement différent du groupe de contrôle (p<0,05)

Sachant que l'ischémie/repérfusion perturbe le fonctionnement normal de l'intestin les résultats d'Antonio et al montrent l'effet métabolique de l'intestin grêle sur le métabolisme et l'absorption d'ABZ, ainsi il a prouvé la biotransformation intestinale d'ABZ. Ces résultats en accord avec la bioconversion d'ABZ dans l'intestin. Du point de vue pharmacologique, l'effet des helminthiases directement sur la biotransformation des antihelminthiques est particulièrement important à étudier. Notamment la présence des états pathologiques qui perturbe la capacité de l'hôte à métaboliser les médicaments (la fonction hépatique).

### 7. La pharmacocinétique des énantiomères de sulfoxyde d'Albendazole

Le profil pharmacocinétique des énantiomères d'ABZSO a été analysé dans plusieurs espèces animales, y compris les humains, Delatour et al ont montré la présence d'une prédominance de l'énantiomère ABZSO(+) [65]. Cette prédominance est due à l'oxydation énantiosélective microsomale d'ABZ à l'ABZSO dans le foie. À la suite de cette énantiosélectivité, le profil pharmacocinétique d'énantiomères d'ABZSO a montré des différences. Ces différences entre les biodisponibilités de chaque énantiomère ont été attribuées à la contribution relative des enzymes monooxygénase contenant de flavine pour former énantiomère(+), et du cytochrome P450 pour former énantiomère(-) dans le foie chez des chèvres [66].

Sachant que les deux énantiomères sont des substrats de sulfonation Capece et al ont suggéré que les différences observées entre les énantiomères sont principalement dues à la vitesse de formation des énantiomères et de l'affinité de chaque énantiomère pour les enzymes de sulfonation. Le fait que, lors de la sulfonation a été saturée, une consommation sélective d'ABZSO(-) par les enzymes de sulfonation conduit aux différences pharmacocinétiques [67]. Pour les métabolites d'ABZ, des différences entre les sexes ont été observées pour certains paramètres pharmacocinétiques chez les humains [68].

L'extrapolation des résultats obtenus chez les animaux à l'Homme face au problème de différences d'anatomophysiologie.

## **8. Interactions**

### **a. Albendazole / Plantes**

Fattinger et al ont montré que des composés phytochimiques ont la capacité potentielle de rivaliser avec les médicaments traditionnels par une interaction avec les protéines de transport et les systèmes de biotransformation [69]. Dans une étude une interaction entre le ginseng et l'élimination intestinale de l'ABZ a été observée, Merino et al ont montré un effet inducteur de Panax ginseng sur l'élimination intestinale d'ABZSO, le ginseng a augmenté significativement l'élimination intestinale d'ABZSO d'environ 24% [70]. Donc la pharmacocinétique d'ABZ subit des interactions avec des produits à base de plantes (parfois des constituants alimentaires).

En 2002, une augmentation de l'expression de la P-glycoprotéine intestinale et l'activité du cytochrome P450 a été rapporté après la prise de millepertuis, un extrait de plante largement utilisé comme un antidépresseur [71]. Alors une altération dans le profil plasmatique d'ABZ peut être expliquée par une augmentation de métabolisme due à l'induction enzymatique de millepertuis.

## b. Albendazole / médicaments

Bapiro et al ont déclaré que l'Albendazole induit les activités enzymatiques de cytochrome P (450), CYP1A1 et CYP1A2 au niveau transcriptionnel [72]. Cette induction par l'Albendazole pourrait être cliniquement importante dans le métabolisme d'autres médicaments.

Après le traitement combiné, lévamisole modifie le comportement de pharmacocénitique à la fois de l'Albendazole et l'ivermectine chez les humains traités par voie orale [73]. G. Suarez et al ont rapporté que l'exposition systémique d'ABZSO Chez des agneaux a été sensiblement modifiée par la présence de lévamisole et/ou l'ivermectine, les profils de concentration plasmatique en ABZSO étaient significativement plus faibles après le traitement combiné, cette modification est en relation avec l'interaction au niveau d'efflux de transporteur [74].

L'administration concomitante de la cimétidine et le praziquantel, affecte la cinétique d'ABZ et conduit à une baisse modérée de sulfoxyde d'ABZ au niveau plasmatique, probablement cette diminution est due à l'induction de la deuxième étape de sulfonation [49]. Nagy et al ont rapporté que la biodisponibilité ainsi que les profils plasmatiques des métabolites d'Albendazole ont diminué lorsque la CYP3A4 de la muqueuse a été inhibée par la cimétidine et/ou du jus de pamplemousse [75].

G. Merino et al ont rapporté [54] les variations cinétiques des inhibiteurs métaboliques co-administrés avec l'ABZ chez le rat (**Tableau n° IV**).

- La Cyclosporine, oxfendazole (un analogue structural benzimidazole) et l'ampicilline réduit significativement la clairance intestinale d'ABZSO.
  - ✓ L'inhibition était étendue de 38,7% avec la cyclosporine, 25,5% avec oxfendazole et à 34,9% avec l'ampicilline.
- une augmentation de la biodisponibilité d'ABZSO et d'ABZSO<sub>2</sub> après la Co-administration d'ABZ avec le vérapamil et de kétoconazole.
- le verapamil (un inhibiteur de la P-glycoprotéine) a également réduit la clairance intestinale (Cl<sub>I</sub>) d'ABZSO.
- le glucose augmente d'une manière significative la Cl<sub>I</sub> d'ABZSO.
- la concentration plasmatique d'ABZSO était plus élevée lorsque l'ABZ a été Co-administré avec des inhibiteurs enzymatiques.

**Tableau n° IV** : L'ASC plasmatique, la clairance intestinale et l'excès des énantiomères intestinale d'ABZSO.

Medicament	AUC <sub>0-60</sub> ( $\mu\text{g}/\text{min}/\text{ml}$ )	Cl <sub>I</sub> (ml/min)	e.e. (%)
Controle (ABZSO)	292.02 $\pm$ 99.14	0.106 $\pm$ 0.010	8.04 $\pm$ 0.90
Cyclosporin	325.78 $\pm$ 47.85	0.065 $\pm$ 0.012	6.04 $\pm$ 0.67
Verapamil	205.90 $\pm$ 85.51	0.081 $\pm$ 0.036	6.74 $\pm$ 0.74
Oxfendazole	361.02 $\pm$ 45.61	0.079 $\pm$ 0.008	6.64 $\pm$ 0.73
Ampicillin	377.66 $\pm$ 39.07	0.069 $\pm$ 0.009	6.95 $\pm$ 0.76
Glucose	338.46 $\pm$ 157.94	0.163 $\pm$ 0.039	8.20 $\pm$ 0.33

Une dose intraveineuse d'ABZOS (10mg / kg) précédés ou non par l'administration de différents médicaments chez le rat.

G. Merino et al ont signalé la possibilité :

- ✓ D'utiliser l'inhibition d'élimination intestinale d'ABZSO à des fins thérapeutiques, afin d'augmenter la biodisponibilité orale d'ABZSO pour des parasitoses systémiques.
- ✓ De parvenir à une forte concentration de la substance active d'ABZSO, dans la lumière intestinale et leur effet sur les parasitoses intestinales, par l'induction d'élimination intestinale d'ABZSO (interaction avec le glucose).

L'augmentation de l'exposition systémique de l'Albendazole par des interactions pharmacocinétiques peut-être une stratégie thérapeutique pour optimiser les traitements antiparasitaires.

## VI. Voie d'oxydation de l'Albendazole in vivo

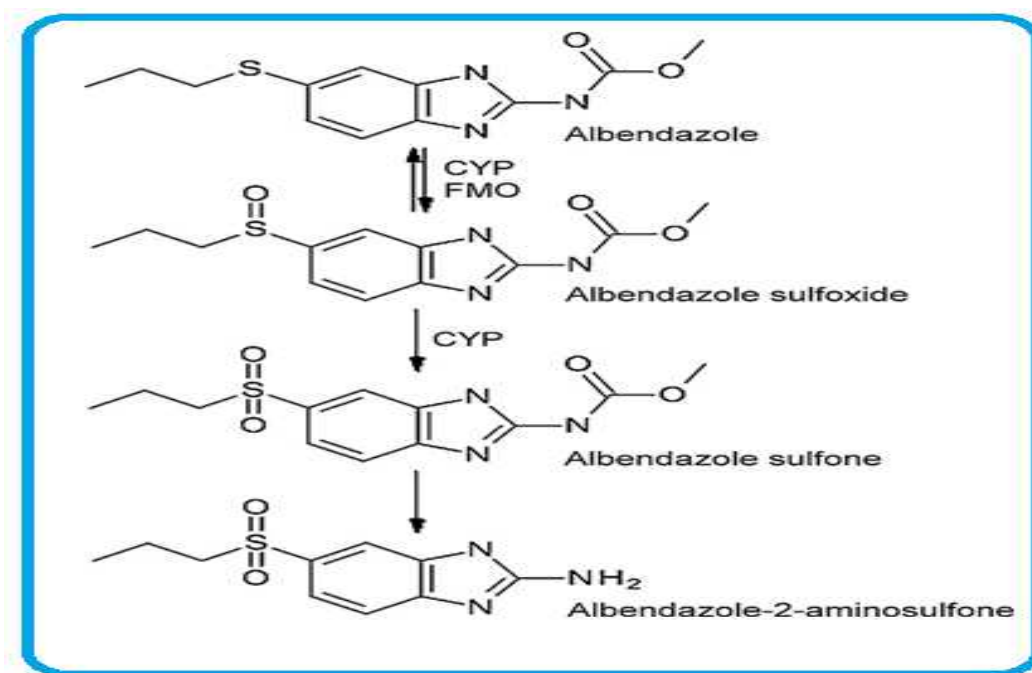
Dans tous les organismes, la biotransformation des médicaments sert comme un moyen de défense contre l'action négative des xénobiotiques par l'augmentation de la hydrophilie afin de faciliter leur élimination. Le métabolisme de l'ABZ se produit dans les deux tissus hépatiques et extra-hépatiques.

### 1. L'oxydation Hépatique

Chez les mammifères, les enzymes catalysant la sulfoxydation d'ABZ, sont les flavine-monooxygénases et le cytochrome P450 [76]. Deux étapes séquentielles d'oxydation sont impliqués dans la production des métabolites sulfoxydes et sulfones d'Albendazole dans le foie.

L'ABZ subit une oxydation rapide et importante de premier passage qui aboutit à un métabolite pharmacologiquement actif le sulfoxyde d'Albendazole. Le sulfoxyde actif subit une deuxième étape d'oxydation, irréversible et plus lente qui donne successivement le sulfone d'Albendazole inactif et l'albendazole-2-aminosulfone (**Figure n°30**) [59]. Les FMOs représentaient ~30-40% de l'activité S-oxydase d'ABZ, tandis que le Cytochrome P450 est principalement impliquée dans la sulfoxydation hépatique d'ABZ chez les humains (~60-70%) [63]. Souhaili et al ont rapporté que le métabolite ABZSO<sub>2</sub> est pensé pour être produite principalement par une isoenzyme CYP1A [49].

Les voies oxydatives indépendantes affectent la chaîne latérale alkyler et le cycle aromatique. Le groupe carbamate est rapidement éliminé par hydrolyse [51]. Récemment ce médicament benzimidazole a été décrit pour induire cytochrome P4501A chez le rat et l'homme [49].



**Figure n°30 :** Albendazole et ses principaux métabolites. Sulfoxyde d'Albendazole, sulfone d'Albendazole et l'albendazole-2-aminosulfone.

La biotransformation peut être considérée comme se produire en trois phases. Oxydation, réduction ou hydrolyse de médicaments représentent la phase I du métabolisme. Parmi les systèmes enzymatiques les plus importants impliqués dans les réactions de cette phase sont les cytochromes P450 (CYP) et monooxygénases contenant flavine (FMO). Dans la phase II, le médicament ou leurs métabolites de la phase I peuvent subir des réactions de conjugaison avec des composés endogènes. UDP-glucuronosyltransferases (UGT) et glutathion S transférases représentent les principales enzymes de conjugaison. Transport de substrats, ou métabolites conjugués à travers les membranes assurées par les transporteurs particuliers de protéines est désormais considéré comme la troisième phase de biotransformation [77].

## 2. La modulation de l'activité enzymatique

Les enzymes de biotransformation affectent fondamentalement l'effet biologique à la fois souhaitable et indésirable d'un médicament administré.

L'induction provoque une augmentation de l'activité des enzymes de biotransformation en réponse à la présence d'une substance xénobiotique. Cette augmentation d'activité est principalement la conséquence d'une augmentation de l'expression du gène respectif et/ou l'abaissement de la dégradation des protéines. L'inhibition à savoir, une diminution de l'activité des enzymes de biotransformation en raison d'une xénobiotique, peut être causée par interaction de la xénobiotique, à la fois avec la protéine et à toutes les étapes de transfert de l'information génétique.

La modulation de l'activité des enzymes de biotransformation changeant à la fois l'intensité et le temps de demi-vie des médicaments administrés simultanément ou successivement. Il peut en résulter une augmentation des taux plasmatiques de la substance active avec un risque concomitant d'action toxique, ou une diminution de la concentration plasmatique de la substance efficace au-dessous de la limite inférieure de l'effet thérapeutique. La modulation de l'activité des enzymes de biotransformation augmente également le risque d'effets secondaires et indésirables [78].

Plusieurs études ont montré que l'Albendazole présente un effet inducteur enzymatique cliniquement remarquable. Les premiers éléments de preuve concernant l'action inductrice de l'Albendazole ont été publiés à la fin de 1980, lorsque des études ont montré que l'Albendazole a augmenté l'activité et la teneur en protéines catalytique de CYP1A chez le rat [49].

Une comparaison de l'intensité de la biotransformation de l'Albendazole dans diverses espèces animales y compris l'homme, montre qu'il existe des différences importantes dans les quantités de sulfoxyde d'Albendazole formé [65]. Velik et al ont rapporté L'induction spécifique des différents CYPs par l'Albendazole (**Tableau n° V**) [77].

Sous Types de CYP	CYP								
	1A1	1A2	1B1	2A6	2B1	2B2	2C6	2E1	3A4
Albendazole	+	+		+	+	+		+	+

**Tableau n° V** : L'induction spécifique des différents Cytochromes par l'ABZ.

### 3. La relation structure-induction

En fonction de la structure de la drogue : la planéité de la molécule ou de la possibilité d'assumer une conformation plane, la présence de soufres, et la substitution appropriée qui faisant de la molécule un caractère moins polaire sont des éléments de structure indiquant des effets d'induction d'un dérivé de benzimidazole. Cependant, la présence d'un groupe hydrophile en position 5 et de l'azote en substitution supprime la capacité d'induction [78]. Il convient également de mentionner que le niveau d'oxydation d'atome de soufre est d'importance, comme il a été démontré par des études de l'effet inductif de l'Albendazole et ses métabolites S-oxydation [79]. L'atome de sulfure de soufre (ABZ) et la forme de sulfoxyde de soufre (ABZSO) sont presque toujours des inducteurs puissants du CYP1A1. Alternativement, les dérivés sulfones de l'Albendazole (ABZSO<sub>2</sub>, ABZSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) sont considérées comme inefficaces [78].

### 4. Toxicité d'Albendazole

Des effets embryotoxiques vu chez les mammifères suivants une exposition in utéro à l'ABZ, Pour mieux cerner le mode d'action de sa toxicité possible chez les mammifères, il faut tenir compte de l'action pharmacologique ainsi du métabolisme de cet anthelminthique.

### a. Toxicité aiguë

Une hépatotoxicité : elle survient dans 15% pour des doses habituelles de 10 à 15 mg/Kg/j. Elle est du type cytolytique, occasionnellement cholestatique et régresse à l'arrêt du traitement [80]. La dose létale médiane(DL<sub>50</sub>) orale à été indiquée dans le JECFA en 1989 (Tableau n° VI) [81].

Tableau n° VI : DL<sub>50</sub> orale d'ABZ.

	DL <sub>50</sub>
Souris	> 3000 mg / kg
Rat	1320-2400 mg / kg
lapin	500-1250 mg / kg

### b. Toxicité à doses répétées

Dayan et al ont rapporté chez le rat de souris et le chien que l'ABZ à des doses supérieures à 30-40 mg/kg/jour pendant 4-90 jours a causé une certaine retard de gain de poids, anémie réversible et une légère leucopénie et l'hypercholestérolémie. Ainsi ont rapporté l'élargissement relatif du foie chez le rat et le chien avec un certain élargissement des hépatocytes centrolobulaires, et une hypoplasie des testicules chez les souris recevant 400 mg/kg/jour pendant 104 semaines [51].

### c. Toxicité sur la reproduction

L'embryotoxicité de l'Albendazole existe et résulte de propriétés antimétaboliques de l'Albendazole lui-même ainsi que de son métabolite le sulfoxyde d'Albendazole [81]. ABZ est un tératogène qui provoque une toxicité fœtale chez le rat à des doses > 7,5 mg/kg/jour, par la production des défauts cranio-faciales, squelettiques et viscérales [51]. La tératogénicité a été signalée chez l'homme après une dose thérapeutique de 400 mg d'ABZ. Avec des effets fœtaux observés en association avec un Cmax de sulfoxyde d'ABZ d'environ 0,16 mg/l [82].

Batzias et al ont rapporté la présence de métabolites d'Albendazole, en particulier ABZSO, dans les spermatozoïdes et/ou le plasma séminal chez des moutons. Ainsi ont démontré l'impact que cela pourrait avoir sur la fertilité [52]. Alors une tératogénicité paternelle reste à vérifier chez l'Homme.

#### **d. Toxicité médullaire**

Une toxicité sur la moelle osseuse (type aplasie médullaire entraînant anémie, leucopénie et thrombopénie) a été observée chez le chien pour des posologies de 30 et 60 mg/kg/jr pendant 26 semaines, ou de 25 mg/kg par voie orale, deux fois par jour pendant 5 jours puis 50 mg/kg par voie orale deux fois par jour pendant 5 jours. Chez le chat, 100 mg/kg/j pendant 14 à 21 jours ou 50 mg/kg/jr pendant 4 jours ont entraîné une toxicité sur la moelle osseuse [83]. Dans chaque cas d'aplasie médullaire observé, des vomissements, de l'anorexie et de l'abattement accompagnaient les signes cliniques. Des doses ponctuelles plus fortes d'Albendazole (250 mg/kg en prise unique) ont été testées chez le chien avec la même constatation de toxicité sur la moelle osseuse (anémie, leucopénie, thrombopénie et troubles gastro-intestinaux) [84]. La toxicité hépatique et médullaire de l'ABZ rend nécessaire une surveillance des transaminases et de l'hémogramme.

## VII. Les Analogues Structuraux de l'Albendazole

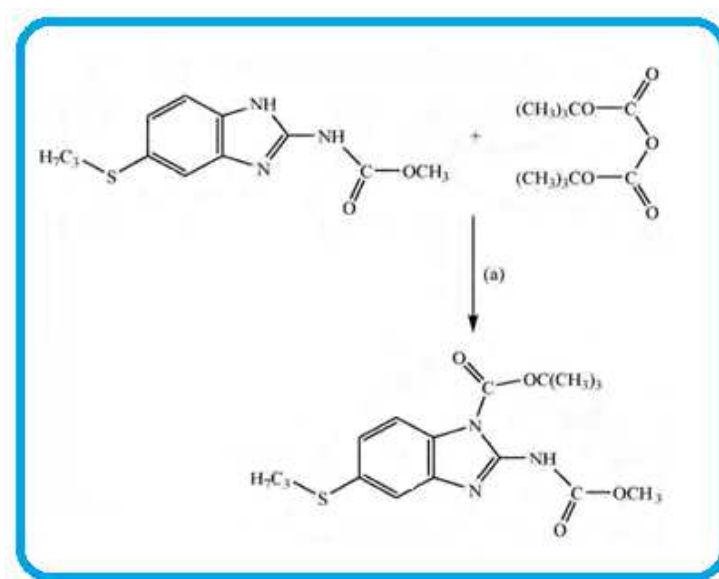
La faible biodisponibilité de l'Albendazole est due à son caractère lipophile, en fait, il a été classé selon le système de classification biopharmaceutique (BCS) dans la classe IV (peu solubles, peu perméables) d'où l'intérêt de la recherche des nouvelles prodrogues et d'autres analogues.

### 1. Les Prodrogues d'Albendazole

#### a. Les Esters

##### ➤ Ester carbamate de l'Albendazole

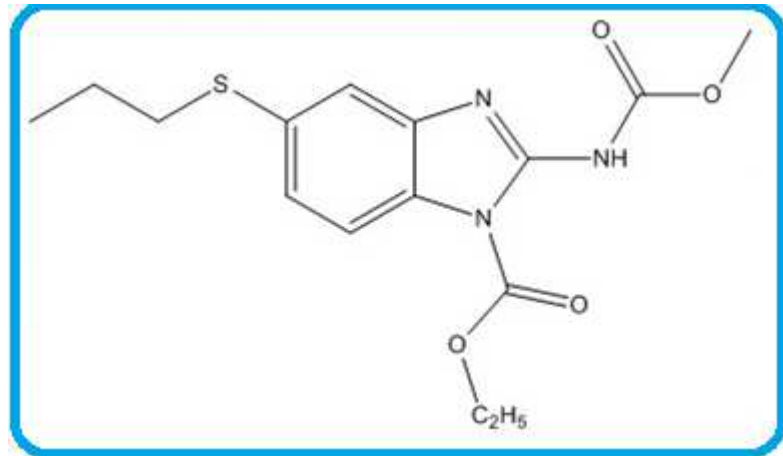
Ansar et al ont rapporté la synthèse d'un produit ester d'Albendazole par une réaction entre l'Albendazole et le tert-butyloxycarbonyl (Boc). Le produit est théoriquement facilement métabolisable (**Figure n°31**) [85].



**Figure n°31** : Ester carbamate de l'Albendazole.

➤ **Ester éthylique de l'Albendazole**

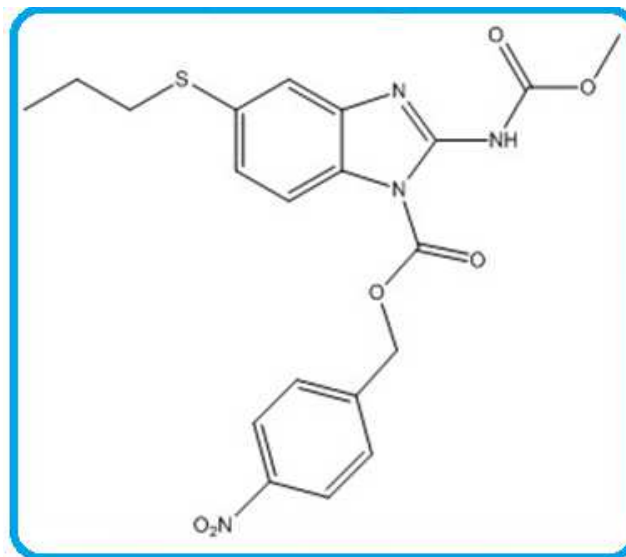
Herna'ndez-Luis et al ont synthétisé plusieurs prodrogues d'Albendazole. Ces précurseurs de médicaments ont été testés lors de l'hydrolyse par des estérases et par le pH. Les résultats ont montré que l'éthyle de médicament est le précurseur le plus prometteur (**Figure n°32**) [86].



**Figure n°32** : Ester éthylique de l'Albendazole.

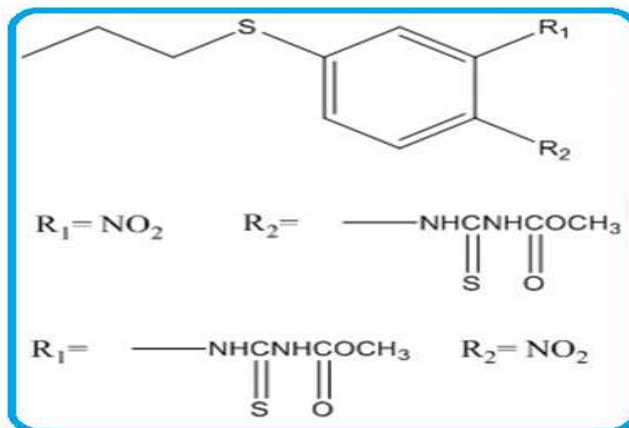
➤ **Ester nitroaromatique de l'Albendazole**

Márquez-Navarro et al ont rapporté des nouvelles prodrogues. Le groupe nitro peut faciliter l'hydrolyse de la prodrogue par l'effet mésomère (**Figure n°33**) [87].



**Figure n°33** : Ester nitroaromatique d'Albendazole.

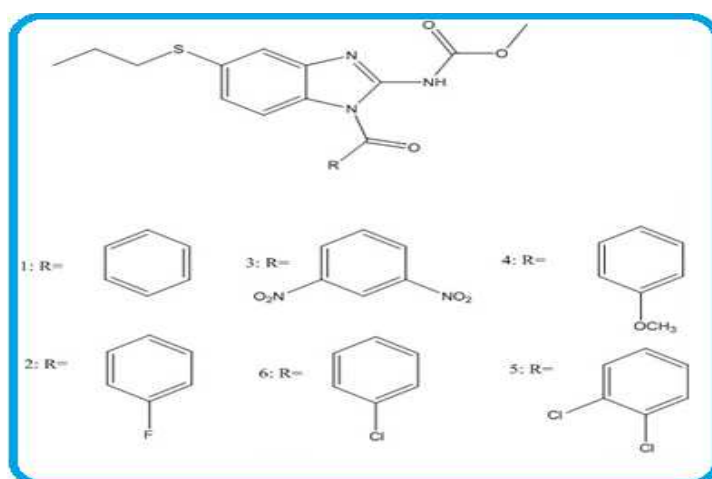
Deux promédicaments de l'Albendazole (N-méthoxycarbonyl-N'-[2-nitro-4-propylthiophényl] thiourée et N-méthoxycarbonyl-N'- [2-nitro-5-propylthiophényl] thiourée) ont été décrits par Hernandez-Luis et al (**Figure n°34**) [88]. Les solutions qui ont été proposées ne pourraient pas améliorer significativement l'absorption de l'Albendazole [89].



**Figure n°34** : Deux prodrogues automobiles générées d'Albendazole après métabolisation intestinale.

#### ➤ Dérivés N-acylés de l'Albendazole

Dans cette approche de promédicaments, El Harti et al ont synthétisé six dérivés N-acylés de l'Albendazole et ont testé leur activité protoscolicide in vitro. Les résultats montrent l'importance d'hydrogène en position 1 pour l'activité anti-scolex d'*Echinococcus granulosus* (**Figure n°35**) [89].

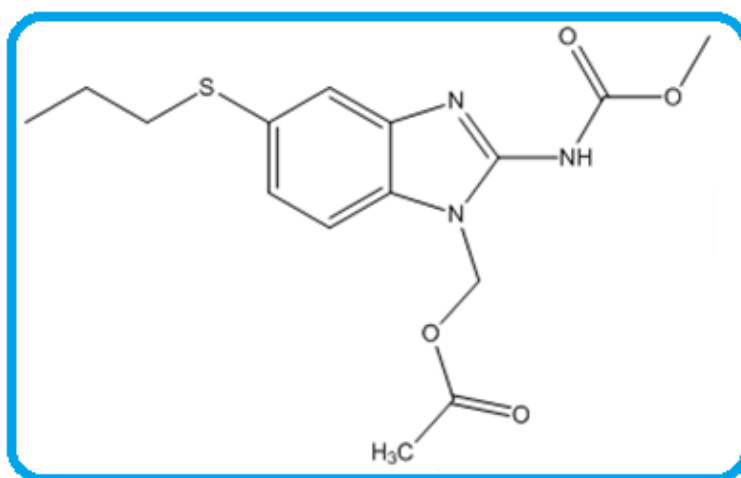


**Figure n°35** : Dérivés N-acylés de l'Albendazole.

La production de deux isomères qui sont difficiles à se séparer présente la difficulté de la synthèse de dérivés de l'Albendazole. Le plus souvent, le mélange racémique est utilisé pour effectuer des tests biologiques [89].

➤ **Dérivé d'ester inversé de l'Albendazole**

Márquez-Navarro et al ont rapporté un dérivé à ester inversé plus actif que l'Albendazole sur les larves de *Toxocara canis* (les ascaris du chien) à 0,18 M (mobilité relative de 40% et 80%, respectivement). Ce dérivé peut être considéré comme un précurseur de médicament d'Albendazole (**Figure n°36**) [87].



**Figure n°36:** Dérivé d'ester inversé de l'Albendazole.

## 2. Analogues d'Albendazole

### a. Analogues Trifluoro d'Albendazole

Deux analogues Trifluorés d'Albendazole ont été rapportés par Navarrete-Vazquez et al, ces dérivés ont montré une activité comparable à l'Albendazole contre *Giardia lamblia*. Cette étude a également montré que l'atome d'hydrogène en position 1 est sans importance pour cette activité (Figure n°37) [90].

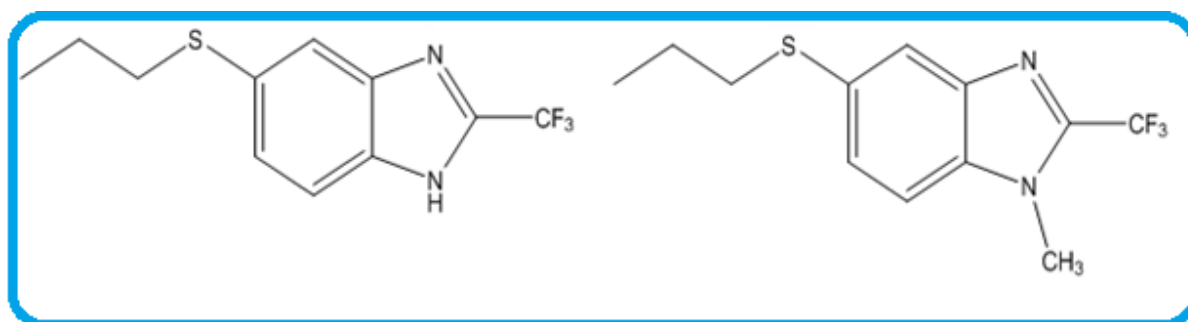


Figure n°37 : Analogues Trifluoro d'Albendazole.

### b. Analogues chlorés de l'Albendazole

Des dérivés chlorés d'Albendazole ont été rapportés par Valdez et al, parmi eux trois analogues directs de l'Albendazole. Ces analogues présentent une activité anti *E. histolytica* plus importante que le métronidazole et l'Albendazole (Figure n°38) [18].

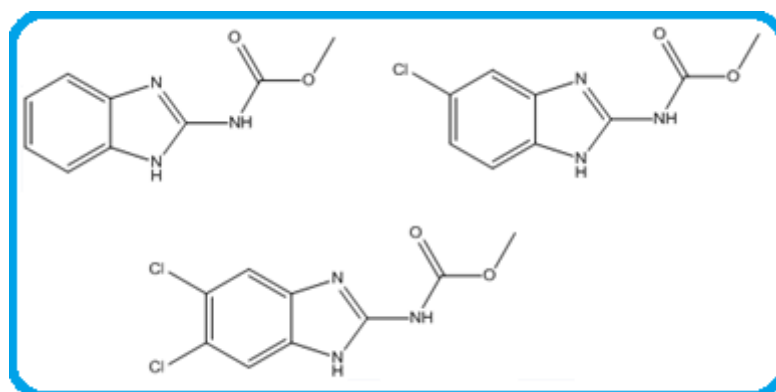
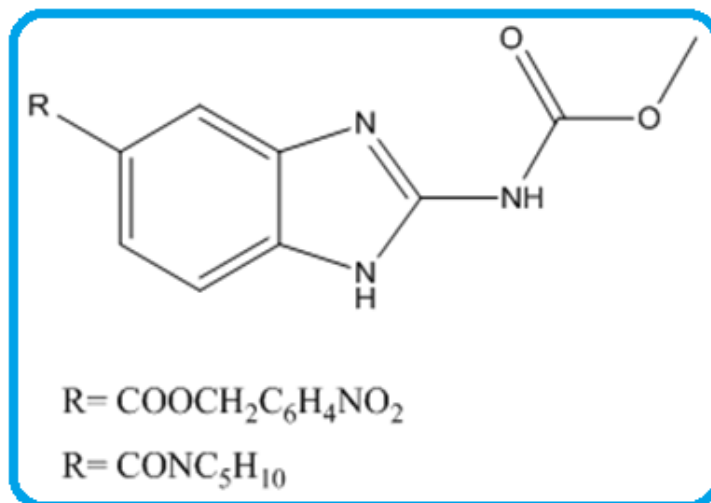


Figure n°38 : Analogues chlorés de l'Albendazole.

### c. Analogues avec une activité contre *Tænia crassiceps*

Une série de 13 dérivés de benzimidazole a été synthétisée par Palomares-Alonso et al, et leurs activités in vitro ont été évaluées contre les kystes de *Tænia*, à l'aide de sulfoxyde d'Albendazole comme référence. Parmi les composés étudiés, deux analogues ont montré une bonne activité cysticidal (**Figure n°39**) [91].



**Figure n°39** : Analogues avec une activité contre *Tænia crassiceps*.

La recherche de nouveaux dérivés où des analogues d'Albendazole plus solubles restent un challenge pour la lutte contre les maladies parasitaires.

## VIII. Formulations Galéniques

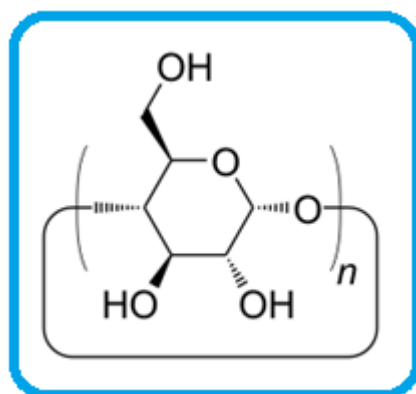
L'Albendazole présente une activité antiparasitaire puissante contre un large spectre de parasites. Malheureusement, la très faible solubilité nuit considérablement à sa formulation.

Différentes stratégies ont été développées afin d'améliorer la solubilité d'Albendazole et sa biodisponibilité, telle que l'utilisation d'agents tensio-actifs (polysorbate 80, le taurocholate de sodium et du polyéthylène glycol) ou de polymères (polyvinylpyrrolidone, hydroxy propyl méthyle cellulose). Face à ce problème de formulation, des nouvelles approches qui consistent à améliorer et moduler les variations pharmacocénitique d'Albendazole ont été rapporté.

### 1. Complexe Albendazole-Cyclodextrine

#### ➤ Les cyclodextrines

Les cyclodextrines (CD) constituent une famille d'oligosaccharides cycliques composée de sous unités glucopyranose liées en  $\alpha$ -(1, 4) (**Figure n°40**). Ces produits naturels résultant de la dégradation enzymatique de l'amidon par une souche de *Bacillus macerans*. Au début des années 30, l'équipe de Pringshein, découvre la capacité de ces dextrines à former des complexes avec divers composés organiques. En 1938 Freudenberg et son équipe ont démontré que ces molécules sont constituées d'un enchaînement de n-unités  $\alpha$ -D-glucopyranosidiques et postulent que ces produits sont cycliques [92].



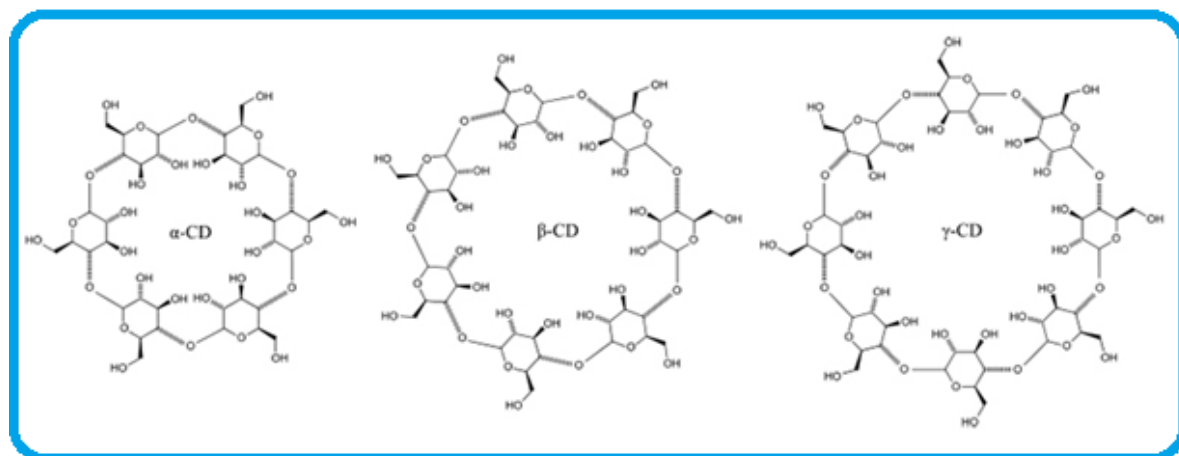
**Figure n°40** : Structure générale des cyclodextrines.

### ➤ Intérêt de la complexation

Les CD jouent un rôle très important dans la formulation d'Albendazole par amélioration de leur solubilité et/ou leur dissolution en formant des complexes d'inclusion. Elles peuvent être considérées comme des vecteurs hydrophiles qui facilitent l'accès du principe actif au récepteur naturel. L'intérieur de la cavité apporte un microenvironnement lipophile dans lequel peuvent se placer des molécules non polaires. La résultante de cette complexation est la solubilisation de molécules hydrophobes très insolubles dans la phase aqueuse [92].

### ➤ Structure des cyclodextrines

Les plus abondantes des cyclodextrines sont celles constituées de six ( $\alpha$ -CD), sept ( $\beta$ -CD) et huit ( $\gamma$ -CD) unités glucosées (**Figure n°41**). La configuration moléculaire tridimensionnelle la plus stable pour les CD prend la forme d'un tronc de cône, délimitant une cavité en son centre. Cette cavité présentant un environnement carboné apolaire et plutôt hydrophobe (squelette carboné et oxygène en liaison éther), est capable d'accueillir des molécules peu hydrosolubles, tandis que l'extérieur de la CD présente de nombreux groupements hydroxyles, conduisant à une bonne solubilité.



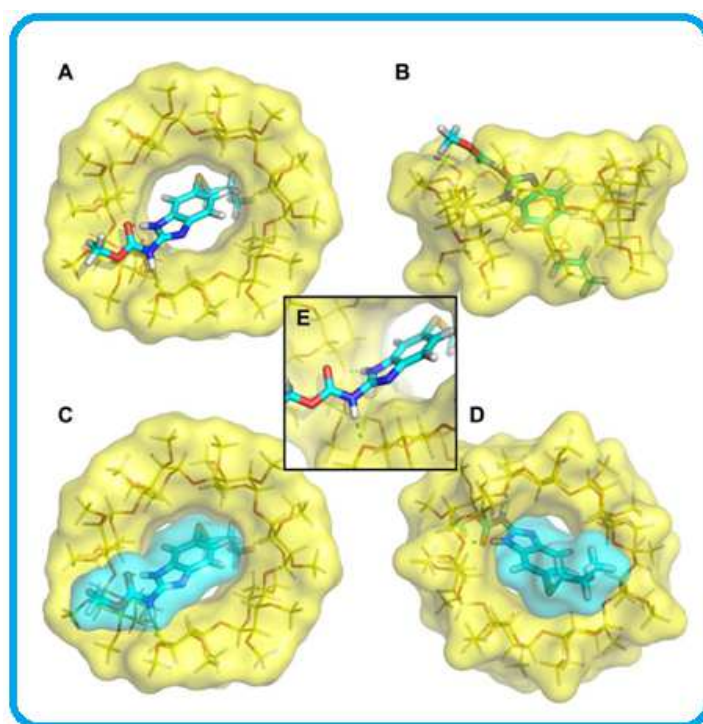
**Figure n°41** : Structure de  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD et  $\gamma$ -CD.

### ➤ Toxicité des cyclodextrines

Les CD sont capables de provoquer un changement de la forme des érythrocytes chez l'homme et une hémolyse à des doses très élevées. L'activité hémolytique des CD naturelles est reportée dans l'ordre  $\beta > \alpha > \gamma$ -CD [93].

#### a. Les Systèmes Binaires Albendazole-Cyclodextrine

La complexation avec les cyclodextrines a été étudiée. Après l'évaluation de l'influence de trois types de  $\beta$ -cyclodextrines sur la solubilité d'Albendazole L'effet de solubilisation la plus élevée a été obtenue avec méthyl- $\beta$ -cyclodextrine [94]. On note que le 2,6- $\beta$ -Diméthyle-cyclodextrine présentait une capacité de liaison plus forte que les autres méthyl- $\beta$ -cyclodextrine (Me- $\beta$ -CD). Bénédicte et al ont rapporté la représentation du complexe ABZ/Me- $\beta$ -CD (Figure n°42) [95].



**Figure n°42 :** Représentation du complexe entre ABZ (cyan) et Me- $\beta$ -CD (jaune).les surfaces accessibles aux solvants pour Me- $\beta$ -CD (jaune) et ABZ (cyan), Vues de l'extérieur plus grande cavité du Me- $\beta$ -CD (A et C), vue latérale du complexe d'inclusion Me- $\beta$ -CD / ABZ (B), vue depuis le côté étroit de la cavité Me- $\beta$ -CD (D) et vue détaillée soulignant les deux liaisons hydrogène observée entre Me- $\beta$ -CD et ABZ (E).

L'amarrage moléculaire de l'ABZ à l'intérieur de la cavité de  $\beta$ -Me-CD a montré d'une manière reproductible un mode d'interaction unique. Ce mode d'interaction est typique pour une stœchiométrie 1:1, soutenue par la complémentarité quasi parfaite entre les surfaces moléculaires du système bicyclique de l'ABZ et la cavité du Me- $\beta$ -CD (**Figure n°42: C et D**). Outre cette complémentarité de forme, la force motrice de cette interaction a été constitué par deux liaisons hydrogènes entre les deux groupes NH d'ABZ et deux atomes d'oxygène distinct de la cavité Me- $\beta$ -CD (**Figure n°42: E**) [95].

#### **b. Les Systèmes ternaires Albendazole-Cyclodextrine- polyvinylpyrrolidone**

Tenant compte du fait que les polymères hydrosolubles améliorent la solubilité aqueuse de  $\beta$ -cyclodextrine, Francisca et al ont utilisé cette approche pour évaluer l'effet du polyvinylpyrrolidone (PVP) sur la biodisponibilité et l'efficacité de l'Albendazole. La formulation du système Albendazole- $\beta$ -cyclodextrine-polyvinylpyrrolidone a montré un taux plus élevé de dissolution (78,5%). L'augmentation était 8,7 fois supérieure à celle obtenue avec le médicament seul, ainsi sa biodisponibilité est également augmentée de façon significative (2,3 fois). En outre, l'activité cysticidal de cette formulation est de 83%. Cette amélioration peut être expliquée par l'influence de différents facteurs [96]:

- ✓ la PVP a amélioré la solubilité de  $\beta$ -CD.
- ✓ PVP affectée la perméabilité de la membrane gastro-intestinale, augmentant le processus de partitionnement du médicament à travers la barrière intestinale.
- ✓ PVP améliorée de la solubilité du médicament libre dans la circulation.

L'addition de polymères hydrosolubles augmente l'efficacité de complexation ainsi que l'effet de solubilisation de cyclodextrines dans les complexes médicament-cyclodextrine, ce qui réduit sa quantité dans la formulation. et par conséquent on minimise les risques toxiques.

Ces résultats suggèrent que le système ternaire d'Albendazole- $\beta$ -cyclodextrine-polyvinylpyrrolidone pourrait être une alternative potentielle pour le traitement de maladies helminthiques systémiques.

## **2. Microparticules chargés en ABZSO**

### **a. Microencapsulation**

Les dimensions réduites des microparticules peuvent conduire à des meilleures propriétés pharmacocinétiques. La réduction de la taille et l'augmentation de la surface, peuvent améliorer de manière significative le taux de dissolution, ainsi la perméabilité, ce qui améliore la concentration plasmatique maximale et l'aire sous la courbe.

Marina et al ont montré par des études in vitro que les MPs obtenus par la méthode d'émulsification/évaporation du solvant ont été en mesure d'augmenter la vitesse initiale de dissolution d'ABZSO dans un pH 7,4 par rapport à la drogue libre, Ainsi il a suggéré que les dimensions inférieures des MPs obtenus (<300 nm), ayant favorisé l'amélioration de la surface, ce qui conduit à une amélioration significative de l'aire de surface [97].

### **b. Nanoparticules lipidiques solides (NPLS)**

L'incorporation de l'Albendazole dans des liposomes a amélioré sa pharmacocinétique et sa biodisponibilité et par conséquent une augmentation de son activité anthelminthique. Ahmadnia et al ont rapporté pour la première fois la synthèse des nanoparticules lipidiques solides chargées en sulfoxyde d'Albendazole par la méthode de diffusion de solvant-évaporation, ainsi leur effet sur les kystes hydatiques [98].

#### **➤ Préparation de nanoparticules lipidiques solides**

Des nanoparticules lipidiques solides ont été préparées par la technique diffusion de solvant-évaporation : des quantités adéquates de sulfoxyde d'Albendazole (0,1%) et de l'acide stéarique (2%) ont été dissous dans 10 ml d'acétone et on les injecte 20 ml d'une solution aqueuse contenant du Poloxamer F68 (2%) à 75 °C sous agitation continue à 2000 rpm. La solution a été maintenue à 75 °C pour éliminer l'acétone et le mélange a été poursuivi jusqu'à ce que le volume final du mélange a été réduit à 5 ml. Le mélange est ensuite incorporé avec 10 ml supplémentaires d'eau froide (0-2 C°), la vitesse de mélange est moins de 2000 tours par minute. Les nanoparticules lipidiques ont été entièrement solidifiées pour stabiliser la suspension [98].

### ➤ **Effet du traitement par les NPLS-ABZSO sur les kystes Hydatiques**

Une étude a été conçue pour évaluer et comparer les effets in vivo d'ABZSO et NPLS-ABZSO chez des souris à deux schémas thérapeutiques différents, 0,5 mg/kg deux fois par jour et 2 mg/Kg toutes les 48 h d'ABZSO chargé dans des nanoparticules lipidiques solides pendant une durée de 15 jours. L'effet du traitement a été plus prononcée dans des échantillons des tissus obtenus à partir de NPLS-ABZSO à la dose de 2 mg / kg toutes les 48 heures.

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS), recommande que l'Albendazole soit administrée à des doses quotidiennes de 10-15 mg/kg de poids corporel en deux doses fractionnées pendant au moins 3-6 mois. Par rapport au schéma thérapeutique ci-dessus, la stratégie de traitement (2 mg/kg/48 h) utilisé dans cette étude est non seulement plus économique, mais est également beaucoup plus courte avec des intervalles de traitement plus longs qui sont plus pratiques pour les patients [98].

Les NPLS-ABZSO pouvant avoir une place comme un régime thérapeutique efficace pour le traitement de la maladie hydatique humaine et animale.

### **c. Microsphères ABZ-chitosane**

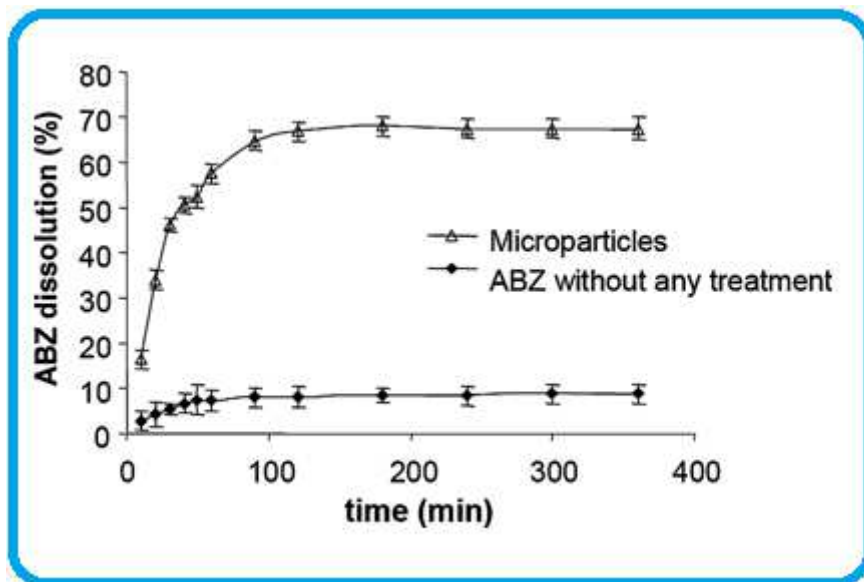
Il est bien connu que Chitosane est un polysaccharide naturel largement appliqué à la mise au point de systèmes microparticulaires du fait de sa bonne biodégradabilité, la biocompatibilité et la non-toxicité.

### ➤ **Préparation de l'ABZ-chitosane**

Les microparticules ont été préparées par un procédé d'interaction ionique, effectuée selon la procédure suivante: ABZ (100 mg) a été dissous à température ambiante dans de l'acide acétique (25 ml), 25 ml d'eau ont été ajoutés à la solution et une quantité donnée de chitosane était dispersé dans la solution résultante. La suspension est agitée pour permettre la dissolution complète de chitosane dans l'acide acétique (50%, v / v), une variation de pH de 1,0 à 3,0 a été fait par l'addition d'HCl (0,1 N). Dans le même temps, des solutions de deux agents différentes ioniques (hydroxyde de sodium ou le laurylsulfate de sodium) ont été préparés à 5,00% (p / v) et leur pH a été varié de 10,0 à 13,0 par addition de NaOH.

La solution médicament-polymère a été pulvérisée sur la solution ionique et la température a été maintenue constante pendant le procédé, alors que le temps d'agitation a été maintenu pour terminer l'interaction ionique. La vitesse d'agitation a été stable au cours de cette procédure. Les échantillons ont été lavés et centrifugés deux fois, et finalement recueillis dans une chambre de séchage à 40 °C [99].

#### ➤ Les profils de dissolution



**Figure n°43 :** Profils de dissolution de l'Albendazole sans aucun traitement et Albendazole-Chitosane.

D'après les profils de dissolution (**Figure n°43**) on peut constater que la formulation de microparticules a montré un taux de dissolution amélioré pour l'ABZ, en comparaison avec le médicament libre.

#### ➤ Effet d'ABZ-chitosane sur les larves de *Toxocara canis*

Barrera et al ont rapporté l'effet des microparticules d'Albendazole-chitosane (MP :ABZ-CH) contre les larves de *Toxocara canis* par des études *in vivo* chez des souris. Les données suggèrent que les MPs : ABZ-CH sont des formulations efficaces pour le traitement de l'infection par toxocarose en réduisant le nombre de larves dans le foie et le poumon. En

particulier, ces préparations polymériques étaient capables d'empêcher totalement la migration des larves dans le cerveau des souris, en comparaison avec l'ABZ libre [100].

### **3. Microémulsion ABZSO- curcumine/Acide docosahexaénoïque**

En 2015 Rajshree et al [101] ont rapporté pour la première fois une formulation ciblée aux neurocysticercose se forme de microémulsion intranasale du sulfoxyde d'Albendazole et curcumine dans une phase huileuse constituée de l'acide docosahexaénoïque. La livraison ciblée de médicaments par administration intranasale est conçue comme la stratégie éprouvée pour contourner la barrière hémato-encéphalique (BHE) et donc d'atteindre une forte concentration d'ABZSO dans le cerveau.

Cette étude présente une nouvelle combinaison d'ABZSO et CUR dans une formulation de microémulsion comprenant une huile riche en acides gras polyinsaturés (huile riche en DHA) dans laquelle DHA pourrait améliorer à la fois la perméabilité paracellulaire et transcellulaire à travers la muqueuse nasale.

Le ME-ABZSO-CUR/DHA Intranasale a révélé une amélioration de 20,4 fois la concentration ABZSO par rapport à la solution de médicament. cette amélioration due au rôle important de DHA dans la modification de la propriété de barrière de l'épithélium nasal ainsi en raison de la propriété mucoadhésif qui pourrait présenter une rétention prolongée dans la muqueuse nasale pour faciliter le haute ciblage de médicaments au cerveau.

D'après ces résultats Rajshree et al ont suggéré que La ME-ABZSO-CUR/DHA a une meilleure efficacité du ciblage cérébrale principalement en raison du transport direct substantiel nez-cerveau.

### **4. Emulsion Albendazole/huile de soja**

L'Albendazole, a été reformulé dans une émulsion d'huile de soja et évalué en tant qu'agent thérapeutique pour le traitement d'*Echinococcus granulosus* et *Echinococcus multilocularis* chez la souris. L'ABZ émulsionnée avec 30% d'huile de soja (ABZ-30) a entraîné des concentrations plasmatiques et intrakystique plus élevées d'ABZSO, par rapport à la suspension d'ABZ après administration orale [102].

### ➤ Préparation de l'émulsion ABZ-huile de soja

L'émulsion d'Albendazole était préparée en mélangeant l'ABZ (1,25-7,5 mg/ml) et de l'huile de soja, puis en ajoutant des émulsifiants, des agents de conservation et de l'eau distillée pour obtenir l'émulsion d'ABZ avec concentration de soja final de 30% (v/v) (ABZ-30). Dans l'ABZE-30, environ 70% des particules avaient moins de 12 µm de diamètre [102].

### ➤ La concentration plasmatique et intrakystique

Chez des souris Le C max et l'ASC d'ABZSO étaient environ deux fois plus élevés dans ABZ-30 par rapport à l'ABZ. Avec des concentrations plus élevées d'ABZSO dans les parois des kystes (*E. Granulosus*) ou des tissus à kystes (*E. multilocularis*). Ces études suggèrent que des concentrations d'ABZSO sont plus élevées et plus prolongées après administration orale d'ABZ-30 [102].

### ➤ Les effets sur les kystes d'*E. Granulosus/Multilocularis*

Les souris qui ont reçu ABZ seul (100 mg/kg par jour pendant 14 jours) ont présenté une réduction de 45% dans le poids de leurs kystes hydatiques, avec une dose équivalente d'ABZ-30 a remarqué une réduction de 81% [102].

C'est-on considère que la biodisponibilité de l'ABZ dans les tissus pourrait être améliorée par son émulsification dans de l'huile de soja, Alors l'émulsion Albendazole/huile de soja a le potentiel pour améliorer les résultats thérapeutiques pour *l'échinococcose* humaine.

## 5. Co-cristallisation Albendazole-Acide benzoïque

Les formes cristallines affectent différentes caractéristiques physico-chimiques, y compris la solubilité, qui peut être élucidée en matière de différences dans l'arrangement moléculaire.

Des études sur la Co-cristallisation d'Albendazole avec l'acide benzoïque(BA) à montrer que les cristaux traités d'ABZ-BA (2-1) a montré une augmentation de 12,53 fois ( $0,2744 \pm 0,76$  mg / ml) dans la solubilité aqueuse du médicament par rapport aux ABZ purs ( $0,0219 \pm 0,52$  mg / ml).Cependant, il y avait une amélioration remarquable de la solubilité dans HCl pH 1,2 ( $\pm 14,2519$  0,46 mg / ml) [103].

Les conclusions de paramètres pharmacocinétiques ont montré la présence du médicament dans le plasma de rat à une plus grande mesure dans le cas de cristaux traités par rapport au médicament pur. La Co-cristallisation en présence de BA pourrait être une approche viable et efficace pour améliorer les propriétés physico-chimiques de l'Albendazole avec sa biodisponibilité [103].

## **6. Dispersion solide Albendazole-poloxamère 188**

La première génération des dispersions solides (DSs) impliquait l'utilisation des portes cristallines et des sucres, tandis que pour la deuxième génération plusieurs types de polymères hydrophiles tels que des polyéthylèneglycols, le polyvinylpyrrolidone, entre autres, récemment certaines études prouvent que le taux de dissolution peut être amélioré en utilisant des supports qui possèdent une activité de surface ou des propriétés auto-émulsifiants. Cette troisième génération de DS était plus efficace pour renforcer la biodisponibilité des médicaments peu solubles [104].

Les poloxamères sont des copolymères polyoxyéthylène-polyoxypropylène, séquences non ioniques qui ont été largement utilisés comme agents mouillants et solubilisants. En outre, ces composés sont utilisés dans une variété d'administrations orales, parentérales, et des formulations pharmaceutiques topiques et sont généralement considérés comme non toxiques [105].

Castro et al ont montré chez les souris que la disponibilité systémique accrue d'Albendazole a été obtenue lorsque l'ABZ a été administré comme dispersion solide ABZ-poloxamère188, avec une amélioration de 50% de l'exposition systémique (valeur de l'ASC) par rapport à un traitement avec une suspension simple d'ABZ, la Cmax a augmenté de 130%. L'amélioration de la biodisponibilité d'ABZ dans la DS contenant P-188 comme support pourrait être attribuée à la vitesse de dissolution améliorée et les effets de tensioactifs de ce transporteur [105].

Patricia et al ont démontré que le traitement in vivo avec ABZ-P188 entrave le développement des kystes hydatiques avec une efficacité thérapeutique supérieure à la suspension simple d'ABZ pour le traitement de l'E. Granulosus chez la souris [104] et comme l'activité thérapeutique d'ABZ est en corrélation avec la concentration systémique en ABZSO

[56], alors la dispersion solide ABZ-P188 pourrait être une alternative appropriée pour le traitement de l'échinococcose kystique chez les humains.

## **7. Dendrimère-mucoadhésive d'ABZ / comprimé matriciel**

Les formulations orales à libération prolongée sont conçues pour administrer un médicament de façon constante dans le tractus gastro-intestinal ce qui contribue à maintenir une concentration efficace du médicament pendant une période prolongée de temps. En 2015 Shakir et al [106] ont formulé des comprimés à matrice contenant des muco-dendrimères chargés en ABZ qui permet un contact plus intime avec le mucus intestinal Ainsi une libération progressive qui améliore sa biodisponibilité.

Les dendrimères sont des structures macromoléculaires mono-dispersées, très ramifiées, qui ont émergé comme les nano-transporteurs prometteurs pour la livraison contrôlée et ciblée de la drogue.

### **a. Synthèse des dendrimères-mucoadhésive**

Le polymère bioadhésif (chitosane) a été ancré aux dendrimères (**Figure n°44**) [106].

#### **Etape 1 :**

- Les groupes amine du chitosane sont initialement bloqués par un agent protecteur, dicarbonate de di-t-butyl (t-BOC), forment Chitosan t-BOC.
- résultant une disponibilité du groupe hydroxyle pour la réaction avec le groupe amine de dendrimères.

#### **Etape 2 :**

- Des groupes hydroxyle libre (-OH) de chitosane ont été transformés en réactifs intermédiaires imidazole carbamate par réaction avec le 1,1, carbonyle-di-imidazole

#### **Etape 3 :**

- Les dendrimères ont été dissous dans le Diméthylsulfoxyde(DMSO) et le chitosane-t-BOC), avec agitation continue dans l'obscurité pendant 48 h à température ambiante ( $25 \pm 2$  °C). le résultat est le blocage du groupe amine.

#### Etape 4 :

➤ l'acide formique a été ajouté lentement sous agitation continuée, jusqu'à ce que des bulles de CO<sub>2</sub> soient apparus. La solution résultante a été concentrée sous vide et purifiée par dialyse contre de l'eau doublement distillée pour éliminer les impuretés qui n'a pas réagi et le chitosane.

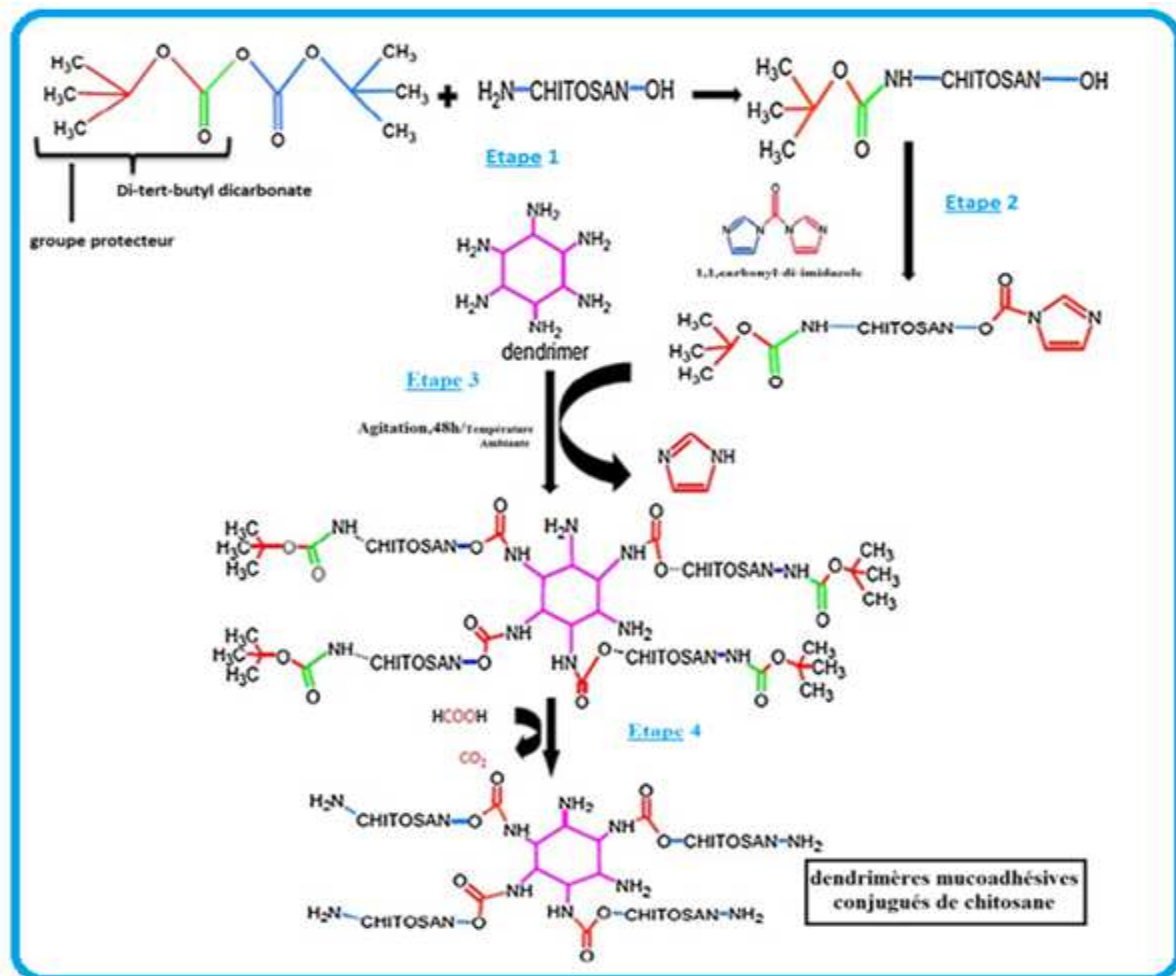
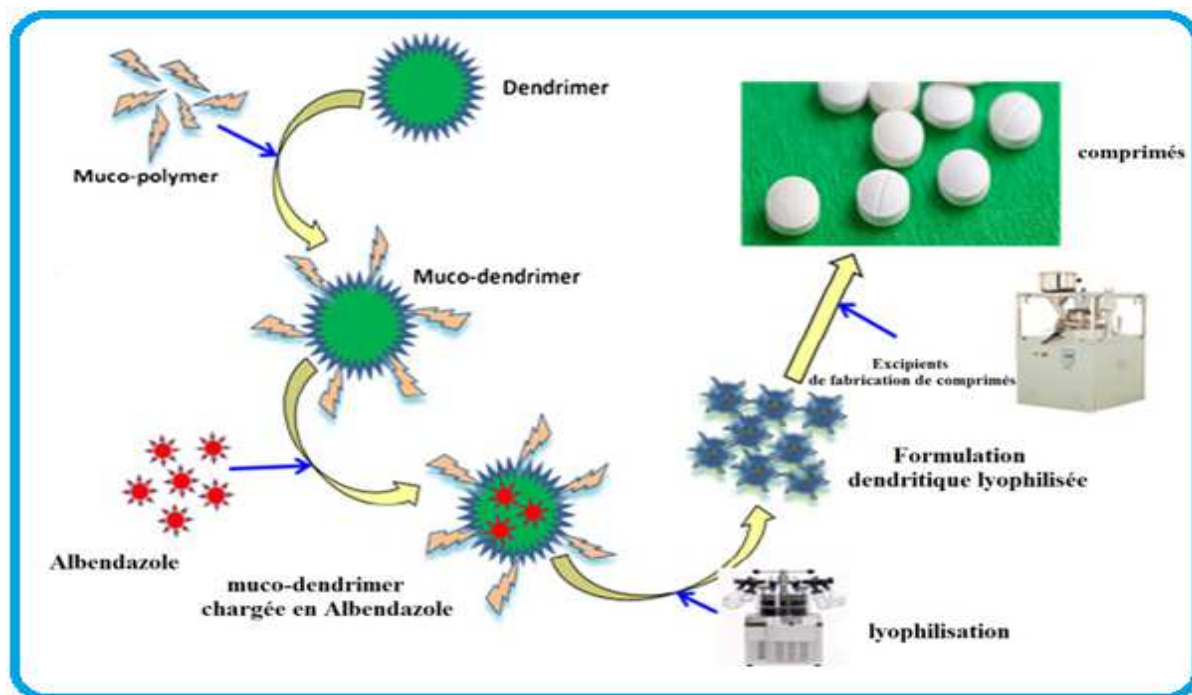


Figure n°44 : Schéma de synthèse de Dendrimère mucoadhésif.

## b. La Formulation

Les dendrimères muco-adhésifs ont d'abord été chargés avec l'ABZ par la méthode de dialyse d'équilibre, suivie d'une lyophilisation et finalement compressé en comprimés. La formulation de comprimés à matrice contenant des dendrimères muco-adhésifs chargé en ABZ est représentée sur la **figure n°45** [106].



**Figure n°45** : Illustration de formulation de comprimé contenant de Dendrimère mucoadhésif.

Après administration orale de la formulation développée dans le modèle de rat, La demi-vie a été presque doublé pour les comprimés contenant des dendrimères muco-adhésives par rapport avec le comprimé classique. Cette augmentation due à une libération et rétention prolongée du médicament dans le tractus gastro-intestinal, résultant en une meilleure absorption [106].

Sur la base des données obtenues la formulation développée peut surmonter le problème lié à la solubilité d'ABZ par une amélioration de la disponibilité systémique de l'ABZ comme un vermifuge.

## **IX. Conclusion**

L'Albendazole, est la plus efficace des agents anthelminthiques à large spectre. Plusieurs études portant sur sa pharmacologie, pharmacocinétique et son efficacité dans les principales helminthiases démontrent la faible biodisponibilité relative à la faible solubilité aqueuse. Cependant, ce point doit être relativisé du fait d'optimiser des nouvelles techniques de conception et d'optimisation pour surmonter ces problèmes. La synthèse des analogues structuraux et des innovations galéniques peuvent être une alternative pharmaceutique potentielle pour contribuer à améliorer grandement les paramètres pharmacocinétiques d'Albendazole, les résultats actuels obtenus pourraient être également intéressants dans les stratégies chimiothérapeutiques d'Albendazole.

## RESUME

**Titre** : Albendazole : synthèse des études pharmaceutiques.

**Auteur** : Mr EL IDRISSI ABDELHAKIM

**Mots-clés** : Albendazole, Biodisponibilité, Analogues structuraux, Formulations Galéniques.

L'Albendazole est le chef de file des benzimidazoles, qui occupe une place très importante dans la thérapie des infections à cestodes systémiques, spécialement dans les cas inopérables ou disséminés de l'hydatidose.

Deux énantiomères de sulfoxyde d'Albendazole toujours trouvés après le métabolisme de l'Albendazole, ils sont considérés comme responsables de la réponse pharmacologique observée par l'interférence avec les processus biochimiques du parasite.

Cependant, la faible biodisponibilité de l'Albendazole rend de l'efficacité de cette drogue incertaine ce qui nous a poussé à mener un travail sous forme de revue de littérature afin de clarifier ce sujet.

Après une recherche bibliographique, nous avons retenu les études les plus pertinentes qui consistent à améliorer la solubilité et de moduler les variations pharmacocinétique de l'Albendazole.

Face à ce problème, des nouvelles approches ont été rapporté.

- La synthèse de nouveaux dérivés ou des analogues plus solubles pour la lutte contre les maladies parasitaires.
- des innovations galéniques :
  - ✓ Des vecteurs hydrophiles :
    - Complexe d'inclusion Albendazole-Cyclodextrine,
    - Nanoparticules lipidiques solides,
    - Microsphères ABZ-chitosane.
  - ✓ Microémulsion / Emulsion.
  - ✓ Comprimés à matrice contenant des muco-dendrimères, chargées en ABZ.

L'augmentation de l'exposition systémique d'Albendazole par des stratégies pharmacologiques (interactions pharmacocinétiques), peut-être une alternative à vérifier pour optimiser les traitements antiparasitaires.

## SUMMARY

**Title** : **Albendazole: synthesis pharmaceutical studies.**

**Author** : **Mr EL IDRISI ABDELHAKIM**

**Keywords** : Albendazole, bioavailability, structural analogues, Galenic formulations.

Albendazole is the leader of benzimidazoles, which occupies a very important place in the therapy of systemic infections cestods, especially in inoperable cases or disseminated hydatid disease.

Two enantiomers of sulfoxide Albendazole always found after the metabolism of Albendazole, they are considered responsible for the observed pharmacological response by interfering with the biochemical processes of the parasite.

However, the low bioavailability of Albendazole, making the effectiveness of this drug uncertain what prompted us to conduct a job as a literature review to clarify this.

After a literature search, we selected the most relevant studies are to improve solubility and pharmacokinetic modulating variations of Albendazole.

Faced with this problem, new approaches have been reported.

- The synthesis of new derivatives or more soluble analogues in the fight against parasitic diseases.
- The Galenic innovations:
  - ✓ The Hydrophilic vectors.
    - Albendazole-cyclodextrin inclusion complex
    - Solid lipid nanoparticles
    - Microspheres ABZ-Chitosan
  - ✓ Microemulsion / emulsion
  - ✓ Matrix tablets containing muco-dendrimer loaded ABZ.

The increase in systemic exposure of Albendazole by pharmacological strategy (pharmacokinetic interactions) may be an alternative to checking to optimize pest control.

## ملخص

**العنوان : ألبيندازول : ملخص الدراسات الدوائية**

**الكاتب : الإدريسي عبدالحكيم**

**المصطلحات الأساسية : ألبيندازول، التوافر البيولوجي، النظائر البنيوية، صياغات جالينوسية .**

يعتبر ألبيندازول رائد مجموعة البنزيميدازول، باحتلاله لمكانة جد هامة في علاج أمراض الدودة الشريطية النظامية، وخاصة في حالات الالتهاب العداري الغير قابلة للجراحة وكذا في حالاته المتناثرة.

اثنين من المتماثلين الصوريين من سلفوكسيد ألبندازول يوجدان دائما بعد عملية إستقلاب الألبيندازول، فهما يعتبران المسؤولين الرئيسيين عن الاستجابة الدوائية الناتجة عن التدخل في العمليات الكيميائية الحيوية للطفيل.

إن انخفاض التوافر البيولوجي للألبيندازول، يجعل فعالية هذا الدواء غير مؤكدة الشيء الذي دفعنا إلى القيام بعمل على شكل مراجعة للمنشورات الطبية من أجل توضيح هذا الموضوع.

وبعد بحث المراجع، احتفظنا بالدراسات الأكثر أهمية التي تهدف إلى تحسين ذوبا نية الألبيندازول و تعديل حركيته الدوائية.

مواجهة لهذه المشكلة، ثم نشر مناهج جديدة في هذا السياق:

◀ تركيب مشتقات جديدة و نظائر بنيوية تتميز بقابلية ذوبان مرتفعة لمكافحة الأمراض الطفيلية.

◀ إبتكارات غالينية.

✓ ناقلات محبة للماء :

● مركب تضمين ألبيندازول – سيكلودكسترين،

● نانوجسيمات ذهنية صلبة،

● ميكروسفير ألبيندازول - الشيتوزان،

✓ ميكرومستحلب/مستحلب.

✓ أفراس مصفوفة تحتوي على مركب ميكو- دوندريمير محمل بالألبيندازول.

ربما يمكن إستعمال استراتيجيات دوائية(تفاعلات في الحركيات الدوائية)، للزيادة من فعالية الألبيندازول كحل بديل لمكافحة الأمراض الطفيلية.



# **LES REFERÉNCES**

- 1-La Pharmacopée Européenne 01/2013 :0255 corrigé 8.0 la monographie d'Albendazole pp : 1609-1610.
- 2-Theodorides VJ et al. 1976. Anthelmintic activity of albendazole against liver flukes, tapeworms, and lung and gastrointestinal roundworms. *Experientia* 32:702–703.
- 3-Yogita Bansal et al. The therapeutic journey of benzimidazoles: A review *Bioorganic and Medicinal Chemistry* Volume 20, Issue 21, 1 November 2012, Pages 6208–6236.
- 4-MA Phillips *J. Chem. Soc.* (1928), p. 2393.
- 5-Leonard N.J et al. *Am.Chem. Soc.* 69, 2459 (1947).
- 6-Woolley DW. Some biological effects produced by benzimidazole and their reversal by purines. *J Biol Chem* 1944; 152: 225–32.
- 7-NG Brink, K. Flokers *J. Am. Chem. Soc.*, 71 (1949), p. 2951.
- 8-New method of preparation of repellent albendazole CN 103172571 A , 2013.
- 9-N. Gonzalez Vidal et al. Comparative dissolution studies of albendazole oral suspensions for veterinary use, *Dissolution Technol.* 20 (2013) 27–30.
- 10-AnnaMartínez-Villalba et al. Ultra-high performance liquid chromatography–atmospheric pressure chemical ionization–tandem mass spectrometry for nthe analysis of benzimidazole compounds in milk samples. *Journal of Chromatography A*,1313 (2013) 119–131.
- 11-Bettencourt P et al. Enantiomeric behaviour of albendazole and fenbendazole sulfoxides in domestic animals: Pharmacological implications. *The Veterinary Journal* 181 (2009) 241–250.
- 12-Pan Yang et al.Vibrationally resolved 1Lb (1A')  $\leftrightarrow$  S0 (1A') electronic spectra of benzimidazole and indene: Influence of Duschinsky and Herzberg–Teller effects on weak dipole-allowed transitions. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*,Volume 151, 5 December 2015,pp 375–384.
- 13-L. Fernández et al.Solubility Improvement of an anthelmintic benzimidazole carbamate by association with dendrimers. *Brazilian Journal of Chemical Engineering*, (2011). Vol. 28, No. 04, pp. 679 – 689.

- 14-Fengling Tian et al. Study on the interaction between albendazole and eosin Y by fluorescence, resonance Rayleigh scattering and frequency doubling scattering spectra and their analytical applications. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 126 (2014) 135–141.
- 15-Vipul P et al. IN VITRO DISSOLUTION ENHANCEMENT OF ALBENDAZOLE BY PREPARATION OF INCLUSION COMPLEXES WITH HP-  $\beta$  CYCLODEXTRIN. *PHARMA SCIENCE MONITOR AN INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES*. Vol-2, Issue-1, 2011
- 16-K. Chattah et al. Investigating Albendazole Desmotropes by Solid-State NMR Spectroscopy. *Molecular Pharmaceutics*. *Mol. Pharmaceutics*, 2015, 12 (3), pp 731–741.
- 17-CH. SRIDEVI et al. Designing and Biological Evaluation of New Benzimidazole Compounds. *Chem Sci Trans.*, 2013, 2(3), 922-926.
- 18-J uan Valdez et al. Synthesis and Antiparasitic Activity of 1H-Benzimidazole Derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002,12: 2221-2224.
- 19-Sandrine, Monique, Christiane GRAILLE. EFFETS DU SULFOXYDE D'ALBENDAZOLE SUR L'ORGANOGENESE DU SQUELETTE DE POULET. ETUDE PAR ANALYSEUR D'IMAGES. THESE: 2002–TOU3– 4065. l'Université Paul-Sabatier de Toulouse.
- 20-Efficacy of flubendazole and Albendazole against *Trichinella spiralis* in mice. <http://www.parasite-journal.org>.
- 21-Colglazier ML et al. Critical anthelmintic trials in ponies with four benzimidazoles: mebendazole, cambendazole, fenbendazole, and albendazole. *J Parasitol.* 1977 Aug;63(4):724–727.
- 22-Hall CA et al. The dose response of several benzimidazole anthelmintics against resistant strains of *Haemonchus contortus* and *Trichostrongylus colubriformis* selected with thiabendazole. *Res. Vet. Sci.* 25 (3), 1978, pp. 364-367.
- 23-Ji-ichiro Sasaki et al. The Anthelmintic Drug Mebendazole Induces Mitotic Arrest and Apoptosis by Depolymerizing Tubulin in Non-Small Cell Lung Cancer Cells. *Molecular Cancer Therapeutics*. Vol. 1, 1201–1209, November 2002.

- 24-Kátia Roberta A et al. Enantiomeric resolution of albendazole sulfoxide by semipreparative HPLC and in vitro study of growth inhibitory effects on human cancer cell lines. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* (2012) 100–108.
- 25-Joseph El-On. Benzimidazole treatment of cystic echinococcosis. *Acta Tropica* 85 (2003) 243/252.
- 26-Russel G.J, Lacey E., 1992. Differential stability of the benzimidazole (BZ)-tubulin complex in BZ-resistant and BZ-susceptible isolates of *Haemonchus contortus* and *Trichostrongylus colubriformis*. *Int J Parasitol.* 1992 May;22(3):399-402.
- 27-De Rosa F, Teggi A. Treatment of *Echinococcus granulosus* hydatid disease with albendazole. *Ann Trop Med Parasitol* 1990;84:467-72.
- 28-E. Abate et al. Effects of albendazole on the clinical outcome and immunological responses in helminth co-infected tuberculosis patients: a double blind randomised clinical trial. *International Journal for Parasitology* 45 (2015) 133–140
- 29-Imane BENHAMDANE. TRAITEMENT MEDICAL DU KYSTE HYDATIQUE. THESE de médecine. FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-,2013, N°:250 .p28.
- 30-M.Pourgholami et al. 2001. In vitro suppression of growth of hepatocellular carcinoma cells by albendazole. *Cancer Letters*, 165: 43-49.
- 31-Mohammad H.Pourgholami et al. Albendazole inhibits endothelial cell migration, tube formation, vasopermeability, VEGF receptor-2 expression and suppresses retinal neovascularization in ROP model of angiogenesis. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 397 (2010) 729–734.
- 32-Mohammad H Pourgholami et al. Potent inhibition of tumoral hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  by Albendazole. *BMC Cancer* 2010, 10:143.
- 33-Kirtesh Patel et al. Albendazole sensitizes cancer cells to ionizing radiation. *Radiat Oncol* 2011 ; 6:160.
- 34-M.A. Álvarez-Sánchez et al. Resistance of *Fasciola hepatica* to triclabendazole and albendazole in sheep in Spain. *Vet Rec* 2006 23 septembre; 159 (13): 424-5.

- 35-Rodrigo Sanabria et al. Identification of a field isolate of *Fasciola hepatica* resistant to Albendazole and susceptible to triclabendazole. *Veterinary Parasitology* 193 (2013) 105–110.
- 36-Solaymani-Mohammadi S et al. A meta-analysis of the effectiveness of albendazole compared with metronidazole as treatments for infections with *Giardia duodenalis*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010 May 11;4(5):e682.
- 37-María Teresita Paz-Maldonado et al. Proteomic and transcriptional analyses of genes differentially expressed in *Giardia duodenalis* clones resistant to Albendazole. *Infection, Genetics and Evolution* 15 (2013) 10–17.
- 38-Ivan Vokrál et al. Biotransformation of albendazole and activities of selected detoxification enzymes in *Haemonchus contortus* strains susceptible and resistant to anthelmintics. *Veterinary Parasitology* 196 (2013) 373–381.
- 39-Comité interministériel de lutte contre L'hydatidose/Echinococcose: Guide des activités de lutte, ROYAUME DU MAROC. Disponible sur internet: URL:<http://www.sante.gov.ma>; 2007.
- 40-Bouhaouala M.-H, Hendaoui L, Charfi M.-R et al. Hydatidose thoracique, EMC, Elsevier Masson, Radiodiagnostic-coeur-poumon, 2007, 32-470A-20
- 41-Eckert J, Gemmell MA, Meslin FX et al. WHO/OIE Manual on Echinococcosis in Humans and Animals: A Public Health Problem of Global Concern. Paris, OIE, 2002: 265 pp.
- 42- allat B, Edwards S. Echinococcose/hydatidose Manuel terrestre de l'OIE. 2008, chapitre 2.1.4, 193
- 43-Ramos G, Orduña A, García-Yuste M. Hydatid Cyst of the Lung: Diagnosis and Treatment. *World Journal of Surgery*. 2001; 25: 46–57.
- 44-Delatour, P et al. Albendazole: a comparison of relay embryotoxicity with embryotoxicity of individual metabolites. *Annales de Recherches Vétérinaires*, 1981, 12 (2), pp.159-167.
- 45-OMS sur les additifs alimentaires de la série 25, Albendazole, 9/1/2001, 13.

- 46-A.Mirfazaelian et al. A high performance liquid chromatography method for simultaneous determination of albendazole metabolites in human serum. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 30 (2002) 1249/1254.
- 47-Aneta Wojnicz et al. A simple assay for the simultaneous determination of human plasma albendazole and albendazole sulfoxide levels by high performance liquid chromatography in tandem mass spectrometry with solid-phase extraction. *Clinica Chimica Acta* 426 (2013) 58–63.
- 48-L. Ceballos et al. A pharmacology-based comparison of the activity of albendazole and flubendazole against *Echinococcus granulosus* metacestode in sheep. *Acta Tropica* 127 (2013) 216–225.
- 49-Souhaili-El Amri et al. 1988. Albendazole sulfonation by rat liver cytochrome P-450c. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 246, 758–764.
- 50-H. G. SCHIPPER et al. EFFECT OF DOSE INCREASE OR CIMETIDINE CO-ADMINISTRATION ON ALBENDAZOLE BIOAVAILABILITY. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 63(5, 6), 2000, pp. 270–273.
- 51-A.D. Dayan. Albendazole, mebendazole and praziquantel. Review of non-clinical toxicity and pharmacokinetics. *Acta Tropica* 86 (2003) 141\_159.
- 52-G.C. Batzias et al. Quantitative determination of albendazole metabolites in sheep spermatozoa and seminal plasma by liquid chromatographic Abstract analysis with fluorescence detection. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 35 (2004) 1191–1202.
- 53-Lanchote, V.L et al. 2004. Enantioselective renal excretion of albendazole metabolites in patients with neurocysticercosis. 16, 520–525.
- 54-Gracia Merino et al. Intestinal elimination of albendazole sulfoxide: pharmacokinetic effects of inhibitors. *International Journal of Pharmaceutics* 263 (2003) 123–132
- 55-L. Mottier, L et al. Drug transport mechanisms in helminth parasites: Passive diffusion of benzimidazole anthelmintics. *Experimental Parasitology* 113 (2006) 49–57.
- 56-Mottier, L et al. 2003b. Transtegumental diffusion of benzimidazole anthelmintics into *Moniezia benedeni*: correlation with their octanol–water partition coefficients. *Experimental Parasitology* 103, 1–7.

- 57-Carlos Hernández-Covarrubias et al. Exploring the interplay of physicochemical properties, membrane permeability and giardicidal activity of some benzimidazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry* 52 (2012) 193-204.
- 58-O.M. Takayanagui et al. Enantioselective distribution of albendazole metabolites in cerebrospinal fluid of patients with neurocysticercosis. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 54 (2002), pp. 125–130.
- 59-Gotschall, D.W et al. 1990. The metabolism of benzimidazole anthelmintics. *Parasitol. Today* 6, 115\_124.
- 60-Watkins, P.B et al. 1987. Identification of glucocorticoid-inducible cytochromes P-450 in the intestinal mucosa of rats and man. *J. Clin. Invest.* 80, 1029–1036.
- 61-Zhang, J., Cashman, J.R., 2006. Quantitative analysis of FMO gene mRNA levels in human tissues. *Drug Metab. Dispos.* 34, 19–26.
- 62-Villaverde, C et al. 1995. Small intestinal sulphoxidation of albendazole. *Xenobiotica* 25, 433–441.
- 63-Rawden, H.C et al. 2000. Relative contribution of cytochromes P-450 and flavin-containing monooxygenases to the metabolism of albendazole by human liver microsomes. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 49, 313–322.
- 64-Antonio J et al. Absorption and metabolism of albendazole after intestinal ischemia/reperfusion. *European journal of pharmaceutical sciences* 31 (2007) 16–24.
- 65-Delatour, P et al. 1991b. Chiral behaviour of the metabolite albendazole sulphoxide in sheep, goats and cattle. *Research in Veterinary Science* 50, 134–138.
- 66-B.P.S. Capece et al. Effect of age and gender in the pharmacokinetics of albendazole and albendazole sulphoxide enantiomers in goats. *Research in Veterinary Science* 86 (2009) 498–502.
- 67-Capece, B.P.S et al. 2008. Pharmacokinetics of albendazole sulphoxide enantiomers administered in racemic form and separately in rats. *The Veterinary Journal.* 177, 297–299.
- 68-Mirfazaelian, A et al. Effect of gender in the disposition of albendazole metabolites in humans. *European Journal of Clinical Pharmacology* , Vol.58, No.6, Year. 2002, Page:403-408.

- 69-Fattinger, K., Meier-Abt, A., 2002. Interactions of phytotherapeutic drugs, foods and drinks with medicines. *Ther. Umsch.* 59, 292–300.
- 70-Gracia Merino et al. Ginseng increases intestinal elimination of albendazole sulfoxide in the rat. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C* 136 (2003) 9–15.
- 71-Ioannides, C., 2002. Pharmacokinetic interactions between herbal remedies and medicinal drugs. *Xenobiotica* 32, 451–478.
- 72-Bapiro TE et al. Cytochrome P(450) 1A1/2 induction by antiparasitic drugs: dose-dependent increase in ethoxyresorufin O-deethylase activity and mRNA caused by quinine primaquine and albendazole in HepG2 cells. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58(8):537–42.
- 73-Awadzi, K et al.2004. The safety, tolerability and pharmacokinetics of levamisole alone, levamisole plus ivermectin, and levamisole plus albendazole, and their efficacy against *Onchocerca volvulus*. *Ann.Trop. Med. Parasitol.* 98, 595–614.
- 74-Gonzalo Suarez , et al. Evaluation of pharmacological interactions after administration of a levamisole, albendazole and ivermectin triple combination in lambs. *Veterinary Parasitology*201(2014)110–119.
- 75-J. Nagy, H.G .Shipper, R.P. Koopmans, J.J Butter, C.J .Van Boxtel, P.A .Kager, 2002. Effect of grapefruit juice or cimetidine coadministration on albendazole bioavailability. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*,66 (3), 2002, pp. 260-263.
- 76-Moroni, P et al. 1995. Chiral sulfoxidation of albendazole by the flavin adenine dinucleotide-containing and cytochrome P450-dependent monooxygenases from rat liver microsomes. *Drug Metab. Dispos.* 23, 160–165.
- 77-J. Velik et al. Benzimidazole drugs and modulation of biotransformation enzymes. *Research in Veterinary Science* 76 (2004) 95–108.
- 78-Pelkonen, O et al.1998. Inhibition and induction of human cytochrome P450 (CYP) enzymes. *Xenobiotica* 28, 1203–1253.
- 79-Asteinza, J et al.2000. Induction of cytochrome P450 enzymes by albendazole treatment in the rat.*Environmental Toxicology and Pharmacology* 9, 31–37.
- 80-Horton. R. J. Chemotherapy of Echinococcus infection in man with Albendazole.*Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1989; 83: 97-102.

- 81-JECFA, 1989b. Albendazole. In: JECFA Food Additives Series 25. Prepared by the Thirty-fourth Meeting of the Joint WHO/FAO Expert Committee on Food Additives, WHO, Geneva, pp. 3-29.
- 82-WHITTAKER, S.G., FAUSTMAN, E.M. Effects of albendazole and albendazole sulfoxide on cultures of differentiating rodent embryonic cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1991 juin, 109, 1, 73-84.
- 83-STOKOL, T et al. Developpment of bone marrow toxicosis after albendazole administration in a dog and cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1997 juin, 210, 12, 1753-1756.
- 84-HALLU, R et al. Effects of high doses of albendazole administered to dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 1997 juillet, 20, suppl.1, 264-265.
- 85-Ansar M et al. Synthesis, chemical and toxicological study of a new benzimidazol derivative. *Ann. Pharm/ Fr.* 2009, 67: 78-83.
- 86-F. Hernández-Luis et al. Synthesis and Hydrolytic Stability Studies of Albendazole Carrier Prodrugs. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 11: 1359-1362.
- 87-A. Márquez-Navarro et al. Anthelmintic activity of benzimidazole derivatives against *Toxocara canis* second-stage larvae and *Hymenolepis nana* adults. *Acta Tropica*. 2009,109: 232-235.
- 88-F. Hernandez-Luis et al. Preparation of N-methoxycarbonyl-N-[2-nitro-4(5) propylthiophenyl] thiourea as prodrugs of albendazole. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1996, 6: 2231-2236.
- 89-J. El harti et al. Synthesis and Scolicidal Activity of some Potential Prodrugs of Albendazole. *Research J. Pharm. and Tech.* 2012, 5(11): 1442-1445.
- 90-G. Navarrete-Vaázquez et al. Synthesis and Antiparasitic Activity of 2-(Tri-fluoromethyl)-benzimidazole Derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 11: 87-190.
- 91-F. Palomares-Alonso et al. Synthesis and in vitro cysticidal activity of new benzimidazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* 2009,44:1794-1800.
- 92-Siham BEN ZIRAR-BAYA. Optimisation de la distribution tissulaire de dérivés organoarséniés à visée antileucémique et trypanocide : exemple du mélarsoprol. thèse d'études Approfondies. UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1,2007.

- 93-Ohtani Yet al. Differential effects of alpha-, beta- and gamma-cyclodextrins on human erythrocytes. *Eur. J Biochem*, 1989. 186(1-2): 17-22.
- 94-J. Castillo et al. Preparation and characterization of albendazole beta-cyclodextrin complexes. *Drogue. Dev. Ind. Pharm.*, 25 (1999), pp. 1241-1248.
- 95-Bénédicte Pradines et al. Investigation of the complexation of albendazole with cyclodextrins for the design of new antiparasitic formulations. *Carbohydrate Research* 398 (2014) 50–55.
- 96-Francisca Palomares-Alonso et al. Two novel ternary albendazole–cyclodextrin–polymer systems: Dissolution, bioavailability and efficacy against *Taenia crassiceps* cysts. *Acta Tropica* 113 (2010) 56–60.
- 97-Marina Claro de Souza et al. Development of albendazole sulfoxide-loaded Eudragit microparticles: A potential strategy to improve the drug bioavailability. *Advanced Powder Technology* 23 (2012) 801–807.
- 98-Sara Ahmadnia et al. In vivo evaluation of the efficacy of albendazole sulfoxide and albendazole sulfoxide loaded solid lipid nanoparticles against hydatid cysts. *Experimental Parasitology* 135 (2013) 314–319.
- 99-Dario Leonardi et al. Multiresponse optimization of the properties of Albendazole chitosane microparticles. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 48 (2008) 802–807.
- 100-María G. Barrera et al. In vivo evaluation of albendazole microspheres for the treatment of *Toxocara canis* larva migrans. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 75 (2010) 451–454.
- 101-Rajshree L et al. Intranasal microemulsion for targeted nose to brain delivery in neurocysticercosis: Role of docosahexaenoic acid. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 96 (2015) 363–379.
- 102-Xiao Shuhua et al. Augmented bioavailability and cysticidal activity of albendazole reformulated in soybean emulsion in mice infected with *Echinococcus granulosus* or *Echinococcus multilocularis*. *Acta Tropica* 82 (2002) 77–84.
- 103-Mihir K et al. Role of excipients in the crystallization of Albendazole. *Advanced Powder Technology* 26 (2015) 1102–1115.

- 104-Patricia E et al. Enhanced chemoprophylactic and clinical efficacy of Albendazole formulated as solid dispersions in experimental cystic echinococcosis. *Veterinary Parasitology* 203 (2014) 80–86.
- 105-Castro,S et al.Enhanced dissolution and systemic availability of albendazole formulated as solid dispersions. *Pharm. Dev. Technol.* 2012.
- 106-Shakir Mansuri et al. Lyophilized mucoadhesive-dendrimer enclosed matrix tablet for extended oral delivery of Albendazole. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* (2015).

## *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis*

*Fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes*

*Confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة  
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم  
أحسب بالثمن العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد



جامعة محمد الخامس - الرباط  
كلية الطب والصيدلة - الرباط

أطروحة رقم: 37

سنة: 2015

## ألبيندازول : ملخص الدراسات الدوائية

قدمت ونوقشت علانية يوم: .....

من طرف

**السيد : الإدريسي عبد الحكيم**

المزداد في : 18 يونيو 1990 بسلا

**لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة**

الكلمات الأساسية : ألبيندازول، التوافر البيولوجي، النظائر البنيوية، صياغات جالينوسية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد : عبد المالك حرورة

أستاذ في الجراحة العامة

مشرف

السيد : جواد الحارثي

أستاذ في الكيمياء العلاجية

السيد : يونس رحالي

أستاذ في الصيدلة الغالينيسية

أعضاء

السيد : جمال لمصاوري

أستاذ في الكيمياء العلاجية

السيد : عبد العزيز بوكلوز

أستاذ في التطبيقات الصيدلانية