

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### Pr **METROGEL**<sup>MD</sup>

Gel de métronidazole topique, USP, 0,75 %  
Gel de métronidazole topique, norme Galderma, 1 %

### Pr **METROCRÈME**<sup>MD</sup>

Crème de métronidazole topique, 0,75 %

### Pr **METROLOTION**<sup>MC</sup>

Lotion de métronidazole topique, 0,75%

**Pour usage topique seulement  
(Ne pas employer pour usage ophtalmique)**

Agent antirosacée

D06BX01

Galderma Canada Inc.  
105, promenade Commerce Valley Ouest  
Suite 300  
Thornhill, Ontario  
L3T 7W3

Date de révision :  
17 juillet 2007

Numéro de contrôle de la présentation : 108006

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	10
SURDOSAGE.....	11
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	11
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	11
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	12
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>13</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	13
ESSAIS CLINIQUES .....	14
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	17
TOXICOLOGIE .....	19
RÉFÉRENCES .....	26
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>27</b>

# METROGEL<sup>MD</sup>, METROCRÈME<sup>MD</sup>, METROLOTION<sup>MC</sup>

Métronidazole

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants*
Topique	gel de métronidazole topique, USP, 0,75 % gel de métronidazole topique, norme Galderma, 1 % crème de métronidazole, 0,75 % lotion de métronidazole, 0,75 %	méthylparabène, propylparabène, propylèneglycol, phénoxyéthanol

\* Pour obtenir une liste complète, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

METROGEL (0,75 % et 1 %), METROCRÈME (0,75 %) et METROLOTION (0,75 %) (gel, crème et lotion de métronidazole topique) sont indiqués pour :

- l'application topique pour le traitement des papules et pustules inflammatoires, ainsi que de l'érythème de la rosacée. Les patients ayant la peau sèche ou sensible préféreront peut-être l'emploi de la crème ou de la lotion (c.-à-d. METROCRÈME ou METROLOTION).

#### Gériatrie (≥ 65 ans) :

Bien que des essais cliniques spécifiques chez les personnes âgées n'aient pas été menés, 66 patients âgés de plus de 65 ans traités avec METROGEL à 1 % pendant 10 semaines ont montré une innocuité et une efficacité comparables par rapport à la population de l'étude en général.

#### Pédiatrie :

L'innocuité et l'efficacité chez les enfants n'ont pas été établies.

## **CONTRE-INDICATIONS**

METROGEL, METROCRÈME et METROLOTION (gel, crème et lotion de métronidazole topique) sont contre-indiqués :

- chez les personnes ayant des antécédents d'hypersensibilité au métronidazole ou à tout autre ingrédient de ces formules. Pour obtenir une liste complète, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement de la monographie de produit.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

En raison de l'absorption minimale du métronidazole et, par conséquent, de sa concentration non significative dans le plasma après une administration topique, on ne s'attend pas à connaître avec METROGEL, METROCRÈME ou METROLOTION (gel, crème ou lotion de métronidazole topique) les réactions indésirables généralisées signalées avec la forme orale du médicament.

Les médecins devraient envisager la formule la plus appropriée (gel, crème ou lotion) pour leurs patients.

Bien que la rosacée soit une affection chronique, aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation à long terme de METROGEL, METROCRÈME ou METROLOTION dans le traitement de la rosacée. Dans des essais cliniques contrôlés, les patients ont été traités pendant un maximum de 12 semaines (voir la section Posologie et administration).

### **Carcinogénèse et mutagénèse**

Les informations tirées d'études précliniques indiquent que le métronidazole et son principal métabolite sont mutagènes en présence de bactéries et que des tumeurs ont été observées au cours d'études menées sur des animaux après l'administration par voie orale du métronidazole (voir la section Toxicologie). La pertinence de ces résultats en ce qui concerne l'usage topique du métronidazole chez les humains est inconnue. Il est peu probable que les conditions hypoxiques ou anaérobies pouvant entraîner la production de composés génotoxiques surviennent avec l'usage topique. Après 30 ans d'utilisation clinique du métronidazole par voie générale, il n'existe aucune preuve concluante concernant les risques génotoxiques et cancérogènes.

### **Hématologique**

Le métronidazole est un nitro-imidazole et il faut faire preuve de prudence chez les patients présentant des symptômes ou des antécédents de dyscrasie sanguine.

### **Ophthalmologique**

Éviter tout contact avec les yeux. On a signalé que le métronidazole topique cause le larmolement. Il ne faut pas l'utiliser dans l'œil ou à proximité de l'œil. En cas de contact avec les yeux, les rincer abondamment à l'eau.

La conjonctivite associée à l'utilisation topique du métronidazole sur le visage a été signalée.

### **Sensibilité/résistance**

Il faut éviter l'exposition excessive au soleil, y compris les lampes solaires et les lits de bronzage, lorsqu'on utilise METROGEL, METROCRÈME ou METROLOTION [d'après des études menées sur des souris sans poils traitées au métronidazole intrapéritonéal (voir la section Toxicologie).

### **Peau**

En cas de réaction suggérant une irritation locale, on doit indiquer aux patients d'utiliser la médication moins souvent, de cesser de l'utiliser temporairement ou de cesser de l'utiliser jusqu'à instructions ultérieures.

Aucune dermatite de contact signalée n'a été attribuée à METROGEL et METROCRÈME pendant les essais cliniques. Toutefois, des dermatites de contact/réactions allergiques ont été signalées pendant les essais cliniques de METROLOTION et pendant la période de surveillance en postcommercialisation (voir la section Effets indésirables). Les médecins doivent envisager la possibilité de réactions de sensibilité de la peau et de sensibilisation croisée avec d'autres préparations d'imidazole, comme le clotrimazole et le tioconazole.

### **Populations particulières**

#### **Femmes enceintes :**

Il n'y a eu jusqu'à présent aucune étude sur l'utilisation de METROGEL, METROCRÈME ou METROLOTION (métronidazole) chez la femme enceinte. Le métronidazole traverse la barrière placentaire et pénètre rapidement dans la circulation fœtale. Aucune fœtotoxicité n'a été observée après l'administration orale de métronidazole chez des rats ou des souris. Toutefois, étant donné que les études sur les effets de la reproduction chez les animaux ne prédisent pas toujours les réactions chez les humains, on ne doit utiliser ce médicament pendant la grossesse qu'après avoir évalué avec soin si les bienfaits thérapeutiques l'emportent sur les risques.

#### **Femmes qui allaitent :**

Bien que les niveaux sanguins de métronidazole soient significativement plus bas après une application topique qu'après une administration orale, il faut décider s'il convient d'interrompre l'allaitement ou d'arrêter le médicament, compte tenu de l'importance de la prise du médicament pour la mère. Après administration orale, le métronidazole est excrété dans le lait maternel en concentrations semblables à celles observées dans le plasma.

## EFFETS INDÉSIRABLES

### Aperçu des effets indésirables

Le profil d'innocuité de METROGEL (gel de métronidazole topique à 0,75 % et 1 %), METROCRÈME (crème de métronidazole topique à 0,75 %) et METROLOTION (lotion de métronidazole topique à 0,75 %) a été établi dans des essais cliniques. Les résultats des analyses sur l'innocuité indiquent que l'application topique du métronidazole est bien tolérée.

### Réactions indésirables à un médicament observées au cours des essais cliniques

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

### **Gel de métronidazole topique à 1 %**

Dans une étude clinique contrôlée de 10 semaines chez des patients atteints de rosacée, 557 patients ont utilisé METROGEL<sup>MD</sup> (gel de métronidazole) à 1 % et 189 patients ont utilisé l'excipient du gel une fois par jour. Parmi les groupes traités, les effets indésirables liés au traitement étaient faibles avec des fréquences comparables. La majorité des effets indésirables étaient légers ou modérés.

Les effets indésirables considérés comme liés au traitement unquotidien avec METROGEL à 1 % ont été signalés à une fréquence de < 1 % et sont résumés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 1 : Effets indésirables attribués à METROGEL à 1 % (gel de métronidazole topique)<sup>†</sup>**

CATÉGORIE DE SYSTÈME ORGANIQUE / EFFETS INDÉSIRABLES	INCIDENCE (NBRE DE PATIENTS)	GRAVITÉ (NBRE DE PATIENTS)	TRAITEMENT DE SUIVI
--	------------------------------	----------------------------	---------------------

<b><u>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</u></b>			
Peau sèche	0,9 % (5)	légère (2) légère légère modérée	traitement requis aucun requis aucun requis* aucun requis**
Érythème	0,7 % (4)	modérée (3) sévère	aucun requis* traitement requis*
Prurit	0,5 % (3)	légère modérée sévère	aucun requis* aucun requis* traitement requis*
Sensation de brûlure de la peau	0,2 % (1)	légère	aucun requis**
Irritation de la peau	0,2 % (1)	sévère	traitement requis*
Éruption papuleuse	0,4 % (2)	légère modérée	aucun requis aucun requis*
Desquamation de la peau	0,2 % (1)	modérée	aucun requis*
Tiraillement de la peau	0,4 % (2)	légère	aucun requis**
Œdème facial	0,2 % (1)	sévère	traitement requis*
Urticaire	0,2 % (1)	modérée	traitement requis*
<b><u>Troubles oculaires</u></b>			
Conjonctivite	0,4 % (2)	légère légère	traitement requis traitement requis*
Irritation oculaire	0,2 % (1)	légère	aucun requis
<b><u>Troubles gastrointestinaux</u></b>			
Dyspepsie	0,2 % (1)	légère	traitement requis

† La version 9.0 de MedDRA a été utilisée pour le codage des effets indésirables.

\* arrêt du médicament

\*\* thérapie interrompue/réduite

### **Gel de métronidazole topique à 0,75 %**

La base de données sur l'innocuité chez les patients comprenait 114 patients évaluable ayant participé à des essais contrôlés et non contrôlés sur METROGEL (gel de métronidazole topique). Les effets indésirables attribués à l'utilisation de METROGEL sont résumés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 2 : Effets indésirables attribués à METROGEL à 0,75 % (gel de métronidazole topique)**

CATÉGORIE DE SYSTÈME ORGANIQUE / EFFETS INDÉSIRABLES	INCIDENCE (NBRE DE PATIENTS)	GRAVITÉ	TRAITEMENT DE SUIVI
--	------------------------------	---------	---------------------

<b><u>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</u></b>			
Irritation de la peau	1,8 % (2)	légère	aucun requis
Peau sèche	1,8 % (2)	légère	aucun requis
Érythème	1,8 % (2)	légère	aucun requis
Sensation de brûlure	0,9 % (1)	légère	aucun requis
<b><u>Troubles oculaires</u></b>			
Larmolement accru	0,9 % (1)	légère	aucun requis

### Crème de métronidazole topique

Dans les essais cliniques contrôlés avec METROCRÈME (crème de métronidazole topique), la base de données sur l'innocuité chez les patients comprenait 71 patients évaluable. Les effets indésirables attribués à l'utilisation de METROCRÈME sont résumés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 3 : Effets indésirables attribués à METROCRÈME (crème de métronidazole topique)**

CATÉGORIE DE SYSTÈME ORGANIQUE / EFFETS INDÉSIRABLES	INCIDENCE (NBR DE PATIENTS)	GRAVITÉ	TRAITEMENT DE SUIVI
<b><u>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</u></b>			
Gêne cutanée (brûlure et picotements)	2,8 % (2)	modérée	aucun requis
Rosacée	1,4 % (1)	modérée	arrêt du médicament
Érythème	1,4 % (1)	légère	arrêt du médicament
Irritation cutanée	1,4 % (1)	modérée	arrêt du médicament
Prurit	1,4 % (1)	modérée	arrêt du médicament
			aucun requis

### Lotion de métronidazole topique

Dans les essais cliniques contrôlés avec METROLOTION (lotion de métronidazole topique), la base de données sur l'innocuité chez les patients comprenait 72 patients évaluable. Les effets indésirables attribués à l'utilisation de METROLOTION sont résumés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 4 : Effets indésirables attribués à METROLOTION (lotion de métronidazole topique)**

CATÉGORIE DE SYSTÈME ORGANIQUE / EFFETS INDÉSIRABLES	INCIDENCE (NBR DE PATIENTS)	GRAVITÉ	TRAITEMENT DE SUIVI
--	-----------------------------	---------	---------------------

<b><u>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</u></b>			
Hypersensibilité	2,8 % (2)	modérée	arrêt du médicament
Dermatite de contact	1,4 % (1)	légère	thérapie interrompue temporairement
Érythème	1,4 % (1)	modérée	arrêt du médicament
	2,8 % (2)	légère	aucun requis
Rosacée	2,8 % (2)	modérée	arrêt du médicament
	1,4 % (1)	légère	arrêt du médicament

**Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance en postcommercialisation**

Depuis la commercialisation de METROGEL (0,75 %, 1 %), METROCRÈME et METROLOTION, les effets indésirables suivants ont été signalés dans le cadre de la surveillance en postcommercialisation.

Un rapport causal sans équivoque entre le métronidazole topique et ces effets indésirables n'a pas été établi.

Effets indésirables du médicament dans le cadre de la surveillance en postcommercialisation par catégorie de système organique, terme préconisé par MedDRA pour METROGEL, METROCRÈME et METROLOTION :

*Troubles hématologiques et lymphatiques* : Leucopénie

*Troubles oculaires* : Larmolement accru

*Troubles gastrointestinaux* : Dysgueusie, nausées

*Troubles généraux et administration* : Condition aggravée

*Troubles du système immunitaire* : Hypersensibilité

*Troubles du système nerveux* : Paresthésie

*Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés* : Dermate de contact, peau sèche, érythème, prurit, éruption pustuleuse, dermatite bulleuse, sensation de brûlure de la peau, irritation de la peau.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Interactions médicament-médicament

Tableau 5 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Métronidazole	Réf	Effet	Commentaire clinique
Coumarine et warfarine	C/EC	Potentialise l'effet anticoagulant	Les interactions médicamenteuses sont moins susceptibles de se produire avec l'administration topique, mais il faut les garder à l'esprit lorsque le métronidazole est prescrit pour des patients qui reçoivent un traitement anticoagulant. On a signalé que le métronidazole oral potentialise l'effet anticoagulant de la coumarine et de la warfarine, ce qui donne lieu à une prolongation du temps de prothrombine.
Alcool	T (voie topique) C (voie orale)	Réaction de type disulfirame	Le métronidazole oral interagit aussi avec l'alcool, en produisant une réaction de type disulfirame. Bien que cet effet indésirable n'ait pas été signalé avec l'application topique de métronidazole, une interaction métronidazole-alcool peut se produire.
Autres préparations d'imidazole comme le clotrimazole et le tioconazole	T	Sensibilité cutanée	Les médecins doivent connaître la possibilité de réactions de sensibilité cutanée et de sensibilisation croisée avec d'autres préparations d'imidazole.

Légende : C = Étude de cas; EC = Essai clinique; T = Théorique

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### Posologie recommandée et modification posologique

METROGEL À 1 % : Appliquer en massant une couche mince une fois par jour sur toute(s) la/les région(s) affectée(s).

METROGEL À 0,75 %, METROCRÈME À 0,75 % ET METROLOTION À 0,75 % : Appliquer en massant une couche mince deux fois par jour, matin et soir, sur toutes les régions affectées.

On devrait remarquer des résultats thérapeutiques significatifs en trois semaines. Les études cliniques ont démontré une amélioration continue durant neuf semaines de traitement. La posologie requise pour l'administration à long terme est incertaine (voir la section Mises en garde).

## **Administration**

Il convient de nettoyer les zones à traiter avant l'application de METROGEL, METROCRÈME ou METROLOTION. Le visage doit être sec avant d'appliquer la médication.

Les patients peuvent utiliser des cosmétiques après l'application de METROGEL, METROCRÈME ou METROLOTION. La médication doit avoir été absorbée dans la peau (qui doit être « sèche ») avant l'application des cosmétiques.

## **SURDOSAGE**

Il n'existe aucune expérience de surdosage avec METROGEL, METROCRÈME ou METROLOTION (gel, crème ou lotion de métronidazole topique) chez les humains. Le métronidazole en application topique peut être absorbé en quantité suffisante pour produire des effets généralisés.

Une ingestion massive peut produire des vomissements et une légère désorientation. Il n'existe aucun antidote spécifique. On suggère le sirop d'ipéca ou un lavage gastrique; puis du charbon activé, suivi d'un purgatif salin. Il faut inclure un traitement symptomatique et adjuvant.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Les préparations de METROGEL, METROCRÈME et METROLOTION (gel, crème et lotion de métronidazole topique) sont particulièrement efficaces contre la composante inflammatoire papulopustuleuse de la rosacée. On ignore les mécanismes selon lesquels le métronidazole topique agit pour réduire les lésions inflammatoires de la rosacée, mais ils pourraient comprendre un effet antibactérien ou un effet anti-inflammatoire, ou les deux (voir la section Pharmacologie détaillée).

### **Pharmacocinétique**

On a démontré que les niveaux sériques de métronidazole étaient inférieurs aux limites de détection (< 25 ng/ml) à la majorité des intervalles de temps après l'administration de métronidazole topique. Aux intervalles de temps où il a pu être détecté, le métronidazole topique a produit des niveaux sanguins ( $C_{max}$  : 40,6 ng/ml) d'environ 80 % inférieurs à une dose similaire administrée par voie orale ( $C_{max}$  : 212 ng/ml). Avec une utilisation normale, le métronidazole topique donne donc des niveaux sanguins minimes de métronidazole.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

METROGEL à 1 % (gel de métronidazole topique) : Conserver à température ambiante (entre 15 et 30 °C).

METROGEL à 0,75 % et METROCRÈME (gel et crème de métronidazole topique) : Conserver entre 15 et 30 °C.

METROLOTION (lotion de métronidazole topique) : Conserver à température ambiante (entre 15 et 30 °C). Garder à l'abri du gel.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

METROGEL à 1 % et METROGEL à 0,75 % (gel de métronidazole topique) se présentent en tubes d'aluminium de 60 g.

METROCRÈME (crème de métronidazole topique) se présente en tubes d'aluminium de 60 g.

METROLOTION (lotion de métronidazole topique) se présente en flacons de plastique ovales de 120 ml.

### **Composition :**

#### **METROGEL à 1 %**

METROGEL (gel de métronidazole topique) est un gel aqueux contenant 1 % de métronidazole. Ses ingrédients non médicinaux sont : betadex, édétate disodique, hydroxy-éthylcellulose 250 HHX, méthylparabène, niacinamide, phénoxyéthanol, propylèneglycol, propylparabène et eau purifiée.

#### **METROGEL à 0,75 %**

METROGEL (gel de métronidazole topique) est un gel clair, incolore contenant 0,75 % de métronidazole. Ses ingrédients non médicinaux sont : carbopol 940, édétate disodique, méthylparabène, propylèneglycol, propylparabène, hydroxyde de sodium et eau purifiée.

#### **METROCRÈME**

METROCRÈME (crème de métronidazole topique) est une crème émollente, blanche et lisse contenant 0,75 % de métronidazole. Ses ingrédients non médicinaux sont : alcool benzylique, cire émulsifiante, glycérine, palmitate isopropylique, acide lactique et/ou hydroxyde de sodium, solution de sorbitol et eau purifiée.

#### **METROLOTION**

METROLOTION (lotion de métronidazole topique) est une lotion émollente fluide contenant 0,75 % de métronidazole. Ses ingrédients non médicinaux sont : alcool benzylique, carbomère 941, cyclométhicone, glycérine, stéarate de glycéryle, huile minérale légère, stéarate de polyéthylèneglycol 100, polyéthylèneglycol 400, sorbate de potassium, hydroxyde de sodium et/ou acide lactique, alcool stéarylique, stéareth-21 et eau purifiée.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

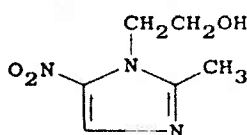
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : métronidazole

Nom chimique : 1-H-imidazole-1-éthanol-2-méthyle-5-nitro *ou*,  
2-Méthyle-5-nitroimidazole-1-éthanol

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_6H_9N_3O_3$ , 171,16

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Le métronidazole est une poudre cristalline inodore de couleur blanche à jaune pâle au goût métallique amer.

Point de fusion : 159 à 163 ° C

Solubilité : Il est modérément soluble dans l'eau et l'alcool à 20 ° C; 1,0 g/100 ml dans l'eau, 0,5 g/100 ml dans l'éthanol. Légèrement soluble dans le chloroforme et l'éther (< 0,05). Soluble dans les acides dilués.

pH : Le pH d'une solution aqueuse saturée est de 5,8.

## ESSAIS CLINIQUES

### Données démographiques des études et modèles des essais Gel de métronidazole topique à 1 %

Tableau 6 : Résumé des données démographiques pour l'essai clinique dans la rosacée pour METROGEL à 1 % (gel de métronidazole topique)

Nbre d'études	Modèle de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nbre de sujets d'étude par bras inclus/ayant terminé	Âge moyen (Fourchette)	Sexe
1	Comparaison multicentrique, randomisée, à l'insu de l'investigateur et contrôlée par excipient, en groupes parallèles	Application topique de METROGEL à 1 % (gel de métronidazole topique) sur le visage, une fois par jour pendant 10 semaines	557/480	48,4 (18 à 92 ans)	149 H/ 408 F
		Application topique de l'excipient du gel de métronidazole sur le visage, une fois par jour pendant 10 semaines	189/158	47,8 (22 à 81 ans)	48 H/ 141 F

L'innocuité et l'efficacité de METROGEL<sup>MD</sup> (gel de métronidazole) à 1 % ont été démontrées dans une étude randomisée de 10 semaines, contrôlée par excipient chez 746 patients atteints de rosacée. Les patients ont été traités une fois par jour pendant dix semaines avec METROGEL<sup>MD</sup> (gel de métronidazole) à 1 % ou l'excipient du gel.

Les données démographiques et les antécédents médicaux des patients, y compris l'âge, le sexe, la race et la durée de la rosacée n'étaient pas significativement différents. L'âge moyen était d'environ 48 ans et le pourcentage de patients de plus de 65 ans était comparable dans les groupes traités (10 à 12 %). Dans chaque groupe traité, plus de 70 % des patients étaient des femmes et plus de 86 % étaient de race blanche. La durée moyenne de l'affection pour les patients de l'étude était de 7 à 8 ans. La plupart des patients étaient atteints d'une rosacée « modérée » au départ.

#### Résultats de l'étude

##### Gel de métronidazole topique à 1 %

L'efficacité a été déterminée en consignant la réduction du nombre de lésions inflammatoires et le taux de succès dans l'évaluation globale de l'investigateur (pourcentage de sujets sans rosacée et presque sans rosacée à la fin de l'étude). L'échelle reposait sur les définitions suivantes :

Échelle d'évaluation globale de l'investigateur		
Score	Grade	Définition
0	Pas de rosacée	Absence de signe ou symptôme; au plus, léger érythème
1	Presque pas de rosacée	Présence d'un très léger érythème. Très peu de petites papules/pustules
2	Rosacée légère	Léger érythème. Plusieurs petites papules/pustules
3	Rosacée modérée	Érythème modéré. Plusieurs papules/pustules petites ou grandes et jusqu'à 2 nodules
4	Rosacée sévère	Érythème sévère. Nombreuses papules/pustules petites et/ou grandes, plusieurs nodules

Les résultats sont indiqués dans le tableau suivant :

**Tableau 7 : Résumé des résultats de l'essai clinique pour METROGEL à 1 % (gel de métronidazole topique)<sup>1</sup>**

Nombre de lésions inflammatoires et scores globaux dans un essai clinique pour la rosacée (sujets retenus au départ) <sup>2</sup>	METROGEL <sup>MD</sup> 1 %		Excipient		Valeur <i>p</i> <sup>4</sup>
	N	Résultats (%)	N	Résultats (%)	
<b>Lésions inflammatoires<sup>3</sup></b>	<b>557</b>		<b>189</b>		
Au départ, nombre moyen		18,3		18,4	
Semaine 10, nombre moyen		8,9		12,8	
Réduction		9,4 (50,7)		5,6 (32,6)	< 0,0001*
<b>Évaluation globale de l'investigateur<sup>5</sup></b>	<b>557</b>		<b>189</b>		
Sujet sans rosacée ou presque sans rosacée		214 (38,42)		52 (27,51)	0,0060*
Pas de changement		159 (28,5)		77 (40,7)	

<sup>1</sup> La supériorité du gel de métronidazole à 1 % par rapport à l'excipient du gel de métronidazole dans la réduction du pourcentage de lésions inflammatoires pour l'analyse de la dernière observation (à reporter) à la semaine 10 a également été démontrée pour les sujets traités selon le protocole ( $p < 0,0001$ ). Pour l'analyse de la dernière observation (à reporter) à la semaine 10, le gel de métronidazole à 1 % a également été supérieur à l'excipient du gel pour les sujets traités selon le protocole ( $p = 0,0297$ ).

<sup>2</sup> Les sujets retenus au départ comprennent tous les patients randomisés dans l'essai.

<sup>3</sup> Papules + pustules + nodules

<sup>4</sup> D'après ANOVA pour l'analyse des lésions et le test de Cochran-Mantel-Haenszel pour l'analyse de l'évaluation globale de l'investigateur

<sup>5</sup> Succès ou échec (succès = sujet sans rosacée ou presque sans rosacée, échec = rosacée légère, modérée ou sévère)

\* Différence statistiquement significative

Les patients traités avec METROGEL<sup>MD</sup> à 1 % ont enregistré une réduction moyenne de 9,4 (50,7 %) des lésions inflammatoires dans le groupe de l'analyse de la dernière observation (à reporter) à la semaine 10, par comparaison avec une réduction de 5,6 (32,6 %) pour ceux qui avaient été traités avec l'excipient, soit une différence en moyenne de 3,8 lésions ( $p < 0,0001$ ).

L'évaluation globale de l'investigateur relative à ces mêmes patients traités avec METROGEL<sup>MD</sup> à 1 % a montré que 214 patients (38,4 %) ne présentaient plus ou presque plus de rosacée dans le groupe de l'analyse de la dernière observation (à reporter)

à la semaine 10, par comparaison avec 52 (27,5 %) sans rosacée ou presque sans rosacée dans le groupe excipient (p = 0,0060).

### Études sur l'innocuité avec le gel de métronidazole topique

Des études sur l'irritation cumulative (n = 35), le test épicutané par applications répétées (sensibilisation par contact) (n = 230), la phototoxicité (n = 29) et la photoallergie (n = 30) de METROGEL<sup>MD</sup> à 1 % ont été menées. Aucun signe significatif d'irritation, de sensibilisation, de phototoxicité ou de photoallergie n'a été observé dans ces études.

### Gel de métronidazole topique à 0,75 %

Deux études cliniques randomisées, à double insu, contrôlées par placebo portant sur la moitié du visage ont été menées aux États-Unis chez des patients atteints de rosacée. METROGEL à 0,75 % (gel de métronidazole) a été appliqué sur un côté du visage et le gel placebo sur l'autre côté, deux fois par jour pendant neuf semaines. Les résultats sont résumés dans le tableau suivant.

**Tableau 8 : Résultats de l'essai clinique pour METROGEL à 0,75 % (gel de métronidazole topique)**

NOMBRE DE PATIENTS ÉVALUÉS	% DE PATIENTS PRÉSENTANT UNE RÉDUCTION MARQUÉE DES LÉSIONS INFLAMMATOIRES		% DE PATIENTS PRÉSENTANT UNE AMÉLIORATION DE L'ÉRYTHÈME	
	METROGEL	Placebo	METROGEL	Placebo
39 (15 H, 24 F) <sup>a</sup>	77 % *	28 %	56 %	28 %
47 (25 H, 22 F) <sup>b</sup>	68 % *	28 %	74 %	55 %

\* Parmi les sujets présentant une réponse marquée à MetroGel (gel de métronidazole topique), la réduction moyenne des lésions a été de 81 % dans l'étude du D<sup>r</sup> Sober<sup>a</sup> et de 83 % dans l'étude du D<sup>r</sup> Aronson<sup>b</sup>.

Des différences statistiquement significatives des lésions inflammatoires, de l'érythème et des évaluations globales ont été observées en faveur du côté traité activement aux semaines 3, 6 et 9 après l'évaluation initiale. La composante télangiectasie de l'affection est demeurée inchangée.

### Crème de métronidazole topique

Une étude clinique multicentrique, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo a été menée pour évaluer METROCRÈME dans le traitement de la rosacée. Le traitement prescrit a été appliqué deux fois par jour pendant 12 semaines avec un suivi à 3, 6, 9 et 12 semaines. Les résultats sont résumés dans le tableau suivant.

**Tableau 9 : Résultats de l'essai clinique pour METROCRÈME à 0,75 % (crème de métronidazole topique)**

NOMBRE DE PATIENTS ÉVALUÉS	% DE PATIENTS PRÉSENTANT UNE RÉDUCTION MARQUÉE DES LÉSIONS INFLAMMATOIRES		% DE PATIENTS PRÉSENTANT UNE AMÉLIORATION* DE L'ÉRYTHÈME	
	METROCRÈME	Placebo	METROCRÈME	Placebo <sup>†</sup>

69	67 %	36 %	54 %	46 %
----	------	------	------	------

\* Patients présentant un léger érythème ou aucun érythème à la fin de l'étude, comme évalué par l'investigateur.

† Le nombre de patients évaluable traités par placebo pour l'érythème était de 70.

À tous les intervalles de temps du suivi, le nombre moyen de lésions du groupe traité avec la crème de métronidazole était inférieur à celui du groupe recevant l'excipient; la différence la plus importante a été observée à la fin de l'étude. Le nombre de lésions est passé de 13,0 au début à 4,0 à la fin de l'étude pour la crème de métronidazole et de 12,0 à 8,0 pour l'excipient. La signification statistique favorisait également la crème de métronidazole aux semaines 3, 9, 12 et à la fin de l'étude pour les patients démontrant une amélioration d'au moins 75 % du nombre de lésions inflammatoires ( $p < 0,05$ ).

### Lotion de métronidazole topique

Une étude clinique multicentrique, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo a été menée pour évaluer METROLOTION dans le traitement de la rosacée. Le traitement prescrit a été appliqué deux fois par jour pendant 12 semaines avec un suivi à 3, 6, 9 et 12 semaines. Les résultats sont résumés dans le tableau suivant.

**Tableau 10 : Résultats de l'essai clinique pour METROLOTION à 0,75 % (lotion de métronidazole topique)**

NOMBRE DE PATIENTS ÉVALUÉS	% DE PATIENTS PRÉSENTANT UNE RÉDUCTION MARQUÉE DES LÉSIONS INFLAMMATOIRES		% DE PATIENTS PRÉSENTANT UNE AMÉLIORATION* DE L'ÉRYTHÈME	
	METROLOTION	Placebo	METROLOTION	Placebo
72	65 %	34 %	48 %	39 %

\* Patients présentant un léger érythème ou aucun érythème à la fin de l'étude, comme évalué par l'investigateur.

Selon une analyse du pourcentage de réduction obtenue en utilisant un changement de pourcentage « par catégorie » par rapport au départ, un pourcentage plus élevé de sujets traités avec la lotion de métronidazole topique à 0,75 % a démontré une amélioration d'au moins 50 % du nombre des lésions inflammatoires à tous les intervalles de temps de l'étude. À la fin de l'étude, 65,2 % des sujets traités avec la lotion de métronidazole ont enregistré une amélioration de plus de 50 % des lésions inflammatoires par comparaison avec seulement 33,9 % des sujets recevant l'excipient. De même, 50 % des sujets recevant l'excipient ont enregistré une amélioration de moins de 25 % des papules et pustules de rosacée. Pour le groupe d'efficacité primaire, la lotion de métronidazole et l'excipient ont permis une réduction similaire de l'érythème pour tous les intervalles de temps de l'étude.

### PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Les résultats cliniques et expérimentaux laissent entendre que la rosacée survient à la suite de modifications dégénératives du collagène périvasculaire (et peut-être vasculaire)

et des tissus élastiques. Cette dystrophie dermique entraîne une dilatation des petits vaisseaux qui provoque une télangiectasie, un érythème et des rougeurs. Une insuffisance des petits vaisseaux apparaît avec le temps, s'accompagnant d'une infiltration de substances potentiellement inflammatoires au niveau périvasculaire produisant des papules, des pustules et des nodules lupoides. Selon une autre hypothèse, un certain nombre d'antigènes, y compris l'acarien *Demodex folliculorum*, ou encore une altération par la lumière des composantes du collagène et du noyau pourraient engendrer une réponse immunitaire menant à des modifications inflammatoires. Étant donné que le métronidazole est particulièrement efficace contre la composante inflammatoire papulopustuleuse de l'affection, son mode d'action pourrait comprendre un effet anti-inflammatoire. Il a été avancé que le métronidazole exerce un effet pharmacologique direct sur la fonction cellulaire des neutrophiles en inhibant la production d'espèces réactives de l'oxygène. D'autres chercheurs ont fourni des preuves d'activité anti-inflammatoire, de modification de la fonction des granulocytes et d'effets sélectifs sur certains aspects de l'immunité à médiation humorale et cellulaire.

### **Pharmacocinétique**

Le métronidazole est absorbé rapidement et presque entièrement après l'administration orale. Le médicament n'est pas lié de façon marquée aux protéines sériques et il se diffuse bien dans tout l'organisme, la plus faible concentration s'observant dans les tissus adipeux. Le métronidazole est excrété principalement dans l'urine sous forme de molécule-mère, de métabolites oxydatifs et de conjugués.

Des études sur l'administration topique de 1 gramme de METROGEL à 0,75 % (gel de métronidazole topique) sur le visage (7,5 mg de métronidazole) de 10 patients atteints de rosacée ont montré une concentration sérique maximale de 66 nanogrammes par millilitre chez un patient. Cette concentration est d'environ 100 fois moindre que les concentrations fournies par un seul comprimé de 250 mg administré par voie orale. Les concentrations sériques de métronidazole étaient inférieures aux limites décelables (< 25 ng/ml) de l'analyse pour la majorité des intervalles de temps chez tous les patients. Trois des patients ne présentaient aucune concentration sérique décelable de métronidazole pour tous les intervalles de temps. La dose moyenne de gel appliqué durant les études cliniques était de 600 mg, ce qui représente 4,5 mg de métronidazole par application. Par conséquent, à des niveaux normaux d'utilisation, la formule procure des concentrations sériques minimales de métronidazole.

Une étude pharmacocinétique à doses multiples (7 jours) sur l'administration topique d'une dose d'un gramme de METROGEL à 1 % (gel de métronidazole topique) sur le visage de 13 patients présentant une rosacée modérée à sévère a montré une concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) de 44,7 ng/ml. La  $C_{max}$  moyenne  $\pm$  É-T de métronidazole était de  $32,1 \pm 8,5$  ng/ml, ce qui correspond à moins de 1 % de la valeur signalée pour une dose orale unique de 250 mg de métronidazole. L' $ASC_{(0-24)}$  moyenne pour le métronidazole était de 595,43 ng/ml/heure et l' $ASC_{(0-48)}$  moyenne était de 827,65 ng/ml/heure. Le temps jusqu'à la concentration plasmatique maximale ( $T_{max}$ ) chez les patients présentant du métronidazole décelable était de 6 à 10 heures après

l'application topique.

Trois études pharmacocinétiques *in vitro* et deux autres *in vivo* ont été menées sur la peau humaine afin d'évaluer la biodisponibilité du métronidazole après l'application cutanée des trois formules topiques contenant 0,75 % de métronidazole (gel, crème, lotion). Les données ont été comparées à l'administration par voie générale (métronidazole par voie orale). La biodisponibilité moyenne de MetroGel, MetroCrème et MetroLotion a été de 41,2 %, 44,5 % et 47,4 % respectivement pour l'étude *in vivo*.

Les résultats laissent entendre que les expériences *in vitro* étaient seulement en partie prédictives des conditions *in vivo*. La quantité de métronidazole récupérée dans le fluide récepteur *in vitro* était significativement plus élevée pour le gel que pour la crème et la lotion, alors qu'aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les trois formules (gel, crème, lotion) *in vivo* dans le sérum. Si l'absorption percutanée *in vitro* est mesurée par la quantité totale de métronidazole récupérée dans la peau et dans le fluide récepteur, elle reste significativement plus élevée pour le gel que pour la lotion. Ces écarts entre les données *in vitro* et *in vivo* laissent entendre que l'absorption percutanée *in vivo* du métronidazole n'est pas facilitée uniquement *par* la diffusion passive.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

La DL<sub>50</sub> orale aiguë du métronidazole comme substance pure se situe dans l'intervalle de 3 à 5 g/kg chez la souris et le rat, respectivement. Les signes de toxicité après l'administration par voie orale ou intraveineuse comprenaient la sédation, l'ataxie et la mort chez la souris, et la sédation et la mort chez le rat. METROGEL à 0,75 % (gel de métronidazole topique) a été administré en une dose unique de 5 g/kg par gavage oral à dix (5 M, 5 F) jeunes rats adultes. Aucun animal n'a présenté de signes cliniques de toxicité et aucun n'a présenté de lésions visibles lors de l'autopsie. On a donc conclu que la DL<sub>50</sub> orale du gel de métronidazole à 0,75 %, chez le rat, mâle et femelle, est supérieure à 5 g/kg de masse corporelle.

### Toxicité subaiguë

METROGEL à 0,75 % (gel de métronidazole topique) a été appliqué sous forme topique, 5 jours par semaine, à de jeunes lapins adultes à trois niveaux posologiques (5 M + 5 F/niveau posologique) pendant 13 semaines; l'étude incluait également un groupe témoin. Les trois doses employées correspondaient à l'équivalent de la dose utilisée chez les humains (par application) et à 10 et 100 fois l'équivalent de cette dose, sur une base de mg/kg.

Aucune observation dermique n'a été reliée au composé chez les animaux traités et aucun effet n'a été relevé sur les données hématologiques ou de chimie clinique chez les lapins traités par rapport au groupe témoin. Aucun effet n'a été observé sur la masse terminale

du corps ou des organes. De plus, il n'y a eu aucune constatation pathologique macroscopique ou microscopique reliée au composé.

Le niveau sans effet observable chez les lapins dont la peau a été exposée au métronidazole à 0,75 % est supérieur à 13,0 mg/kg.

### **Toxicité subchronique**

Deux groupes traités comportant cinq rats Sprague-Dawley mâles et cinq femelles ont été traités soit avec la lotion soit avec le gel. Un troisième groupe identique non traité a servi de groupe témoin. Une dose de traitement de 2 ml/kg/jour (environ 15 mg/kg/jour de métronidazole) a été appliquée sur environ 10 % de la surface corporelle totale (région mi-dorsale tondu, peau intacte) une fois par jour pendant 28 jours consécutifs. Dans une étude satellite, 24 rats Sprague-Dawley ont été traités avec une application cutanée unique (2 ml/kg) de lotion ou de gel (dix rats pour chaque formule, cinq mâles et cinq femelles) ou avec l'excipient seul (quatre rats). Des échantillons sanguins ont été prélevés pour déterminer la présence de métronidazole dans le plasma quatre heures après le traitement.

Aucun signe d'irritation cutanée n'a été observé dans aucun des groupes (aucun érythème ni œdème chez les animaux). Divers changements ont été observés dans la chimie clinique des animaux traités avec la lotion et le gel de métronidazole à 0,75 %. Ces changements n'ont aucune signification toxicologique car ils étaient légers, mais le métronidazole peut interférer avec certains types de détermination des valeurs chimiques du sérum. Une réduction significative du nombre de leucocytes a été signalée chez les rates traitées avec la lotion ou le gel ( $p = 0,05$  par rapport au groupe témoin). Aucune anomalie macroscopique n'a été décelée à l'autopsie. L'histopathologie n'a permis de révéler aucun changement relié au traitement.

Quatre heures après une application unique de la lotion (jour 1), les niveaux moyens plasmatiques de métronidazole étaient de 207 ng/ml chez les mâles et de 170 ng/ml chez les femelles. Des niveaux plus élevés de métronidazole ont été observés à la suite d'applications répétées, alors que les niveaux moyens atteignaient 736 ng/ml chez les mâles et 922 ng/ml chez les femelles, quatre heures après la 28<sup>e</sup> application.

En conclusion, aucun signe d'irritation cutanée n'a été observé dans aucun des groupes traités et les signes minimaux de toxicité généralisée n'ont aucune signification toxicologique pour l'utilisation topique de la lotion de métronidazole à 0,75 % dans le traitement de la rosacée.

### **Irritation dermique primaire**

METROGEL, METROCRÈME ou METROLOTION (gel, crème ou lotion de métronidazole) a été appliqué sur une région intacte et sur une région abrasée symétriquement sur le dos de lapins blancs de Nouvelle-Zélande et maintenu sous pansement occlusif. Les pansements ont été enlevés 24 heures après l'application et les zones traitées ont été examinées individuellement; tout érythème et œdème a été évalué à

l'aide de l'échelle d'évaluation dermique à quatre niveaux de Draize. Ni le gel ni la crème ni la lotion de métronidazole n'ont été jugés comme étant des irritants cutanés primaires.

Une étude de sensibilisation dermique chez des cobayes albinos Hartley a évalué METROGEL à 1 % par l'entremise d'une combinaison d'applications intradermiques et topiques. Les animaux étaient répartis en quatre groupes : 12 animaux test, 6 témoins négatifs (excipient – eau stérile pour injection, USP : WFI), 6 témoins positifs (1-chloro-2,4-dinitrobenzène : DNCB) et six témoins positifs ne recevant aucun traitement. Pendant la phase d'induction de 9 mois, la formule du test (diluée dans une eau pour injection WFI à 25 % v/v) et les solutions témoins ont été administrées par injection intradermique. Sept jours après l'injection, les mêmes animaux ont été exposés à une application topique pendant 48 heures. Une nouvelle phase de provocation 14 jours plus tard consistait en une application topique sur des endroits non traités des animaux. Les scores pour l'érythème des endroits traités allaient de 0 à 1 pour le groupe recevant le métronidazole et les témoins négatifs. Il n'y avait aucune réaction d'œdème. Le gel de métronidazole à 1 % n'était pas un sensibilisant de contact et n'entraînait pas de réaction allergique.

Dans une étude d'irritation primaire de la peau, METROGEL à 1 % (0,5 ml) a été administré à 2 endroits, une zone de peau intacte et une zone de peau abrasée, sur le dos de lapins blancs de Nouvelle-Zélande (n = 6). Après l'élimination du gel après 24 heures, les scores d'irritation dermique et les scores cumulatifs d'irritation dermique primaire au bout de 24 et 72 heures pour les endroits intacts et abrasés étaient de 0 pour tous les animaux. Aucune irritation n'a été observée pendant la durée de l'étude.

### **Irritation oculaire primaire**

METROGEL (gel de métronidazole) (0,1 ml) a été déposé sur la paupière inférieure retournée d'un œil chez trois lapins. Les paupières supérieure et inférieure ont été délicatement retenues ensemble pendant une seconde pour prévenir la perte du produit, avant d'être relâchées. L'autre œil a servi de témoin non traité. Les yeux ont été examinés sans rinçage pour déceler l'irritation oculaire au bout de 1, 24, 48 et 72 heures après le traitement. À la lecture de 72 heures, de la fluorescéine sodique a été utilisée pour aider à mettre en évidence toute atteinte cornéenne. L'irritation a été classifiée et évaluée selon l'échelle de Draize.

Aucun animal n'a présenté de réaction de douleur (vocalisation) à la suite de l'instillation du produit à tester et aucun animal n'a présenté d'irritation cornéenne ou iridienne pendant la période de l'étude. De plus, l'examen à la fluorescéine sodique à 72 heures a également été négatif chez tous les animaux. Après une heure, un animal présentait un écoulement incolore plus important que normal. On a conclu que cette formule ne produisait pas d'irritation oculaire chez le lapin.

On a administré à des lapins blancs de Nouvelle-Zélande (n = 6) METROGEL à 1 % (0,1 ml) dans l'œil droit dans le cadre d'une étude d'irritation oculaire primaire. L'œil droit et l'œil gauche, qui servait de témoin, ont été rincés avec une solution saline au bout

de 24 heures. Aucune irritation n'a été observée dans les yeux des animaux 25, 48 et 72 heures après l'administration. Il a été déterminé que le gel de métronidazole n'était pas un irritant de l'œil.

### **Mutagenicité**

Le potentiel de mutagenicité a été étudié de façon approfondie, soit *in vitro* en tant qu'ingrédient actif, soit *in vivo* à la suite d'une administration par voie générale.

Dans le test d'Ames, utilisant plusieurs bactéries sensibles, et dans des cellules en croissance et en division de levure et de champignons, le métronidazole s'est révélé mutagène. Dans ce test, la mutagenicité est survenue uniquement dans des conditions anaérobies ou lorsque les nitro-imidazoles étaient réduits par des nitroréductases insensibles à l'oxygène. Étant donné que, dans ce test, la mutagenèse ne se produit que dans des conditions à potentiel redox faible, inatteignables dans les cellules aérobies humaines normales, la pertinence de ce type de test de mutagenicité pour déceler le risque de toxicité chez les humains est discutable. Les propriétés antimicrobiennes inhérentes du métronidazole viennent également compliquer l'interprétation de la génotoxicité chez les humains.

Le métronidazole administré *in vitro* à des organismes non mammifères, à l'aide de la *Drosophila*, n'a indiqué aucune activité mutagène dans le test du gène récessif létal lié au sexe, alors qu'il a entraîné une augmentation de la fréquence des cônes visuels en mosaïque sur les yeux.

Plusieurs analyses *in vitro* et *in vivo* de détection de la mutation chez les mammifères réalisées avec le métronidazole et ses deux principaux métabolites ont produit des résultats négatifs. Ces tests comprenaient : des tests *in vivo* du gène dominant létal chez les rongeurs; le test du micronoyau chez les rongeurs; l'échange de chromatides sœurs des lignées cellulaires chez les rongeurs, *in vitro* et *in vivo*, avec et sans fractions S9; des analyses *in vitro* et *in vivo* des aberrations chromosomiques dans les lymphocytes humains; la translocation héréditaire chez la souris; les mutations au locus TK des cellules de lymphomes L5178Y chez la souris; les mutations au locus HGPRT ou au locus Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase des cellules V79; et les analyses de l'inhibition de la synthèse de l'ADN et de sa synthèse non programmée (réparation) et des lésions de l'ADN.

Les rapports positifs comprenaient l'induction d'aberrations chromosomiques des cellules V79 de hamster chinois (uniquement dans des conditions anaérobies); la mutation des sphéroïdes des cellules V79 (en présence d'hypoxie partielle) et des cassures de brins simples de l'ADN des hépatocytes des rats, comme mesuré par l'élution alcaline. D'autres études ont signalé des effets mutagènes positifs, y compris une augmentation du pourcentage d'anaphases anormales dans les cellules ovariennes de hamster chinois, une augmentation du pourcentage de micronoyaux dans les lymphocytes humains, une augmentation proportionnelle à la dose de la fréquence des micronoyaux chez la souris et une augmentation également proportionnelle à la dose des aberrations chromosomiques dans les lymphocytes humains.

Chez les humains, aucune augmentation significative de la fréquence des aberrations chromosomiques ou des échanges de chromatides sœurs n'a été observée dans les lymphocytes de patients traités avec le métronidazole par voie orale pour la trichomonase. Une fréquence accrue des aberrations chromosomiques dans les lymphocytes périphériques par comparaison avec les groupes témoins a été signalée dans une population de patients atteints de la maladie de Crohn et traités avec le métronidazole par voie orale. Aucune augmentation de la fréquence des aberrations chromosomiques n'a pu être décelée dans les lymphocytes des patients traités avec le métronidazole oral pour la maladie de Crohn au cours d'une étude à double insu avec permutation.

### **Carcinogénicité/Photocarcinogénicité**

Des dosages biologiques à long terme ont été réalisés pour déterminer la carcinogénicité du métronidazole administré par voie générale chez trois espèces de rongeurs : la souris, le rat et le hamster. Une étude a également investigué les effets photocancérogènes possibles du métronidazole administré par voie intrapéritonéale.

Une augmentation de l'incidence de tumeurs a été signalée dans plusieurs études chez le rat et la souris auxquels on avait administré du métronidazole par voie générale, mais pas chez le hamster. L'apparition d'adénomes pulmonaires et de lymphomes lymphatiques chez des souris mâles et femelles a suivi une exposition relativement brève à une faible dose de métronidazole. On a observé une tendance à l'augmentation du nombre de tumeurs mammaires chez la rate et de tumeurs bénignes de tout type cellulaire chez les rats des deux sexes. On a signalé une plus grande fréquence des tumeurs de la peau liées aux ultraviolets avec le métronidazole administré par voie intrapéritonéale chez les souris sans poils. Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée par voie topique chez les animaux. La pertinence de ces constatations à propos des tumeurs chez l'animal pour l'utilisation topique du métronidazole chez les humains est inconnue. Il n'existe aucune preuve concluante de risque cancérogène après 30 ans d'usage clinique du métronidazole par voie générale.

Chez les humains, trois cas de carcinome ont été signalés chez des patients atteints de la maladie de Crohn et traités avec des fortes doses de métronidazole par voie orale. Deux de ces patients ont développé un cancer du sein. L'un d'eux avait reçu une dose totale de 720 g de métronidazole durant un traitement continu de 3 ans et le second avait reçu une dose totale d'environ 340 g sur deux périodes de traitement de 4 à 5 mois. Le troisième patient, qui a développé un cholangiocarcinome, avait reçu une dose totale d'environ 275 g de métronidazole sur une période de 3 ans. Les doses de métronidazole concernées sont supérieures aux doses utilisées pour le traitement de la trichomonase, qui consiste en général en une dose totale de 8 g administrée sur une période de 7 à 10 jours. Aucun rapport autre que l'association chronologique n'a pu être établi entre ces cas de cancer et la prise de métronidazole.

Un cas de neuroblastome surrénal a été signalé chez un nouveau-né de sexe masculin dont la mère avait été traitée avec le métronidazole pendant la grossesse. La posologie