

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

BACTROBAN[®]

(mupirocine)

Pommade à 2 %

Pour usage dermatologique

ANTIBIOTIQUE TOPIQUE

GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road North
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4

Date de rédaction :
5 juillet 2001

Numéro de contrôle : 072194

Bactroban[®] est une marque déposée, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.

NOM DU MÉDICAMENTBACTROBAN[®]CLASSE THÉRAPEUTIQUEAntibiotique topiqueMODE D'ACTION

La mupirocine exerce une action bactéricide contre les bactéries sensibles par inhibition de la synthèse des protéines. Elle se lie de façon réversible et spécifique à l'isoleucyl-ARNt-synthétase des bactéries.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

BACTROBAN (mupirocine) convient au traitement topique des états suivants quand ils sont causés par des souches sensibles de staphylocoques et de streptocoques :

- impétigo,
- dermatoses superficielles infectées,
- lésions moites et suintantes

Dans le cas d'éraflures, de coupures et de blessures légères, l'utilisation de BACTROBAN peut prévenir une infection par des bactéries sensibles Gram positif.

Aucune résistance croisée ne s'est manifestée entre la mupirocine et d'autres antibiotiques utilisés couramment.

CONTRE-INDICATIONS

BACTROBAN (mupirocine) est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à la mupirocine ou à d'autres pommades à base de polyéthylène glycol.

MISE EN GARDE

Cette formule de pommade de mupirocine ne convient ni à l'administration ophtalmique ou intranasale ni à l'emploi avec des canules.

Quand BACTROBAN (mupirocine) est appliqué sur le visage, il faut bien éviter les yeux.

Le polyéthylène glycol peut être absorbé par une blessure ouverte ou une lésion cutanée. Il est excrété par les reins. Comme toute autre pommade à base de polyéthylène glycol, BACTROBAN ne doit pas être employé dans un état qui permet l'absorption de grandes quantités de polyéthylène glycol, notamment en présence d'une insuffisance rénale modérée ou grave.

Dans le rare cas où une réaction de sensibilisation ou une irritation locale grave se produit, interrompre le traitement par BACTROBAN et mettre en route un autre traitement anti-infectieux approprié.

PRÉCAUTIONS

L'emploi d'antibiotiques topiques favorise parfois la prolifération de micro-organismes non sensibles. En pareil cas, ou s'il survient une irritation ou une sensibilisation, il y lieu de cesser le traitement et d'en utiliser un autre, plus approprié.

Grossesse

L'innocuité de BACTROBAN (mupirocine) dans le traitement d'infections durant la grossesse n'a pas été établie. Si l'on juge son emploi nécessaire en de tels cas, on devra peser les avantages thérapeutiques anticipés contre les risques possibles du traitement pour le fœtus.

Allaitement

La prudence est de mise lorsque l'on administre la pommade BACTROBAN à des femmes qui allaitent. S'il faut traiter un mamelon fendu, maintenir la lactation du sein atteint en exprimant manuellement le lait pendant toute la durée du traitement. Jeter le lait ainsi extrait du sein atteint.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables locaux suivants ont été signalés pendant l'emploi de BACTROBAN (mupirocine) : démangeaisons, sensation de brûlure, érythème, picotement et sécheresse de la peau. Il ne s'est généralement pas avéré nécessaire d'interrompre le traitement à cause des effets indésirables. Des réactions allergiques

systemiques ont été signalées avec la pommade Bactroban. De rares réactions cutanées de sensibilisation à la mupirocine ou à l'excipient de la pommade ont été signalées.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été signalé au cours d'un traitement topique à la pommade BACTROBAN (mupirocine).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

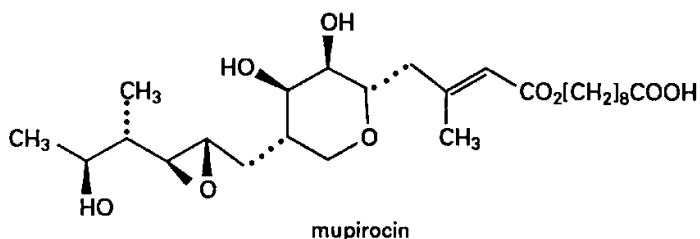
Appliquer une petite quantité de la pommade BACTROBAN sur la lésion trois fois par jour pendant 10 jours au plus, selon la réponse. Si désiré, on peut protéger la lésion avec un pansement.

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUESChimie

Dénomination commerciale : BACTROBAN

Dénomination commune : mupirocine

Structure chimique :



Formule moléculaire : C₂₆H₄₄O₉

Poids moléculaire : 500,6

Dénomination chimique : Acide 9- {4-[5S-(2S,3S-époxy-5S-hydroxy-4S-méthylhexyl)-3R,4R-dihydroxytétra-hydropyran-2S-y1]-3-methylbut-2(E)- enoïloxy} -nonaoïque

Description : La mupirocine est une poudre blanche ou blanc cassé.

Composition : Un gramme de pommade BACTROBAN dosée à 2 % contient 20 mg de mupirocine dans un excipient hydrosoluble et non irritant, renfermant du polyéthylèneglycol 400 et du polyéthylèneglycol 3350 (pommade de polyéthylèneglycol, U.S.P.)

Conservation : Conserver BACTROBAN (mupirocine) à la température ambiante.

FORMES POSOLOGIQUES

La pommade BACTROBAN (mupirocine) à 2 % est offerte en tubes de 15 et de 30 grammes.

MICROBIOLOGIE

BACTROBAN (mupirocine) est actif sur les micro-organismes responsables de la majorité des infections cutanées. Il est particulièrement actif sur les staphylocoques, y compris les souches méticillinorésistantes. Il est aussi actif sur de nombreuses bactéries Gram négatif en raison des concentrations élevées qui sont obtenues après l'administration topique. La plupart des souches de *Morganella morganii*, de *Serratia marcescens* et de *Pseudomonas aeruginosa* lui résistent. Il n'est pas actif sur la plupart des bactéries anaérobies, des mycobactéries, des mycoplasmes des *chlamydia*, des levures et des champignons. L'activité *in vitro* de BACTROBAN sur les souches de diverses bactéries apparaît au tableau 1.

Tableau 1

ACTIVITÉ *IN VITRO* DE BACTROBAN

ESPÈCES DE LABORATOIRE	CMI (µg/mL)
<u>BACTÉRIES GRAM POSITIF</u>	
<i>Staphylococcus</i>	
<i>S. epidermidis</i>	0,5
<i>S. haemolyticus</i>	0,5
<i>S. hominis</i>	0,5
<i>S. saprophyticus</i>	0,12
<i>S. aureus</i>	0,25
<i>Streptococcus</i>	
<i>S. pyogenes</i>	0,12
Espèces de <i>S.</i>	0,12
Espèces de <i>S.</i>	0,25
<i>S. agalactiae</i>	0,5
<i>S. mutans</i>	0,5
<i>S. sanguis</i>	1,0
<i>S. faecium</i>	32
<i>S. faecalis</i>	64
<i>Corynebacterium</i>	
<i>C. hofmanni</i>	64
<i>C. xerosis</i>	> 128
Groupe de <i>C.</i>	> 128
<i>Bacillus subtilis</i>	0,12
<i>Micrococcus luteus</i>	> 128
<u>BACTÉRIES AÉROBIES GRAM NÉGATIF</u>	
<i>Neisseria</i>	
<i>N. meningitidis</i>	0,02
<i>N. gonorrhoeae</i>	0,05
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,12
<i>Pasteurella multocida</i>	0,25
<i>Branhamella catarrhalis</i>	0,2
<i>Proteus</i>	
<i>P. vulgaris</i>	64
<i>P. mirabilis</i>	128
<i>Enterobacter</i>	
<i>E. cloacae</i>	64
<i>E. aerogenes</i>	128
<i>Escherichia coli</i>	128
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	128
<i>Citrobacter freundii</i>	128
<i>Serratia marcescens</i>	1600
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6400
<i>Morganella morganii</i>	6400
<u>BACTÉRIES ANAÉROBIES</u>	
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	32
<i>Clostridium</i>	
<i>C. sporogenes</i>	32
<i>C. difficile</i>	32
<i>Propionibacterium</i>	
<i>P. acnes</i>	> 128
<i>P. granulosum</i>	> 128
<i>P. avidum</i>	> 128
<i>Peptococcus</i>	
<i>P. prevotii</i>	> 128
<i>P. asaccharolyticus</i>	> 128
<i>Bacteroides fragilis</i>	> 128

Effet de la densité de l'inoculum

Il n'y a eu qu'un léger effet de la densité de l'inoculum sur les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de BACTROBAN. Dans le cas de *Staphylococcus aureus*, des inoculums variant entre 10^6 cellules/mL (sans dilution) et 10 cellules/mL (dilution de 10^5) ont résulté en une variation de 2 à 4 fois dans les valeurs de la CMI.

Effet de la composition du milieu et de son pH

L'activité antibactérienne de la mupirocine n'a pas été influencée par la composition du milieu. Les valeurs de la CMI de la mupirocine ont été en général de deux à quatre fois moins élevées à pH acide (6,0) et de deux à quatre fois plus élevées à pH basique (8,0) qu'au pH normal du milieu (7,4).

Effet du sérum

On a observé que la mupirocine était fortement liée (à 96,5 %) aux protéines sériques. Par conséquent, l'activité de la mupirocine a été considérablement réduite en présence de sérum humain.

Concentrations minimales bactéricides (CMB)

Les valeurs de la CMI de la mupirocine pour des souches de *Staphylococcus aureus* ont varié entre 0,12 µg/mL et 2,0 µg/mL, et les valeurs de la CMB entre 0,5 et > 128 µg/mL. Dans la plupart des cas, les valeurs de la CMB ont été de huit à trente-deux fois plus élevées que les valeurs CMI correspondantes.

Développement de la résistance

Le développement de mutants de *Staphylococcus aureus* résistants à la mupirocine s'est produit de façon lente et graduelle à la suite de l'exposition répétée à des concentrations croissantes du médicament.

Résistance croisée à d'autres antibiotiques

On n'a observé aucune résistance croisée entre la mupirocine et d'autres médicaments antimicrobiens.

PHARMACOLOGIE

Absorption percutanée

Chez l'homme, on a appliqué directement sur la peau une dose moyenne de 0,487 gramme de mupirocine marquée dispersée dans la pommade. Les résultats ont démontré que, 120 heures après l'application, moins de 0,24 % de la dose était retrouvée dans la circulation générale. La concentration de métabolites de la mupirocine excrétés dans le sang et le plasma était inférieure à 1,2 ng/mL. En moyenne, 2,71 % de la dose de mupirocine appliquée avait pénétré dans les couches externes de la peau 24 heures après l'application. On a observé par détermination microbiologique la persistance de la mupirocine 4 jours après une application biquotidienne et démontré qu'il n'y avait aucun signe de persistance 48 heures après administration de la dernière dose. On a donc pu conclure que la mupirocine en soi ne forme pas de dépôt dans la peau. Il est cependant évident que les métabolites de la mupirocine (principalement l'acide monique qui est biologiquement inactif) sont présents dans la peau jusqu'à 168 heures après l'application.

Effet de l'occlusion

Dans une étude *in vitro* utilisant de la peau normale de cadavre, on a constaté que l'application de la mupirocine sous occlusion procurait une pénétration à peu près 5 fois plus grande que la même application sans occlusion, bien que la quantité ayant pénétré ait été très faible (jusqu'à 0,33 %).

TOXICOLOGIEToxicologie aiguë

La toxicité aiguë de la mupirocine* a été déterminée chez des rats et des souris à qui l'on avait administré des doses par voies orale, sous-cutanée et intraveineuse.

*La concentration de la dose a été calculée en fonction du sel sodique pur.

Toxicité aiguë

Espèce	Voie	Sexe	DL₅₀ (mg/kg)
Souris	orale	M	> 5 000
		F	> 5 000
Rats	orale	M	> 5 000
		F	> 5 000
Souris	s.c.	M	4 000 - 5 000
		F	4 000 - 5 000
Rats	s.c.	M	> 5 000
		F	> 5 000
Souris	i.v.	M	1 638 - 2 048
		F	1 638 - 2 048
Rats	i.v.	M	1310 - 2 560
		F	1 310 - 2 560

Tous les animaux ont été sous observation pendant 14 jours. Les animaux qui ont reçu des doses par voie orale sont demeurés en bonne santé durant toute l'étude, et aucune constatation anormale ne fut notée à l'autopsie. Chez les animaux à qui l'on a administré des doses par voie sous-cutanée, on a observé de l'irritation au point d'injection avec formation de croûte. Toutes les souris qui ont survécu ainsi que la moitié de celles qui sont mortes avaient les reins tachetés. Les animaux qui ont reçu des doses par voie intraveineuse ont souffert de convulsions immédiatement après injection et l'on a observé des signes évidents de sédation chez presque tous les animaux. Un grand nombre des souris ayant survécu avaient les reins tachetés ou pâles.

Toxicité subaiguë

Chez le rat

On a administré de la mupirocine pendant 14 jours à 3 groupes de rats, chacun composé de 10 mâles et de 10 femelles. Deux groupes ont reçu par voie sous-cutanée (s.c.) des doses de 100 ou de 500 mg/kg/jour, tandis que le troisième groupe a reçu des doses de 100 mg/kg/jour par voie orale (p.o.). Le quatrième et le cinquième groupe servirent de groupes témoins tandis que le sixième groupe, composé de 5 mâles et de 5 femelles, formait le groupe d'animaux axéniques. Les manifestations cliniques et les analyses de laboratoire ont été notées régulièrement. Aucune mort liée au traitement n'a été signalée au cours de l'étude. Chez tous les animaux du groupe traité à des doses élevées par voie sous-cutanée, on a noté des lésions au point d'infection et une alopecie. Durant le traitement, le gain de poids corporel et la consommation de nourriture et d'eau n'ont pas été affectés. Les animaux traités à doses élevées par voie s.c. ont subi de légères

diminutions du taux d'hémoglobine, du volume des globules et du nombre d'érythrocytes, en même temps qu'une augmentation du nombre total de leucocytes et du taux absolu des polynucléaires neutrophiles. Chez les femelles à qui l'on a administré des doses par voie orale, on a observé une légère augmentation du taux d'hémoglobine et du nombre d'érythrocytes ainsi qu'une diminution du volume globulaire moyen. Chez les animaux traités à doses élevées par voie sous-cutanée, on a noté une diminution de l'activité des phosphatases alcalines sériques, des protéines totales et du rapport albumine-globuline, de même qu'une augmentation de l'activité des transaminases glutamiques pyruviques sériques (SGPT). On a observé aussi chez les mâles une augmentation du taux de glucose et une diminution de celui du potassium. Les femelles recevant 500 mg/kg s.c. ont présenté une augmentation de l'osmolalité de l'urine au 13^e jour. Un examen macroscopique a révélé une augmentation, reliée à la dose administrée, de la gravité et de l'étendue de l'irritation au point d'injection. On a observé une augmentation du poids des surrénales chez les mâles à qui l'on avait administré des doses par voie orale et des doses élevées s.c. Le poids thymique relatif chez les mâles traités à doses élevées s.c. a diminué de 13 % comparativement à celui du groupe témoin. Le poids splénique relatif des mâles et des femelles des groupes à qui l'on avait administré des doses de 500 mg/kg (s.c.) a accusé d'importantes augmentations de 31 % et de 20 % respectivement et de 13 % dans le groupe des femelles traitées par voie orale. Un examen histologique des reins a révélé, dans le groupe traité à doses élevées s.c. et dans celui traité par voie orale, une infiltration inflammatoire cellulaire chronique minime reliée à quelques tubules dilatés et à des tubules caractérisés par la coloration basophile des cellules de l'épithélium.

Chez le sagouin

On a administré de la mupirocine à quatre groupes de sagouins, chacun formé de 2 mâles et de 2 femelles. Deux groupes ont reçu par voie orale des doses de 50 ou 150 mg/kg/jour pendant 14 jours et les deux autres groupes ont reçu par voie intramusculaire 50 ou 150 mg/kg/jour pendant 14 jours. Un cinquième groupe a servi de groupe témoin. Les manifestations cliniques et les analyses de laboratoire ont été notées régulièrement, et l'on a effectué une autopsie et des analyses histopathologiques. Aucune mort reliée au traitement n'a été signalée au cours de l'étude de même qu'aucune réaction clinique indésirable. Le poids corporel et la consommation de nourriture n'ont pas été affectés par le traitement. Les examens hématologiques, sanguins et urinaires n'ont révélé aucun changement relié au traitement. À l'autopsie, on n'a observé aucun effet du médicament sur le poids des organes. Des examens histopathologiques ont démontré une légère involution du thymus chez certains animaux traités. Dans les groupes traités par voie i.m., on a observé des irritations légères à moyenne au point d'injection.

Toxicité chroniqueChez le rat

On a appliqué topiquement de la mupirocine dans un excipient de polyéthylène glycol, sur la peau intacte et rasée du dos de trois groupes de rats. Chaque groupe, formé chacun de 10 mâles et de 10 femelles, a reçu durant 28 jours des doses de 10, 20 ou 4 mg/kg/jour de mupirocine sous forme d'acide libre pur, dans des volumes de 0,5 mL/kg, 1 mL/kg et 2 mL/kg respectivement. Un quatrième groupe a servi de témoin et un cinquième de témoin pour l'excipient. On a ajouté cinq mâles et cinq femelles aux groupes témoins et à celui traité à des doses élevées pour déterminer l'effet du retrait du médicament. À la fin du traitement, on a attendu deux semaines avant de sacrifier ces trois groupes. Les manifestations cliniques et les analyses de laboratoire ont été notées régulièrement, et l'on a effectué une autopsie ainsi qu'un examen histopathologique. Dans les quatre derniers jours sans traitement, les femelles du groupe traité à fortes doses ont pris moins de poids que celles non traitées du groupe témoin (33 %) et moins que celles du groupe témoin pour l'excipient (20 %). Toutefois, ces derniers résultats avaient une signification incertaine. Lors de l'analyse sanguine, on a observé le 29^e jour une légère diminution de la glycémie dans le groupe de mâles traités à des doses intermédiaires. Une augmentation de la glycémie a été notée chez les mâles des groupes ayant reçu des doses intermédiaires et élevées. Pour ce qui est du groupe de femelles ayant reçu des doses intermédiaires, on a noté une augmentation du volume urinaire associée à une diminution de l'osmolalité. L'examen histologique a révélé une vacuolisation des cellules pariétales chez les femelles de tous les groupes traités. Ce changement n'a pas été observé dans le groupe traité à des doses élevées après le retrait du médicament.

Chez le lapin

On a appliqué topiquement de la mupirocine dans une crème sur la peau rasée et scarifiée du dos de 3 groupes de lapins. À chaque groupe, chacun formé de 5 mâles et de 5 femelles, on a administré de la mupirocine sous forme d'acide libre pur à des doses de 10, 20 ou 40 mg/kg/jour dans des volumes de 0,5 mL/kg, 1 mL/kg et 2 mL/kg respectivement. Le médicament a été administré quotidiennement pendant 30 jours (6 heures par jour sous pansement occlusif). Un quatrième groupe a servi de groupe témoin et un cinquième de témoin pour l'excipient. On a ajouté deux mâles et deux femelles à chacun des groupes témoins et au groupe traité à doses élevées pour déterminer l'effet du retrait du médicament. À la fin du traitement, on a attendu deux semaines avant de sacrifier ces trois groupes. Les manifestations cliniques et les analyses de laboratoire ont été notées régulièrement, et l'on a effectué une autopsie et un examen histopathologique. Un mâle du groupe traité à doses moyennes est décédé. On a constaté à l'autopsie un abcès volumineux de la surface séreuse du côlon. Un gain de poids semblable a été enregistré dans tous les groupes au cours de l'étude avec, toutefois, une augmentation marquée de l'accroissement du poids corporel chez tous les animaux après le retrait du médicament. Une légère irritation de la peau (érythème, œdème, atonie) fut observée dans tous les groupes, y compris le groupe des témoins pour l'excipient. À la pathologie macroscopique, on a décelé une légère acanthose de l'épiderme ou une accumulation de leucocytes dans la couche cornée.

Chez le rat

On a administré de la mupirocine quotidiennement par voie sous-cutanée à trois groupes de rats, chacun composé de 15 mâles et de 15 femelles, à des doses de 10, 40 ou 100 mg/kg/jour pendant 3 mois. Un quatrième groupe, servant de témoin, a reçu une solution saline stérile. On a ajouté 5 mâles et 5 femelles au groupe traité à des doses élevées et au groupe témoin pour déterminer l'effet du retrait du médicament. À la fin du traitement, on n'a pas traité ces deux groupes pendant 28 jours. Les manifestations cliniques et les analyses de laboratoire ont été notées régulièrement, et l'on a effectué une autopsie et un examen histopathologique. Une femelle fut sacrifiée *in extremis* le troisième jour et fut remplacée. L'autopsie n'a pas attribué la mort au traitement. Une femelle traitée à faibles doses et un mâle traité à doses moyennes moururent sous anesthésie, et une autre femelle fut sacrifiée *in extremis* à la suite d'une blessure accidentelle. À partir du 7^e jour, une alopecie et la formation d'une croûte ont été constatées au point d'injection chez les mâles qui recevaient des doses élevées. De légers signes de sialodacryoadénite sont apparus dans tous les groupes à partir du 42^e jour. L'accroissement du poids corporel dans le groupe de femelles traitées à doses élevées a diminué après 6 semaines de traitement, mais était similaire à celui du groupe témoin à la fin du traitement. Le taux d'augmentation du poids corporel chez les mâles recevant des doses moyennes s'élevait globalement à 14 % de plus que celui du groupe témoin, tandis que celui des femelles traitées à faibles doses s'élevait à 63 % de plus que celui du groupe témoin durant les 5 dernières semaines de traitement. La consommation d'aliments a été plus élevée chez les mâles traités à doses moyennes. La consommation d'eau des mâles a augmenté durant la quatrième semaine.

Il y a eu diminution de la consommation d'eau chez les femelles durant la quatrième semaine mais, chez les femelles du groupe traité à faibles doses, on a constaté une augmentation significative durant la 12^e semaine. Après le retrait du médicament, on nota chez les femelles du groupe traité à doses élevées une consommation d'eau légèrement moindre que chez le groupe témoin. Aucune modification hématologique importante n'a été remarquée, sauf une légère diminution du taux d'hémoglobine chez les femelles traitées, à l'examen intérimaire. On a observé des augmentations de l'ALT (alanine-aminotransférase) chez les mâles traités à doses moyennes et élevées. Chez les mâles traités à doses élevées, le niveau total de protéine et d'albumine a diminué et, chez les mâles traités à faibles doses, on a aussi noté une diminution du rapport A/G. Une augmentation du volume urinaire est survenue chez les mâles et les femelles traités à doses élevées. Des examens macroscopiques ont révélé que l'incidence de l'irritation au point d'injection était reliée au traitement. À la fin du traitement, on a constaté une augmentation du poids de la rate chez les femelles qui avaient reçu des doses élevées. L'augmentation significative du poids du foie alors observée chez les femelles traitées à doses élevées a régressé après l'arrêt du médicament.

Chez le chien

Une étude similaire a été effectuée chez des chiens beagle. De la mupirocine a été administrée quotidiennement par voie sous-cutanée à trois groupes de chiens, chacun formé de 4 mâles et de 4 femelles, à des doses de 5, 10 et 20 mg/kg/jour. (Ces doses, qui étaient de 10, 40 et 80 mg/kg respectivement, ont été réduites le 4^e jour). Un quatrième groupe servant de témoin a reçu une solution saline stérile. On a ajouté deux mâles et deux femelles au groupe à doses élevées et au groupe témoin pour déterminer l'effet du

retrait du médicament. À la fin du traitement, on n'a pas traité ces deux groupes pendant 28 jours. Plusieurs chiens recevant des doses de 40 et 80 mg/kg ont eu une réaction immédiate au traitement, se traduisant par une faiblesse musculaire et des convulsions. Après la réduction des doses injectées, on a observé des réactions se poursuivant jusqu'au 6^e jour, moment auquel on a décidé d'administrer les injections plus lentement. Il n'y a pas eu de mortalité. On a constaté une diminution du nombre total de leucocytes chez la plupart des mâles traités à doses moyennes et élevées ainsi que chez la plupart des femelles de tous les groupes de doses. À l'examen terminal, l'analyse sanguine a démontré des augmentations du rapport A/G chez 4 mâles traités à doses élevées. L'examen des ECG des chiens ayant manifesté des réactions indésirables au début du traitement a révélé une bradycardie prononcée, parfois associée à une tachycardie dont le début se manifestait pendant ou immédiatement après l'administration d'une dose, suivi d'un rétablissement en moins de 2 minutes. Les analyses macroscopiques, pathologiques et histopathologiques n'ont révélé aucun changement relié au traitement.

Études de reproduction

Fertilité et rendement reproductif général

On a administré de la mupirocine par voie sous-cutanée à trois groupes de rats, chacun formé de 28 mâles et de 28 femelles, à des doses de 10, 40 et 100 mg/kg/jour. Le quatrième groupe, servant de témoin, a reçu l'excipient, c'est-à-dire une solution saline stérile. On a administré quotidiennement le médicament aux mâles durant 10 semaines avant l'accouplement et jusqu'à la mise bas réussie des femelles du groupe F₀. Les femelles ont reçu des injections quotidiennes à partir du 15^e jour avant l'accouplement et jusqu'au 24^e jour post-partum ou jusqu'à leur sélection pour une opération césarienne le

21^e jour de leur gestation. Ce jour-là, 14 femelles de chaque groupe ont été sacrifiées et on a procédé à une césarienne. On a laissé mettre bas normalement les 14 autres femelles de chaque groupe. De ces portées, un total de 28 mâles et de 28 femelles ont été sélectionnés pour constituer la génération F₁. On les a accouplés 11 semaines après leur naissance, et les procédures suivies furent semblables à celles de la génération F₀. Une femelle du groupe traité à doses élevées a été sacrifiée, mais ceci n'était pas relié directement au traitement. On a observé de l'alopecie et la formation d'une croûte au point d'injection chez les femelles du groupe à doses intermédiaires et chez tous les animaux du groupe traité à doses élevées. Une réduction du gain de poids corporel des femelles du groupe traité à doses élevées a été enregistrée durant la dernière partie de leur gestation. La fertilité et le rendement reproductif général n'ont pas été modifiés par le traitement. Dans les portées des femelles sacrifiées pour l'opération césarienne, on a noté une tendance, reliée au traitement, à une diminution de l'ossification générale crânienne. Les petits des femelles ayant mis bas n'ont pas été affectés par le traitement parental. Chez la génération F₁, on n'a observé aucun signe d'un état physique imputable au traitement reçu par la génération F₀. Une femelle du groupe traité à faibles doses fut sacrifiée en raison de la perte totale de sa portée le 2^e jour post-partum. Chez les femelles issues de parents traités, on a constaté avant l'accouplement une augmentation significative du gain du poids corporel comparativement aux animaux issus de parents du groupe témoin. Le taux était semblable pour tous les groupes d'animaux durant la gestation, mais il était significativement réduit chez les animaux traités à doses intermédiaires et élevées durant la lactation. Les mâles issus de la génération F₀ traitée à doses élevées ont eu une mémoire d'évocation légèrement plus pauvre. Chez les animaux de la génération F₁ que l'on a laissés mettre bas, le seul phénomène enregistré chez les

petits a été une réduction significative du pourcentage de femelles du groupe traité à doses élevées qui avaient développé le réflexe de redressement statique.

Tératologie

On a accouplé trois groupes de 15 lapines et, du 6^e au 18^e jour de la gestation, on leur a administré par voie sous-cutanée de la mupirocine à des doses de 10, 40 et 160 mg/kg/jour. Un quatrième groupe, servant de témoin, a reçu l'excipient, soit une solution physiologique saline. Le 29^e jour de la gestation, on a sacrifié les animaux et effectué une césarienne. On a observé une coloration orange de l'urine chez la plupart des animaux traités à doses élevées et chez certains animaux du groupe traité à doses intermédiaires. Chez quatre animaux traités à doses élevées, on a constaté au toucher un épaissement et un resserrement de la peau auxquels s'associait une allure anormale. Trois de ces animaux ainsi affligés ont avorté et furent sacrifiés avant le 29^e jour. Un autre animal du groupe traité à doses élevées et un du groupe témoin ont aussi avorté, mais ont survécu jusqu'à la fin de l'étude. Une plus grande fréquence d'anorexie et une évacuation réduite des matières fécales ont été observées dans les groupes traités à doses intermédiaires et à doses élevées, durant et après les périodes d'administration du médicament. L'augmentation du poids maternel a diminué dans le groupe à doses élevées.

On a enregistré un nombre légèrement moins élevé de corps jaunes dans tous les groupes traités, et la perte à la pré-implantation a été supérieure dans les groupes traités à faibles doses et à doses intermédiaires, ce qui a diminué le nombre d'implantations, mais ces résultats n'étaient pas statistiquement significatifs. À l'autopsie des animaux traités à doses élevées, on a observé au point d'injection des réactions reliées à la dose, consistant

en une hémorragie sous-cutanée, un épaissement du derme et une coloration blanchâtre sous-cutanée dans la région dorsale. Il n'y a pas eu de changements significatifs dans les paramètres des portées, et les incidences de malformations majeures, d'anomalies mineures et de variantes squelettiques n'ont pas été modifiées par le traitement.

Études périnatales et postnatales

À trois groupes, chacun formé de 22 rats accouplés, on a administré par voie sous-cutanée de la mupirocine à des doses de 11,1, 44,2 et 106,7 mg/kg/jour du 15^e jour de la gestation au 25^e jour post-partum. On a administré à un quatrième groupe, servant de témoin, une solution saline stérile. Un parent du groupe traité à faibles doses a été sacrifié à cause d'une très forte dystocie. Une irritation locale se présentant sous forme d'enflure ou de croûte au point d'injection est apparue à toutes les doses administrées. Le taux de grossesse, l'index d'implantation et la durée de la gestation ont été similaires pour tous les groupes. À l'autopsie des parents ayant reçu des doses élevées, on a constaté un nombre plus élevé de réactions au point d'injection telles que hémorragies sous-dermiques, croûtes et alopecie. Ces incidences ont été moins graves chez les groupes traités à faibles doses et à doses intermédiaires. Le traitement n'a semblé avoir aucun effet sur l'état général des descendants. La grosseur moyenne de la portée du groupe a été légèrement moins élevée dans le groupe traité à doses intermédiaires et considérablement moins élevée dans le groupe traité à doses élevées que dans le groupe témoin. On a noté une légère diminution de l'index de viabilité (au 4^e jour) chez les animaux qui avaient reçu des doses élevées et plus de réactions minimales dans les autres groupes ainsi que dans le groupe témoin. Les paramètres de la génération F₁ n'ont révélé aucune autre

différence significative ou tendance reliée à la dose lors de l'observation des portées et dans les indices de comportement et de développement.

Études d'irritation et de sensibilisation

Chez l'animal

Chez le lapin

On a rasé la peau de dos de six femelles. Le côté gauche a été laissé intact, mais on a sacrifié le côté droit et pénétré la couche cornée sans toutefois endommager le derme sous-jacent. On a alors appliqué la pommade de mupirocine sur les deux côtés du dos à la dose de 0,5 mL et recouvert la surface d'un pansement durant 24 heures. Ensuite, on a retiré le pansement et enlevé toute la pommade sur la surface de la peau. Des observations faites 24 et 72 heures après le traitement n'ont révélé aucune réaction cutanée indésirable.

Chez le cobaye

On a rasé la peau de 50 cobayes mâles de chaque côté du tronc et administré le médicament à trois groupes d'animaux de la façon suivante : Le groupe 1, formé de 20 animaux, a reçu 0,5 mL de mupirocine dans un excipient de polyéthylèneglycol; le groupe 2 (témoin), formé de 20 animaux, a reçu 0,5 mL d'excipient de polyéthylèneglycol et le groupe 3 (témoin positif), formé de 10 animaux, a reçu 0,5 mL de NDCB (0,1 % P/V de chloro-2;4dinitrobenzène). Chaque groupe a reçu une dose de médicament tous les trois jours durant 30 jours sur un endroit différent de la peau. Quatorze jours après l'administration de la dernière dose, on a appliqué à chaque groupe d'animaux une dose de provocation. Les réactions cutanées ont été observées 24 et 48

heures après chaque induction et après la dose de provocation. Le sixième jour, on a sacrifié un animal du groupe 1 à cause d'un prolapsus et, le 18^e jour, un autre animal mourut. Un animal du groupe témoin mourut aussi le 14^e jours. Dans ces deux derniers cas, on n'a observé aucune anomalie à l'autopsie. On n'a noté de réaction cutanée indésirable dans aucun des groupes durant la période d'induction. Vingt-quatre heures après l'application de provocation, un très léger érythème est apparu chez 5 animaux du groupe 1. À la 48^e heure, cette réaction était disparue chez tous les animaux, sauf un. Après l'application de provocation dans le groupe 3, tous les animaux ont développé des réactions cutanées sous la forme d'un érythème léger à marqué et d'un œdème léger. Ces réactions étaient légèrement plus prononcées lors de la 48^e heure.

Chez l'humain

On a appliqué de la mupirocine dans un excipient de polyéthylène glycol sur le bras de 80 volontaires 2 ou 3 fois par jour pendant 21 ou 28 jours à des doses d'environ 1 mL par application sur une surface de 5 cm x 5 cm. Dix-neuf autres sujets ont appliqué seulement l'excipient de la même façon. Sept ou 14 jours après le retrait du traitement, une nouvelle provocation a été faite d'une application similaire. Les examens hématologiques et biochimiques, les analyses d'urine ainsi que toute réaction aux applications ont été notés durant l'étude. Un des sujets recevant le médicament actif a développé le 2^e jour une légère rougeur au site d'application. Une éruption s'est formée au site d'application chez un autre sujet 18 jours après la nouvelle provocation. Cette réaction cutanée ne fut pas considérée comme allergique. Aucun changement dans les examens biochimiques et hématologiques et dans les analyses d'urine n'a été relié au médicament.

On a appliqué de la mupirocine dans un excipient de polyéthylèneglycol sur le bras de 107 volontaires biquotidiennement pendant 28 jours à des doses de 0,1 mL par application sur une surface de 5 cm x 5 cm, qu'on a ensuite recouverte d'un pansement occlusif. Chaque jour, on a exposé à l'air les sites d'application pendant une heure au plus. D'une façon similaire, on a administré l'excipient à 16 autres sujets. Sept à quatorze jours après l'administration du médicament, on a effectué un test épicutané et gardé le médicament en place pendant 48 heures. Les examens hématologiques et biochimiques, les analyses d'urine et toute réaction aux applications ont été régulièrement notés pendant toute l'étude. Un des sujets recevant la substance active s'est retiré de l'étude à cause de prurit sous son pansement occlusif. Un certain nombre de sujets se sont plaints de démangeaisons causées par le pansement occlusif. Huit sujets recevant la substance active ont développé des éruptions passagères aux sites d'application, mais cinq d'entre eux n'avaient pas enlevé le pansement occlusif quotidiennement. Cinq sujets ont souffert de sensations de brûlure, de démangeaisons et de douleurs persistantes reliées à l'application, mais aucune éruption n'est apparue. Le test épicutané n'a pas provoqué de réaction à l'application. Les examens hématologiques et biochimiques et les analyses d'urine n'ont révélé aucun changement relié au médicament.

Soixante-dix-huit sujets qui avaient reçu de la mupirocine au cours de 1½ à 35 mois précédents ont participé à une nouvelle provocation. Un disque pour « test A1 » sur lequel on avait appliqué 0,1 mL d'une pommade contenant 2 % de mupirocine a été placé

sur le bras de chacun des sujets et gardé sous occlusion pendant 48 heures. Aucun de ces sujets n'a manifesté de signes de sensibilisation.

On a appliqué de la pommade de mupirocine à 2% à différents points de l'avant-bras de 25 volontaires à qui l'on avait appliqué précédemment du laurylsulfate de sodium à 1,0 %. On a administré à chaque sujet une quantité de 0,3 gramme pendant 5 périodes de 48 heures. Dix jours plus tard, une application de provocation a été faite à un endroit différent, qui avait été précédemment traité avec une solution aqueuse de laurylsulfate de sodium à 10,0 %. Aucun cas d'irritation ou d'épidermoréaction n'a été observé pendant la période d'application ou après la provocation avec l'une ou l'autre de ces substances.

BIBLIOGRAPHIE

1. Fuller AT, Banks GT, Mellows G, Barrow KD, Woolford M, Chain EB, Pseudomonic acid: an antibiotic produced by *Pseudomonas fluorescens*. NATURE 1971 234(5329): 416-417.
2. Hughes J, Mellows G, On the mode of action of pseudomonic acid: inhibition of protein synthesis in *Staphylococcus aureus*. J ANTIBIOT (TOKYO) 1978 31(4) : 330-335.
3. Wuite J, Davies BI, Go M, Lambers J, Jackson D, Mellows G Pseudomonic acid: a new topical antimicrobial agent. LANCET 1983 2: 394.
4. Tasker TCG, Boon Rj, Master PJ, Kind JD, Murray AT, The effects of pseudomonic acid on human skin flora. PROC 13TH ICC VIENNA 1983 (PART 112); 79-882.
5. White AR, Masters PJ, Sutherland R, Antibacterial activity of pseudomonic acid, an antibiotic from *Pseudomonas fluorescens*. PROC 13TH ICC VIENNA 1983 (PART 112): 75-78.
6. Reilly GD, Spencer RC, Pseudomonic acid - a new antibiotic for skin infections. J ANTIMICROB CHEMOTHER 1984 13: 295-298.