

ALGESAL Suractivé

- Dossier de validation -

Dossier n° 00961

ALGESAL SURACTIVE

Dossier Toxicologique

- EXPERTS -

Expertise et synthèse préclinique (toxicologie, pharmacologie et pharmacocinétique) :

· Professeur Christian JACQUOT, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Chatenay-Malabry, Rue Jean-Baptiste Clément, 92290 Chatenay-Malabry

Expert Pharmacologue-Toxicologue agréé auprès du Ministère de la Santé (B.O. 10, 1984).

· Madame Marie-Odile CHRISTEN, Responsable du Département Préclinique Laboratoire LTM, 42, rue Rouget de Lisle 92151 SURESNES Cédex

Expert Pharmacologue-Toxicologue agréé auprès du Ministère de la Santé (par arrêté du 27.10.87, liste n° 86-9)
27, avenue Marceau, 75116 PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

LABORATOIRE DE PHARMACODYNAMIE
ET PHARMACOCINÉTIQUERue Jean-Baptiste Clément
92296 CHÂTENAY-MALABRY CEDEX
☎ 46 83 53 30

CHÂTENAY, LE

Professeur Christian JACQUOT

Je soussigné, JACQUOT Christian, Professeur de Pharmacologie, Expert Pharmacologue-Toxicologue agréé auprès du Ministère de la Santé (B.O. 10, 1984) certifié avoir été sollicité par les Laboratoires LTM, 42, rue Rouget de Lisle 92151 SURESNES Cédex, pour analyser, dans le cadre des validations, le dossier toxicologique de leur spécialité ALGESAL Suractivé produit topique qui contient deux principes actifs distincts :

- . un antiinflammatoire salicylé : le salicylate de diéthylamine
- . un anesthésique local de surface : la myrtécaïne.

La formule du produit est la suivante :

<u>Principes actifs :</u>		
Salicylate de diéthylamine		10,0 g
soit		
Acide salicyllique	6,54 g	
Diéthylamine	3,46 g	
Myrtécaïne		1,00 g

Excipients :

Condensat d'huile de ricin et d'oxyde d'éthylène	4,30 g
Stéarate d'éthylène glycol	10,00 g
Monostéarate de glycérol	2,00 g
Acide chlorhydrique concentré	0,30 g
Alcool céthylrique	7,50 g
Stéarate de polyoxyéthylène glycol 300	3,70 g
Paraffine liquide légère	9,30 g
Glycérides polyoxyéthylène glycolysés	3,20 g
Composition Lavandin	0,50 g
Eau purifiée	100 g

q.s.p.

Jacquot, C. 1989d

La monographie de ce produit approuvée en 1985 par la commission de contrôle des dictionnaires des spécialités pharmaceutiques avec l'indication "traitement local des douleurs et contusions en traumatologie bénigne".

Le dossier toxicologique est expérimental ; il a été déposé dans sa totalité lors de la demande initiale d'AMM. Il va sans dire qu'il est difficile d'en faire une analyse critique. On peut noter les points suivants qui sont, à notre sens, validés.

I - PRODUIT FINI

L'ALGESAL Suractivé est peu toxique par administration orale ; la DL₅₀ est 160 fois la dose thérapeutique humaine soit au moins un facteur de sécurité double si l'on se réfère aux études cinétiques.

Les études de toxicité répétées per os (rat) ou par voie locale (peau lapin) démontrent une innocuité du produit fini. Cependant la dose utilisée du mélange per os dans l'alimentation est faible 12 mg/j, celle (1 g/animal) par voie locale pendant 30 jours chez le lapin est plus informative par sa bonne tolérance.

Les études de segment II (rat, lapin) avec un protocole divisant les femelles gravides en deux lots (césarienne et mise bas naturelle) indiquent l'absence d'effet d'un mélange de salicylate de diéthylamine/myrtécaïne 10/1 à la dose orale de 20 et 2 mg/kg respectivement.

II - SALICYLATE DE DIETHYLAMINE

La toxicité orale aiguë du salicylate de diéthylamine est de 1,75 g/kg, toxicité classique des salicylés.

La toxicité subchronique du salicylé versus l'excipient est étudiée sur un mois chez le lapin par voie topique ; la dose de 1 g/animal est bien tolérée expérimentalement.

III - MYRTECAÏNE

La toxicité aiguë per os ou sous-cutanée chez la souris est voisine de 320 mg/kg. Chez le rat il semble y avoir une différence de létalité en fonction du sexe après prise orale (440 mg/kg pour les mâles, 192 mg/kg pour les femelles). Cette différence n'apparaît plus après prise i.p. où le produit est toxique (DL₅₀ 60 mg/kg).

La toxicité subchronique est étudiée chez le rat et le chien sur une période de 103 et 110 j avec des posologies de 2,5 mg/kg rat, chien ou 5 mg/kg rat voire 10 mg/kg pendant 25 jours. Dans ces conditions, on n'observe pas de signe de toxicité imputable au produit.

Une étude de toxicité percutanée est réalisée chez le lapin sur 30 jours à raison de 1 g de pommade à 1 % de principe actif comparé à l'excipient. Dans ces conditions, le produit est bien toléré.

La myrtécaïne chez le rat et le lapin n'a pas d'effet embryotoxique et/ou tératogène. Les doses essayées per os restent faibles 2 à 10 mg/kg.

En conclusion, ce dossier toxicologique ancien démontre que par voie topique, la durée des essais et la dose employée permettent de penser que le gradient de sécurité de cette forme galénique est important.

Suresnes, le 22 Novembre 1989

C. JACQUOT

1.4	<u>FONCTION DE REPRODUCTION</u>	5
1.4.1	<u>Chez le rat</u>	5-7
1.4.1.1	<u>Méthode</u>	5
1.4.1.2	<u>Résultats</u>	5-7
1.4.2	<u>Chez le lapin</u>	7-8
1.4.2.1	<u>Méthode</u>	7
1.4.2.2	<u>Résultats</u>	8
1.4.3	<u>Conclusion</u>	8
2.	<u>Salicylate de diéthylamine</u>	9-10
2.1	<u>TOXICITE PAR ADMINISTRATION UNIQUE</u>	9
2.1.1	<u>Méthode</u>	9
2.1.2	<u>Résultats</u>	9
2.2	<u>TOXICITE PAR VOIE PERCUTANEE</u>	9-10
2.2.1	<u>Méthode</u>	9-10
2.2.2	<u>Résultats</u>	10

• ALGESAL SURACTIVER •
 • DOSSIER TOXICOLOGIQUE •

SOMMAIRE

Pages

1.	<u>Produit fini</u>	1-10
1.1	<u>TOXICITE PAR ADMINISTRATION UNIQUE</u>	1
1.1.1	<u>Méthode</u>	1
1.1.2	<u>Résultats</u>	1
1.2	<u>TOXICITE PAR ADMINISTRATION REITEREE - TOXICITE SUBAIGUE</u>	2-3
1.2.1	<u>Méthode</u>	2
1.2.2	<u>Résultats</u>	3
1.2.3	<u>Conclusion</u>	3
1.3	<u>TOXICITE PERCUTANEE</u>	3
1.3.1	<u>Chez le rat</u>	3
1.3.1.1	<u>Méthode</u>	3
1.3.1.2	<u>Résultats</u>	3
1.3.2	<u>Chez le lapin</u>	4
1.3.2.1	<u>Méthode</u>	4
1.3.2.2	<u>Résultats</u>	4
1.3.3	<u>Conclusion</u>	4

3.4 FONCTION DE REPRODUCTION	16-18
3.4.1 <u>Chez le rat</u>	16-17
3.4.1.1 Méthode	16
3.4.1.2 Résultats	16-17
3.4.2 <u>Chez le lapin</u>	17-18
3.4.2.1 Méthode	17-18
3.4.2.2 Résultats	18
3.4.3 <u>Conclusion</u>	18
BIBLIOGRAPHIE	19
TABLEAUX	21-24
ANNEXES	26-31

N.B. Toutes les études citées ont été déposées au Ministère soit lors du dépôt du dossier initial soit postérieurement.

3. Myrtécaïne	11-18
3.1 TOXICITE PAR ADMINISTRATION UNIQUE	11-13
3.1.1 <u>Chez la souris</u>	11
3.1.1.1 Méthode	11
3.1.1.2 Résultats	11
3.1.2 <u>Chez le rat</u>	11-13
3.1.2.1 Méthode	12
3.1.2.2 Résultats	12-13
3.2 TOXICITE PAR ADMINISTRATION REITEREE	13-14
3.2.1 <u>Chez le rat</u>	13
3.2.1.1 Méthode	13
3.2.1.2 Résultats	13
3.2.2 <u>Chez le chien</u>	14
3.2.2.1 Méthode	14
3.2.2.2 Résultats	14
3.2.3 <u>Conclusion</u>	14
3.3 TOXICITE PAR VOIE PERCUTANEE	15
3.3.1 Méthode	15
3.3.2 Résultats	15

1. Produit fini

1.1 TOXICITE PAR ADMINISTRATION UNIQUE

L'étude a été réalisée par administration orale chez la souris par HALPERN (1962)(6).

1.1.1 Méthode

- . 5 lots de 10 souris d'un poids moyen de 20 g ont été utilisés.
- . Le mélange salicylate de diéthylamine-myrtécaïne a été administré par voie orale, dans les mêmes proportions que dans le produit fini Algésal Suractivé^R, à savoir :
 - Salicylate de diéthylamine 10 %
 - Myrtécaïne 1 %

Les doses administrées étaient comprises entre 0,550 g/kg et 2,75 g/kg.

Les animaux ont été observés et la mortalité notée. Les résultats sont exprimés en pourcentages de mortalité et la DL₅₀ calculée par la méthode de Kaerber.

1.1.2 Résultats

Les pourcentages de mortalité sont regroupés dans le tableau 1.

La DL₅₀ obtenue est de 1,485 g/kg.

Cette dose létale correspondrait à environ 160 fois la dose thérapeutique mais si l'on admet que seulement 10 % du mélange de principes actifs franchit la barrière cutanée, la DL₅₀ ne correspond plus à 160 fois mais à 1600 fois la dose thérapeutique.

1.2 TOXICITE PAR ADMINISTRATION REITEREE - TOXICITE SUBAIGUE

L'étude a été réalisée par administration orale pendant 68 jours chez la souris par HALPERN (1962)(6).

1.2.1. Méthode

20 rats des deux sexes (10 mâles et 10 femelles), d'un poids moyen de 85 g sont répartis en 4 lots.

- Deux lots de 5 rats sont traités par une solution aqueuse du mélange répondant à la formule suivante :
 - . Salicylate de diéthylamine... : 20 g
 - . Myrtécaïne..... : 2 g
 - . Eau.....qsp. : 100 g

Il s'agit donc d'une solution aqueuse renfermant 0,22 g de mélange par ml dans les proportions de la formule Algésal Suractivé^R

- Les deux autres lots servent de témoins.

Le produit, mélangé à la boisson, est donné 5 jours par semaine pendant 68 jours, dans les conditions suivantes :

- . pendant 15 jours, chaque rat reçoit 6 mg par jour de mélange,
- . puis pendant 35 jours, chaque rat reçoit 12 mg par jour de mélange.

L'observation a porté sur l'aspect et le comportement des animaux ainsi que sur la croissance pondérale. Une étude anatomopathologique a été réalisée après autopsie sur différents organes (rate, reins, foie).

1.3.2 Chez le lapin

1.3.1.1 Méthode

POUSSARD-BLANPIN (1977)(4) a réalisé une étude de tolérance cutanée sur 15 lapins Néo-Zélandais d'un poids compris entre 2 kg et 2,5 kg de sexe femelle, répartis en 3 groupes de 5.

Deux groupes de 5 lapins sont traités respectivement par 1 g d'Algésal Suractivé® et 1 g d'excipient.

L'application est faite quotidiennement pendant 30 jours consécutifs sur la face interne de l'oreille.

L'étude comprend la surveillance quotidienne de l'aspect et du comportement des animaux, l'examen des surfaces cutanées traitées, le relevé du poids. A la fin de l'expérience, un examen des oreilles des animaux ayant ou non été traités est réalisé après injection de bleu trypan ; les oreilles sont également soumises à un examen anatomopathologique réalisé par le Professeur THARANNE.

1.3.2.2 Résultats

L'aspect et le comportement des animaux sont restés strictement normaux. Il en est de même de l'évolution pondérale. Sur le plan local, il n'est observé, au niveau des applications, ni rougeur ni irritation, ni oedème, ni desquamation, ni induration de la peau. Après l'injection de bleu trypan, il n'y a pas davantage de différence apparente entre l'aspect des oreilles droites traitées et celui des oreilles gauches témoins.

Ces observations sont confirmées par les résultats de l'étude histologique.

1.3.3 Conclusion

L'Algésal Suractivé® n'entraîne aucune réaction locale dans les conditions expérimentales utilisées.

1.2.2 Résultats

L'état général des animaux n'a pas été modifié ; en particulier aucune modification de leur aspect ou de leur comportement n'a été observée. Il n'a pas été noté de différence de poids entre les animaux traités et les animaux témoins. Aucune modification anatomopathologique n'a été décelée.

1.2.3 Conclusion

Le mélange salicylate de diéthylamine-myrtécaïne administré dans les conditions précédemment décrites, chez le rat pendant 68 jours, a été bien toléré.

1.3 TOXICITE PAR VOIE PERCUTANEE

1.3.1 Chez le rat

1.3.1.1 Méthode

HALPERN (1962)(6) a réalisé une étude sur un lot de 10 rats. L'Algésal Suractivé® est appliqué une fois par jour pendant 12 jours consécutifs sur le flanc des animaux.

On observe les réactions cutanées de l'animal.

1.3.1.2 Résultats

Aucune manifestation d'irritation locale, ni aucun phénomène allergique n'ont pu être mis en évidence.

- La prise de poids des femelles est normale, l'examen des courbes individuelles ne laisse soupçonner aucune action nocive de l'Algésal Suractivé^R.
- Le nombre de corps jaunes est supérieur au nombre des implantations mais il n'y a pas de différence significative entre les lots traités et les lots témoins.
- Le poids moyen des placentas montre des fluctuations entre les différents lots, mais ces différences ne sont pas significatives.
- Les pourcentages de foetus macérés atteignent 4,95 % et 5,10 % pour les deux doses d'Algésal Suractivé^R mais ces chiffres ne sont pas statistiquement différents du lot témoin.

Chez les femelles ayant mis bas spontanément :

- Il n'y a pas d'action sur le taux de fécondation, ni sur le nombre moyen d'implantations par femelle.
- La prise de poids des femelles est comparable dans tous les lots.
- Le nombre moyen de nouveau-nés par portée n'est pas significativement différent dans les lots traités comparativement au lot témoin.
- La durée moyenne de gestation est un peu allongée : un retard de la parturition de 24 à 48 heures a été observé chez 12 femelles sur 20. Le phénomène a été signalé dans la littérature pour les dérivés salicylés et notamment pour l'acide acétylsalicylique (*).
- Le nombre de nouveau-nés vivants est comparable dans les différents lots.

1.4 FONCTION DE REPRODUCTION

Des études de tératogénèse ont été réalisées chez le rat et le lapin par BALEA (1977)(1-2).

1.4.1 Chez le rat

BALEA (1977)(1) a réalisé une étude sur 3 lots de 10 rats Wistar de sexe femelle, d'un poids moyen de 160 g (Annexe A).

1.4.1.1 Méthode

- Un lot témoin, recevant une solution de carboxyméthylcellulose à 2 %.
- Un lot traité par l'Algésal suractivé^R à la dose de 2 ml/kg (soit 2 mg de Myrtécaïne et 20 mg de salicylate de diéthylamine par kg),
- Un lot traité par l'Algésal suractivé^R à la dose de 10 ml/kg (soit 10 mg de Myrtécaïne et 100 mg de salicylate de diéthylamine par kg).

Les traitements sont administrés par voie digestive à l'aide d'une sonde gastrique, pendant 11 jours, du 6ème au 16ème jour de la gestation.

La moitié des femelles est sacrifiée au 21ème jour de la gestation, l'autre moitié a mis bas spontanément.

1.4.1.2 Résultats

La liste des paramètres étudiés est présentée en Annexe C.

Chez les femelles ayant subi une césarienne :

- L'Algésal Suractivé^R n'a pas d'action sur le taux de fécondation, ni sur le nombre moyen d'implantations par femelle.

- . La léthalité est très faible à la naissance (< 5 %).
 - . La mortalité après la naissance est réduite et comparable entre les lots traités et le lot témoin.
- A l'examen microscopique des foetus, une seule anomalie est observée. Il s'agit d'un entérocoele dans le lot traité par Algésal Suractivé[®] à la dose de 10 ml/kg. Cette anomalie s'inscrit dans les anomalies pouvant apparaître spontanément chez le rat.

1.4.2 Chez le lapin

1.4.2.1 Méthode

BALEA (1977)(2) a réalisé une étude sur 3 lots de 10 lapins Fauve de Bourgogne, de sexe femelle, d'un poids moyen de 3,6 kg. L'Algésal Suractivé[®] a été mis en suspension dans 100 ml de carboxyméthylcellulose sodique à 0,5 % (Annexe B).

- . Un lot témoin, recevant une solution de carboxyméthylcellulose.
- . Un lot traité par l'Algésal suractivé[®] à la dose de 0,2 ml/kg (soit 2 mg de Myrtécaïne et 20 mg de salicylate de diéthylamine par kg).
- . Un lot traité par l'Algésal suractivé[®] à la dose de 0,5 ml/kg (soit 5 mg de Myrtécaïne et 50 mg de salicylate de diéthylamine par kg).

Ce traitement est renouvelé tous les jours, par gavage, du 6^{ème} au 18^{ème} jour de la gestation.

Toutes les femelles sont sacrifiées au 28^{ème} jour.

* THOMPSON - EXPRESSIS H. - MESS D. - HOUTVOT G. - ROSENER J.

Retard ou inhibition de la parturition chez la ratte par administration tardive d'acide acétylsalicylique, Salle de l'Académie Nationale de médecine 158-9, 716 à 720.

1.4.2.2 Résultats

La liste des examens pratiqués se trouve en Annexe C.

- . Il n'y a aucun effet significatif sur le taux de fécondation ou sur la nidation.
- . Le nombre moyen de foetus vivants par portée est sensiblement le même dans les lots traités comparativement au lot témoin.
- . Le pourcentage de résorption n'est pas augmenté.
- . Il n'y a pas eu d'avortement.
- . Le nombre et le poids moyen des foetus chez les femelles traitées, sont comparables à ceux des témoins.

1.4.3 Conclusion

L'Algésal suractivé[®] est dénué d'effet tératogène chez le rat et le lapin dans les conditions expérimentales utilisées.

2. Salicylate de diéthylamine

2.1 TOXICITE PAR ADMINISTRATION UNIQUE

L'étude a été réalisée par administration orale chez la souris par HAL-PERN (1962)(6).

2.1.1 Méthode

11 souris sont réparties en 2 groupes. Le salicylate de diéthylamine est administré en solution, par voie sous-cutanée, à 2 doses :

- . 1 groupe de 5 souris reçoit une solution à 3 %,
- . 1 groupe de 6 souris reçoit une solution à 3,5 %

Les animaux ont été observés et la mortalité notée. La DL₅₀ a été calculée par la méthode Kaerber.

2.1.2 Résultats

Les résultats sont regroupés dans le tableau 2.

La DL₅₀ du salicylate de diéthylamine est voisine de 1,75 g/kg

2.2 TOXICITE PAR VOIE PERCUTANEE

L'étude a été réalisée chez le lapin Néo-Zélandais par FOUSSARD-BLANPIN (1977)(4).

2.2.1 Méthode

15 lapins Néo-Zélandais d'un poids compris entre 2 kg et 2,5 kg de sexe femelle sont répartis en 3 groupes de 5.

Deux groupes de cinq lapins sont traités respectivement par 1 g de pom-made à 10 % de salicylate de diéthylamine et 1 g d'excipient.

L'application se fait quotidiennement pendant 30 jours consécutifs sur la face interne de l'oreille droite.

L'étude comprend la surveillance quotidienne de l'aspect et du comportement des animaux, l'examen macroscopique des surfaces cutanées traitées, le relevé du poids.

A la fin de l'expérience, un examen des oreilles des animaux ayant été traités ou non, est réalisé après une injection de bleu trypan. Les oreilles sont également soumises à un examen anatomopathologique réalisé par le Professeur THARANNE.

On compare les deux groupes traités à un groupe témoin de 5 lapins non traités.

2.2.2 Résultats

L'aspect et le comportement des animaux sont restés normaux, de même que leur évolution pondérale.

Sur le plan local, il n'a été observé au niveau des applications, ni rougeur, ni irritation, ni œdème, ni desquamation, ni induration de la peau. Après l'injection de bleu trypan, il n'y a pas davantage de différence apparente entre l'aspect des oreilles droites traitées et celui des oreilles gauches témoins. Ces observations sont confirmées par les résultats de l'étude histologique.

3. Myrtécaïne

3.1 TOXICITE PAR ADMINISTRATION UNIQUE

3.1.1 Chez la souris

HALPERN (1962)(6) a réalisé une étude sur la souris par deux voies différentes : sous-cutanée, et orale.

3.1.1.1 Méthode

- . 6 lots de 8 souris reçoivent la Myrtécaïne par voie sous-cutanée,
- . 5 lots de 10 souris reçoivent la Myrtécaïne par voie orale.

La létalité est relevée et la DL₅₀ calculée par la méthode de Kaerber.

3.1.1.2 Résultats

- . Par voie sous-cutanée on obtient une DL₅₀ de 315 mg/kg,
- . Par voie orale la DL₅₀ est de 322 mg/kg.

Pour obtenir de telles concentrations chez l'homme, compte tenu du fait qu'il est pratiquement impossible de faire pénétrer par voie percutanée plus de 10 % de principe actif, il faudrait, pour atteindre la DL₅₀, 20 kg de pommade. Répartir la pommade sur tout le corps représenterait 2 cm d'épaisseur. La pénétration serait donc très inférieure à 10 % de principe actif et on peut admettre que l'innocuité est complète.

3.1.2 Chez le rat

Une étude a été réalisée chez le rat Vistar par FOUSSARD-BLANPIN (1977) (4).

3.1.2.1 Méthode

Des lots de 20 rats Vistar des 2 sexes (10 mâles, 10 femelles), d'un poids moyen de 180 g pour les mâles et de 160 g pour les femelles. Chaque lot de 20 animaux reçoit une dose unique de Myrtécaïne :

- * par voie digestive : la dose est comprise entre 100 et 700 mg/kg. La répartition de chaque lot se fait tous les 100 mg/kg.
- * par voie intrapéritonéale : la dose est comprise entre 30 et 135 mg/kg. La répartition de chaque lot se fait tous les 15 mg/kg.

On note d'une part la mortalité jusqu'au 10ème jour après l'administration et d'autre part les symptômes aux doses sub-léthales.

On recherche la dose 100 % mortelle, la dose minimale mortelle et la dose maximale tolérée (cf. le tableau ci-dessous).

VOIE	SEXE	DOSE 100 % MORTELLE (mg/kg)	DOSE MINIMA MORTELLE (mg/kg)	DOSE MAXIMA TOLEREE (mg/kg)	DL50 (mg/kg)	LIMITES DE CONFIANCE (p<0.05)
P.O.	M & F	600	200	100	295	202 - 431
	M	600	300	200	440	322 - 600
	F	500	200	100	192	132 - 280
I.P.	P & M	120	60	45	63	53 - 75
	M	120	60	45	64	53 - 77
	F	120	60	45	60	48 - 75

3.1.2.2 Résultats

Les résultats sont regroupés dans les tableaux 3 et 4. Par voie digestive, on constate que les femelles sont plus sensibles que les mâles aux effets toxiques de la Myrtécaïne ; cette différence de sensibilité n'est pas retrouvée après administration intrapéritonéale.

Quelque soit la voie d'administration, il n'y a pas de létalité retardée, elle apparaît au cours des premières 24 heures.

Les symptômes observés aux doses sub-léthales, (excitation avec sauts convulsifs) s'expliquent par les effets pharmacologiques de la Myrtécaïne sur le système nerveux central.

3.2 TOXICITE PAR ADMINISTRATION REITEREE - TOXICITE SUBAIGUE

3.2.1 Chez le rat

Une étude a été réalisée chez des rats souche champion par HALPERN (1962)(6).

3.2.1.1 Méthode

3 lots homogènes de 10 rats, d'un poids moyen de 80 g reçoivent le produit administré en solution, dans l'eau de boisson.

- . Un lot reçoit 5 mg de Myrtécaïne pendant 78 jours, puis 10 mg pendant 25 jours,
- . Un deuxième lot reçoit 2,5 mg de Myrtécaïne pendant 78 jours, puis 5 mg pendant 25 jours,
- . Un lot sert de témoin et reçoit l'eau.

La durée de l'expérience est de 120 jours ; les traitements ont lieu 6 jours par semaine.

Les animaux sont ensuite sacrifiés et des examens anatomopathologiques des différents organes (foie, rate et reins) sont réalisés.

3.2.1.2 Résultats

L'examen anatomopathologique ne révèle aucune anomalie que ce soit chez les animaux témoins ou chez les animaux traités.

3.2.2 Chez le chien

FOUSSARD-BLANPIN (1973)(3) a réalisé une étude sur 6 chiens "Bergers Allemands" de la même portée, d'un poids moyen de 10 kg.

3.2.2.1 Méthode

Le produit est administré par voie orale. 2 lots de 3 chiens sont cons- titués :

- . Un lot traité par 25 mg de Myrtécaïne par jour pendant 110 jours,
- . Un lot témoin ne recevant pas de traitement.

Les examens suivants sont pratiqués :

- . comportement des animaux et évolution pondérale,
- . paramètres biologiques sanguins et urinaires (cf annexe D),
- . études anatomopathologiques après sacrifice des animaux.

3.2.2.2 Résultats

- . Aucune modification de l'aspect et du comportement des animaux n'a été notée.
- . Les examens biologiques sanguins et urinaires ne décèlent pas d'anoma- lie notable.

Tous les organes prélevés présentaient un aspect normal. Cependant chez les femelles on a observé une légère diminution du poids du foie, des reins et des gonades, ainsi que des surrénales chez les mâles.

Les différences de poids sont sans doute en rapport avec les différences génétiques des animaux qui n'appartiennent pas à une race sélectionnée.

3.2.3 Conclusion

Le traitement par la Myrtécaïne n'a provoqué aucune manifestation d'in- tolérance.

3.3 TOXICITE PAR VOIE PERCUTANEE

Une étude a été réalisée chez les lapins Néo-Zélandais par FOUSSARD-BLANPIN (1977)(5).

3.3.1. Méthode

10 lapins Néo-Zélandais de sexe femelle, répartis en 2 groupes de 5, d'un poids compris entre 2 et 2,5 kg. Un lot de 5 lapins est traité par 1 g de pommade à 1 % de Myrtécaïne, tous les jours pendant 30 jours consécutifs, sur la face interne de l'oreille.

Parallèlement, un lot de 5 lapins non traités sert de témoin.

L'étude comprend la surveillance quotidienne de l'aspect et du comportement des animaux, l'examen des surfaces cutanées traitées, le relevé du poids.

Les animaux sont ensuite sacrifiés pour une étude histologique des couches cutanées de l'oreille.

A la fin de l'expérience, un examen des oreilles des animaux traités ou non est réalisé après une injection de bleu trypan. Les oreilles sont également soumises à un examen anatomopathologique réalisé par le Professeur THARANNE.

3.3.2 Résultats

L'aspect et le comportement des animaux sont restés normaux, de même que leur évolution pondérale.

Sur le plan local, il n'a été observé au niveau des applications, ni rougeur, ni irritation, ni oedème, ni desquamation, ni induration de la peau. Après l'injection de bleu trypan, il n'y a pas plus de différences apparentes entre l'aspect des oreilles droites traitées et celui des oreilles gauches témoins. Ces observations sont confirmées par les résultats de l'étude histologique.

3.4 FONCTION DE REPRODUCTION

Une étude de tératogénèse, péri et postnatalité a été réalisée par BALEA (1977)(1).

3.4.1 Chez le rat

3.4.1.1 Méthode

BALEA (1977)(1) a fait une étude sur 4 lots de 10 rats Wistar, de sexe femelle, d'un poids moyen de 160 g (Annexe E).

- . lot 1 : traité par la Myrtécaïne à 2 mg/kg,
- . lot 2 : traité par la Myrtécaïne à 5 mg/kg,
- . lot 3 : traité par la Myrtécaïne à 10 mg/kg,
- . lot 4 : témoin.

Les traitements sont administrés par voie digestive à l'aide d'une sonde gastrique, pendant 11 jours, du 6ème au 16ème jour de la gestation. La moitié des femelles est sacrifiée au 21ème jour de la gestation.

3.4.1.2 Résultats

La liste de tous les paramètres étudiés se trouve en Annexe C pour la tératogénèse et pour la péri et postnatalité.

* Chez les femelles ayant subi une césarienne :

- . La Myrtécaïne n'a pas d'action sur le taux de fécondation ni sur le nombre moyen d'implantation par femelle.
- . La prise de poids des femelles est normale, l'examen des courbes individuelles ne laisse soupçonner aucune action nocive de la Myrtécaïne.
- . Le nombre de corps jaunes est supérieur au nombre des implantations mais il n'y a pas de différence significative entre les lots traités et les lots témoins.

- . Le poids moyen des placentas montre des fluctuations entre les différents lots, mais ces différences ne sont pas significatives.
- . Le pourcentage de foetus macérés est normal.
- * Chez les femelles ayant mis bas spontanément :
 - . Il n'y a pas d'action sur le taux de fécondation, ni sur le nombre d'implantation par femelle.
 - . La prise de poids des femelles est comparable dans tous les lots.
 - . Le nombre moyen de nouveau-nés par portée n'est pas significativement différent dans les lots traités comparativement au lot témoin.
 - . Le nombre de nouveau-nés vivants est comparable dans les différents lots.
 - . La létalité est très faible à la naissance (< 5 %).
 - . La mortalité après la naissance est réduite et comparable entre les lots traités et le lot témoin.

3.4.2 Chez le lapin

Une étude a été réalisée sur des lapins Fauve de Bourgogne par BALEA (1977)(2).

3.4.2.1 Méthode

BALEA (1977)(2) constitue 4 lots de 10 lapins "Fauve de Bourgogne", de sexe femelle, d'un poids moyen de 3,6 kg (Annexe F).

- . lot A : traité par la Myrtécaïne à 2 mg/kg,
- . lot B : traité par la Myrtécaïne à 5 mg/kg,

- . lot C : traité par la Myrtécaïne à 10 mg/kg,
- . lot D : témoin traité par une solution de carboxyméthylcellulose.

Le traitement est renouvelé tous les jours par gavage, du 6ème au 18ème jour de la gestation.

Toutes les femelles sont sacrifiées au 28ème jour.

3.4.2.2 Résultats

Les anomalies observées sont exprimées en pourcentage.

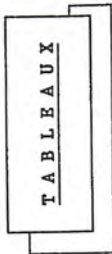
- . lot A : 1,56 %,
- . lot B : 1,33 %,
- . lot C : 1,63 %,
- . lot D : 2,77 %.

La liste des examens pratiqués se trouve en Annexe C.

- . Il n'y a aucune action significative sur le taux de fécondation ou sur la nidation.
- . Le nombre moyen de foetus vivants par portée est sensiblement le même dans les lots traités comparativement au lot témoin.
- . Le pourcentage de résorption n'est pas augmenté.
- . Il n'y a pas eu d'avortement.
- . Le nombre et le poids des foetus, chez les femelles traitées, sont comparables à ceux des témoins.
- . L'examen du squelette a montré chez un foetus des côtes à extrémités élargies et aplaties.

3.4.3 Conclusion

Les études réalisées sur le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de la Myrtécaïne.



ALGESAL SURACTIVÉ^R

DOSSIER TOXICOLOGIQUE

* Liste des Etudes post AMH déposées au Ministère

1. BALEA T.
Recherche des effets tératogènes et de la toxicité péri et postnatale de la Myrtécaïne et d'Algésal Suractivé^R chez le rat,
PARIS, 24 Août 1977.
2. BALEA T.
Recherche des effets tératogènes de la Myrtécaïne et de l'Algésal Suractivé^R chez le lapin,
PARIS, 24 Août 1977.
3. FOUSSARD-BLANPIN O.
Epreuve de toxicité chronique chez le chien, portant sur la Myrtécaïne base.
Tours, 12 Juin 1973.
4. FOUSSARD-BLANPIN O.
Détermination de la DL₅₀ de la Myrtécaïne base chez le rat.
Tours, 25 Novembre 1977.
5. FOUSSARD - BLANPIN O.
Tolérance cutanée de la préparation Algésal Suractivé^R pommade,
TOURS, 24 Juin 1977.

* Etude fournie au dossier d'AMH

6. HALPERN B.N.
Rapport d'expertise toxicologique sur Algésal Suractivé^R,
PARIS, 9 Mai 1962.

TABLEAU 1

ALGÉSAL SURACTIVÉ

. Produit fini .

TOXICITÉ PAR ADMINISTRATION UNIQUE

- souris . voie orale -

QUANTITE DE MELANGE AU kg D'ANIMAL	QUANTITE DE MELANGE PAR SOURIS DE 20g	POURCENTAGE	DL-50 KAERBER
0,55 g/kg	11 mg	0 %	
1,10 g/kg	22 mg	20 %	
1,65 g/kg	33 mg	70 %	
2,20 g/kg	44 mg	90 %	
2,75 g/kg	55 mg	100 %	1,485 g/kg

TABLEAUX

Légende des Tableaux

Tableau 1 - Algésal Suractivé^R - Produit fini.
Toxicité par administration unique. Souris - voie orale.

Tableau 2 - Algésal Suractivé^R - Salicylate de diéthylamine.
Toxicité par administration unique. Souris - voie orale.

Tableau 3 - Algésal Suractivé^R - Myrtécaïne.
Toxicité par administration unique - Rat - Voie orale.

Tableau 4 - Algésal Suractivé^R - Myrtécaïne.
Toxicité par administration unique - Rat - Voie intrapéri-
tonéale.

=====

TABLEAU 3 -

ALGESAL SURACTIVE - MYRTECAINE
TOXICITE PAR ADMINISTRATION UNIQUE

. Rat . Voie orale .
Mortalité en fonction des doses, du temps et des sexes

SEXE	NOMBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DOSES mg/kg	MORTALITE EN FONCTION DU TEMPS					MORTALITE TOTALE EN 10 JOURS		
			12h	24h	48h	3j	5j	10j	Numérique	%
M		50	0	0	0	0	0	0	0	0
		100	0	0	0	0	0	0	0	0
		200	4	0	0	0	0	0	4	20
♀	20	300	10	0	0	0	0	0	10	50
		400	9	3	0	0	0	0	12	60
		500	11	4	0	0	0	0	15	75
M	10	600	18	2	0	0	0	0	20	100
		50	0	0	0	0	0	0	0	0
		100	0	0	0	0	0	0	0	0
M	10	200	0	0	0	0	0	0	0	0
		300	3	0	0	0	0	0	3	30
		400	2	0	0	0	0	0	4	40
♀	10	500	3	0	0	0	0	0	5	50
		600	8	0	0	0	0	0	10	100
		50	0	0	0	0	0	0	0	0
♀	10	100	0	0	0	0	0	0	0	0
		200	4	0	0	0	0	0	4	40
		300	7	0	0	0	0	0	7	70
♀	10	400	7	1	0	0	0	0	8	80
		500	8	2	0	0	0	0	0	100
		600	10	0	0	0	0	0	0	100

TABLEAU 2 - ALGESAL SURACTIVE[®]

SALICYLATE DE DIETHYLAMINE
TOXICITE PAR ADMINISTRATION UNIQUE

. Souris - Voie orale .

Solution de salicylate de diéthylamine à 3 % :
injection 1,5 g/kg et injection 1,75 g/kg

Dose 1,5 g/kg			Mortalité 40 %	
DOSE g/kg	SOURIS N°	POIDS DE LA SOURIS	VOLUME DE LA SOLUTION INJECTEE	RESULTATS OBSERVES
1,5	1	15,0 g	15 / 20 ml	morte en 25 min
	2	17,5 g	17 / 20 ml	vivante
	3	15,5 g	15 / 20 ml	vivante
	4	14,9 g	15 / 20 ml	vivante
	5	12,8 g	12,5 / 20 ml	morte en 1h20 min
Dose 1,75 g/kg			Mortalité 50 %	
1,75	6	14,0 g	14 / 20 ml	morte en 1h15 min
	7	11,5 g	11,5 / 20 ml	vivante
	8	12,5 g	12,5 / 20 ml	vivante
	9	18,0 g	18 / 20 ml	convulsions après 1h15
	10	17,5 g	17,5 / 20 ml	morte en 1h 35 min
	11	15,0 g	15 / 20 ml	vivante

ANNEXES

-24-

**TABLAU 4 - ALGÉSAL SURACTIVÉE - MYRTECAINE
TOXICITÉ PAR ADMINISTRATION UNIQUE**

. Rat . Voie Intrapéritonéale .
Mortalité en fonction des doses, du temps et des sexes

SEXE	NOMBRE D' ANIMAUX PAR DOSE	DOSES mg/kg	MORTALITE EN FONCTION DU TEMPS				MORTALITE TOTALE EN 10 JOURS				
			12h	24h	48h	3j	5j	10j	Numérique	%	
M		30	0	0	0	0	0	0	0		
		45	0	0	0	0	0	0	0		
		60	6	0	0	0	0	6	30		
		75	14	0	0	0	0	14	70		
		90	15	0	0	0	0	15	75		
F		105	18	0	0	0	0	18	90		
		120	20	0	0	0	0	20	100		
		135	20	0	0	0	0	20	100		
M	10	30	0	0	0	0	0	0	0		
		45	0	0	0	0	0	0	0		
		60	3	0	0	0	0	3	30		
		75	6	0	0	0	0	6	60		
		90	7	0	0	0	0	7	70		
		105	9	0	0	0	0	9	90		
		120	10	0	0	0	0	10	100		
		135	10	0	0	0	0	10	100		
		F	10	30	0	0	0	0	0	0	0
				45	0	0	0	0	0	0	0
60	3			0	0	0	0	3	30		
75	8			0	0	0	0	3	80		
90	8			0	0	0	0	8	80		
	105	0	0	0	0	0	9	90			
	120	10	0	0	0	0	10	100			
	135	10	0	0	0	0	10	100			

Annexe A -

ALGESAL SURACTIVE

FONCTION DE REPRODUCTION

. TERATOGENESE - RAT .

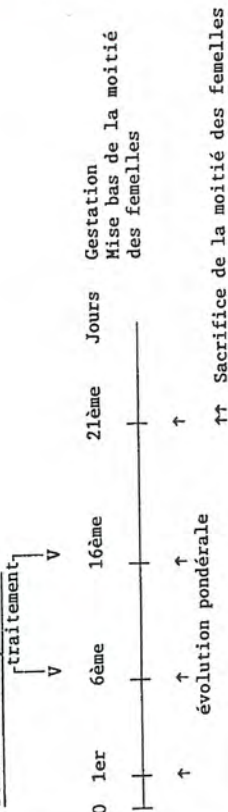
Protocole expérimental

RATS Wistar AF-EOPS âgés de 12 semaines

30 femelles, primipares réparties en 3 lots :

- . Un lot traité par 2 mg/kg Myrrécaïne et 20 mg/kg Salicylate de diéthylamine,
- . Un lot traité par 10 mg/kg Myrrécaïne et 100 mg/kg Salicylate de diéthylamine,
- . Un lot témoin.

Schéma de l'expérience



ANNEXES

Légende des Annexes

- Annexe A - ALGESAL SURACTIVER - Produit fini.
FONCTION DE REPRODUCTION :
. Tératogénèse - Rat .
- Annexe B - ALGESAL SURACTIVER - Produit fini.
FONCTION DE REPRODUCTION :
. Tératogénèse - Lapin .
- Annexe C - ALGESAL SURACTIVER
FONCTION DE REPRODUCTION :
Examens pratiqués
- Annexe D - MYRTECAINE
TOXICITE CHRONIQUE CHEZ LE CHIEN
Paramètres étudiés
- Annexe E - MYRTECAINE
FONCTION DE REPRODUCTION :
. Tératogénèse - Rat .
- Annexe F - MYRTECAINE
FONCTION DE REPRODUCTION
. Tératogénèse - Lapin .

Annexe C -

- ALGESAL SURACTIVE[®] -

FONCTION DE REPRODUCTION

EXAMENS PRATIQUES

Evolution pondérale de la femelle en cours de gestation

- * Après césarienne :
 - . Dénombrement, poids des foetus,
 - . Dénombrement des résorptions,
 - . Aspect des annexes foetales, poids des placentas,
 - . Aspect des ovaires, nombre de corps jaunes,

* Après mise bas, aspect du foetus :

- . Présence des organes,
- . Examen du squelette,
- . Corps céphalique, thoracique, abdominal.

Annexe B -

ALGESAL SURACTIVE

FONCTION DE REPRODUCTION

. TERATOGENESE - LAPIN .

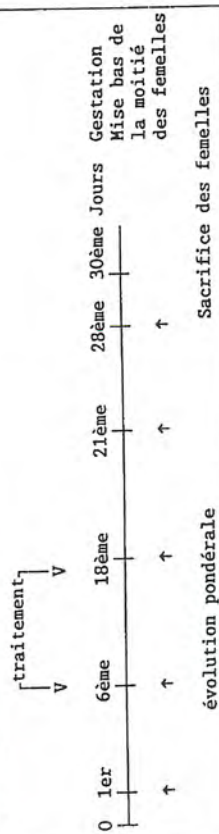
Protocole expérimental

LAPINS fauves de Bourgogne, d'un poids moyen de 3,6 kg

30 femelles primipares sont réparties en 3 lots :

- . Un lot traité par 2 mg/kg Myrtécaïne et 20 mg/kg Salicylate de diéthylamine
- . Un lot traité par 5 mg/kg Myrtécaïne et 50 mg/kg Salicylate de diéthylamine
- . Un lot témoin.

Schéma de l'expérience



Annexe E -

MYRTECAINE

FONCTION DE REPRODUCTION

. TERATOGENESE - RAT .

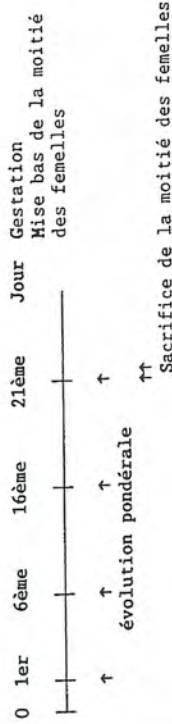
Protocole expérimental

RATS Vistar AP-EOPS pesant 160 g

40 femelles primipares réparties en 4 Lots :

- . Un lot traité par 2 mg/kg de Myrtécaïne,
- . Un lot traité par 5 mg/kg de Myrtécaïne,
- . Un lot traité par 10 mg/kg de Myrtécaïne,
- . Un lot témoin.

Schéma de l'expérience



Annexe D -

MYRTECAINE

TOXICITE CHRONIQUE CHEZ LE CHIEN

PARAMETRES ETUDIÉS

- . Numération et formule sanguine,
- . Examens biochimiques comportant les dosages :

- de la glycémie,
- de la bilirubine totale,
- des phosphatases alcalines,
- de la transaminase SGPT,

. Mesure du pH urinaire,

. Recherche dans les urines :

- des corps cétoniques,
- du glucose,
- de la protéinurie,
- des pigments biliaires,
- du sang.

Annexe F -

MYRTECAÏNE

FONCTION DE REPRODUCTION

. TERATOGENESE - LAPIN .

Protocole expérimental

LAPINS fauve de Bourgogne, d'un poids moyen de 3,6 kg

- 40 femelles primipares réparties en 4 lots :
- . Un lot traité par 2 mg/kg de Myrtécaïne,
- . Un lot traité par 5 mg/kg de Myrtécaïne,
- . Un lot traité par 10 mg/kg de Myrtécaïne,
- . Un lot témoin.

Schéma de l'expérience

