

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr FLAGYL®
(métronidazole)

Crème dosée à 10 %, capsules dosées à 500 mg

Antibactérien – Antiprotozoaire

sanofi-aventis Canada Inc.
2150, boul. Saint-Elzéar Ouest
Laval QC H7L 4A8

Date de révision :
19 mai 2011

N° de contrôle de la présentation : 146156

Version s-a 4.0 datée du 19 mai 2011

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrFLAGYL®
(métronidazole)

Crème dosée à 10 %, capsules dosées à 500 mg

Antibactérien – Antiprotozoaire

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Flagyl (métronidazole) exerce une action bactéricide contre les bactéries anaérobies, est doté d'une activité trichomonacide et agit également contre *Giardia lamblia* et *Entamoeba histolytica*. On n'a pas encore réussi à déterminer de façon précise le mécanisme de son action. Des auteurs ont avancé l'hypothèse que dans la réduction du métronidazole, mais seulement en présence de bactéries anaérobies ou de protozoaires, il y a formation d'un corps intermédiaire qui se fixe à l'acide désoxyribonucléique et aux protéines, entraînant ainsi une inhibition de la synthèse des acides nucléiques.

Les mécanismes par lesquels le métronidazole topique réduit les lésions et l'érythème qui accompagnent l'acné rosacée ne sont toujours pas complètement élucidés. Malgré les effets antimicrobiens reconnus du métronidazole, rien ne prouve que l'élimination des bactéries ou des parasites qu'héberge la peau soit directement responsable de l'effet bénéfique du médicament sur cette forme d'acné. Les résultats d'études in vitro et in vivo révèlent que le métronidazole est doté d'une action anti-inflammatoire qui vise directement la chimiotaxie des neutrophiles et l'immunité à médiation cellulaire. On a aussi noté une action antioxydante faisant suite à l'inhibition d'espèces réactives de l'oxygène produites par les neutrophiles; cette action sous-tendrait son effet anti-inflammatoire. L'atténuation des lésions et de l'érythème attribuables à l'acné rosacée pourrait être le résultat des actions anti-inflammatoire et immunosuppressive du médicament.

INDICATIONS ET USAGES CLINIQUES

PROTOZOUSES

- Infections à *Trichomonas* chez l'homme et chez la femme
- Amibiase hépatique ou intestinale
- Giardiase

VAGINOSE BACTÉRIENNE

Dans l'édition de 1988 des *Lignes directrices canadiennes pour le traitement des maladies transmises sexuellement chez les nouveau-nés, les enfants, les adolescents et les adultes*, on recommande l'emploi du métronidazole pour le traitement de la vaginose bactérienne.

INFECTIONS BACTÉRIENNES

Traitement :

L'emploi du métronidazole est indiqué pour le traitement des infections anaérobies abdominales graves causées par des bactéries anaérobies sensibles, telles que *Bacteroides fragilis* (et autres espèces du genre *Bacteroides*) et les espèces appartenant aux groupes *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Peptococcus* et *Peptostreptococcus*. Le métronidazole est habituellement administré par voie intraveineuse en première intention dans les cas d'infections anaérobies plus graves. Cette mesure thérapeutique initiale pourra être suivie d'un traitement par voie orale reposant sur les capsules Flagyl si le médecin le juge nécessaire.

Il y a lieu de faire une culture et un antibiogramme afin d'identifier les organismes responsables et de déterminer leur sensibilité au métronidazole. En se basant sur le tableau clinique et sur les constats bactériologiques prévus, on peut commencer le traitement en attendant le résultat des tests. Ces résultats pourraient toutefois entraîner la modification du traitement.

En présence d'une infection mixte à la fois aérobie et anaérobie, l'administration concomitante d'un antibiotique approprié pour le traitement de l'infection aérobie devrait être prise en considération (voir la section **MISES EN GARDE**).

Flagyl a également été employé dans le traitement d'un petit nombre de cas d'infections cérébrales ou pulmonaires (parfois accompagnées d'abcès) dues à des bactéries anaérobies.

CONTRE-INDICATIONS

Flagyl (métronidazole) est contre-indiqué chez les sujets ayant déjà manifesté une hypersensibilité au métronidazole ou à d'autres dérivés du nitroimidazole.

Flagyl ne doit pas être administré aux malades présentant des troubles neurologiques actifs, des antécédents de dyscrasie, d'hypothyroïdie ou d'hyposurréalisme.

MISES EN GARDE

On a démontré que le métronidazole était carcinogène chez la souris et le rat (voir la section PRÉCAUTIONS). Il faut éviter d'employer inutilement ce médicament. Son emploi doit être réservé au traitement des affections décrites dans la section INDICATIONS ET USAGES CLINIQUES.

Flagyl (métronidazole) n'a pas d'action directe sur les bactéries aérobies ni sur les bactéries anaérobies facultatives. Chez les malades souffrant d'infections mixtes à la fois aérobies et anaérobies, il faut envisager l'administration concomitante d'antibiotiques actifs contre les aérobies responsables.

Après un traitement par Flagyl, les symptômes d'une moniliase déjà diagnostiquée ou non encore décelée peuvent devenir plus prononcés.

Des troubles neurologiques graves (épisodes convulsifs ou neuropathie périphérique) ont été rapportés chez certains malades traités par Flagyl. De telles réactions n'ont été observées que très rarement.

On doit mettre les patients en garde contre la possibilité qu'ils présentent de la confusion, des étourdissements, des hallucinations, des convulsions ou des troubles visuels passagers, et leur recommander de ne pas conduire un véhicule ni de faire fonctionner des machines si ces symptômes se produisent.

Compte tenu du risque d'aggravation des symptômes neurologiques, on doit prescrire Flagyl avec prudence aux patients qui présentent des affections évolutives ou chroniques graves touchant les systèmes nerveux central et périphérique.

On doit recommander aux patients de ne pas prendre de boissons alcoolisées ni de médicaments qui contiennent de l'alcool pendant leur traitement par Flagyl et durant au moins 1 journée après la fin de ce dernier, car l'emploi concomitant de ces produits peut provoquer une réaction rappelant la réponse au disulfirame (effet antabuse).

PRÉCAUTIONS

Considérations générales

En présence de signes cliniques d'infections à *Trichomonas* chez le partenaire sexuel, ce dernier doit être traité simultanément afin d'éviter une réinfection.

On a rapporté un cas isolé de détérioration neurologique profonde, mais réversible, après une seule dose orale de Flagyl (métronidazole); on recommande donc qu'un sujet qui prend Flagyl pour la première fois ne soit pas laissé seul pendant une période de 2 heures. L'apparition des signes neurologiques anormaux commande d'interrompre immédiatement le traitement par Flagyl et, dans les cas graves, de prodiguer sans délai les soins médicaux nécessaires. On peut pratiquer un lavage gastrique si pas plus de 2 ou 3 heures ne se sont écoulées depuis l'ingestion du médicament.

Lorsqu'un motif impérieux commande l'administration de Flagyl pendant une période plus longue que celle qui est habituellement recommandée, on doit surveiller l'apparition d'effets indésirables tels qu'une neuropathie périphérique ou centrale (p. ex., paresthésie, ataxie, étourdissements, crises convulsives).

Le traitement par Flagyl doit être interrompu si de l'ataxie ou tout autre symptôme affectant le système nerveux central (SNC) apparaît.

Les sujets souffrant d'infection hépatique grave (notamment d'une encéphalopathie hépatique) ne métabolisent que lentement le métronidazole et il en résulte une accumulation du produit et de ses métabolites dans le plasma. En conséquence, chez ces sujets, il faut administrer des doses de Flagyl plus faibles que celles qui sont habituellement recommandées, et user de prudence.

Le traitement par Flagyl doit être interrompu s'il y a pancréatite et que les autres causes de cette maladie sont exclues.

L'administration de produits contenant des ions sodium risque d'entraîner une rétention sodique. On doit donc administrer avec précaution le métronidazole en préparation injectable aux patients qui reçoivent des corticostéroïdes en même temps ou aux patients qui ont une prédisposition à l'œdème.

On doit aviser les patients que Flagyl peut donner une coloration foncée à l'urine. Ce phénomène est probablement causé par un métabolite du métronidazole et ne semble pas avoir de signification clinique (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Réactions hématologiques

On a observé de l'éosinophilie et de la leucopénie transitoires pendant le traitement par Flagyl. Il est recommandé de procéder à des épreuves hématologiques, particulièrement à un hémogramme avec numération leucocytaire s'il s'avère nécessaire de poursuivre le traitement pendant plus de 10 jours ou d'instaurer un second traitement.

Carcinogénicité, mutagénicité et altération de la fertilité

L'activité carcinogène du métronidazole a été démontrée chez la souris et le rat. Par contre, une telle activité n'a pas été observée à la suite d'études semblables réalisées chez le hamster. Par ailleurs, le métronidazole a exercé des effets mutagènes lors de tests réalisés sur des bactéries in vitro. Les études menées sur des cellules mammaliennes in vitro et d'autres réalisées in vivo sur des cellules provenant de rongeurs n'ont pas permis de rassembler des preuves suffisantes pour établir la mutagénicité du médicament.

La tumorigenèse pulmonaire est l'un des plus importants effets du métronidazole chez la souris. Cet effet a été observé dans le cadre des 6 études réalisées chez cette espèce, y compris une étude où les animaux ont été traités au moyen d'un schéma posologique intermittent (toutes les 4 semaines seulement). Chez les sujets exposés à de très fortes doses (environ 1500 mg/m², soit environ 3 fois la dose recommandée le plus souvent chez l'humain dans le cas d'un adulte pesant 50 kg), on a observé une augmentation statistiquement significative de la fréquence des tumeurs hépatiques malignes chez les mâles. De plus, les résultats publiés de l'une des études réalisées chez la souris font état d'une augmentation de la fréquence des lymphomes malins et des néoplasmes pulmonaires associés à l'administration par voie orale du médicament pendant toute la vie du sujet. Les différences observées au chapitre de la fréquence de ces effets sont significatives sur le plan statistique.

Plusieurs études dans le cadre desquelles le métronidazole a été administré par voie orale de façon prolongée ont été réalisées chez le rat. Dans le cadre de ces études, on a observé une augmentation statistiquement significative de la fréquence de divers néoplasmes, particulièrement de tumeurs mammaires et hépatiques, chez les rates qui avaient reçu du métronidazole comparativement aux animaux correspondants des groupes témoins. Deux études de tumorigénèse réalisées pendant toute la durée de vie de hamsters ont donné des résultats négatifs.

Comme on a démontré que le métronidazole était carcinogène chez la souris et le rat, on doit sopeser soigneusement les bienfaits éventuels compte tenu des risques pour le patient avant d'administrer Flagyl pendant une période plus longue que celle qui est habituellement requise (voir la section MISES EN GARDE).

Des études sur la fertilité effectuées chez des souris recevant des doses de métronidazole pouvant aller jusqu'à 6 fois la dose orale maximale recommandée chez l'humain (en mg/m²) n'ont révélé aucun signe d'altération de la fertilité.

Grossesse

Le métronidazole traverse la barrière placentaire et passe rapidement dans la circulation du fœtus. Bien que des femmes enceintes aient déjà été soumises à Flagyl sans complication apparente, on ignore quels sont les effets de ce médicament sur l'organogénèse humaine. Il est donc préférable de ne pas administrer Flagyl aux femmes enceintes et de s'abstenir de l'employer pendant le premier trimestre de la grossesse. Si dans des cas d'infections anaérobies graves chez des femmes enceintes on croit nécessaire d'administrer Flagyl, on ne devra le faire que si l'on juge que les bénéfices thérapeutiques qui en résulteront l'emportent sur les risques auxquels le fœtus est exposé.

Allaitement

Le métronidazole est sécrété dans le lait maternel à des concentrations voisines de celles que l'on retrouve dans le plasma. On ne doit donc pas administrer Flagyl aux mères qui allaitent.

Enfants

L'expérience clinique chez les enfants est très limitée. Il est donc particulièrement important de surveiller de près ceux qui seraient soumis au produit. L'innocuité et l'efficacité du métronidazole intraveineux chez les enfants n'ont pas encore été établies.

Interactions avec les examens de laboratoire

Chez des sujets recevant Flagyl, la détermination des taux d'ASAT (SGOT), d'ALAT (SGPT), de LDH, de triglycérides, et de glucose-hexoquinase peut être faussée. En effet, la détermination de ces taux est basée sur la diminution de l'absorption dans l'ultra-violet qui se produit quand le NADH est oxydé en NAD. Or, le métronidazole entraîne une augmentation du pic d'absorption du NADH (340 nm), ce qui peut révéler des valeurs anormalement basses.

Interactions médicamenteuses

Les sujets soumis à Flagyl doivent être prévenus qu'ils doivent s'abstenir de prendre des boissons alcoolisées et des médicaments qui contiennent de l'alcool pendant le traitement et pendant au moins 1 journée après la fin de ce dernier, car l'emploi concomitant de ces produits peut provoquer une réaction rappelant la réponse au disulfirame (effet antabuse) et pouvant se manifester par des bouffées vasomotrices, des vomissements et de la tachycardie. Cette réaction semble être causée par l'inhibition de l'oxydation de l'acétaldéhyde, principal métabolite de l'alcool.

L'administration concomitante de disulfiram et de Flagyl a été associée à des psychoses aiguës et à de la confusion chez certains patients. Pour cette raison, ces 2 produits ne doivent pas être associés.

Il semble par ailleurs que le métronidazole potentialise l'effet anticoagulant de la warfarine, ce qui entraîne une prolongation du temps de prothrombine et une élévation du risque d'hémorragie attribuable à une diminution du catabolisme hépatique. Il faut garder la possibilité de ce type d'interaction médicamenteuse à l'esprit quand on prescrit Flagyl à des sujets soumis à ce traitement anticoagulant. Au cours de l'administration simultanée de ces 2 produits, on doit donc assurer une surveillance plus étroite du temps de prothrombine et ajuster la posologie de l'anticoagulant.

Lors d'études portant sur une dose unique, le métronidazole injectable n'a pas semblé perturber la biotransformation du diazépam, de l'antipyrine et de la phénytoïne chez l'être humain. Cependant, chez les patients qui suivaient un traitement par la phénytoïne, on a observé des concentrations plasmatiques toxiques de métronidazole après administration orale. Les concentrations de phénytoïne sont retournées à la normale à l'arrêt du traitement par le métronidazole.

Le métronidazole semble se métaboliser plus rapidement lorsqu'il est administré en concomitance avec le phénobarbital ou la phénytoïne. Dans un tel cas, il est recommandé d'envisager une augmentation des doses de métronidazole injectable.

Le métronidazole peut entraîner une augmentation des taux sériques de cyclosporine. On doit surveiller de près les taux sériques de cyclosporine et la créatininémie chez les patients qui doivent recevoir de la cyclosporine et du métronidazole de façon concomitante.

Une faible potentialisation de l'activité inhibitrice neuromusculaire du vécuronium a été observée chez des patients recevant du métronidazole à raison de 15 mg/kg.

L'association du lithium et de Flagyl peut entraîner une intoxication au lithium en raison de la diminution du taux de clairance rénale du lithium. Des dommages rénaux irréversibles risquent de survenir. Ainsi, si l'on prévoit administrer Flagyl aux patients qui reçoivent déjà du lithium, il est recommandé de diminuer les doses de lithium ou d'en arrêter l'administration de façon temporaire, si possible. Sinon, des contrôles fréquents des taux de lithium, de créatinine et d'électrolytes, ainsi que de l'osmolalité urinaire, devraient être effectués.

On signale que l'emploi de Flagyl réduit la clairance du fluorouracile, ce qui accroît la toxicité de ce dernier.

Le métronidazole peut hausser les concentrations plasmatiques du busulfan, ce qui risque d'entraîner une grave toxicité par ce dernier médicament.

EFFETS INDÉSIRABLES

Troubles gastro-intestinaux : Diarrhée, nausées, vomissements, douleurs épigastriques, dyspepsie, constipation, langue saburrale, sécheresse de la bouche, dysgueusie, notamment la perception d'un goût métallique, et inflammation de la muqueuse buccale. De rares cas réversibles de pancréatite ont également été signalés.

Infections et infestations : On a rapporté de rares cas de colite pseudomembraneuse.

Troubles hépatobiliaires : On a signalé de très rares cas d'altération réversible des résultats des épreuves de la fonction hépatique et d'hépatite cholestatique parfois accompagnée de jaunisse.

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : Éosinophilie transitoire, neutropénie; on a fait état de très rares cas d'agranulocytose et de thrombocytopénie.

Affections cutanées et sous-cutanées : Réactions d'hypersensibilité comprenant des bouffées vasomotrices, de l'urticaire, un prurit et de très rares cas d'éruption pustuleuse.

Troubles du système immunitaire : Œdème angioneurotique, et exceptionnellement, choc anaphylactique.

Troubles cardiovasculaires : Palpitations et douleurs thoraciques.

Troubles neurologiques : Crises convulsives, neuropathie périphérique sensorielle, ataxie transitoire, étourdissements, somnolence, insomnie, céphalées et méningite aseptique.

De très rares cas d'encéphalopathie (p. ex., de la confusion) et de syndrome cérébelleux subaigu (notamment caractérisé par de l'ataxie, une dysarthrie, une démarche anormale, un nystagmus et des tremblements) ont été signalés. Ces manifestations peuvent cependant céder à l'arrêt du traitement.

On a rapporté des neuropathies périphériques chez quelques sujets soumis à des doses orales modérément élevées ou très élevées de métronidazole pendant une période prolongée. Il semble que ces incidents ne soient pas reliés directement à la dose quotidienne, mais que l'un des facteurs importants de prédisposition soit plutôt la poursuite du traitement par voie orale et/ou intraveineuse pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois.

On a rapporté un cas de profonde détérioration neurologique moins de 2 heures après l'administration de Flagyl. Cet incident n'est pas relié directement à l'importance de la dose.

Troubles psychiatriques : Troubles psychotiques, y compris confusion, hallucinations. Humeur dépressive.

Troubles oculaires : Troubles visuels transitoires, notamment diplopie, myopie, vision trouble, diminution de l'acuité visuelle, altération de la vision des couleurs. Des cas de neuropathie/névrite optiques ont été rapportés.

Troubles métaboliques et alimentaires : Quelques investigateurs ont rapporté un effet antithyroïdien, mais 3 études cliniques différentes n'ont pas réussi à confirmer cet effet. Des cas d'anorexie ont été signalés.

Troubles généraux et touchant le point d'administration : Thrombophlébite après administration i.v., fièvre.

Autres effets : Prolifération de *Candida albicans* dans le vagin, sécheresse du vagin et sensation de brûlure; dysurie; bouffées congestives et céphalées occasionnelles, spécialement dans le cas d'ingestion concomitante d'alcool; altération du goût des boissons alcoolisées.

Une coloration foncée de l'urine a été rapportée. Ce phénomène est probablement causé par un métabolite du métronidazole et ne semble pas avoir de signification clinique (voir la section PRÉCAUTIONS). Un abaissement réversible des concentrations lipidiques plasmatiques a aussi été observé.

Troubles de l'appareil reproducteur et des glandes mammaires : Un seul cas de gynécomastie a été rapporté; le problème s'est résolu de lui-même à l'arrêt du traitement par le métronidazole.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Symptômes

On fait état de tentatives de suicide et de surdosages accidentels comportant la prise orale de doses de métronidazole atteignant 12 g. Les symptômes se sont limités aux vomissements, à de l'ataxie et à une légère désorientation. Des réactions neurotoxiques, notamment convulsions et neuropathie périphérique, ont été signalées après 5 à 7 jours d'un traitement oral administré 1 jour sur 2 à raison de 6 à 10,4 g.

Traitement

Il n'existe pas d'antidote spécifique. On peut administrer du charbon activé pour contribuer au retrait du médicament qui n'a pas été absorbé. On recommande d'appliquer des mesures de soutien générales.

En présence d'un surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

TRAITEMENT DE LA TRICHOMONASE

Il ne faut envisager l'instauration d'un traitement par Flagyl (métronidazole), par voie orale ou vaginale, chez les femmes que dans les cas où l'infection à *Trichomonas* a été confirmée par les techniques diagnostiques appropriées. Chez les hommes, il est recommandé d'administrer le produit par voie orale à ceux qui, de toute évidence, sont la source de la réinfection de leur partenaire sexuelle, ainsi qu'à ceux qui souffrent d'une trichomonase génito-urinaire reconnue (voir la section MISES EN GARDE).

Administration orale :

Traitement à dose unique

Chez les femmes et chez les hommes, 2 g administrés en 1 seule dose après un repas.

Traitement standard de 10 jours

Femmes : 1 comprimé dosé à 250 mg, 2 fois par jour, matin et soir, pendant 10 jours consécutifs.

Hommes : 1 comprimé dosé à 250 mg, 2 fois par jour, pendant 10 jours consécutifs.

Tant chez les hommes que chez les femmes, il peut parfois être nécessaire d'administrer un second traitement de 10 jours, de 4 à 6 semaines après le premier.

Traitement vaginal :

Crème : Introduire dans le vagin le contenu entier de l'applicateur de crème Flagyl 1 ou 2 fois par jour pendant 10 ou 20 jours consécutifs, même pendant les règles. L'applicateur ne doit pas être utilisé après le 7^e mois de grossesse.

TRAITEMENT DE L'AMIBIASE

Adultes :

Amibiase intestinale : 3 comprimés dosés à 250 mg, 3 fois par jour, pendant 5 à 7 jours.

Abcès amibien du foie : 2 ou 3 comprimés dosés à 250 mg, 3 fois par jour, pendant 5 à 7 jours.

Enfants :

Administrer de 35 à 50 mg/kg par jour, en 3 prises fractionnées, pendant 5 à 7 jours.

TRAITEMENT DE LA GIARDIASE

Adultes :

1 comprimé dosé à 250 mg, 2 fois par jour, pendant 5 à 7 jours.

Enfants :

Administrer de 25 à 35 mg/kg par jour, en 2 prises fractionnées, pendant 5 à 7 jours.

Note : L'efficacité des doses recommandées dans le traitement de l'amibiase et de la giardiase a été prouvée. Cependant, la dose optimale, la durée du traitement et le risque de récurrence n'ont pas encore été complètement établis.

TRAITEMENT DE LA VAGINOSE BACTÉRIENNE

Adultes :

500 mg par voie orale, 2 fois par jour, durant 7 jours. Le traitement concomitant du partenaire sexuel n'est habituellement pas indiqué.

TRAITEMENT DES INFECTIONS ANAÉROBIES

Adultes :

Traitement

Le métronidazole est habituellement administré par voie intraveineuse en première intention dans les cas d'infections anaérobies plus graves. Cette mesure thérapeutique initiale pourra être suivie d'un traitement par voie orale reposant sur les capsules Flagyl si le médecin le juge nécessaire.

La durée du traitement dépendra de l'évaluation clinique et bactériologique. Pour la plupart des malades, un traitement de 7 jours est suffisant. Cependant, dans les cas où l'infection loge dans des régions qu'on ne peut pas drainer ou si une recontamination endogène par les organismes anaérobies pathogènes est à craindre, un traitement plus long peut s'avérer nécessaire.

Administration orale

500 mg, toutes les 8 heures

Affection hépatique grave

Les sujets souffrant d'une affection hépatique grave ne métabolisent que lentement le métronidazole, et il en résulte une accumulation du produit et de ses métabolites dans le plasma. En conséquence, chez ces sujets, il faut administrer des doses de Flagyl plus faibles que celles qui sont habituellement recommandées, et user de prudence. Toutefois, en raison du manque de données pharmacocinétiques, il est impossible de recommander des doses spécifiques pour ces patients. Ainsi, une surveillance étroite des concentrations sanguines de métronidazole et de l'apparition de signes de toxicité est recommandée (voir les sections MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).

Affection rénale grave et anurie

La demi-vie d'élimination du métronidazole chez les patients anuriques ne subit pas de modification significative. Cependant, la demi-vie d'élimination de ses métabolites augmente de façon significative (de 3 à 13 fois). En conséquence, même si le métronidazole ne s'accumule pas chez ces patients, ses métabolites le font. Le potentiel toxique de ces métabolites est inconnu.

Hémodialyse

Dans ces cas, les doses de Flagyl n'ont pas à être réduites de façon spécifique puisque l'accumulation des métabolites est rapidement résorbée par l'hémodialyse.

Dialyse péritonéale

La dialyse péritonéale ne semble pas entraîner de réduction des concentrations sériques des métabolites du métronidazole.

Chez les patients qui présentent une altération grave de la fonction rénale, mais qui ne sont pas sous hémodialyse, on doit exercer une surveillance étroite de l'apparition de signes de toxicité.

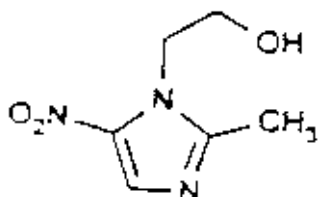
Enfants :

L'innocuité et l'efficacité de Flagyl chez les enfants ne sont pas connues. En raison du manque de données pharmacocinétiques, aucune recommandation d'ordre posologique ne peut être faite (voir la section PRÉCAUTIONS).

DONNÉES PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

<u>Dénomination commune</u> :	métronidazole
<u>Nom chimique</u> :	méthyl-2 nitro-5 imidazole-1 éthanol
<u>Formule développée</u> :	



<u>Formule moléculaire</u> :	C ₆ H ₉ N ₃ O ₃
<u>Masse moléculaire</u> :	171,15
<u>Description</u> :	cristaux ou poudre cristalline de couleur blanche à jaune pâle
<u>Solubilité</u> :	Modérément soluble dans l'eau et l'alcool, légèrement soluble dans l'éther et le chloroforme
<u>PKa</u> :	2,6
<u>PH</u> :	5,8 (solution saturée)
<u>Point de fusion</u> :	159-163 °C

COMPOSITION

Capsule orale :

Une capsule vert pâle et gris pâle, portant les inscriptions Ⓢ et 500, renferme 500 mg de métronidazole. Ingrédients non médicinaux : dioxyde de silice, rouge n° 33 D&C (fuchsine acide D), jaune n° 10 D&C (jaune de quinoléine WS), bleu n° 1 AD&C (bleu brillant FCF), vert n° 3 AD&C (vert solide FCF), gélatine, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, polacriline-potassium, laurylsulfate de sodium, dioxyde de titane et encre noire. Sodium : < 1 mmol (5,47 mg).

Crème vaginale :

Un tube renferme 10 % de métronidazole p/p dans une base de crème. Ingrédients non médicinaux : glycérine, monostéarate de glycéryle, méthylparaben, eau purifiée, acide stéarique, propylparaben et trolamine.

STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS D'ENTREPOSAGE

Conserver les capsules orales et la crème vaginale Flagyl (métronidazole) à une température se situant entre 15 et 30 °C.

PRÉSENTATION

Capsules orales Flagyl (métronidazole) : Offertes en flacon de 100 unités.

Crème vaginale Flagyl (métronidazole) : Offerte en tube de 60 g avec applicateur.

MICROBIOLOGIE

BACTÉRIOLOGIE

Le métronidazole est actif in vitro contre la plupart des bactéries anaérobies obligatoires, mais ne semble pas posséder d'activité clinique contre les bactéries anaérobies facultatives ni contre les bactéries aérobies obligatoires.

Lors d'une étude, on a déterminé les concentrations minimales inhibitrices du métronidazole sur 730 souches de bactéries anaérobies isolées à partir de spécimens cliniques. Les résultats de cette étude sont résumés dans le tableau qui suit.

Tableau 1 – ACTIVITÉ* DU MÉTRONIDAZOLE CONTRE LES BACTÉRIES ANAÉROBIES

BACTÉRIE	N ^{bre} de Souches Soumises aux essais	POURCENTAGE CUMULATIF DE SOUCHES SENSIBLES À LA CONCENTRATION INDIQUÉE (mg/mL)										
		0,1	0,5	1,0	2,0	4,0	8,0	16,0	32,0	64,0	128	256
<i>Bacteroides fragilis</i>	77	1	12	27	56	84	97	99	100			
<i>Bacteroides melaninogenicus</i>	69	15	81	93	99	100						
Autres espèces du genre <i>Bacteroides</i>	72	6	42	68	85	93	96	96	99			100
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	19	58	95			100						
Autres espèces du genre <i>Fusobacterium</i>	46	15	76	100								
<i>Peptococcus</i> et <i>Gaffkya</i>	73	3	69	88	96						96	100
<i>Peptostreptococcus</i>	41	29	66	76	81	83	88	90				100
Streptocoques micro-aérophiles et anaérobies	11		27			36					46	100
Coques gram-négatifs (<i>Acidaminococcus</i> , <i>Megasphaera</i> , <i>Veillonella</i>)	28	4	57	89	96	100						
<i>Eubacterium</i>	59	7	44	61	66		71		75	80	86	100
<i>Arachnia</i>	3		33									100
<i>Propionibacterium</i>	12		8			17						100
<i>Actinomyces</i>	16					13		19	50	56	63	100
<i>Bifidobacterium</i>	8					36		66	75	87		100
<i>Lactobacillus</i>	20	10	35	55		65	75			80	90	100
<i>Clostridium perfringens</i>	12		25	67	100							
Autres espèces du genre <i>Clostridium</i>	164	32	54	65	74	84	93	98	100			

* Déterminée au moyen d'une méthode de dilution en gélose décrite dans le *Wadsworth Anaerobic Bacteriology Manual*, 2^e édition, Université de Californie, Los Angeles, Extension Division, 1975.

À de rares exceptions près, les coques et les bacilles gram-négatifs anaérobies non sporulés ainsi que les espèces du groupe *Clostridium* étaient sensibles à des concentrations de 16 mg/L ou moins de métronidazole. Pour l'inhibition de quelques souches de *Peptococcus* et de *Peptostreptococcus*, des concentrations de 128 mg/L ou plus de métronidazole ont été nécessaires. Le métronidazole a été relativement inefficace contre les souches de streptocoques et les bacilles gram-positifs non sporulés.

Une série de déterminations pratiquées in vitro révélèrent que les concentrations minimales bactéricides (CMB) contre les souches sensibles sont généralement à moins d'une dilution des concentrations minimales inhibitrices (CMI).

Des augmentations de 10^3 de l'inoculum de *Bacteroides fragilis* ont augmenté de 2 à 4 fois les valeurs des CMI et des CMB. L'effet bactéricide du métronidazole n'est pas beaucoup affecté par des changements de pH entre 5,5 à 8,0.

Test de sensibilité :

Ce sont les méthodes quantitatives qui sont les plus précises pour évaluer la sensibilité aux antibactériens. On recommande d'utiliser la méthode de dilution en gélose ou la méthode de microdilution en bouillon. Un isolat bactérien peut être considéré comme sensible si la CMI du métronidazole ne dépasse pas 16 mg/L. Un organisme est considéré comme résistant si la CMI est supérieure à 16 mg/L.

PARASITOLOGIE

Activité trichomonacide :

In vitro, cette activité a été évaluée en utilisant des concentrations décroissantes de métronidazole ajoutées à une série de cultures de *Trichomonas vaginalis* conservées à 37 °C. Une dilution de 1:400 000 de métronidazole détruisit jusqu'à 99 % des *Trichomonas* en 24 heures.

In vivo, on a injecté 0,5 mL d'une culture de 48 heures de *Trichomonas vaginalis* sous la peau du dos de 2 groupes de souris : un groupe témoin et un groupe qui a reçu du métronidazole par voie orale, à la dose quotidienne de 12,5 mg/kg de poids corporel. Au bout de 7 jours, les souris non traitées présentaient des lésions étendues semblables à des abcès et gorgées de *Trichomonas*, tandis que chez les souris traitées, le tissu sous-cutané était resté normal et ne présentait aucun *Trichomonas*.

Activité amibicide :

In vitro, la concentration minimale inhibitrice de métronidazole nécessaire pour arrêter en 48 heures la croissance d'*Entamoeba histolytica* dans une culture conservée à 37 °C a été de 3 mg/L.

In vivo, l'activité amibicide du métronidazole a été démontrée par des tests variés.

On a provoqué une infestation intestinale chez de jeunes rats par inoculation dans le caecum d'une culture amibienne ou d'un homogénat de caecums provenant de jeunes rats préalablement infestés de la même manière. Le métronidazole, administré par voie orale à la dose de 100 mg/kg par jour pendant 4 jours consécutifs - la première dose ayant été administrée 24 heures après l'infestation – a protégé tous les animaux. D'autre part, quand le produit était administré pendant 4 jours consécutifs, mais dès le jour où les animaux avaient été infestés, la DC₅₀ de l'amibiase intestinale du jeune animal était de 22 mg/kg par jour. Enfin, quand le produit était administré en une seule dose 24 heures après l'infestation, la DC₅₀ était de 49 mg/kg par jour par voie orale.

Chez le hamster, on a provoqué une amibiase hépatique en inoculant une culture d'amibes sous la capsule de Glisson; le métronidazole administré par voie orale à la dose de 35 mg/kg par jour pendant 4 jours consécutifs a protégé tous les animaux, alors que la DC₅₀ était de 15 mg/kg par jour.

Activité contre la giardiase :

L'activité du métronidazole contre la giardiase a été démontrée chez des souris infestées par *Lambliamuris*. La DC₅₀ du produit administré 1 fois par jour 2 jours de suite a été de 30 mg/kg chaque jour, alors que son indice thérapeutique était de 1/100.

PHARMACOLOGIE

PHARMACOLOGIE ANIMALE

Sauf à très fortes doses, le métronidazole s'est révélé pratiquement inactif sur le système nerveux central. Aux doses de 0,5 g/kg et plus, on a observé une certaine activité anticonvulsivante chez la souris et le rat, les réflexes rachidiens ont été inhibés chez le chat anesthésié et on a noté de l'hypnose chez le rat.

Le métronidazole à la dose de 40 à 50 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse chez 4 chiens anesthésiés a provoqué une légère baisse de la tension artérielle et du rythme cardiaque 30 à 60 minutes après la perfusion. On n'a noté que peu ou pas d'effets sur les tracés de l'électrocardiogramme. Avec le métronidazole et le véhicule utilisés, les chiens traités ont eu tendance à saigner plus facilement que les chiens témoins, bien que les temps de prothrombine plasmatique soient restés dans les limites de la normale.

PHARMACOLOGIE ET CINÉTIQUE HUMAINES

Pharmacocinétique :

Après son administration par voie orale, le métronidazole est complètement absorbé, et sa concentration plasmatique atteint son maximum généralement en 1 ou 2 heures. Après l'administration de doses orales uniques de 500 mg, les concentrations plasmatiques maximales ont atteint approximativement 13 mg/L. À la posologie de 500 mg administrés 3 fois par jour par voie i.v., on a atteint l'état d'équilibre après environ 3 jours. Les moyennes des concentrations maximales et minimales établies à ce moment-là étaient respectivement de 26 et de 12 mg/L, et la demi-vie d'élimination, d'environ 7 à 8 heures. La comparaison de la pharmacocinétique du métronidazole par voie orale et par voie i.v. a révélé que pour les 2 voies, les surfaces sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps étaient essentiellement identiques.

On note une absorption percutanée négligeable du métronidazole suivant l'application topique d'une crème dosée à 1 %. Chez des volontaires en bonne santé, on n'a décelé aucune trace du médicament dans le plasma 12 heures après l'application sur une peau intacte d'une dose unique de 100 mg de crème dosée à 2 % de métronidazole marqué au ^{14}C . De faibles pourcentages d'environ 1 % et 0,1 % de la dose appliquée ont été retrouvés dans l'urine et les fèces, respectivement. Après l'application de la crème dosée à 1 %, 1 fois par jour, pendant 1 mois, le médicament n'a été décelé qu'à l'état de traces (environ 1 % de la C_{max} obtenue après l'administration d'une dose de 200 mg par voie orale) chez 25 % des patients. Aucune concentration plasmatique de métronidazole décelable n'a été mise en évidence chez les autres patients.

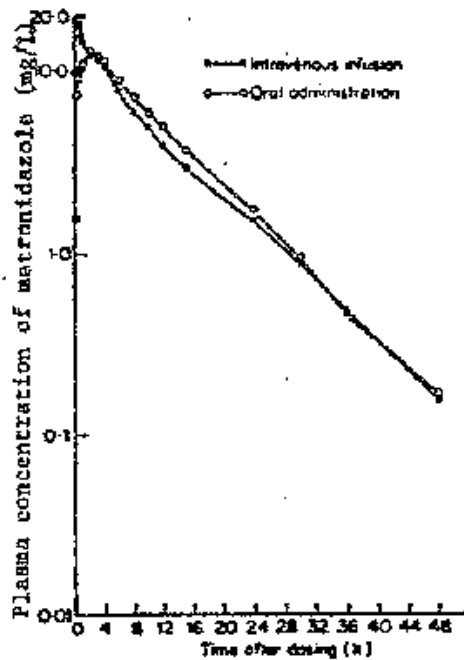


Figure 1. Concentration plasmatique moyenne de métronidazole après l'administration d'une dose unique (500 mg) par voie orale ou intraveineuse ($n = 9$ femmes)

Durant 2 études cinétiques au cours desquelles on a administré une dose unique de 1,5 g de métronidazole en perfusion intraveineuse de 50 à 60 minutes à des volontaires, on a obtenu un pic plasmatique de 30 à 40 mg/L 1 heure après le début de la perfusion. Les concentrations ont baissé à 10 mg/L après 12 heures et à 4 mg/L après 24 heures.

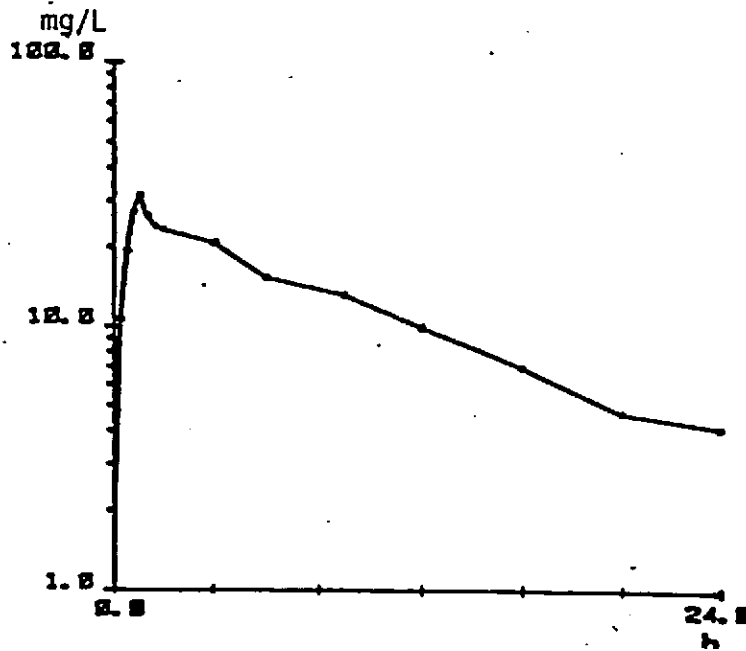


Figure 2. Concentration plasmatique moyenne de métronidazole après l'administration d'une dose unique par voie intraveineuse (1,5 g) ($n = 10$)

Excrétion et biotransformation :

Le métronidazole et ses métabolites sont éliminés principalement dans l'urine (de 60 à 80 % de la dose), l'excrétion fécale ne représentant que de 6 à 15 % de la dose. Les métabolites qui apparaissent dans l'urine sont produits surtout par l'oxydation de la chaîne latérale (hydroxy-2' éthyl)- 1 hydroxyméthyl-2 nitro-5 imidazole et acide méthyl-2 nitro-5 imidazole-acétique-1 et par la glycuconjugaison, le métronidazole inchangé représentant environ 20 % de la dose totale.

Le métronidazole est la principale substance à apparaître dans le plasma, mais des quantités moins importantes du métabolite 2-hydroxyméthylé s'y retrouvent aussi. La proportion de ces substances varie au fil du temps, mais la concentration maximale du métabolite (C_{max}) représente environ 20 % de la C_{max} du métronidazole lors de l'administration orale.

Liaison aux protéines :

Moins de 20 % du métronidazole en circulation se fixent aux protéines plasmatiques.

Distribution tissulaire :

Le tableau suivant indique les concentrations retrouvées dans les divers tissus et liquides de l'organisme.

Tableau 2 – Concentrations de métronidazole dans les divers tissus et liquides de l'organisme

TISSU OU LIQUIDE	DOSE ADMINISTRÉE	CONCENTRATION DANS LE TISSU OU LIQUIDE	CONCENTRATION DANS LE PLASMA
Bile	500 mg, 1 f.p.j. v.o. x 10 j.	26 mg/L (le 5 ^e jour) 20 mg/L (le 15 ^e jour)	N.D.* N.D.
Salive	500 mg v.o. dose unique	7 mg/mL (après 2-3 h)	N.D.
Placenta	250 mg v.o. dose unique	0 à 1,4 mg/kg (après 4-5 h)	3,0 à 6,9 mg/L (maternel)
Embryon	250 mg v.o. dose unique	0 à 1 mg/kg	3,0 à 6,9 mg/L (maternel)
Lait maternel	200 mg v.o. dose unique	1,3 à 3,4 mg/L	1,8 à 3,9 mg/L
Liquide céphalo- rachidien	500 mg v.o. 2 f.p.j.	11,0 à 13,9 mg/L	8,3 à 15,4 mg/L
Pus (abcès cérébral)	400 mg v.o. 3 f.p.j.	35 mg/L (méninges enflammées)	N.D.
	600 mg i.v. 3 f.p.j.	43 mg/L	N.D.
Pus (empyème pulmonaire)	400 mg v.o. 1 f.p.j.	24,2 mg/L	N.D.

* Données non disponibles

Fonction rénale diminuée :

Une fonction rénale diminuée ne semble pas altérer la pharmacocinétique d'une dose unique de métronidazole, bien que la demi-vie d'élimination des métabolites soit prolongée.

HÉMODIALYSE

Toutefois, au cours de l'hémodialyse, le métabolite hydroxylé du métronidazole est épuré 3 fois plus rapidement que chez les sujets normaux. La comparaison des demi-vies d'élimination du métronidazole et de ses 2 métabolites est exposée dans le tableau ci-après.

Tableau 3 – Élimination du métronidazole après l'administration d'une dose intraveineuse unique (500 mg) chez des sujets normaux et chez des patients atteints d'insuffisance rénale

Substances d'élimination	Demi-vie d'élimination (heure)		
	Sujets normaux	Sujets en dialyse	Sujets entre dialyse
Métronidazole	7,3 ± 1,0	2,6 ± 0,7	7,2 ± 2,4
(hydroxy-2' éthyl)-1 hydroxyméthyl-2 nitro-5 imidazole	9,8 ± 1,3	7,8 ± 4,1	34 ± 43
acide méthyl-2 nitro-5 imidazole acétique-1	--	7,9 ± 4,1	138 ± 82

Par conséquent, aucune accumulation ne devrait se produire chez les sujets anuriques soumis à une dialyse régulière.

DIALYSE PÉRITONÉALE AMBULATOIRE CONTINUE

On a administré 750 mg de métronidazole i.v. à 5 patients sous dialyse péritonéale ambulatoire continue (DPAC). Aucun changement significatif n'a été observé en ce qui concerne les paramètres pharmacocinétiques (volume de distribution apparent, demi-vie d'élimination, clairance totale). La dialyse péritonéale ne semble pas altérer les concentrations plasmatiques des métabolites du métronidazole.

Fonction hépatique diminuée :

Chez les patients qui présentent une fonction hépatique diminuée, le taux de clairance plasmatique du métronidazole est réduit, risquant ainsi d'entraîner une accumulation.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Le tableau suivant indique les DL₅₀ du métronidazole.

Tableau 4 – Valeurs des DL₅₀ du métronidazole

ESPÈCES	SEXE	VOIE D'ADMINISTRATION	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	--	v.o.	4350
	M	i.p.	3650
	M	i.v.	1170
	F	i.v.	1260
Rat	--	v.o.	5000
	M	i.p.	5000
	M	i.v.	1575
	F	i.v.	1575

Les signes de toxicité observés après l'administration orale ou intraveineuse du métronidazole ont été la sédation et l'ataxie suivies de la mort chez la souris, et la sédation suivie de la mort chez le rat.

La toxicité aiguë du métronidazole a également été étudiée chez le chien. On a administré par intubation gastrique à des chiens Beagle (mâles ou femelles, 1 chien par dose) des doses orales uniques de 500, 750, 1000, 1500, 3000 et 5000 mg/kg de métronidazole. La dose orale la plus élevée n'ayant pas entraîné de troubles neurologiques et de vomissements graves a été de 500 mg/kg. Aux doses plus élevées, on a observé de l'ataxie, la perte du sens de l'orientation spatiale, l'assoupissement, une démarche à l'aveuglette, un état général d'inconscience, des convulsions, des nausées avec ou sans vomissements. Aucun animal n'est mort, mais, par compassion, les chiens qui avaient reçu 1500 et 5000 mg/kg ont été sacrifiés, respectivement, 48 heures et 2½ heures après l'administration du produit.

On a administré à des couples de chiens Beagle, mâles et femelles, des doses totales de 125, 200 et 250 mg/kg de métronidazole en 4 ou 5 injections à des intervalles d'une heure, sauf dans le cas de la dose de 125 mg/kg dont les injections ont été administrées toutes les demi-heures. À la dose de 200 mg/kg, le mâle s'est mis à trembler pendant la troisième injection; quant à la femelle, elle a semblé légèrement léthargique après la troisième injection, et son rythme cardiaque s'est accéléré au cours de l'injection finale. Après l'administration des doses de 125 et de 250 mg/kg, on n'a observé aucun signe d'anomalie ni d'intolérance au point d'injection.

On a étudié chez le lapin les effets irritants qu'exercent sur les yeux la crème de métronidazole à 0,5 %, à 1 % et à 2 % et le placebo en crème. Une partie aliquote (0,1 mL) de l'une des préparations a été instillée sur la paupière inférieure de 1 œil de chacun des 3 animaux. Les yeux ont ensuite été examinés afin de déterminer la nature et la gravité des lésions oculaires après 1 heure, ainsi qu'après 1, 2, 3, 4 et 7 jours après l'instillation. On a observé une légère irritation

de la conjonctive chez plusieurs animaux tant dans le groupe de traitement actif que dans le groupe placebo. L'état des yeux des animaux de tous les groupes thérapeutiques est revenu à la normale de 1 à 3 jours après l'instillation des diverses préparations. Aucune inflammation de la cornée ni inflammation initiale n'avait été observée chez les animaux soumis à cette étude.

Toxicité subaiguë et toxicité chronique

On a administré à des rats des doses orales quotidiennes de 0, 25 et 50 mg/kg pendant 1 mois, de 100 mg/kg pendant 15 jours, ou de 1000 mg/kg pendant 30 jours. À l'exception d'atteintes testiculaires consistant en une desquamation épithéliale mineure et une diminution des spermatoocytes dans l'épididyme dans les groupes soumis aux doses de 100 et de 1000 mg/kg par jour, on n'a noté aucune anomalie apparente. On n'a observé aucun effet indésirable sur la fertilité ou l'embryogenèse.

Vingt rats et 20 rates ont reçu des doses i.v. de 30 mg/kg de métronidazole par jour pendant 4 semaines. On n'a observé aucun signe d'intolérance au point d'injection. Chez les mâles seulement, on a noté une diminution statistiquement significative du gain normal de poids, l'augmentation globale ne représentant que 90 % de celle des sujets témoins. Chez les 2 sexes des groupes traités, les moyennes de poids absolus et relatifs (par rapport au poids corporel) de la thyroïde ont été significativement plus faibles (environ 25 %) que les moyennes témoins. Cependant, à l'examen microscopique, la structure de la glande thyroïde des animaux traités était restée dans les limites de la normale. Lors d'une autre étude effectuée dans les mêmes conditions d'expérience, l'évaluation de la fonction thyroïdienne avant et après la période d'administration des doses n'a révélé aucun effet du métronidazole sur cette fonction chez les rats.

On a administré à des chiens des doses quotidiennes orales de 0, 25 et 50 mg/kg de poids pendant 1 mois. Ils n'ont présenté aucun changement physique ou biologique, ni aucune modification tissulaire. D'autres chiens, qui avaient été soumis à des doses quotidiennes orales de 75, 110 et 225 mg/kg pendant 6 mois, ont présenté des signes d'ataxie, de rigidité musculaire et de tremblements. On n'a observé aucun émoussement apparent de la conscience.

On a administré à 4 chiens, 2 mâles et 2 femelles, des doses quotidiennes intraveineuses de 37,5 mg/kg de métronidazole, 5 jours par semaine, pendant 4 semaines. Chez les 2 mâles et chez l'une des 2 femelles, les poids relatifs de la thyroïde sont devenus inférieurs aux valeurs témoins (diminution de 31 % chez les mâles et de 26 % chez les femelles).

Études sur l'effet tératogène

Des études ont été effectuées sur des rates, des lapines et des souris femelles pour vérifier si le métronidazole pouvait avoir des effets embryotoxiques ou tératogènes. Durant 4 études sur les lapines, le produit a été administré en capsules par voie orale, par intubation buccale ou par intubation gastrique à des doses variant de 30 à 200 mg/kg par jour, pendant des périodes de 3 à 13 jours, au cours de la grossesse. Aucun effet embryotoxique ou tératogène lié au produit n'a été observé.

Durant une étude, le métronidazole a été administré par voie intraveineuse à des lapines (groupes de 18) à la dose de 15 ou 30 mg/kg par jour, du 6^e au 18^e jour inclusivement de la grossesse. On n'a pas observé de différence statistiquement significative entre les groupes témoins et les groupes traités (dans les divers paramètres fœtaux), mais des écarts entre le nombre de corps jaunes et de points d'implantation ont semblé indiquer que le produit pouvait avoir causé une augmentation de 10 à 15 % des pertes avant l'implantation. On n'a pas observé d'effets embryotoxiques ni tératogènes.

Durant 5 études menées chez la rate, le métronidazole a été administré soit en l'incorporant à la nourriture à la concentration de 0,13 % pendant 18 jours au cours de la gestation, soit par intubation gastrique à des doses variant de 50 à 200 mg/kg par jour pendant des périodes allant de 10 jours (milieu de la période de gestation) à 40 jours (avant et pendant la grossesse). Aucun effet embryotoxique ou tératogène lié au produit n'a été observé au cours de ces 5 études.

Durant une autre étude sur des rats, le métronidazole a été administré par voie intraveineuse à des doses quotidiennes de 15 ou 30 mg/kg du 5^e au 17^e jour de la grossesse inclusivement. On a observé une augmentation statistiquement significative du nombre moyen d'implantations et de fœtus vivants par portée dans les groupes traités par le métronidazole, mais aucune différence dans les autres paramètres fœtaux.

Durant une étude sur les souris, 2 groupes ont été traités du 6^e au 15^e jour de la gestation. Le métronidazole était administré par intubation gastrique à des doses de 10 et 20 mg/kg par jour. Aux doses utilisées, le métronidazole n'a présenté aucune activité tératogène.

Chez l'humain, on a analysé les dossiers de 2500 femmes qui avaient reçu Flagyl à divers stades de la grossesse. La fréquence globale des anomalies congénitales a été la même que celle qui est connue chez les mères non traitées, et l'examen des données compilées n'a révélé aucune tendance ou morphologie typique dans les anomalies rapportées, ni aucun signe d'une relation de cause à effet.

Études sur l'effet mutagène

On a évalué à l'aide de 2 techniques différentes la possibilité d'un effet mutagène du métronidazole. La première de ces techniques consistait à utiliser une souche bactérienne indicatrice servant à déceler les effets mutagènes, et les résultats obtenus ont été positifs. Cependant, la propriété antibactérienne inhérente au métronidazole ne fait que compliquer davantage l'extrapolation des risques génétiques ou carcinogènes possibles chez l'humain. L'autre technique, le test de la létalité dominante, consistait à mesurer l'effet du métronidazole sur les cellules germinales de mammifères. Des rats mâles traités à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg par jour pendant 5 jours consécutifs ont été accouplés à des rates non traitées. Le nombre des mortalités fœtales, principale mesure de la létalité dominante, n'a pas augmenté chez les rates accouplées à des mâles traités.

Études sur l'effet tumorigène

Deux études distinctes sur l'effet tumorigène possible du métronidazole ont été effectuées chez 2 lignées différentes de souris. Dans les 2 expériences, on a utilisé des doses de 75, 150 et 600 mg/kg de métronidazole par jour, incorporées dans la nourriture. L'étude faite sur des souris de souche Suisse a duré 78 semaines, tandis que l'autre, faite sur des souris CF₁, s'est poursuivie pendant 92 semaines. On n'a noté aucun signe prouvant que l'administration de métronidazole, à quelque dose que ce soit, ait produit des effets indésirables sur l'apparence physique, le comportement, le poids corporel ou la quantité de nourriture absorbée. Toutefois, la survie des souris traitées a été plus longue que celle des souris témoins.

L'analyse statistique des données macroscopiques et microscopiques de l'autopsie, faite à l'aide de tables de mortalité et d'autres techniques, a révélé une augmentation significative du taux de tumeurs bénignes du poumon dans le groupe des souris ayant reçu 600 mg/kg par jour. Aux doses plus faibles, on a noté également une tendance à l'augmentation de ce taux, mais les changements n'étaient pas significatifs. Il faut souligner toutefois que ce genre de tumeur se rencontrait aussi chez presque 30 % des souris non traitées.

Des tests ont aussi été effectués sur des rats auxquels on a administré des doses de 75, 150 et 300 mg/kg par jour incorporés au régime alimentaire pendant 80 semaines consécutives; une dose de 600 mg/kg par jour a été administrée pendant 13 semaines seulement. Aux doses de 75 et de 150 mg/kg ingérées pendant 28 à 80 semaines, on n'a pas observé d'effet délétère uniforme sur le comportement, durant les examens de laboratoire, ni lors des examens physique, clinique ou post-mortem. À la dose de 300 mg/kg, on a observé régulièrement après 13 semaines ou plus une dystrophie testiculaire qui s'est révélée non réversible après une période de récupération (sans administration de produit) de 28 semaines; on a observé également de l'atrophie prostatique après 26 semaines. Dans le groupe ayant reçu 600 mg/kg par jour, on a noté une fréquence élevée de dystrophie testiculaire et d'atrophie prostatique, ainsi qu'une réduction marquée de l'augmentation normale du poids. On a observé une augmentation significative du nombre de tumeurs mammaires bénignes, mais seulement chez les rates qui avaient reçu la dose de 300 mg/kg par jour.

Deux études distinctes sur l'effet tumorigène effectuées chez le hamster ont donné des résultats négatifs.

BIBLIOGRAPHIE

1. Auger P, Bourgouin J, Bagot C. Intravenous metronidazole in the treatment of abdominal sepsis: once vs three times daily administration. *Curr Ther Res* 1988; 43: 494-502.
2. Auger P, Legros G, Girard R, Laverdiere M, Bergeron M, Bourgouin J, Le Morvan P. Intravenous metronidazole vs oral erythromycin base plus neomycin in the prevention of infection following elective colorectal surgery. *Curr Ther Res* 1987; 42: 922-931.
3. Bost RG. Metronidazole : Toxicology and Teratology. *Excerpta Medica, I.C.S. 438 Actes de la conférence internationale sur le métronidazole. Montréal, mai 1976, pp. 112-118.*
4. Brass C, Richard GK, Ruedy J, Prentis J, Hincey EJ. The Effect of Metronidazole on the Incidence of Postoperative Wound Infection in Elective Colon Surgery. *Am J Surg* 1978; 135: 91-96.
5. Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Metronidazole in Anaerobic Infections: A Review of its Activity, Pharmacokinetics and Therapeutic Use. *Drugs* 1978; 16: 386-417.
6. Cerat GA, Cerat LL, Mchenry MC, Wagner JG, Hall PM, Gavan TL. Metronidazole in Renal Failure. *Excerpta Medica, I.C.S. 1977; 438: Actes de la conférence internationale sur le métronidazole. Montréal, mai 1976. 404-414.*
7. Chow AW, Bednorz D, Guze LB. Susceptibility of Obligate Anaerobes to Metronidazole: An Extended Study of 1,054 Clinical Isolates. *Excerpta Medica, 1977 I.C.S. 438: Actes de la conférence internationale sur le métronidazole. Montréal, mai 1976. 286-292.*
8. Corey WA, Doebbeling BN, Dejong KJ, Britigan BE. Metronidazole-induced acute pancreatitis. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 1213-1215.
9. Cosar C, Ganter P, Julou L. Etude expérimentale du métronidazole (8823 R.P.). Activités trichomonacide et amoebicide. Toxicité et propriétés pharmacologiques générales. *Presse Méd* 1961; 69: 1069.
10. Darbon A, Portal A, Girier L, Pantin J, Leclaire C. Traitement de la giardiose (lambliaose) par le métronidazole - À propos de cent observations. *Presse Méd* 1962; 70: 15.
11. Davis JL, Schultz TA, Moseley CA. Metronidazole lowers serum lipids. *Am Int Med* 1983; 99: 43-44.
12. Durel P, Roiron V, Siboulet A, Borel LJ. Systemic treatment of trichomoniasis with nitroimidazole derivative, R.P. 8823. Presented at the Canadian Symposium on non-gonococcal urethritis, held in Montreal, September 1959.

13. Dykers Jr MD, John R. Single-Dose Metronidazole for Trichomonal Vaginitis. *New Eng J of Med* 1975; 293: 23.
14. Fagan TC, Johnson DG, Grosso DS. Metronidazole-induced gynecomastia. *JAMA* 1985; 254: 3217.
15. Feo LG, Fetter TR. Flagyl in treatment of male trichomoniasis. *J Urol (Baltimore)* 1961; 86: 154-156.
16. Fleury FJ, Van Bergen WS, Prentice RL, Russell JG, Singleton JA, Standard JV. Single Dose of two grams of metronidazole for trichomonas vaginalis infection. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128: 320-322.
17. Gabriel R, Page CM, Weller IVD, Collier J, Houghton CW, Templeton R, Thorne PS. The Pharmacokinetics of Metronidazole in Patients with Chronic Renal Failure. The Royal Society of Medicine. International Congress and Symposium. Series No. 18. Actes du 2^e symposium international sur les infections anaérobies tenu à Genève. Avril 1979. pp. 49-54.
18. Giamarellou H, Kanellakopoulou K, Pragastis D, Tagaris N, Daikos GK. Treatment with metronidazole of 48 patients with serious anaerobic infections. *J Antimicrobial Chemother* 1977; 3: 347-353.
19. Houghton GW, Thorne PS, Smith J, Templeton R, Collier J, Moesgaard F, Lukkegaard-Nielsen M. The Pharmacokinetics of Intravenous Metronidazole (single and multiple dosing). The Royal Society of Medicine. International Congress and Symposium. Series No. 18. Actes du 2^e symposium international sur les infections anaérobies tenu à Genève. Avril 1979. pp. 35-40.
20. Houghton GW, Thorne PS, Smith J, Templeton R, Collier J. Comparison of the Pharmacokinetics of Metronidazole in Healthy Female Volunteers Following either a Single Oral or Intravenous Dose. *Br J Clin Pharmacol* 1979; 8: 337-341.
21. Ingham HF, Selkon JB, Roxby CM. The bacteriology and chemotherapy of cerebral abscesses secondary to middle ear disease and dental sepsis. The Royal Society of Medicine. International Congress and Symposium. Series No. 18. Actes du 2^e symposium international sur les infections anaérobies tenu à Genève. Avril 1979. pp. 91-96.
22. Jennison RF, Stenton P, Eatt L. Laboratory studies with the systemic trichomonacide, metronidazole. *J Clin Path* 1961; 14: 431.
23. Jensen JC, Guglar R. Interaction between metronidazole and drugs eliminated by oxidative metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 37: 407-410.

24. McNaught W. Metronidazole in the treatment of intra-abdominal infections. Excerpta Medica, I.C.S. 438. Actes de la conférence internationale sur le métronidazole. Montréal, mai 1976. p. 347.
25. Miller MJ, Scott F, Foster EF. Community control of amebic disease by periodic mass treatment with metronidazole. Am J Tropical Med Hygiene 1972; 21: 400-403.
26. Muller M. Mode of action of metronidazole on anaerobic micro-organisms. The Royal Society of Medicine. International Congress and Symposium. Series No. 18. Actes du 2^e symposium international sur les infections anaérobies tenu à Genève. Avril 1979. p. 223.
27. Peterson WF, Stauch JE, Ryder CD. Metronidazole in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1966; 94: 243-249.
28. Ralph ED, Amatnieks YE. Relative susceptibilities of Gardnerella vaginalis (Haemophilus vaginalis), Neisseria gonorrhoeae and Bacteroides fragilis to Metronidazole and its two major metabolites. Sex Transm Dis 1980; 7: 157-160.
29. Richards GK, Dion YM, Wink I, Hinchey EJ. Effect of oral and parenteral metronidazole on the incidence of post-operative wound infection in elective colonic surgery. The Royal Society of Medicine. International Congress and Symposium. Series No. 18. Actes du 2^e symposium international sur les infections anaérobies tenu à Genève. Avril 1979. pp. 161-166.
30. Robinson SC, Mirchandani G. Trichomonas vaginalis. Am J Obstet Gynecol 1965; 93: 502-515.
31. Rubidge CJ, Scragg JN, Powell SJ. Treatment of children with acute amoebic dysentery. JAMA, 1970; 211: 118.
32. Schneider J. Traitement de la giardiase (lambliaose) par le métronidazole. Bull Soc Path Exot 1961; 54: 84.
33. Scott F, Miller MJ. Trials with metronidazole in amebic dysentery. JAMA 1970; 211: 118.
34. Squires S, McFadzean JA. Strain sensitivity of Trichomonas vaginalis to metronidazole. Brit J Vener Dis 1962; 38: 218.
35. Sutter VL, Finegold SM. In Vitro Studies with Metronidazole against anaerobic bacteria. Excerpta Medica, I.C.S. 438. Actes de la conférence internationale sur le métronidazole. Montréal, mai 1976. pp. 279-285.

36. Templeton, R. Metabolism and Pharmacokinetics of Metronidazole: A Review. *Excerpta Medica*, I.C.S. 438. Proceedings of the International Metronidazole Conference. Montreal, May 1976. pp. 28-49.
37. Teicher MH, Altesman RI, Cole JO, Schatzberg AF. Possible nephrotoxic interaction of lithium and metronidazole. *JAMA* 1987; 257: 3365-3366.