

JÜRGEN WALLNER¹
 MARCUS RIEDER^{1,2}
 MICHAEL SCHWAIGER¹
 MAURO PAU¹
 TOMISLAV ZRNC¹
 WOLFGANG ZEMANN¹
 PHILIPP METZLER³

¹ Département clinique de Chirurgie buccale et maxillo-faciale, Hôpital universitaire de Graz, Graz, Autriche

² Clinique universitaire de Médecine dentaire et de santé buccale, Hôpital universitaire de Graz, Graz, Autriche

³ Clinique de Chirurgie buccale et maxillo-faciale, Hôpital cantonal d'Aarau, Aarau, Suisse

CORRESPONDANCE

DDDr. Jürgen Wallner
 klin. Abt. f. Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
 Medizinische Universität Graz
 Auenbruggerplatz 5/1
 A-8036 Graz
 Tél. +43 316 385 30193
 E-mail:
 j.wallner@medunigraz.at

RÉDACTION

PD Dr. Dr. med. Heinz-Theo Lübbbers
 Praxis für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
 Archstrasse 12
 CH-8400 Winterthur
 Tél. +41 52 203 52 20
 E-mail: info@luebbbers.ch

Métronidazole – spectre d'action, utilisation et effets secondaires

Les infections bactériennes peuvent entraîner des atteintes pathologiques graves et d'évolution prolongée. Lorsqu'il est utilisé correctement, le métronidazole est une substance active efficace contre les anaérobies.

Spectre d'action

Le métronidazole (C₆H₉N₃O₃) se présente sous forme de poudre cristalline blanche à jaunâtre, sensible à la lumière et difficilement soluble dans l'eau. Ce principe actif peut être utilisé dans le traitement des infections provoquées par des bactéries anaérobies ou des protozoaires. Il a donc des propriétés antibactériennes et antiparasitaires (ROE 1997).

Le métronidazole provoque des ruptures de brins d'ADN par transfert d'électrons sur son groupe nitro. En milieu anaérobie, les agents infectieux transforment par réduction ce promédicament en produits intermédiaires très réactifs tels que l'acétamide et l'acide N-(2-hydroxyéthyl)-oxamique, qui endommagent l'ADN de l'agent pathogène en formant des complexes et en provoquant des ruptures de brins d'ADN. Dans les tissus bien irrigués, l'oxygène empêche cette réduction et réoxyde les dérivés nitrés qui se forment. Pour cette raison, l'effet du métrono-

midazole se limite exclusivement aux bactéries anaérobies et aux protozoaires, et il est donc pratiquement toujours utilisé dans le cadre de traitements combinés (LEITSCH 2017; DINGS DAG & HUNTER 2018).

Le métronidazole est presque entièrement résorbé par voie intestinale, puis dégradé par le foie et éliminé par les reins. La demi-vie plasmatique est d'environ 7 heures. Le spectre d'action s'étend au corps en cas d'utilisation systémique (ROE 1997; LEITSCH 2017).

Utilisation et indications

L'utilisation du métronidazole est recommandée en traitement combiné avec un autre antibiotique afin d'élargir le spectre d'action en cas de suspicion d'infections mixtes par des germes anaérobies et aérobie. Le métronidazole se présente sous forme de gel, de comprimés, de suppositoires ou de solution pour perfusion, et peut être utilisé locale-

Informations brèves

Information succincte: le métronidazole est recommandé pour élargir le spectre d'action de l'antibiothérapie lors de parodontite, d'halitose d'origine bactérienne, pour le traitement de la dermatite buccale ou péri-buccale ainsi que lors de formation d'abcès dentogènes ou non dentogènes enoraux et/ou exoraux avec un spectre de germes anaérobies. Chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans, il convient d'administrer 200 mg de métronidazole jusqu'à un maximum de 2000 mg de métronidazole par jour. Chez l'enfant jusqu'à 12 ans, la dose quotidienne recommandée pour le traitement antibiotique est de 20 à 30 mg de métronidazole par kilogramme de poids corporel.

ment ou par voie orale, rectale ou intraveineuse. L'utilisation de plus en plus répandue du métronidazole dans le monde entier – notamment dans le cadre du traitement d'éradication d'*Helicobacter pylori* – entraîne le développement de résistances croissantes au métronidazole. Les revues systématiques les plus récentes chiffrent le taux des résistances au métronidazole à 47,22% en moyenne (30,5%–75,02%) en prenant l'exemple d'*Helicobacter pylori* (GHOTASLOU ET COLL. 2015).

Le métronidazole est fréquemment utilisé en médecine dentaire en raison de la proportion physiologique de bactéries anaérobies dans la flore buccale. Le plus souvent, en fonction de l'âge et du poids corporel, les dosages standard de 250 mg, 400 mg ou 500 mg sont utilisés (tab. I). L'administration intraveineuse est indiquée seulement en cas d'infections graves ou de résorption incertaine. En pratique, la posologie effective exacte doit toujours être déterminée en tenant compte de la gravité de l'infection, des maladies concomitantes possibles ou de l'existence de fonctions organiques restreintes (LEITSCH 2017 ; FORTH ET COLL. 1992).

C'est surtout pour le traitement systémique de la parodontite que l'association amoxicilline plus métronidazole s'est établie

(SGOLASTRA ET COLL. 2012 ; FORTH ET COLL. 1992). En fonction de la sévérité et de la complexité de la parodontite, les patients bénéficient d'une antibiothérapie systémique et présentent ensuite des paramètres cliniques améliorés (SGOLASTRA ET COLL. 2012 ; HAFFAJEE ET COLL. 2003 ; GUERRERO ET COLL. 2005 ; MOMBELLI & WALTER 2019). Le métronidazole est également recommandé dans le traitement des dermatites orales ou péri-orales, ainsi que lors de la formation énorale et/ou exorale d'abcès bactériens dentogènes ou non dentogènes. En cas d'halitose d'origine bactérienne, le métronidazole (bains de bouche avec une solution antibiotique) est utilisé de manière extrêmement restrictive afin de minimiser le risque de développement d'une éventuelle résistance (ROE 1997 ; LEITSCH 2017 ; FORTH ET AL. 1992).

Le métronidazole est recommandé chez l'adulte et l'enfant à partir de douze ans à raison de 200 milligrammes à 2000 mg au maximum par jour, répartis en 2 ou 3 doses séparées. Chez l'enfant de 8 semaines à 12 ans, une posologie de 7,5 mg par kilogramme de poids corporel 3 fois par jour ou de 20 à 30 mg par kilogramme de poids corporel 1 fois par jour est recommandée (LEITSCH 2017 ; SGOLASTRA ET COLL. 2012 ; FORTH ET COLL. 1992). La forme posologique standard

Tab. I Posologies du métronidazole en l'absence de facteurs de modification du traitement

Métronidazole (per os)			
lors de/en tant que	Posologie chez l'adulte et l'adolescent	Posologie chez l'enfant de 8 semaines à 12 ans	Posologie chez l'enfant de moins de 8 semaines
Infection par des bactéries anaérobies	3 × 500 mg p.o.	3 × 7,5 mg/kg PC	2 × 7,5 mg/kg PC
	+ éventuellement dose initiale (15 mg/kg PC)	pendant 7 jours	
	max. 4 g/24 h	max. 40 mg/kg PC/24 h	
Traitement antibiotique systémique de la parodontite	3 × 250 mg + 375 mg d'amoxicilline pendant 7 jours		
Métronidazole (i.v.)			
lors de	Dosage plus faible	Dosage plus élevé	
Infection par des bactéries anaérobies	3 × 500 mg i.v.	3 × 750 mg i.v.	
	pendant 1 à 3 jours	pendant 1 à 3 jours	
	max. 4 g/24 h	max. 4 g/24 h	

la plus courante est la combinaison d'antibiotiques selon Winkelhoff, bien connue dans le traitement parodontal, avec 3 × 375 mg d'amoxicilline et 3 × 250 mg de métronidazole pendant 7 jours (WINKELHOFF ET COLL. 1989).

Les infections non compliquées seront traitées pendant 5 à 7 jours par une faible dose quotidienne de 400 mg de métronidazole, ou moins. La durée maximale d'administration ne devrait pas dépasser 10 jours (LEITSCH 2017). Lors d'infections graves et étendues comme les abcès du plancher buccal, des doses plus élevées (1000 à 2000 mg de métronidazole par jour) et une durée de traitement courte, de 1 à 3 jours, sont recommandées (FORTH 1992). La dose maximale est de 4000 mg en 24 heures chez l'adulte et l'adolescent (tab. I). Chez l'enfant de 8 semaines à 12 ans, la dose quotidienne de 40 mg par kilogramme de poids corporel ne doit pas être dépassée. Un ajustement de la dose de métronidazole est nécessaire chez les patients d'âge avancé et lors de dysfonctionnements d'organes. En raison de la nécessité de prendre le métronidazole plusieurs fois par jour et de la moins bonne adhésion au traite-

ment qui en résulte, le tinidazole constitue une bonne alternative thérapeutique (ROE 1997; LEITSCH 2017; FORTH ET COLL. 1992; MAN-SO ET COLL. 2008).

Effets secondaires et interactions

Une prolongation ou une répétition de la durée maximale du traitement n'est réalisable qu'en cas d'indication stricte et sous surveillance intensive, car un potentiel cancérigène a pu être démontré dans le modèle animal en cas d'administration prolongée (LEITSCH 2017). En cas de prolongation du traitement, il faut s'attendre à une péjoration du profil d'effets secondaires – y compris les effets secondaires sur le système nerveux central tels que les paresthésies, l'ataxie et les crises convulsives. En outre, le métronidazole renforce l'effet des anticoagulants oraux – en particulier de la warfarine – et il est considéré en cas de prise concomitante d'alcool comme un déclencheur potentiel d'un effet antabuse, bien que certaines études décrivent cette corrélation comme douteuse (ROE 1997; VISAPÄÄ 2002).

Bibliographie

- DINGS DAG S A, HUNTER N: Metronidazole: an update on metabolism, structure-cytotoxicity and resistance mechanisms. *J Antimicrob Chemother* 73 (2): 265–279 (2018)
- FORTH W, HENSCHLER D, RUMMEL W, STARKE K (ÉDS): *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 6. Aufl. BI-Wiss.-Verlag, Mannheim/Leipzig/Wien/Zürich (1992)
- GHOTASLOU R, LEYLABADLO H E, ASL Y M: Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: A recent literature review. *World J Methodol* 5 (3): 164–174 (2015)
- GUERRERO A, GRIFFITHS G S, NIBALI L, SUVAN J, MOLES D R, LAURELL L, TONETTI M S: Adjunctive benefits of systemic amoxicillin and metronidazole in non-surgical treatment of generalized aggressive periodontitis: a randomized placebo controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 32 (10): 1096–1107 (2005)
- HAFFAJEE A D, SOCRANSKY S S, GUNSOLLEY J C: Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. *Ann Periodontol* 8 (1): 115–181 (2003)
- LEITSCH D: A review on metronidazole: an old warhorse in antimicrobial chemotherapy. *Parasitology* 23: 1–12 (2017)
- MANSO F, GAMBOA M S, GIMÉNEZ M, BASCONES A, GÓMEZ-LUS M L, AGUILAR L: Why not revisiting tinidazole as potential treatment of odontogenic infections? *Rev. Esp. Quimioter* 21: 198–202 (2008)
- MOMBELLI A, WALTER C: Antibiotikarichtlinien Parodontologie. *Swiss Dent J* 129 (10): 835–838 (2019)
- ROE F J: Metronidazole: review of uses and toxicity. *J Antimicrob Chemother* 3 (3): 205–212 (1997)
- SGOLASTRA F, GATTO R, PETRUCCI A, MONACO A: Effectiveness of systemic amoxicillin/metronidazole as adjunctive therapy to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 83: 1257–1269 (2012)
- VISAPÄÄ J P, TILLONEN J S, KAIHOVAARA P S, SALASPURO M P: Lack of disulfiram-like reaction with metronidazole and ethanol. *Ann Pharmacother* 36 (6): 971–974 (2002)
- WINKELHOFF A J, RODENBURG J P, GOENE R J, ABBAS F, WINKEL E G, DE GRAAFF J: Metronidazole plus amoxicillin in the treatment of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* associated periodontitis. *J Clin Periodontol* 16: 128–131 (1989)