

Le métronidazole, l'alcool et l'effet antabuse.

Mots clés :

Métronidazole
Alcool
Interactions médicamenteuses
Disulfirame

Metronidazole, alcohol and antabuse effect.

Keywords :

Metronidazole
Alcohol
Drugs interactions
Disulfiram

DESCROIX Vianney* , FOREST Nadine**

* Docteur en Chirurgie dentaire, Docteur en Pharmacie - UFR d'Odontologie, Université Paris VII

** Professeur des Universités, Praticien Hospitalier - UFR d'Odontologie, Université Paris VII

r é s u m é Une des difficultés rencontrées lors de la prescription de médicament est de se prémunir d'interactions susceptibles de provoquer ou de majorer des effets indésirables ou d'entraîner une moindre efficacité du traitement. Ces interactions concernent le plus souvent l'association de deux substances actives, mais peuvent également s'observer lors d'association avec des aliments comme le jus de pampleousse, le lait ou encore l'alcool. Nous nous proposons, à travers une revue de la littérature, de faire le point des données pharmacologiques et cliniques d'une des principales interactions du métronidazole. Antibiotique couramment prescrit en Odontologie, le métronidazole entraîne lorsqu'il est associé à la prise d'alcool une réaction connue sous le nom d'effet antabuse. Après avoir défini l'origine biologique et la symptomatologie clinique de cette réaction, nous détaillerons les différents éléments en notre possession pour juger de la véracité et de l'importance de cette réaction avec l'association de métronidazole et d'alcool et cela en fonction des différentes voies d'administration.

abstract One of the difficulties encountered during drug prescription is to avoid interactions susceptible of provoking or inducing undesirable effects or leading to a reduced treatment efficacy. These interactions mostly concern the association of two active substances, but can also be observed in an association with food intake as grapefruit juice, milk or alcohol. We review through the literature pharmacological and clinical data on one of the principal interactions of metronidazole. An antibiotic, Metronidazole, usually prescribed in Dentistry, when is associated to alcohol consumption, can lead to a reaction known as antabuse effect. Having defined the biologic origin and clinical symptomatology of this reaction, we discuss in detailed the different elements of our knowledge to assess the fact and the significance of this reaction with the association of metronidazole and alcohol according to different administration modes.



L'alcool et les médicaments interagissent entre eux en modifiant leurs effets propres (interaction pharmacodynamique) et/ou leur devenir dans l'organisme (interaction pharmacocinétique). Un exemple d'interaction pharmacodynamique bien connu est la potentialisation par l'alcool des effets sédatifs de l'ensemble des médicaments dépresseurs du système nerveux central avec évidemment en premier lieu les substances psycholeptiques (benzodiazépines, antipsychotiques...). Cette interaction peut conduire à une altération importante de la vigilance. Les interactions pharmacocinétiques sont elles aussi très variées, altérant toutes les étapes du devenir des médicaments notamment leur métabolisme.

Nous nous proposons ici, à travers une revue de la littérature, d'étudier l'interaction existante entre l'alcool et le métronidazole, antibiotique couramment prescrit en Odontologie. En effet, lorsque celui-ci est associé à la prise de boisson alcoolisée il est susceptible d'entraîner une réaction particulièrement désagréable connue sous le terme d' " effet antabuse ". Avant d'envisager et d'évaluer le risque encouru lors de cette association, il nous semble intéressant de rappeler brièvement les caractéristiques pharmacologiques et cliniques de cet effet.

Effet antabuse et disulfiram

Définition

Le terme " antabuse " provient du nom commercial anglo-saxon d'un médicament (Antabuse®) contenant du disulfiram comme substance active (commercialisé en France sous le nom d'Espéral® et TTD B3 B4®). Cette molécule, synthétisée pour la première fois en 1881 comme antioxydant industriel, a été testée par des médecins danois en 1945 pour ses propriétés antiparasitaires (Fleming et coll., 2001). Ces derniers ont découvert à leurs dépens, au cours d'un dîner, les effets particulièrement désagréables que provoquait l'association entre les boissons alcoolisées et le disulfiram. A la suite de cette aventure malencontreuse, différentes études pharmacologiques et cliniques furent conduites permettant de conclure à l'intérêt de cette substance comme adjuvant dans le traitement de l'alcoolisme chronique (Owe-Larsson et Skog, 1951 ; Wallace 1952).

Alcohol and drug Interaction can modify proper effects of both substances (pharmacodynamic interaction) and/or their future metabolism in the body (pharmacokinetic interaction). A well-known example of pharmacodynamic interaction is alcohol potentialization of the sedative effects on the central nervous system of all depressive drugs containing, obviously, psycholeptic substances (benzodiazepines, antipsychotics, ...). This interaction can lead to a significant modification of attentiveness. The pharmacokinetic interactions are also very variable, altering all stages of drug pathway notably their metabolism.

Through a review of the literature, we examine existing interaction between alcohol and metronidazole, an antibiotic commonly prescribed in Dentistry. Indeed, when metronidazole is associated to alcohol drinking, this association susceptibly leads to a particularly unpleasant reaction known as " antabuse effect ". Before considering and evaluating the risk incurred during this association, a brief overview on pharmacological and clinical characteristics of this effect will be provided.

Antabuse effect and disulfiram

Definition

The term " antabuse " derives from the Anglo-saxon trademark of a drug (Antabuse®) containing disulfiram as an active substance (commercialized in France under the name of Espéral® and TTD B3 B4®). This molecule, synthesized for the first time in 1881 as industrial antioxidant, was tested by Danish doctors in 1945 for its antiparasitic properties (Fleming et al., 2001). These doctors discovered on their own experience, during a dinner, particularly unpleasant effects provoked by alcoholic drinks and disulfiram association. Following this unfortunate accidental experience, various pharmacological and clinical studies have been undertaken allowing a conclusion of the significance of this substance as adjuvant treatment of chronic alcoholism (Owe-Larsson and Skog, 1951; Wallace 1952).



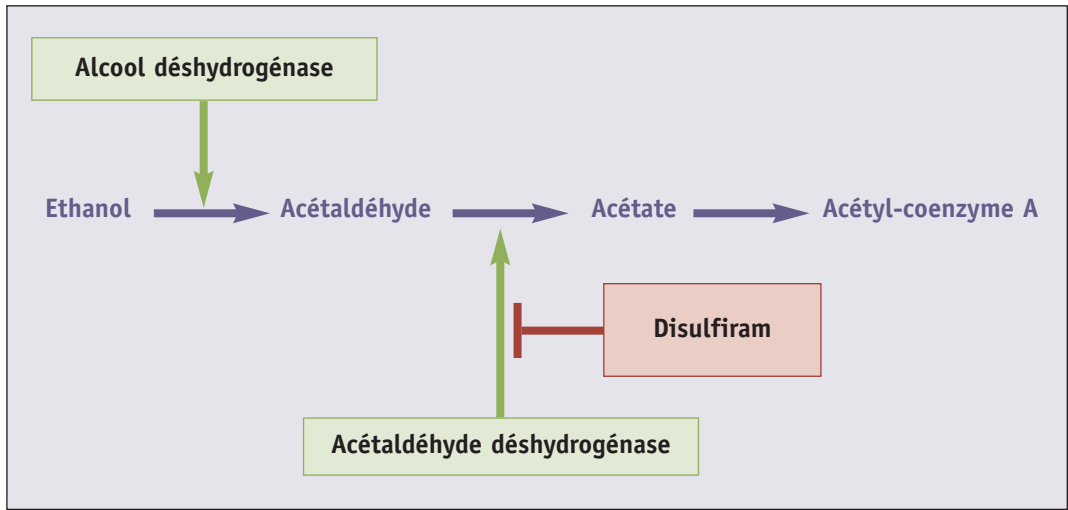


Schéma 1 : Schéma simplifié du métabolisme de l'éthanol.
Simplified diagram of ethanol metabolism.

Métabolisme de l'éthanol et mécanisme d'action du disulfiram

Le disulfiram seul est une substance peu toxique en elle-même. Par contre, elle modifie de manière significative le métabolisme de l'alcool (interaction pharmacocinétique), lorsqu'elle lui est associée (Garbutt et coll., 1999 ; Kranzler 2000).

Physiologiquement, l'éthanol une fois ingéré est métabolisé au niveau du foie, où il subit une première oxydation (Schéma 1) en acétaldéhyde par l'action d'une enzyme : l'alcool déshydrogénase (ADH). L'acétaldéhyde est à son tour oxydé en acétate grâce à l'acétaldéhyde déshydrogénase. L'acétate sera à son tour transformé dans les hépatocytes en acétyl-coenzyme A qui est alors incorporé au sein du cycle de Krebs. Par cette voie métabolique, l'organisme se désintoxique de l'éthanol et surtout de l'acétaldéhyde, composé plus réactif et plus toxique.

Le disulfiram et plus certainement ses métabolites (Johansson 1992) ont la capacité d'inhiber de nombreuses enzymes dont notamment l'acétaldéhyde déshydrogénase. Ainsi, associée avec de l'éthanol ou toute autre forme d'alcool, cette inhibition entraîne une élévation importante de la concentration sanguine d'acétaldéhyde qui ne peut plus être dégradée (en moyenne multipliée par 5 à 10) (Petersen 1992). Cette accumu-

Ethanol metabolism and disulfiram's mechanism of action

Disulfiram alone by itself is an inconsiderable toxic substance. On the other hand, when associated to alcohol, it significantly modifies alcohol metabolism (pharmacokinetic interaction) (Garbutt et al., 1999 ; Kranzler 2000).

Physiologically, once ingested, ethanol is metabolized in the liver where it undergoes the first oxidation (Scheme 1) into acetaldehyde by the action of an enzyme, alcohol dehydrogenase (ADH). In turn, acetaldehyde is oxidized into acetate by acetaldehyde dehydrogenase. Acetate will be transformed later in hepatocytes into acetyl-coenzyme A which is then incorporated within the Krebs cycle. Via this metabolic pathway, the body can eliminate ethanol and especially acetaldehyde which is more reactive and more toxic compound.

Disulfiram and more certainly its metabolites (Johansson 1992) have a capacity to inhibit numerous enzymes among which notably acetaldehyde dehydrogenase. When disulfiram is associated to ethanol or other forms of alcohol, its inhibition effect leads to an increased elevation of acetaldehyde in blood concentration which cannot be any more degraded (on average multiplied by 5-10) (Petersen 1992). This abnormal accumu-



Tableau 1 - Principaux signes cliniques d'une intoxication à l'acétaldéhyde

Table 1 - Principal clinical signs of acetaldehyde intoxication

Signes cliniques d'une réaction antabuse / Clinical signs of an antabuse reaction :

- Bouffées congestives du visage (" flush ") / *Facial congestive " flush "*
- Vasodilatation périphérique (tachycardie, hypotension) / *Peripheral vasodilation (tachycardie, hypotension)*
- Nausées / *Nausea*
- Vomissements / *Vomits*
- Sensation de malaise / *Sensation of malaise*
- Collapsus cardiovasculaire / *Cardiovascular collapse*
- Troubles du rythme cardiaque / *Cardiac rhythm disorder*
- Accident neurologique / *Neurological accident*

lacion anormale rend compte de différents symptômes (**Tableau 1**) : bouffées vasomotrices du visage, nausées, sensation de vertige, tachypnée, tachycardie, vomissements, hypotension orthostatique. L'ensemble de ces symptômes est regroupé sous le terme d' " effet antabuse. "

Par extrapolation, tout médicament qui, lorsqu'il est associé à l'ingestion d'alcool, entraîne une symptomatologie similaire (dit disulfiram " like ") est classé parmi les médicaments responsables d'effet antabuse (**Tableau 2**). La prise de ces médicaments avec d'autres médicaments contenant de l'alcool et administrés par voie systémique ou avec des boissons alcoolisées est une association déconseillée. C'est-à-dire qu' " elle doit être le plus souvent évitée, sauf après examen approfondi du rapport bénéfice/risque, et impose une surveillance étroite du patient " (Afssaps 2005).

L'intérêt thérapeutique du disulfiram comme traitement à visée dissuasive de l'alcoolodépendance est aujourd'hui remise en cause par manque de preuve significative de sa véritable efficacité (les patients étant peu observants...) (ANAES 2001).

Métronidazole et effet antabuse

Les effets similaires à ceux du disulfiram lors de l'association métronidazole / alcool sont connus depuis longtemps. Le métronidazole a d'ailleurs été proposé comme traitement adjuvant de l'alcoolisme dans les années 1960-1970 (Taylor 1964). Son efficacité dans cette indication était assez discutée selon les différentes études, cependant un consensus s'est établi quant à ses propriétés voisines du disulfiram lorsqu'il était asso-

lacion generates various symptoms (**Table 1**) : facial vasomotor flush, nausea, dizziness, tachypnea, tachycardia, vomits, orthostatic hypotension. All these symptoms are described under the term of " antabuse effect. "

By extrapolation, any drug when associated to alcohol intake resulting in a similar symptomatology (called disulfiram-" like ") is classified into a group of drugs responsible for antabuse effect (**Table 2**). Consumption of these drugs with other drugs containing alcohol by systemic administration or with alcoholic drinks is not recommended. That means this association " must be mostly avoided, except after detailed evaluation of the benefit / risk relationship, and imposes a close patient surveillance " (Afssaps 2005).

The therapeutic interest of disulfiram as an alcohol-dependence treatment is presently questioned due to lack of significant proof of its real efficacy (insufficient number of observed patients...) (ANAES 2001).

Metronidazole and antabuse effect

Similar effects of metronidazole/ alcohol association compared to those of disulfiram are recognized for a long time. Moreover metronidazole was proposed as adjuvant to the treatment of alcoholism during the years 1960-1970 (Taylor 1964). Its efficacy for this indication has been widely discussed in different studies. However a consensus became established as for its similar properties to disulfiram when it was associated with



Tableau 2 - Substances actives responsables d'effet antabuse (Thériaque 2006)

Table 2 - Active substances responsible for antabuse effect (Thériaque 2006)

Antibactérien / Antibacterial	
• Céfamandole	• Chloramphénicol
Antidiabétiques / Antidiabetics	
Sulfamides hypoglycémiants / Hypoglycemic sulfamides	
• Chlorpropamide	• Glipizide
• Glibenclamide	• Tolbutamide
Antifongiques / Antifungal	
• Griséofulvine	• Kétoconazole
Antiparasitaires / Antiparasitic	
• Métronidazole	• Ténonitroazole
• Ornidazole	• Tinidazole
• Secnidazole	
Cytostatique / Cytostatic	
• Procarbazine	
Alcoolisme chronique / Chronic alcoholism	
• Disulfiram	

cié avec la consommation d'alcool et cela chez environ 10 % des patients traités (Alexander 1985). Faute d'être devenu un effet désiré dans une indication psychiatrique, l'effet antabuse du métronidazole est devenu un effet indésirable dans une indication anti-infectieuse.

Analyse des données de la littérature

Une recherche systématique dans la base de données PubMed® nous a permis de recenser un certain nombre de cas rapportant des effets dits " antabuse " lors de l'association entre alcool et métronidazole. Nous étudierons ici les plus significatifs pour revue (Williams et Woodcock, 2000).

Tunguy-Desmarais (1983) rapporte le cas d'un enfant de deux ans traité par paracétamol et amoxicilline pour une pharyngite. Après un épisode fébrile, une gingivo-stomatite ulcéreuse est diagnostiquée, l'enfant est alors mis sous métronidazole associé à un sirop de phénobarbital-vitamine B6. Le soir même l'enfant présente un " flush " non fébrile. Le sirop comme l'antalgique contenant de l'alcool, cette réaction a été imputée à l'association avec le métronidazole.

the alcohol consumption in approximately 10 % of the treated patients (Alexander 1985). Not being a desirable effect in a psychiatric indication, the antabuse effect of metronidazole has become an unwanted effect for an anti-infectious indication.

Data analysis from the literature

A systematic search in the PubMed® data base allowed us to list a certain number of cases concerning the effects called " antabuse " during alcohol/metronidazole association. The most significant effects will be examined here (for review see William and Woodcock, 2000).

Tunguy-Desmarais (1983) reported one case of a two-year-old child treated by paracetamol and amoxicillin for a pharyngitis. After a feverish episode, an ulcerative gingivo-stomatitis is diagnosed, the child is then prescribed for metronidazole associated to phenobarbital-vitamin B6 syrup. In the same evening, the child presents a non- feverish " flush ". This reaction was ascribed to the association of metronidazole to the syrup used as analgesic containing some alcohol.



Alexander (1985) décrit trois cas. Une patiente de 62 ans, traitée par métronidazole en suppositoire 1 gramme toutes les 12 heures avant une hystérectomie puis par voie orale, présente 36 et 60 heures après l'intervention, nausée, pâleur et dyspnée. Les examens cliniques et biochimiques (sans précision) se révèlent être normaux. Cette patiente alcool-dépendante avait consommé une quantité importante de whisky (sans précision) avant chacun des troubles rapportés. Le second cas concerne une jeune femme de 18 ans mise sous amoxicilline 250 mg et métronidazole 400 mg pour une maladie inflammatoire pelvienne. Après sept jours de traitement la patiente s'est plainte d'avoir souffert au cours des soirées de nausées, bouffées vasomotrices du visage et maux de tête. L'anamnèse a pu mettre en évidence une consommation d'alcool avant chacun des épisodes symptomatiques. Le dernier cas est celui d'un couple traité par métronidazole 1 gramme au cours des repas, pour une infection à *Trichomonas vaginalis*. Le mari est devenu sévèrement malade à la seconde prise avec notamment des maux de tête violents.

Une autre réaction sérieuse (Harries et coll., 1990) est rapportée chez un homme de 44 ans hospitalisé après avoir été poignardé. Il reçoit par voie intraveineuse 2 grammes de cefotaxime, 10 mg de papaveretum et, bien qu'en état d'ébriété avéré, 500 mg de métronidazole. Quatre heures après l'administration de ces médicaments, il présente des difficultés respiratoires, des nausées, des vomissements et des maux de tête. Son état de conscience est inchangé, il est tachycarde, présente une forte hypotension associée à une acidose. Là encore, les auteurs associent ces perturbations biologiques et cliniques à l'effet du métronidazole chez un patient en état d'ivresse alcoolique.

La lecture et l'analyse de ces différents rapports cliniques montrent que les effets de type disulfiram apparaissent dans tous les cas lors d'une consommation concomitante d'alcool (sous forme de médicament par voie systémique ou de boisson alcoolisée) et de métronidazole. Cependant cette revue de littérature n'a pu mettre en évidence aucune publication rapportant des effets de type disulfiram entraînés par l'association de métronidazole et de médicaments à usage topique contenant de l'alcool (antiseptiques cutanés, bains de bouche...). De part sa physiopathologie cette réaction ne peut avoir lieu sans passage systémique d'alcool et de métronidazole. L'effet inhibiteur du métronidazole sur le métabolisme de l'alcool ne s'exerce qu'au niveau des hépatocytes et qu'en présence d'alcool donc d'acétaldéhyde en quantité suffisante. En tout état de cause il est nécessaire que l'alcool soit ingéré, sa seule présence sur le site d'application (peau ou muqueuse) n'est pas suffisante.

Alexander (1985) described three cases. A 62-year-old patient, treated with metronidazole in suppository form, 1 gram every 12 hours before a hysterectomy then by oral administration, present 36 and 60 hours after the intervention, signs of sickness, paleness and dyspnoea. Clinical and biochemical examinations (without precision) were shown to be normal. This alcohol-dependent patient had consumed whiskey in an important quantity (without precision) before each of the reported disturbances. The second case concerned a 18-year-old young lady treated with amoxicillin 250 mg and metronidazole 400 mg for a pelvic inflammatory disease. After seven days of treatment the patient complained of having suffered in the evenings from nausea, facial vasomotor flush and headache. The anamnesis revealed that the patient had alcohol consumption before each symptomatic episode. The last case concerned a couple treated by metronidazole 1 gram during the meals, for a *Trichomonas vaginalis* infection. The husband became severely sick at the second drug intake notably with violent headache.

Another severe reaction (Harries et al., 1990) was reported in a 44-year-old man hospitalized after having been stabbed. He received an intravenous administration of 2 grams of cefotaxime, 10 mg of papaveretum and, although under a demonstrated drunken status, 500 mg of metronidazole. Four hours following administration of these drugs, he presented respiratory difficulties, nausea, vomits and headaches. His status of consciousness remained unchanged although he had tachycardia and a strong hypotension associated to an acidosis. Again, the authors associated these biologic and clinical disturbances to the effect of metronidazole in a patient under influence of alcoholic intoxication.

Reading and analyzing these various clinical reports show that the disulfiram-type effects present in all cases during a concomitant consumption of alcohol (in the form of drug by systemic intake or of alcoholic drink) and metronidazole. However this review of literature was not able to demonstrate any publication reporting disulfiram-type effects produced by the association of metronidazole and drugs for topical usage containing some alcohol (cutaneous antiseptics, mouthwashes...). From its physiopathology, this reaction cannot take place without systemic passage of alcohol and metronidazole. The inhibitive effect of metronidazole on alcohol metabolism exerts only in hepatocytes and only in the presence of alcohol thus acetaldehyde in a sufficient quantity. In any case it is necessary that alcohol is ingested, its only presence on the application site (skin or mucosa) is not sufficient.



Par ailleurs, il n'apparaît pas possible sur la base des données bibliographiques ou des publications de cas isolés, de définir une dose seuil d'alcool à partir de laquelle des interactions cliniquement significatives peuvent se produire ; de plus ce seuil est extrêmement variable selon l'âge ou la sensibilité individuelle du patient (Thériaque 2005). La quantité minimale d'alcool retenue par l'Afssaps et par l'Agence Européenne d'Évaluation des Médicaments (EMA), pour laquelle les interactions médicamenteuses sont mentionnées dans les Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP) et retenues par le Groupe de Travail des Interactions Médicamenteuses (GTIAM) de l'Afssaps, est de 50 mg par jour. A titre d'exemple, cette quantité d'alcool pourrait être obtenue après avoir effectué 75 bains de bouche (15 mL) successifs en estimant qu'en dehors de mésusage 10 % d'un bain de bouche est avalé.

Certains auteurs (Williams et Woodcock, 2000) remettent en question la force et la véracité de cette interaction. Ils font remarquer à juste titre, que dans tous les rapports cliniques, l'effet de l'interaction métronidazole-éthanol est admise a priori comme un fait pharmacologique établi, sans jamais la confirmer par un diagnostic toxicologique et biologique et ne cherchent pas d'autres étiologies possibles (état de santé général, alcoolisme chronique, intervention chirurgicale, polymédication...) aux symptomatologies observées.

Par ailleurs, une étude randomisée en double aveugle versus placebo (Visapaa et coll., 2002) conduite chez des volontaires sains (donc sans l'intention de traiter), a comparé deux groupes (chacun de 6 hommes). Le groupe test reçu du métronidazole (200mg trois fois par jour) et de l'éthanol (0,4 g/kg) le groupe témoin un placebo et la même dose d'alcool. Les résultats de cette étude, de faible niveau de preuve, montrent des concentrations d'éthanol identiques dans les deux groupes, aucune élévation des concentrations sanguines d'acétaldéhyde dans le groupe test et enfin aucun signe physique (rythme cardiaque, pression artérielle, température cutanée faciale) pouvant laisser suspecter un quelconque effet antabuse n'a été retrouvé quel que soit le groupe considéré.

Enfin, il est à signaler que l'on trouve dans la pharmacopée française, un sirop de métronidazole (Flagyl 4 %®) qui contient comme excipient de l'alcool éthylique à une concentration de 40 ml par cuillère mesure. A priori, l'utilisation d'un tel médicament devrait potentialiser de manière importante l'apparition d'effet antabuse. Cependant, il n'y a pas, à notre connaissance, de déclarations de pharmacovigilance laissant supposer un risque quant à l'utilisation de ce produit.

Besides, it does not seem possible from bibliographical data or publications of isolated cases to define a threshold dose of alcohol rendering clinically significant interactions. Moreover this threshold is extremely variable according to the patient's age or individual sensibility (Thériaque 2005). The minimal quantity of alcohol held by Afssaps and by the European Medicines Evaluation Agency (EMA), for which the drug interactions are mentioned in the Summaries of the Characteristics of Products (RCP, Résumés des Caractéristiques des Produits), and held by the Drug Interactions Workgroup (GTIAM, Groupe de Travail des Interactions Médicamenteuses) of Afssaps, is 50 mg per day. As example, this quantity of alcohol could be obtained after having rinsed 75 successive mouthwashes (15 mL) by considering that, except misuse, 10 % of a mouthwash is swallowed.

Certain authors (William and Woodcock, 2000) question the influence and the actuality of this interaction. They simply point out that, in all clinical reports, the effect of metronidazole-ethanol interaction is a priori supposed as an established pharmacological fact, without having been confirmed by a toxicological and biologic diagnosis and do not look for other possible etiologies (general health status, chronic alcoholism, surgical intervention, polymedication...) for the observed symptomatologies.

Moreover, one randomized double blind study versus placebo (Visapaa et al., 2002) conducted in healthy volunteers (thus without intention to treat), compared two groups (6 subjects in each group). The tested group received metronidazole (200mg, three times a day) and ethanol (0.4 g/kg), while the control group received a placebo and the same dose of alcohol. The results of this study, with weak level of proof, showed identical concentrations of ethanol in both groups, no rise of acetaldehyde in blood concentrations in the tested group and finally no physical signs (cardiac rhythm, blood pressure, facial cutaneous temperature) suspecting an antabuse effect whichever the evaluated group.

Finally, it is found in the French pharmacopoeia, a syrup of metronidazole (Flagyl 4 %®) which contains ethylic alcohol as excipient in a concentration of 40 ml per spoon measure. A priori, the use of such drug should potentialize significantly an appearance of antabuse effect. To our knowledge, however, there are no declarations of pharmacovigilance on a risk as for the use of this product.



Conclusion

Bien que les éléments issus de la littérature soient à la fois peu nombreux, parfois contradictoires et souvent d'un niveau de preuve assez faible, il n'est pas ici question de remettre en doute les possibles effets parfois graves de l'association entre alcool et métronidazole. Tout au plus pouvons-nous nous interroger sur l'origine des troubles observés. S'agit-il d'un véritable effet type disulfiram ou bien d'une interaction au mécanisme non encore élucidé ? Dans l'attente de nouvelles données cliniques et/ou d'une réévaluation de cette interaction par les agences sanitaires, l'association métronidazole-alcool est au niveau de contrainte " association déconseillée " qui correspond à une contre-indication relative. Il convient donc de prohiber toute prise d'alcool par voie systémique (alimentaire essentiellement) lors d'un traitement par métronidazole. L'utilisation quant à elle de produit topique contenant de l'alcool est totalement dénuée de risque (en absence bien évidemment de mésusage). En effet, le passage systémique d'alcool dans ces cas là est bien trop faible pour entraîner une accumulation d'acétaldéhyde suffisante à déclencher une réaction de type " antabuse ".

Although the elements stemming from the literature are less numerous, sometimes contradictory and often of a level of rather weak proof, it is not our intention to question the possibility of sometimes serious effects of the association between alcohol and metronidazole. At best, we can wonder about the origin of the observed disturbances whether it is a real typical disulfiram effect or an interaction of a not yet clarified mechanism. While new clinical data and/or a reevaluation of this interaction by the sanitary agencies essentially to be released, the metronidazole-alcohol association is at the constraint level of " non-advised association " corresponding to a relative contraindication. It is thus advisable to prohibit any systemic alcohol intake (essentially dietary alcohol) during a treatment with metronidazole. The use of topical product containing some alcohol is totally risk-free (in absence of misuse). Indeed, systemic passage of alcohol in these cases is too weak to result in an accumulation of acetaldehyde at a sufficient level to activate an " antabuse " reaction.

Traduction : Ngampis SIX

Demande de tirés-à-part :

Dr Vianney DESCROIX - Laboratoire Biologie Orofaciale et Pathologie - INSERM U714 - Centre de recherches biomédicales des Cordeliers - Escalier E - 15-21 rue de l'École de Médecine - 75270 Paris Cedex 06 - FRANCE.



AFSSAPS. <http://agmed.sante.gouv.fr/> . 20-5-2005.

ALEXANDER I.

« Alcohol-antabuse » syndrome in patients receiving metronidazole during gynaecological treatment. *Br J Clin Pract* 1985;**39**:292-293.

BANQUE DE DONNÉES SUR LE MÉDICAMENT THÉRIAQUE. <http://www.theriaque.org>

ANAES

Modalités de l'accompagnement du sujet alcoolodépendant après un sevrage (Conférence de consensus). 7-mars-2001.

FLEMING M., MIHIC S.J., HARRIS R.A.

Ethanol in Hardman JG. et Limbird. - Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. Ed: McGraw-Hill companies NY 2001.

GARBUTT J.C., WEST S.L., CAREY T.S., LOHR K.N., CREWS F.T.

Pharmacological treatment of alcohol dependence: a review of the evidence. *J Amer Med Ass* 1999;**281**:1318-1325.

HARRIES D.P., TEALE K.F., SUNDERLAND G.

Metronidazole and alcohol: potential problems. *Scott Med J* 1990;**35**:179-180.

JOHANSSON B.

A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of disulfiram and its metabolites. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1992;**369**:15-26.

KRANZLER H.R.

Pharmacotherapy of alcoholism: gaps in knowledge and opportunities for research. *Alcohol Alcohol* 2000;**35**:537-547.

OWE-LARSSON A., SKOG E.

The effect of tetraethylthiuramdisulphide (disulfiram) upon the toxicity of lower aliphatic aldehydes (formaldehyde, acetaldehyde, propionaldehyde, butyraldehyde, acrolein and crotonaldehyde). *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1951;**7**:220-226.

PETERSEN E.N.

The pharmacology and toxicology of disulfiram and its metabolites. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1992;**369**:7-13.

TAYLOR J.A.

Metronidazole- A new agent for combined somatic and psychic therapy of alcoholism. A case study and preliminary report. *Bull Los Angel Neuro Soc* 1964;**29**:158-162.

TUNGUY-DESMARIS G.P.

Interaction between alcohol and metronidazole. *S Afr Med J* 1983;**63**:836.

VISAPAA J.P., TILLONEN J.S., KAIHOVAARA P.S., SALASPURO M.P.

Lack of disulfiram-like reaction with metronidazole and ethanol. *Ann Pharmacother* 2002;**36**:971-974.

WALLACE J.A.

A comparison of disulfiram therapy and routine therapy in alcoholism. *Q J Stud Alcohol* 1952;**13**:397-400.

WILLIAMS C.S., WOODCOCK K.R.

Do ethanol and metronidazole interact to produce a disulfiram-like reaction? *Ann Pharmacother* 2000;**34**:255-257.