

# Neuro-toxicité induite par le métronidazole chez le chien

**Auteurs : J. Bietrix\*, M.A. Moriceau\*\*, S. Laurentie\*\***

\* Membre du Comité de Suivi du Médicament Vétérinaire, Clinique vétérinaire de l'Arche, 26000 Valence

\*\*Département pharmacovigilance, Anses-ANMV, 35300 Fougères

Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt à déclarer.

## Résumé

La neuro-toxicité du métronidazole est rapportée chez l'humain et l'animal depuis les années 80. Chez le chien, des atteintes cérébelleuses ou vestibulaires centrales sont généralement rapportées. Alors que jusqu'à présent des doses de métronidazole élevées étaient généralement incriminées, une étude récente fait état d'effets indésirables nerveux dès 26mg/kg/jour. L'analyse des données de la pharmacovigilance corrobore les résultats de cette étude, en évoquant un risque lié à une utilisation prolongée du médicament, même à dose réduite. Des précautions particulières d'emploi sont donc nécessaires pour limiter le risque d'apparition de ces effets indésirables.

## Points forts :

- La neuro-toxicité du métronidazole est susceptible d'apparaître quelles que soient la race, l'âge ou le sexe de l'animal.
- Une utilisation prolongée du médicament augmente le risque d'effet indésirable nerveux avec des symptômes pouvant apparaître plusieurs mois après le début du traitement.
- Les symptômes neurologiques sont dominés par de l'ataxie et des tremblements.
- Les symptômes sont généralement réversibles mais le temps de récupération est variable. Un traitement à base de diazépam peut être mis en place pour accélérer la guérison de l'animal.
- L'utilisation d'une présentation adaptée au gabarit de l'animal et l'élaboration d'un schéma thérapeutique raisonné sont nécessaires pour réduire le risque d'effet indésirable.

## Introduction

La surveillance des médicaments vétérinaires repose principalement sur la pharmacovigilance, via les déclarations spontanées d'effets indésirables par les acteurs du terrain. Toutefois, il existe d'autres sources d'informations intéressantes, notamment les publications scientifiques qui font régulièrement état de nouvelles connaissances en termes d'efficacité, de mécanisme d'action, d'effets indésirables ou toxiques des médicaments vétérinaires (ou des substances actives qu'ils contiennent). Ces données sont souvent complémentaires de celles qui remontent du circuit de déclaration des effets indésirables, et elles peuvent permettre de mieux comprendre certains événements rapportés.

Une publication sur la neuro-toxicité du métronidazole chez le chien, parue en 2018 dans *l'Australian Veterinary Journal* [17] a ainsi été analysée dans le cadre de la veille bibliographique réalisée par le Comité de Suivi du Médicament Vétérinaire de l'ANMV (Agence Nationale des Médicaments Vétérinaires), ce qui a permis d'initier un travail de bilan sur l'utilisation de cette molécule et sur ses effets indésirables déclarés en France.

## Utilisation et disponibilité actuelle du métronidazole chez le chien

Le métronidazole est un antibactérien de la famille des nitro-imidazolés utilisé chez l'Homme depuis les années 60 pour le traitement des infections à germes anaérobies et de certaines protozooses. Son action antibactérienne implique une réduction du groupe nitro de la molécule par des enzymes de type ferredoxine ou flavodoxine présentes chez les organismes anaérobies, aboutissant à la formation de métabolites cytotoxiques, qui agissent notamment sur l'ADN de la cellule, inhibant ainsi la synthèse des acides nucléiques et des protéines [8].

En médecine vétérinaire le métronidazole est classiquement utilisé chez les animaux de compagnie dans le traitement des infections buccodentaires en association avec la spiramycine [2]. Il est également utilisé dans le traitement des infections à germes anaérobies et de certaines protozooses comme la giardiose à *Giardia duodenalis*. L'usage du métronidazole est également rapporté dans la gestion des entéropathies chroniques, seul ou en association avec des immunomodulateurs [6, 9, 12], ainsi que dans le cadre du traitement des gastrites à *Helicobacter* spp [10].

Plusieurs spécialités avec AMM vétérinaire contenant du métronidazole en association avec de la spiramycine sont commercialisées depuis les années 1990 (STOMORGYL®, BUCCOVAL®, SPIZOBACTIN®) avec des indications en lien avec la gestion des infections buccodentaires et avec des doses recommandées en métronidazole allant de 12.5 à 16.7mg/kg/j pendant 6 à 10 jours. En l'absence de médicament vétérinaire contenant exclusivement du métronidazole, l'utilisation de spécialités humaines à base de métronidazole comme le FLAGYL® était également largement répandue en médecine vétérinaire avec des doses recommandées allant de 20 à 50mg/kg/j selon l'indication thérapeutique [13].

L'arrivée, depuis 2015, sur le marché vétérinaire de plusieurs spécialités pour animaux de compagnie contenant exclusivement du métronidazole (METROBACTIN®, ERADIA®, METROCARE®, METROVIS®) a permis de faciliter la prescription de cette molécule chez le chien, avec une certaine sécurité d'utilisation apportée par l'AMM. Il faut cependant noter que les indications mentionnées pour ces AMM ne concernent que le traitement de la giardiose et des infections anaérobies, avec des posologies et un schéma thérapeutique adaptés à ces affections: 50mg/kg/j en 1 à 2 prises par jour pendant 5 à 7 jours.

### **Neuro-toxicité induite par le métronidazole : données bibliographiques**

La neuro-toxicité du métronidazole est rapportée chez l'humain et l'animal depuis les années 80 [3, 4]. Chez l'Homme, des neuropathies périphériques, optiques, des encéphalopathies, des atteintes cérébelleuses ou vestibulo-cochléaires sont décrites. Le mécanisme de cette neuro-toxicité reste incomplètement élucidé mais pourrait impliquer la formation de radicaux libres, d'analogues de thiamine, ou être lié à une action du métronidazole et de ses métabolites sur l'ARN cellulaire des neurones, altérant la synthèse protéique et provoquant une dégénérescence axonale [8]. L'utilisation de doses supérieures à 42g par jour pour un adulte est considérée comme à risque, mais des études récentes indiquent que cette neuro-toxicité, même si elle reste rare, peut apparaître sans lien avec la dose ou la durée de traitement [11]. Chez le chien, des atteintes cérébelleuses ou vestibulaires centrales sont généralement rapportées, en lien avec l'utilisation de doses de métronidazole dépassant 60mg/kg/jour [5, 13].

Une étude rétrospective de 2018 décrit une série de 26 chiens ayant présenté des troubles nerveux imputés à un traitement au métronidazole dans plusieurs hôpitaux vétérinaires spécialisés du Royaume-Uni entre 2004 et 2017 [17]. Les animaux inclus présentaient un âge moyen de 7,2 ans avec un intervalle d'âge allant de 1,5 mois à 12 ans. Une douzaine de races sont mentionnées, avec une prépondérance de bergers allemands et de labradors. Les indications en lien avec l'utilisation du métronidazole étaient des diarrhées pour 54% des cas, et des infections à bactéries anaérobies (arthrite, endocardite, abcès...). Les doses de métronidazole utilisées allaient de 26 à 112 mg/kg/jour administrés en 2 prises, pour un dosage moyen de 42mg/kg/jour. Le temps de traitement moyen était de 35 jours avec un intervalle allant de 5 à 180 jours. Les symptômes sont apparus après 10 jours de traitement dans 92% des cas. Pour deux cas, les symptômes sont apparus à 5 et 7 jours de traitement à des doses respectives de 40 et 44mg/kg/jour. Dans les deux cas, il s'agissait de très jeunes animaux âgés de 1,5 et 3,5 mois pour des poids de 2,5 et 4,5kg. Les symptômes rencontrés étaient majoritairement une ataxie, un nystagmus, une parésie et une hypermétrie. Les symptômes ont généralement rétrocedé dans les 3 jours suivant l'arrêt du métronidazole. Dans la majorité des cas, un traitement à base de diazépam a été mis en place pour accélérer la récupération. Pour deux cas (dont un non-traité au diazépam), la rémission a pris respectivement 12 et 26 jours. Cette étude rapporte pour la première fois une neuro-toxicité du métronidazole à des doses inférieures aux intoxications précédemment décrites, à partir de 26mg/kg/jour.

### **Neuro-toxicité du métronidazole chez le chien : apport de la pharmacovigilance**

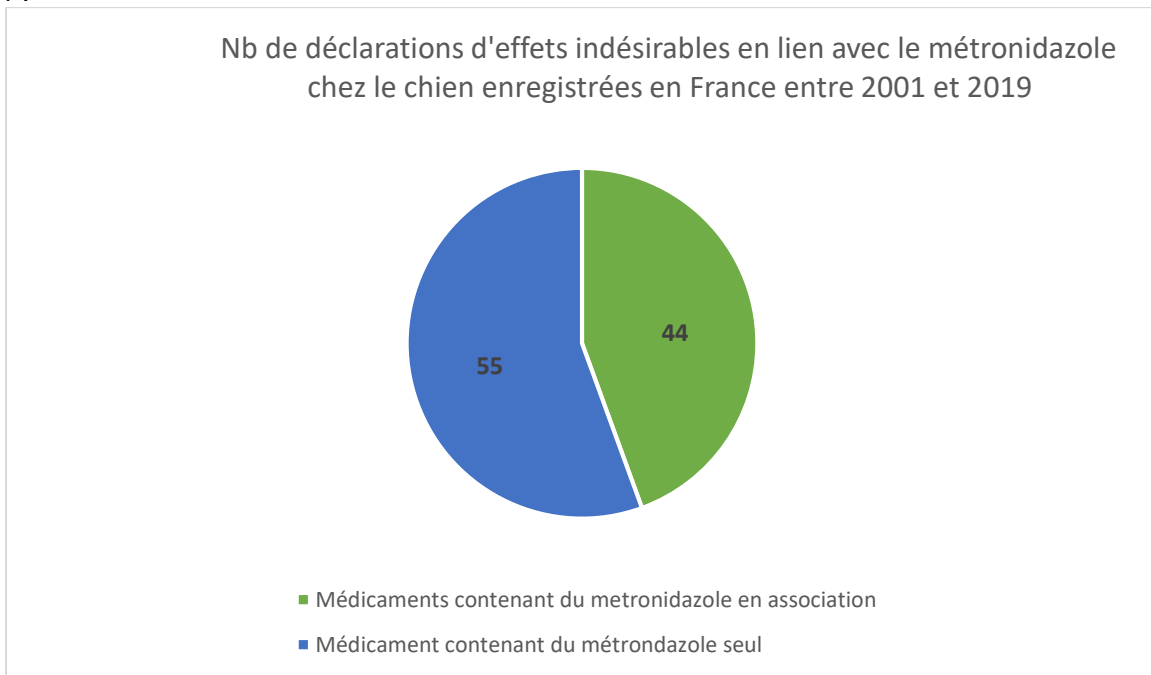
#### ***Données issues des déclarations de pharmacovigilance en France depuis 2001***

Un recueil des données de la pharmacovigilance en France a été effectué à partir des déclarations reçues par l'ANMV et le Centre de Pharmacovigilance Vétérinaire de Lyon (CPVL), sur une période comprise entre janvier 2001 et juin 2019. Les cas où le rôle du métronidazole pouvait être écarté de manière certaine ont été exclus de cette analyse, de même que les cas où plusieurs médicaments étaient suspectés.

Au total, sur cette période, 124 déclarations d'effets indésirables possiblement en lien avec le métronidazole ont été reçues, dont 99 déclarations chez le chien. 44 de ces déclarations (44/99, soit 44,4%) concernent des médicaments combinés et 55 (55/99, soit 55,6%) des médicaments contenant du métronidazole seul (fig.1).

Aucune prédisposition raciale n'a été identifiée mais les chiens de race Yorkshire sont particulièrement représentés, probablement en lien avec la forte prévalence des affections buccodentaires et digestives dans cette race, les exposant d'avantage à ce traitement. La moyenne d'âge est 5,3 ans avec un intervalle allant de 0,2 à 17 ans.

Figure 1 :



Les déclarations montrent une **prédominance des effets indésirables neurologiques pour les médicaments contenant du métronidazole seul** (45/55, soit 82% des déclarations), tandis que cette occurrence est moins marquée pour les médicaments combinés (17/44, soit 38,6% des déclarations) (Fig.2 et 3). Cette observation s'explique probablement par des différences dans l'utilisation de ces spécialités en termes d'indication, de dose de métronidazole administrée et de durée de traitement. Quel que soit le type de médicament, l'ataxie est le trouble neurologique majoritairement rapporté.

Figure 2 :

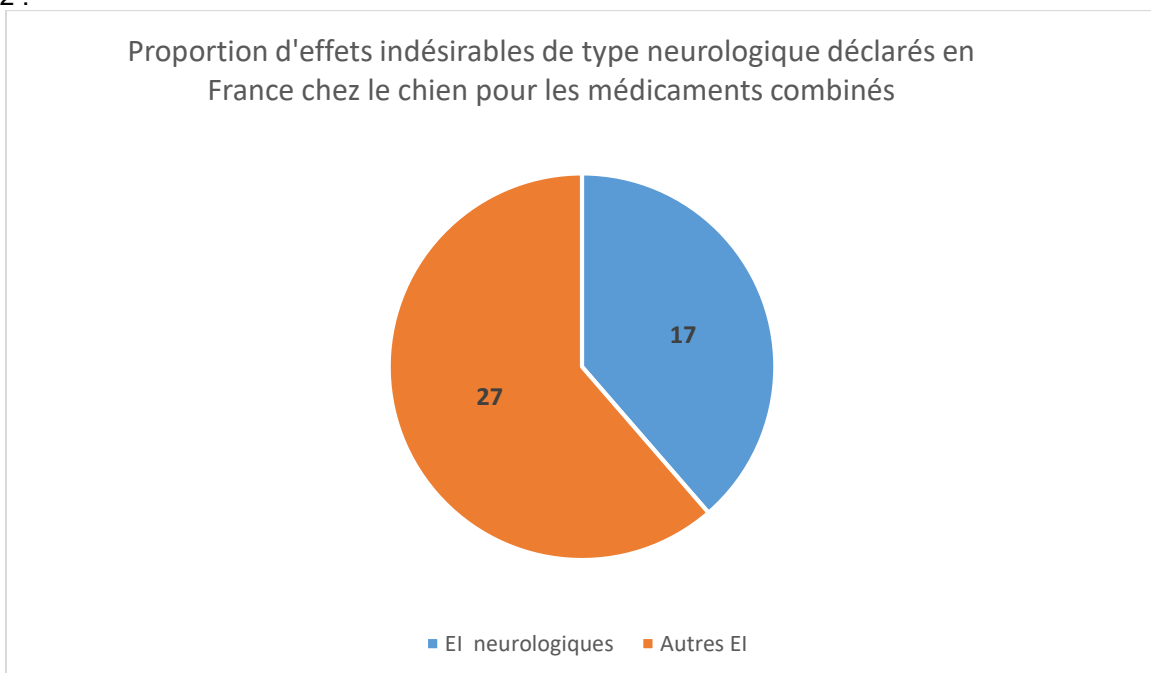
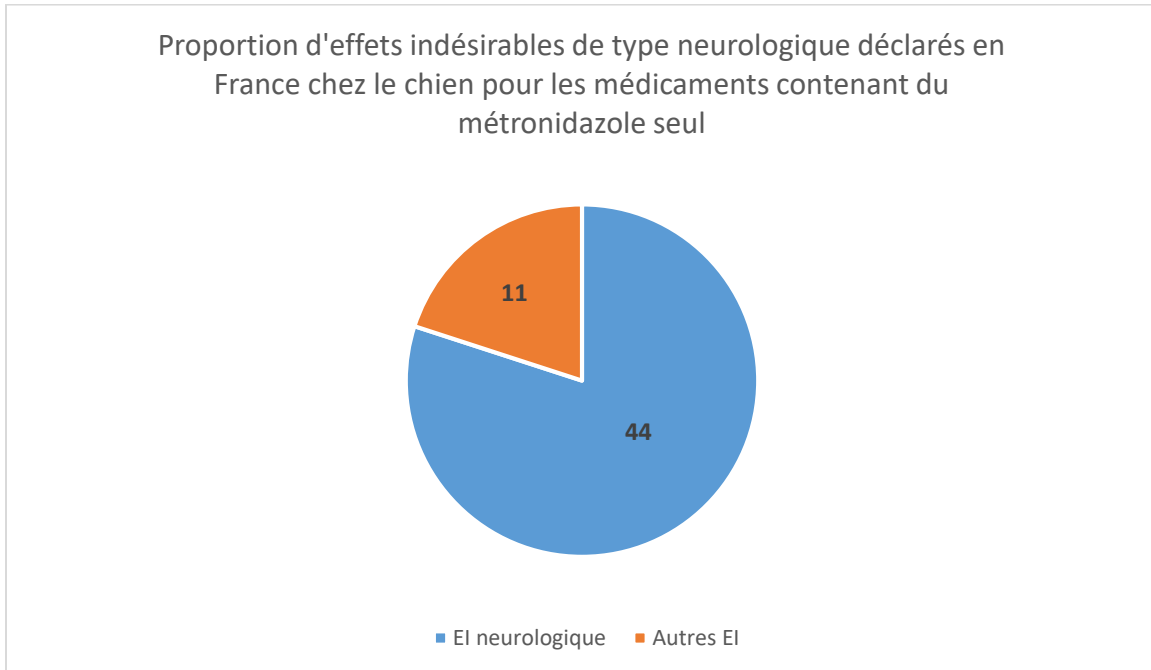


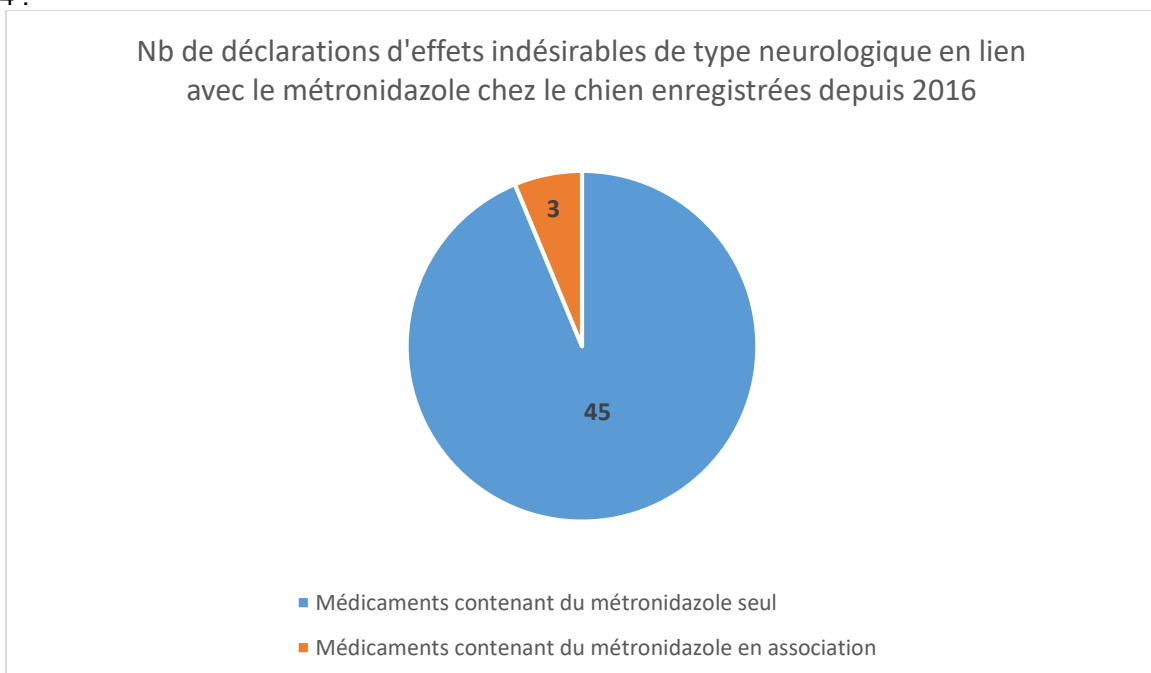
Figure 3 :



#### **Evolution des déclarations depuis 2016**

A partir de ce dernier constat, une analyse plus fine a été menée sur les cas de signes neurologiques déclarés depuis 2016, première année de commercialisation de médicaments vétérinaires à base de métronidazole seul. Sur cette période, on dénombre 48 déclarations d'effets indésirables de type neurologique chez le chien, en lien avec une utilisation de métronidazole. La majorité de ces effets indésirables ont été observés avec des médicaments contenant du métronidazole seul (45/48, soit 93,8%) (Fig.4). L'âge des animaux concernés va de 2 mois à 14 ans, pour une moyenne de 5,2 ans. On retrouve toutes tailles de chien (de 1,4 à 50kg pour une moyenne de 18kg), sans surreprésentation raciale ni sexuelle significative. Pour la moitié d'entre eux, le motif d'utilisation du métronidazole était un trouble digestif. Le décès de l'animal est rapporté dans deux cas sur les 48 déclarés.

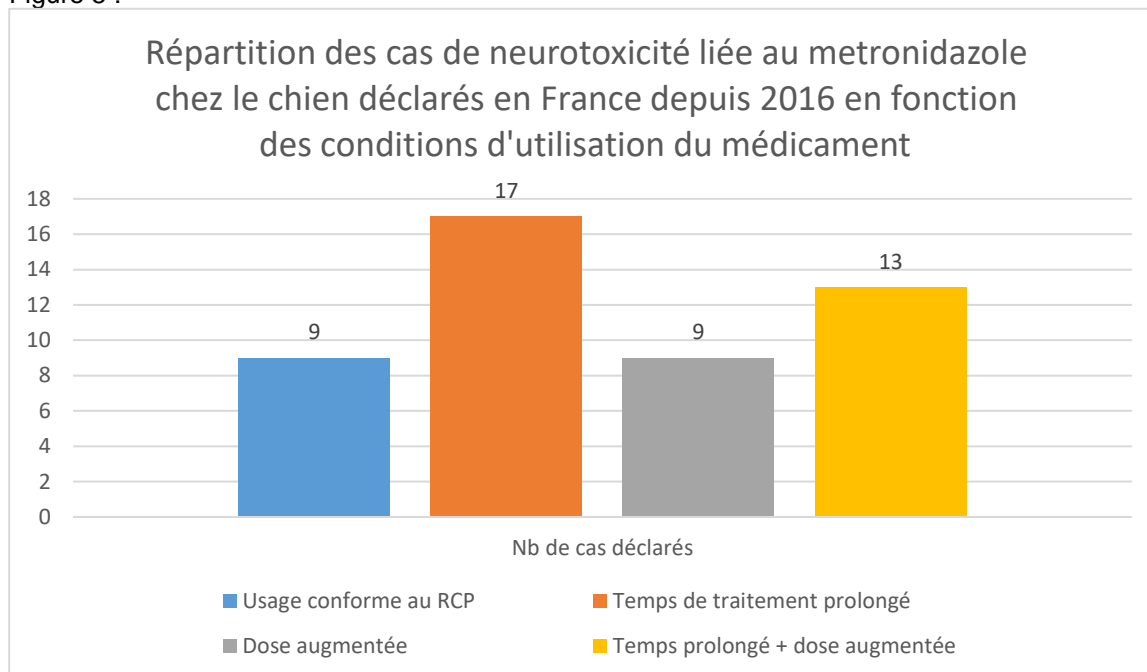
Figure 4 :



Sur ces 48 déclarations d'effets indésirables neurologiques, seulement 9 sont en lien avec un usage du médicament conforme au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Quatre de ces 9 déclarations concernent des animaux de moins de 1 an et de poids inférieur à 5kg. Les symptômes rapportés sont majoritairement de l'ataxie et des trémulations musculaires, avec une apparition des troubles entre 2h et 7 jours après le début du traitement, et avec des doses de métronidazole allant de 25 à 53mg/kg/j.

Un usage non conforme au RCP est identifié dans 81,2% des cas présentant des signes cliniques nerveux déclarés (39/48), dont 17 cas avec un temps de traitement réel supérieur au temps de traitement recommandé dans le RCP (de 8 jours à 5 mois), 9 cas avec une dose supérieure à celle mentionnée dans le RCP (60 à 160mg/kg/j) et 13 cas avec simultanément un surdosage et un temps de traitement prolongé (Fig.5). Dans ces cas non conformes, la durée des signes cliniques nerveux varie de 1h à 15 jours, et le délai d'apparition des troubles varie de moins de 2 heures à 6 mois après le début du traitement.

Figure 5 :



#### **Données issues du CAPAE-Ouest**

Une autre étude portant sur l'analyse des données du Centre Anti-Poison Animal et Environnemental de l'Ouest (CAPAE-Ouest) rapporte 27 cas d'effets indésirables (hors surdosage accidentel), jugés probables ou très probables, en lien avec un traitement au métronidazole, dont 21 chez des chiens, entre mai 1999 et mai 2019 [7]. Là encore, des troubles nerveux sont majoritairement rapportés (86% des cas) dont de l'ataxie (dans 66% des cas), du nystagmus (dans 19% des cas), des tremblements (dans 14% des cas) et des convulsions (dans 14% des cas). Aucune prédisposition raciale n'est identifiée. L'âge des animaux concernés varie de 3 mois à 7 ans. Les doses administrées vont de 10 à 90mg/kg/j pour une médiane à 47mg/kg/j. Le délai médian d'apparition des signes est de 20j après démarrage du traitement, pour une amplitude variant de 6 à 70j. L'étude ne met pas en évidence de lien apparent entre la dose administrée et le délai d'apparition des signes nerveux.

#### **Données d'incidence issues des rapports périodiques de sécurité (PSURs)**

Bien que la neuro-toxicité du métronidazole soit rapportée depuis longtemps chez le chien [4], il existe peu de données sur l'incidence réelle de ces effets indésirables. Des signes neurologiques sont ainsi mentionnés dans les effets indésirables des RCP des médicaments commercialisés depuis 2015 (ce qui n'est cependant pas le cas des AMM vétérinaires plus anciennes combinées avec la spiramycine) sans préciser toutefois de fréquence d'apparition.

Les rapports périodiques de sécurité (PSUR), réalisés par les titulaires d'AMM, répertorient les cas de pharmacovigilance déclarés dans le monde pour chaque médicament sur une période déterminée réglementairement. L'évaluation des PSURs de METROBACTIN® (premier médicament vétérinaire pour chien à base de métronidazole seul commercialisé en Europe, et donc celui pour lequel on dispose de plus de données) évoque une incidence de ces effets indésirables à 0.009% soit un peu moins d'un animal sur 10 000, ce qui permet de les classer comme « très rares ».

## **Précautions d'utilisation du métronidazole chez l'animal**

### ***Attention aux usages hors RCP***

Si les données disponibles semblent montrer une grande variabilité individuelle dans l'apparition de la toxicité nerveuse du métronidazole chez le chien, elles évoquent également un risque majoré lors d'une utilisation non conforme au RCP, que ce soit en termes de dose et/ou de temps de traitement. Ces données semblent corroborer l'étude de Tauro *et al.* dans laquelle une administration prolongée est rapportée dans 92% des cas [17].

L'utilisation prolongée du métronidazole dans le cadre par exemple des entéropathies chroniques doit donc amener le praticien à prendre des précautions particulières. Il faut souligner que malgré la mise sur le marché de spécialités vétérinaires, ces schémas thérapeutiques prolongés restent en dehors du cadre de l'AMM, et sous la responsabilité du prescripteur qui doit alors évaluer le rapport bénéfice/risque et adapter la posologie à la situation. Les études évaluant l'efficacité du métronidazole dans la gestion des entéropathies chroniques évoquent ainsi des doses plus basses que celles mentionnées dans les RCP, de l'ordre de 20 à 40mg/kg/jour et pendant des durées de traitement n'excédant pas 21 jours [6, 9, 12].

### ***Eviter les usages inutiles***

Certains usages du métronidazole en pratique courante restent très empiriques et n'ont parfois pas démontré leur efficacité, voire sont aujourd'hui contre-indiqués. Il faut ainsi rappeler que le bénéfice du métronidazole dans la gestion des diarrhées aiguës non hémorragiques et sans atteinte de l'état général n'est pas démontré [15], et que dans le cadre des infections buccodentaires, une prise en charge hygiénique avec détartrages et soins dentaires réguliers est préférable à la mise en place d'une antibiothérapie, celle-ci ne se justifiant que pour des formes ulcéro-nécrotiques sévères, réfractaires aux traitements hygiéniques, ou associées à des signes loco-régionaux ou généraux (syndrome fébrile, phlegmon, ostéomyélite, adénomégalie importante) [2]. Outre le risque neurotoxique, le risque de voir apparaître des résistances bactériennes au métronidazole doit également être considéré.

### ***Utiliser une présentation adaptée***

Une attention particulière doit être portée à la dose journalière administrée, en particulier chez les animaux de petit gabarit. L'utilisation des spécialités en comprimés doit notamment amener à des précautions lorsque les comprimés doivent être fractionnés, en raison de leur limite de sécabilité. Ainsi, la dose de traitement peut approcher les 100mg/kg, en utilisant par exemple ½ comprimé de METROBACTIN® 250 pour un animal pesant plus de 1.25kg mais moins de 2.5kg. Un calcul au plus juste de la dose et l'utilisation de présentations adaptées au gabarit de l'animal sont donc indispensables.

### ***Attention aux individus à risque***

Le métronidazole étant principalement métabolisé par le foie [13], des précautions particulières sont nécessaires chez les animaux susceptibles de présenter une insuffisance hépatique. La présence d'une maladie hépatique sous-jacente est le principal facteur de risque identifié en lien avec l'apparition d'une neuro-toxicité induite par le métronidazole chez l'Homme [16], bien que ce facteur de risque n'ait pu être à ce jour mis en évidence chez le chien. La réalisation d'un bilan hépatique préalable est indiqué lors d'utilisation chez des animaux suspectés d'anomalie hépatique. Cette indication peut être étendue aux très jeunes animaux et aux individus âgés qui présentent un risque accru d'insuffisance hépatique.

### ***Prendre en charge un effet indésirable nerveux***

En cas d'apparition de troubles nerveux, le traitement doit être rapidement interrompu. Une rémission spontanée des signes cliniques est généralement observée, mais celle-ci peut être longue et les animaux parfois très débilisés, ce qui peut engendrer des traitements de soutien lourds. L'utilisation du diazépam à 0,5mg/kg/8h pendant 3 jours est recommandée par certains auteurs. Une diminution du temps de récupération est rapportée, le temps moyen de rémission des symptômes passant de 11 jours sans traitement à 24-72h avec un traitement au diazépam. Le mécanisme est mal connu mais un antagonisme entre le diazépam et le métronidazole sur les récepteurs GABA est suspecté [5, 17].

## **Rappel sur la génotoxicité du métronidazole et les précautions d'emploi pour l'utilisateur**

Le métronidazole et certains de ses métabolites sont susceptibles d'interagir avec l'ADN des cellules humaines et animales, et ont montré des effets génotoxiques chez l'Homme, le rat, la souris [3, 8] et plus récemment chez le chat [14]. Chez le rat et la souris, une augmentation significative du nombre de tumeurs mammaires, de lymphomes et d'adénomes pulmonaires a été démontrée après 100 jours d'administration orale de métronidazole, ce qui a conduit à considérer la molécule comme cancérigène chez l'animal, et comme cancérigène probable chez l'homme selon la classification de l'IARC (International Agency for Research on Cancer) [3].

Ce caractère mutagène et potentiellement cancérigène a engendré le classement du métronidazole comme substance interdite chez les animaux producteurs de denrées [1]. Chez les animaux de compagnie, des précautions particulières d'emploi doivent être respectées afin de limiter l'exposition des utilisateurs au métronidazole. Ainsi, il est clairement mentionné dans les RCP des médicaments METROBACTIN®, ERADIA®, METROCARE® et METROVIS® que le port de gants imperméables est nécessaire pour les personnes qui administrent le médicament. Ces précautions apparaissent particulièrement importantes dans le cas du métronidazole, et doivent être rappelées aux propriétaires lors de la prescription, en particulier si le traitement est susceptible d'être administré sur le long terme. Des précautions similaires sont à prendre pour les personnels des établissements de soins vétérinaires, susceptibles de manipuler régulièrement ces médicaments.

## **Conclusion**

Si le métronidazole reste d'intérêt majeur en médecine vétérinaire, son utilisation doit être raisonnée, avec des doses et des durées de traitement adaptées au contexte clinique et infectieux, en vue d'en limiter les effets indésirables, notamment en termes de neuro-toxicité. Une meilleure compréhension du mécanisme et des circonstances d'apparition de cette toxicité chez le chien et chez d'autres espèces, comme le chat et le cheval, où le métronidazole est largement utilisé, et engendre les mêmes effets indésirables, est nécessaire. La surveillance post-AMM de ces médicaments permettra probablement d'affiner l'évaluation du risque lié à l'utilisation du métronidazole chez l'animal. Cette surveillance n'étant aujourd'hui basée que sur les déclarations de pharmacovigilance, le vétérinaire praticien a un rôle majeur à jouer dans la surveillance et le signalement de ces effets indésirables. De plus le caractère mutagène et possiblement cancérigène de la molécule ne doit pas être oublié dans l'évaluation du rapport bénéfice/risque du traitement, notamment lors de prescriptions à long terme, et doit amener au respect de certaines précautions, comme le port de gants imperméables, visant limiter l'exposition des utilisateurs du médicament (propriétaires et soignants vétérinaires).

## Références

1. RÈGLEMENT (UE) No 37/2010 DE LA COMMISSION du 22 décembre 2009 relatif aux substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus dans les aliments d'origine animale, (2009).
2. AFVAC. Guide de Bonnes Pratiques : Fiches de recommandations pour un bon usage des antibiotiques, Filière animaux de compagnie. AFVAC, 2017.
3. CVMP. Metronidazole summary report. EMEA, 1997.
4. Dow SW, LeCouteur RA, Poss ML, et coll. Central nervous system toxicosis associated with metronidazole treatment of dogs: five cases (1984-1987). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1989;195(3):365-8.
5. Evans J, Levesque D, Knowles K, et coll. Diazepam as a treatment for metronidazole toxicosis in dogs: a retrospective study of 21 cases. *J Vet Intern Med*. 2003;17(3):304-10.
6. Garcia-Sancho M, Rodriguez-Franco F, Sainz A, et coll. Evaluation of clinical, macroscopic, and histopathologic response to treatment in nonhypoproteinemic dogs with lymphocytic-plasmacytic enteritis. *Journal of veterinary internal medicine*. 2007;21(1):11-7.
7. Guillaudeau L. Thèse de doctorat vétérinaire : Le métronidazole en médecine vétérinaire : usage thérapeutique et effets indésirables chez le chien et le chat : analyse des données du CAPAE-Ouest. Nantes: Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation Nantes-Atlantique ONIRIS; 2019.
8. Hernandez Ceruelos A, Romero-Quezada LC, Ruvalcaba Ledezma JC, et coll. Therapeutic uses of metronidazole and its side effects: an update. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2019;23(1):397-401.
9. Jergens AE. Inflammatory bowel disease. Current perspectives. *The Veterinary clinics of North America Small animal practice*. 1999;29(2):501-21, vii.
10. Jergens AE, Pressel M, Crandell J, et coll. Fluorescence in situ hybridization confirms clearance of visible *Helicobacter* spp. associated with gastritis in dogs and cats. *Journal of veterinary internal medicine*. 2009;23(1):16-23.
11. Kuriyama A, Jackson JL, Doi A, et coll. Metronidazole-induced central nervous system toxicity: a systematic review. *Clinical neuropharmacology*. 2011;34(6):241-7.
12. Menozzi A, Dall'Aglio M, Quintavalla F, et coll. Rifaximin is an effective alternative to metronidazole for the treatment of chronic enteropathy in dogs: a randomised trial. *BMC veterinary research*. 2016;12(1):217.
13. Plumb DC. Metronidazole. In: *Veterinary Drug Handbook 4th ed*. Iowa State Press, Ames, IA, USA. 2002; p. 549-52.
14. Sekis I, Ramstead K, Rishniw M, et coll. Single-dose pharmacokinetics and genotoxicity of metronidazole in cats. *Journal of feline medicine and surgery*. 2009;11(2):60-8.
15. Shmalberg J, Montalbano C, Morelli G, et coll. A Randomized Double Blinded Placebo-Controlled Clinical Trial of a Probiotic or Metronidazole for Acute Canine Diarrhea. *Frontiers in veterinary science*. 2019;6:163.
16. Sorensen CG, Karlsson WK, Amin FM, et coll. Metronidazole-induced encephalopathy: a systematic review. *Journal of neurology*. 2018;2020(267):1-13
17. Tauro A, Beltran E, Cherubini GB, et coll. Metronidazole-induced neurotoxicity in 26 dogs. *Australian veterinary journal*. 2018;96(12):495-501.