

Hépatotoxicité secondaire à la nitrofurantoïne

Alice Mathieu-Bégin Pharm.D.¹, Jean-Philippe Adam^{2,3}, B.Pharm., M.Sc., BCPS

¹ Candidate à la maîtrise en pharmacothérapie avancée, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

² Pharmacien, Centre hospitalier universitaire de Montréal, Hôpital Notre-Dame, Montréal (Québec) Canada;

³ Clinicien associé, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 20 août 2013; Accepté après révision par les pairs le 11 février 2014

Résumé

Objectif : Présenter un cas d'hépatotoxicité médicamenteuse secondaire à la prise chronique de nitrofurantoïne en prévention des récurrences d'infection urinaire.

Résumé du cas : Une patiente âgée de 42 ans, présentant des antécédents de sclérose en plaques se présente à l'urgence pour un ictère progressant depuis quatre jours. Le bilan hépatique à l'admission était grandement perturbé. La bilirubine avait une valeur de 201 µmol/L et les enzymes alanine aminotransférase et aspartate aminotransférase avaient respectivement des valeurs de 976 et 919 U/L. La nitrofurantoïne a été retirée à l'admission, et le bilan hépatique s'est amélioré après quelques jours. En l'absence d'autres causes possibles, l'équipe traitante a conclu à une hépatotoxicité médicamenteuse secondaire à la nitrofurantoïne.

Discussion : La majorité des cas d'hépatotoxicité a été rapportée avec une durée variable de prise de nitrofurantoïne et des doses quotidiennes variant entre 50 et 400 mg. Les atteintes observées sont de nature hépatocellulaire, cholestatique ou mixte. Les signes et symptômes se résolvent généralement après l'abandon du médicament et l'ajout de corticostéroïdes. Des cas de décès et de toxicité hépatique sévère nécessitant une transplantation hépatique ont tout de même été rapportés.

Conclusion : L'incidence d'hépatotoxicité à la nitrofurantoïne est plutôt faible (0,020 à 0,035 %), si bien qu'aucun suivi n'est proposé lors de l'ajout du médicament. Malgré tout, les pharmaciens devraient suspecter une hépatotoxicité associée à la nitrofurantoïne chez les patients présentant des signes et symptômes d'hépatotoxicité lors d'une prise à court terme ou chronique.

Mots clés : Hépatotoxicité, infections urinaires, nitrofurantoïne

Introduction

Commercialisée depuis 1974 au Canada, la nitrofurantoïne est un antibiotique utilisé fréquemment pour le traitement des infections urinaires non compliquées chez les femmes¹. Dans certains cas, il peut être utilisé en prophylaxie contre les infections urinaires récurrentes². Cet antibiotique agit contre l'*Escherichia coli*, le *Staphylococcus aureus* et les streptocoques et, pour être efficace, il doit être suffisamment concentré dans les urines. Les effets indésirables les plus fréquents sont les nausées, les vomissements, la perte d'appétit et les céphalées³. La nitrofurantoïne a été associée plus rarement à des cas d'anémie hémolytique, de syndrome d'hypersensibilité, de toxicité hépatique et de toxicité pulmonaire. Malgré la rareté de ses effets secondaires, la nitrofurantoïne demeure un premier choix de traitement des infections urinaires non compliquées pour les femmes. Son efficacité est similaire à la ciprofloxacine et au triméthoprimsulfaméthoxazole (TMP/SMX), et son innocuité reste tout de même favorable comparativement aux autres antibiotiques largement utilisés pour le traitement des infections urinaires¹.

Des cas de toxicité hépatique sont rapportés avec plusieurs médicaments, et les antibiotiques semblent être la classe la plus souvent en cause^{4,5}. Des cas d'hépatotoxicité associés à la prise à court et long terme de nitrofurantoïne sont rapportés depuis plus de 50 ans⁶. Comme cet antibiotique est fréquemment prescrit, il est important de reconnaître et de prendre en charge la toxicité hépatique étant donné les conséquences importantes que cela peut engendrer chez les patients.

Nous présentons le cas d'une patiente ayant présenté une toxicité hépatique importante liée à la prise de nitrofurantoïne en prophylaxie contre des infections urinaires récurrentes. La revue de la littérature médicale faisant suite à la description du cas permet de discuter des facteurs de risque d'hépatotoxicité et des mécanismes de toxicité hépatique menant à cette réaction. Ce cas permet également d'aborder la prise en charge diagnostique et pharmacologique du patient atteint d'une toxicité hépatique à la nitrofurantoïne.

Description du cas

Une patiente caucasienne de 42 ans, pesant 45 kg, se présente à l'urgence sur demande de son infirmière à domicile pour un teint jaunâtre progressant depuis environ quatre jours. La patiente a comme antécédents une sclérose en plaques progressive avec perte d'autonomie importante ainsi que des infections urinaires à répétition secondaires au port d'une sonde urinaire. Lors du questionnaire médical, la patiente mentionne des urines foncées, une légère douleur abdominale depuis quelques heures accompagnées seulement de nausées. Elle se plaint d'une fièvre qui n'a pas été confirmée à son arrivée. À l'examen physique, la patiente présente une légère hépatalgie, une masse abdominale palpable dans le cadran supérieur droit ainsi qu'un ralentissement moteur. Quant à ses habitudes de vie, la patiente ne prend pas d'alcool, de drogue ou de tabac. Parmi les facteurs de risque d'hépatites virales, la patiente a des relations sexuelles non protégées. La patiente est allergique au sulfaméthoxazole, à l'amoxicilline, à la céphalexine et à la tétracycline. La liste des médicaments que la patiente prend à domicile est présentée au tableau I. Elle prend la nitrofurantoïne dosée à 100 mg au coucher depuis plus d'un an en prophylaxie contre les infections urinaires récurrentes. Aucun changement de médication n'a eu lieu au cours des six derniers mois.

À son admission, les laboratoires démontrent une perturbation du bilan hépatique (voir tableau II) avec une valeur de bilirubine directe de 201 µmol/L, une valeur des enzymes aspartate et alanine aminotransférases (AST/ALT) est respectivement de 976 et 919 U/L et un rapport normalisé international (RNI) légèrement élevé. La formule sanguine et les gammaglobulines sont normales. Le dosage sanguin d'acétaminophène est négatif tout comme les sérologies pour les hépatites A et C, pour le cytomégalovirus et le virus Epstein-Barr. De plus, les antigènes pour l'hépatite B se sont révélés négatifs. Les anticorps antinucléaires sont positifs, mais les anticorps anti-muscles lisses étaient négatifs. À l'admission de la patiente, la nitrofurantoïne a été retirée pour suspicion de toxicité hépatique. Le modafinil n'a pas été repris parce qu'il n'était pas disponible sur la liste des médicaments du Centre hospitalier de l'Université de Montréal. La patiente a repris tous les autres médicaments

(voir tableau I) à son arrivée à l'urgence, sauf la vitamine D, qui a été retirée le jour suivant l'admission, sans raison précise.

Au cours de l'hospitalisation, l'équipe traitante décide de ne pas effectuer de biopsie étant donné l'état précaire de la patiente. Elle convient de débiter un traitement de prednisone si une nouvelle détérioration de l'état survenait après le retrait de l'agent causal suspecté. Cela ne s'avère pas nécessaire étant donné la résolution spontanée et le retour à la normale des valeurs de laboratoire après l'abandon de la nitrofurantoïne. Ainsi, la bilirubine totale diminue pour revenir à une valeur normale environ cinq semaines et demie plus tard. Les valeurs d'AST et d'ALT augmentent légèrement après l'arrêt du médicament pour ensuite revenir à la normale en même temps que la bilirubine. La valeur du RNI et de la phosphatase alcaline reviennent respectivement à la normale une et quatre semaines après la cessation de la prise de la nitrofurantoïne.

L'hospitalisation de la patiente, connue pour être hypotendue, a été compliquée par une admission aux soins intensifs pour une hypotension sévère de 80/50 mmHg. L'administration de la ciprofloxacine à 400 mg par voie intraveineuse toutes les 12 heures et de la vancomycine à 1000 mg par voie intraveineuse deux fois par jour a été entreprise pour le traitement empirique des plaies de sièges. Puis la voie d'administration intraveineuse de la ciprofloxacine a été remplacée par la voie orale à raison de 500 mg deux fois par jour jusqu'au congé de la patiente, soit 11 jours après son arrivée à l'urgence.

Analyse

L'hépatotoxicité est une atteinte des hépatocytes d'intensité variable. Elle est généralement imprévisible et survient après une prise à court ou long terme de médicaments⁷. Ces toxicités peuvent être de trois types : hépatocellulaire, cholestatique et mixte. Dans le type hépatocellulaire, on retrouve principalement une augmentation des ALT, tandis que dans le type cholestatique, on observe une augmentation de la phosphatase alcaline⁸. Les signes et symptômes causés par l'hépatite chronique sont l'hépatomégalie, les

Tableau I. Bilan comparatif des médicaments à l'admission et au départ

Médicaments à domicile Médicaments à domicile	J1 (Urgence)	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11
Nitrofurantoïne L.A.	Arrêt										
Modafinil	Arrêt										
Solifenacine	10 mg HS	↓ 5 mg HS	X*	X	X	X	X	X	X	X	X
Gabapentin	700 mg BID + 1000 mg HS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Calcium	500 mg BID	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vitamine D3	Δ† 400 unités BID	Arrêt									

BID : deux fois par jour; HS : au coucher

*X = médicament pris par la patiente au jour indiqué

†Changement de la posologie

Tableau II. Tests de laboratoires durant son hospitalisation.

Valeurs de laboratoires	Valeurs normales	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11	J18	J24	J31	J39	J45	J101
HOSPITALISATION													EXTERNE					
Bilirubine totale (µmol/L)	(7 à 23)	201	209	182	160	131	131	92	84	78	80	73	34	36	26	17	17	6
Bilirubine directe (µmol/L)	(0 à 3,6)	121	124	110	105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AST (U/L)	(13 à 39)	976	-	1163	1136	874	841	693	671	702	751	774	284	109	50	32	29	18
ALT(U/L)	(8 à 31)	919	-	924	1035	886	922	765	733	806	795	783	434	186	60	29	23	13
GGT (U/L)	(9 à 47)	350	337	342	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
RNI	(0,9 – 1,2)	1,4	1,4	1,3	-	1,3	1,3	1,3	1,3	1,2	1,2	1,1	1,0	1,0	1,0	-	1,1	-
PAL (U/L)	(36 à 110)	177	-	164	191	164	173	155	174	183	196	198	170	144	87	66	58	50
Albumine (g/L)	(36 à 45)	32	-	-	31	25	25	-	22	23	27	27	-	46	40	38	36	38

ALT : alanine aminotransférase; AST : aspartate aminotransférase; J : jour; GGT : gamma-glutamyl transférase; PAL : phosphatase alcaline; RNI : ratio normalisé international

malaises, l'ictère, l'hypergammaglobulinémie et l'apparition d'anticorps antinucléaires ou anti-muscles lisses⁹. Quant aux hépatites aiguës, elles sont moins fréquentes et apparaissent dans les six semaines après l'ajout d'un médicament, mais environ la moitié d'entre elles se manifestent durant la première semaine de traitement⁴. Celles-ci peuvent survenir à la suite de l'arrêt d'un traitement et sont connues pour causer des symptômes tels que l'ictère, le plus fréquent, ainsi que des nausées, de l'inappétence et un malaise général^{6,9,10}. La fièvre, une éruption cutanée et une éosinophilie peuvent s'ajouter aux symptômes énumérés ci-dessus. Ces manifestations immunoallergiques surviennent plus fréquemment lors d'hépatites aiguës que lors d'hépatites chroniques^{6,10}.

Les antibiotiques sont connus comme une des classes médicamenteuses causant le plus d'hépatotoxicité. Parmi cette classe, l'amoxicilline/acide clavulanique, la minocycline et la nitrofurantoïne en sont généralement les principaux responsables⁴. Pour ce qui est de la nitrofurantoïne, certaines sources estiment l'incidence d'hépatotoxicité à environ 0,02 à 0,07 %^{6,10}. La nitrofurantoïne est connue pour causer les trois types d'hépatite, mais elle cause principalement des toxicités du type hépatocellulaire ou mixte⁸⁻¹¹.

Plusieurs cas d'hépatotoxicité secondaire à la nitrofurantoïne ont été publiés dans la littérature médicale. Comme il s'agit d'une réaction imprévisible, la dose et le délai d'apparition sont très variables. En effet, l'hépatotoxicité a été rapportée à des doses quotidiennes variant entre 50 mg et 400 mg, que ce soit après l'administration d'une dose ou après une prise régulière de plusieurs années^{6,12,13}. Dans environ 85 % des cas, cet effet indésirable survient dans les six premiers mois de la prise régulière de nitrofurantoïne. Des cas ont également été rapportés après une utilisation après plusieurs années^{6,12}. L'hépatotoxicité semble être trois fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme^{6,9,14}.

Le pronostic associé à une hépatite chronique à la nitrofurantoïne est généralement bon¹¹. Bien que l'augmentation de la bilirubine à plus de deux fois la limite normale supérieure soit liée à un taux de mortalité d'environ 10 % dans les cas d'hépatite médicamenteuse, les conséquences d'une hépatite

à la nitrofurantoïne se résolvent souvent avec l'arrêt de la prise du médicament. L'ajout de corticostéroïdes ne s'avère pas toujours nécessaire^{7,15,16}. Néanmoins, des conséquences graves ayant mené à une transplantation hépatique ou au décès ont été rapportées^{14,17,18}. Une patiente est décédée après avoir repris de la nitrofurantoïne, ce qui laisse supposer qu'une réexposition à l'antibactérien est à éviter¹⁷. Après l'abandon de la nitrofurantoïne, l'atteinte hépatique se résout habituellement après deux à six mois, mais ce délai peut être plus long pour certains patients^{10,19}.

L'hépatotoxicité causée par la nitrofurantoïne a aussi été associée à une toxicité pulmonaire concomitante, soit la fibrose ou la pneumonite interstitielle^{13,18,20-24}. Les signes pulmonaires causés par la toxicité pulmonaire sont principalement la toux et la dyspnée. Comme ces toxicités sont souvent présentes simultanément, il est probable que le mécanisme d'action causant ces réactions soit le même¹⁸. Le mécanisme d'action de la toxicité est encore inconnu, mais une hypothèse postule que la réaction serait de nature auto-immune¹¹. En l'absence d'une réaction dose-dépendante, plusieurs facteurs, comme l'apparition d'anticorps antinucléaires et anti-muscles lisses, l'augmentation des gammaglobulines, la prédominance de la réaction chez les femmes et l'apparition retardée des symptômes, laissent croire à un type d'hépatite auto-immune retardée. Cette réaction pourrait être médiée par les lymphocytes T CD8 positifs qui ont été identifiés sur la biopsie du foie d'une patiente ayant eu une nécrose hépatique secondaire à la nitrofurantoïne¹⁹. Par contre, ces observations n'ont pas été confirmées dans d'autres rapports de cas plus récents. Notre patiente n'a malheureusement pas eu de biopsie, étant donné son état précaire causé principalement par la sclérose en plaques.

Discussion

Le résultat obtenu à l'aide de l'algorithme de Naranjo et de *Roussel Uclaf Causality Assessment Method* (RUCAM) est respectivement de 7 et 8, ce qui donne une association probable entre l'hépatotoxicité et la nitrofurantoïne^{25,26}. Le délai entre l'apparition des signes et symptômes et le début de la prise de nitrofurantoïne par notre patiente

correspond aux données de la littérature médicale pour les cas d'hépatite chronique causée par la nitrofurantoïne. La résolution spontanée due à l'arrêt de l'antibiotique malgré la poursuite des autres médicaments en externe nous porte à croire que la nitrofurantoïne est le médicament le plus susceptible de causer cet effet indésirable. Dans le cas de notre patiente, l'élévation importante des ALT par rapport à la phosphatase alcaline démontre une atteinte hépatocellulaire plutôt qu'une atteinte cholestatique^{8,15}. De plus, la prompte résolution survenue après le retrait de l'antibiotique ne correspond pas à celle d'une atteinte cholestatique, qui est plus longue et s'étend généralement un an après le retrait de l'agent incriminé⁷. Parmi les causes médicamenteuses, la nitrofurantoïne reste l'hypothèse la plus probable sur le plan biochimique puisque les valeurs de bilirubine et d'enzymes hépatiques ainsi que les anticorps antinucléaires positifs concordent avec les cas rapportés dans la littérature médicale. Parmi les autres médicaments que prenait la patiente, le modafinil est reconnu pour pouvoir causer une augmentation des enzymes hépatiques chez environ 2 % des patients sans autre conséquence. Des cas d'augmentation des enzymes hépatiques sous l'action de la solifénacine ont aussi été rapportés après la commercialisation du médicament³. Dans le cas présenté ici, la prise de solifénacine a été poursuivie. L'hypothèse de l'ingestion d'acétaminophène est écartée, puisque le niveau sérique est indétectable à l'admission. Un cas de cholestase causé par le gabapentin a déjà été rapporté²⁷. Deux semaines après avoir commencé à prendre du gabapentin à 300 mg, trois fois par jour, le patient a développé un ictère, des urines foncées, des selles pâles, de la fatigue et une douleur épigastrique. Après l'abandon du gabapentin, les valeurs de la bilirubine, de l'AST et de la phosphatase alcaline sont revenues graduellement à la normale.

Parmi les autres causes possibles d'hépatites, on retrouve les hépatites virales. La sérologie s'est avérée négative pour tous les types d'hépatites. La patiente ne consomme pas d'alcool et ne risque donc pas une hépatite alcoolique. Dans ce cas-ci, aucun traitement n'a été nécessaire pour la résolution des symptômes de cette patiente. Le retrait rapide de la nitrofurantoïne a permis son rétablissement en quelques semaines. En effet, après un peu plus de cinq semaines, les valeurs biochimiques étaient de nouveau dans les écarts normaux. Si un traitement s'était avéré nécessaire, une médication à l'aide de corticostéroïdes systémiques (hydrocortisone par voie intraveineuse, prednisone ou prednisolone par voie orale) aurait pu être instaurée. Selon certains auteurs, les corticostéroïdes semblent augmenter la vitesse de rétablissement de certains patients, probablement à cause de la composante immunologique de l'hépatotoxicité¹⁶. Les corticostéroïdes doivent toutefois être utilisés pendant une courte période. Ils sont à privilégier pour des patients présentant des réactions importantes ou pour ceux dont le retrait de l'agent causal ne suffit pas à ramener à la normale la fonction hépatique¹⁰. Lorsque cette option s'avère inefficace, un article rapporte la disparition de l'ictère d'un patient en quatre mois et le rétablissement des valeurs de laboratoires en sept mois après la prise de mofetil mycophenolate à raison de 1000 mg deux fois par jour¹². Si l'hépatite avait progressé, la patiente n'aurait pu être admise à une greffe hépatique étant donné la sévérité de sa sclérose en plaques.

Lors d'une hépatotoxicité, il faudrait éviter la réintroduction de la nitrofurantoïne. En effet, on rapporte le cas d'une deuxième exposition à la nitrofurantoïne ayant entraîné une atteinte hépatique tardive, soit 17 ans après le premier événement²⁸. La réexposition d'une autre patiente, peu après l'arrêt de l'antibiotique, a probablement accentué les symptômes d'hépatite jusqu'à entraîner son décès¹⁷.

Conclusion

Dans le cas que nous avons rapporté, la nitrofurantoïne a probablement causé une hépatotoxicité chez une patiente prenant une dose de 100 mg par jour en prophylaxie pendant plus d'un an. L'état de la patiente a évolué favorablement, puisque le rétablissement a été rapide et spontané après l'abandon de l'agent causal. Les conséquences parfois désastreuses d'une hépatite médicamenteuse ont pu être évitées. Bien que la monographie du médicament recommande un suivi périodique de la fonction hépatique, la nature idiopathique de la réaction rend la fréquence des suivis et leur caractère opportun difficiles à déterminer³. Les pharmaciens devraient donc reconnaître rapidement les signes et symptômes associés à une hépatite afin de pouvoir suspecter, s'il y a lieu, une cause médicamenteuse et orienter adéquatement le patient par la suite.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflit d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Références

1. Zalmanovici Trestioreanu A, Green H, Paul M, Yaphe J, Leibovici L. Antimicrobial agents for treating uncomplicated urinary tract infection in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD007182.
2. Wagenlehner FM, Vahlensieck W, Bauer HW, Weidner W, Piechota HJ, Naber KG. Prevention of recurrent urinary tract infections. *Minerva Urol Nefrol* 2013;65:9-20.
3. Association des Pharmaciens du Canada. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques (CPS). 48^e éd. Ottawa : Association des Pharmaciens du Canada;2013. 3550 p.
4. Galan MV, Potts JA, Silverman AL, Gordon SC. The burden of acute nonfulminant drug-induced hepatitis in a United States tertiary referral center. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:64-7.
5. Meier M, Woywodt A, Hoepfer MM, Schneider A, Manns MP, Strassburg CP. Acute liver failure: a message found under the skin. *Postgrad Med J* 2005;81:269-70.
6. Stricker BH, Blok AP, Claas FH, Van Parys GE, Desmet VJ. Hepatic injury associated with the use of nitrofurans: a clinicopathological study of 52 reported cases. *Hepatology* 1988;8:599-606.
7. Verma S, Kaplowitz N. Diagnosis, management and prevention of drug-induced liver injury. *Gut* 2009;58:1555-64.
8. Hussaini SH, Farrington EA. Idiosyncratic drug-induced liver injury: an overview. *Expert Opin Drug Saf* 2007;6:673-84.
9. Cetti RJ, Venn S, Woodhouse CR. The risks of long-term nitrofurantoin prophylaxis in patients with recurrent urinary tract infection: a recent medico-legal case. *BJU international* 2009;103:567-9.
10. LiverTox. U.S. National Library of Medicine 2013 [en ligne] <http://livertox.nih.gov/> (site visité le 11 février 2014).
11. Thiim M, Friedman LS. Hepatotoxicity of antibiotics and antifungals. *Clin Liver Dis* 2003;7:381-99.
12. Appleyard S, Saraswati R, Gorard DA. Autoimmune hepatitis triggered by nitrofurantoin: a case series. *J Med Case Rep* 2010;4:311.
13. Sargin G, Elbek O, Balantekin C, Meteoglu I, Culhaci N. Acute respiratory distress syndrome and hepatotoxicity associated with single dose nitrofurantoin use. *Case Rep Pulmonol* 2012; volume 2012: Article ID 465389.
14. Edoute Y, Karmon Y, Roguin A, Ben-Ami H. Fatal liver necrosis associated with the use of nitrofurantoin. *Isr Med Ass J* 2001;3:382-3.
15. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006;354:731-9.
16. Amit G, Cohen P, Ackerman Z. Nitrofurantoin-induced chronic active hepatitis. *Isr Med Ass J* 2002;4:184-6.
17. Sharp JR, Ishak KG, Zimmerman HJ. Chronic active hepatitis and severe hepatic necrosis associated with nitrofurantoin. *Ann Intern Med* 1980;92:14-9.
18. Kiang TK, Ford JA, Yoshida EM, Partovi N. Nitrofurantoin-associated lung and liver toxicity leading to liver transplantation in a middle-aged patient. *Can J Case Rep* 2011;64:262-70.
19. Kelly BD, Heneghan MA, Bennani F, Connolly CE, O'Gorman TA. Nitrofurantoin-induced hepatotoxicity mediated by CD8+ T cells. *Am J Gastroenterol* 1998;93:819-21.
20. Linnebur SA, Parnes BL. Pulmonary and hepatic toxicity due to nitrofurantoin and fluconazole treatment. *Ann Pharmacother* 2004;38:612-6.
21. Koulaouzidis A, Bhat S, Moschos J, Tan C, De Ramon A. Nitrofurantoin-induced lung- and hepatotoxicity. *Ann Hepatol* 2007;6:119-21.
22. Milic R, Plavec G, Tufegdzic I, Tomic I, Sarac S, Loncarevic O. Nitrofurantoin-induced immune-mediated lung and liver disease. *Vojnosanit Pregl* 2012;69:536-40.
23. Peall AF, Hodges A. Concomitant pulmonary and hepatic toxicity secondary to nitrofurantoin: a case report. *J Med Case Rep* 2007;1:59.
24. Yalcin S, Sahin A, Yalcin B, Altinok G. Nitrofurantoin toxicity to both liver and lungs. *Liver* 1997;17:166-7.
25. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA et coll. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.
26. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs-I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993;46:1323-30.
27. Richardson CE, Williams DW, Kingham JG. Gabapentin induced cholestasis. *BMJ* 2002;325:635.
28. Paiva LA, Wright PJ, Koff RS. Long-term hepatic memory for hypersensitivity to nitrofurantoin. *Am J Gastroenterol* 1992;87:891-3.

Abstract

Objective: To present a case of drug-induced hepatotoxicity due to the chronic use of nitrofurantoin as prophylaxis for recurrent urinary tract infections.

Case summary: A 42-year-old female patient with a history of multiple sclerosis presented to the emergency department because of jaundice that had been progressing for 4 days. Liver profile upon admission was significantly increased. Bilirubin was 201 µmol/L, alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase levels were 976 U/L and 919 U/L, respectively. Nitrofurantoin was discontinued upon admission, and the liver profile improved after a few days. In the absence of any other possible causes, it was concluded that this patient had drug-induced hepatotoxicity due to the use of nitrofurantoin.

Discussion: Most reported cases of nitrofurantoin-induced hepatotoxicity involve a daily doses ranging from 50 to 400 mg and different duration of use. The observed damage is hepatocellular, cholestatic or mixed in nature. Signs and symptoms generally resolve after the discontinuation of the drug and the addition of corticosteroids. Cases of death and of severe hepatic toxicity requiring a liver transplant have nonetheless been reported.

Conclusion: The incidence of nitrofurantoin-induced hepatotoxicity is low (0.020 to 0.035%), with the result that no monitoring is proposed when this drug is initiated. Pharmacists should nonetheless suspect nitrofurantoin-related hepatotoxicity in patients who present with signs and symptoms of hepatotoxicity during short-term or chronic use.

Key words: Hepatotoxicity, nitrofurantoin, urinary tract infections