

## Hépatite Cholestatique Induite par l'Administration Prolongée de l'Acide Nalidixique (Rapport d'un cas)

M.A. RACHED-MOHASSEL, A.A. HANJANI, B. NIK-AKHTAR,

CH. CHARIAT M. TABIBI

L'acide nalidixique est un antibiotique puissant surtout pour les germes gram négatives. En dehors des complications mineures comme la perturbation de la flore intestinale on n'a rapporté jusqu'à présent aucun accident hépatique avec ce médicament. Mais nous avons récemment observé un cas d'hépatite cholostatique que nous allons rapporter, chez un sujet porteur d'une infection urinaire.

### Observation:

Monsieur A. Ab. 75 ans retraité est hospitalisé le 5 Mars 1972 pour une infection urinaire et adénome de la prostate dans le service d'urologie de CHU Pahlavi.

Monsieur A. Ab. souffre d'une oto-sclérose depuis quelques années et il a subi une opération sur l'oeil gauche pour cataracte en 1969.

---

— Travail effectué dans le Service Médecine 3 CHU Pahlavi, Téhéran, Iran.

\* — Département de Médecine Interne de la Faculté de Médecine, Université de Téhéran.

\*\* — Laboratoire Anatomo-Pathologique, Institut Tadj Pahlavi, Téhéran, Iran.

Tiré à part: Dr. Rached-Mohassel, 62 avenue Khark, Téhéran, Iran.

\*\*\* — Département de Laboratoire de la Faculté de Médecine,

C'était un malade cachectique (36kg pour une taille de 165cm), grabataire depuis un an. Les examens cliniques de l'appareil respiratoire, cardiovasculaire et digestif paraissent normaux, Du point de vue neurologique, les réflex sont en général abolis mais ce qui ne semble pas avoir une signification pathologique chez un vieux grabataire.

Au niveau de l'appareil urogénital on notait une pollakiurie depuis presque un mois urine trouble, il urinait presque un litre par jour. Le toucher rectal nous montrait une prostate hypertrophiée et depuis un mois il vivait avec une sonde à demeure.

Comme l'état général du patient ne permettait pas la prostatéctomie, il fut transféré dans le Sce de Médecine. Les examens biologiques faits à l'entrée étaient les suivantes:

Urée sanguine 58mg % ml, sucre 109 mg % , Hg 12.5 gr % ml, Hct 40 % , G.B. 8400, la numération de formule sanguine paraît normale avec 64 % Neutrophiles et 29 % Lymphocytes. Bilirubine totale 0.8 mg % ml, V.S. 37 la 1 ère heure, VDRL négative.

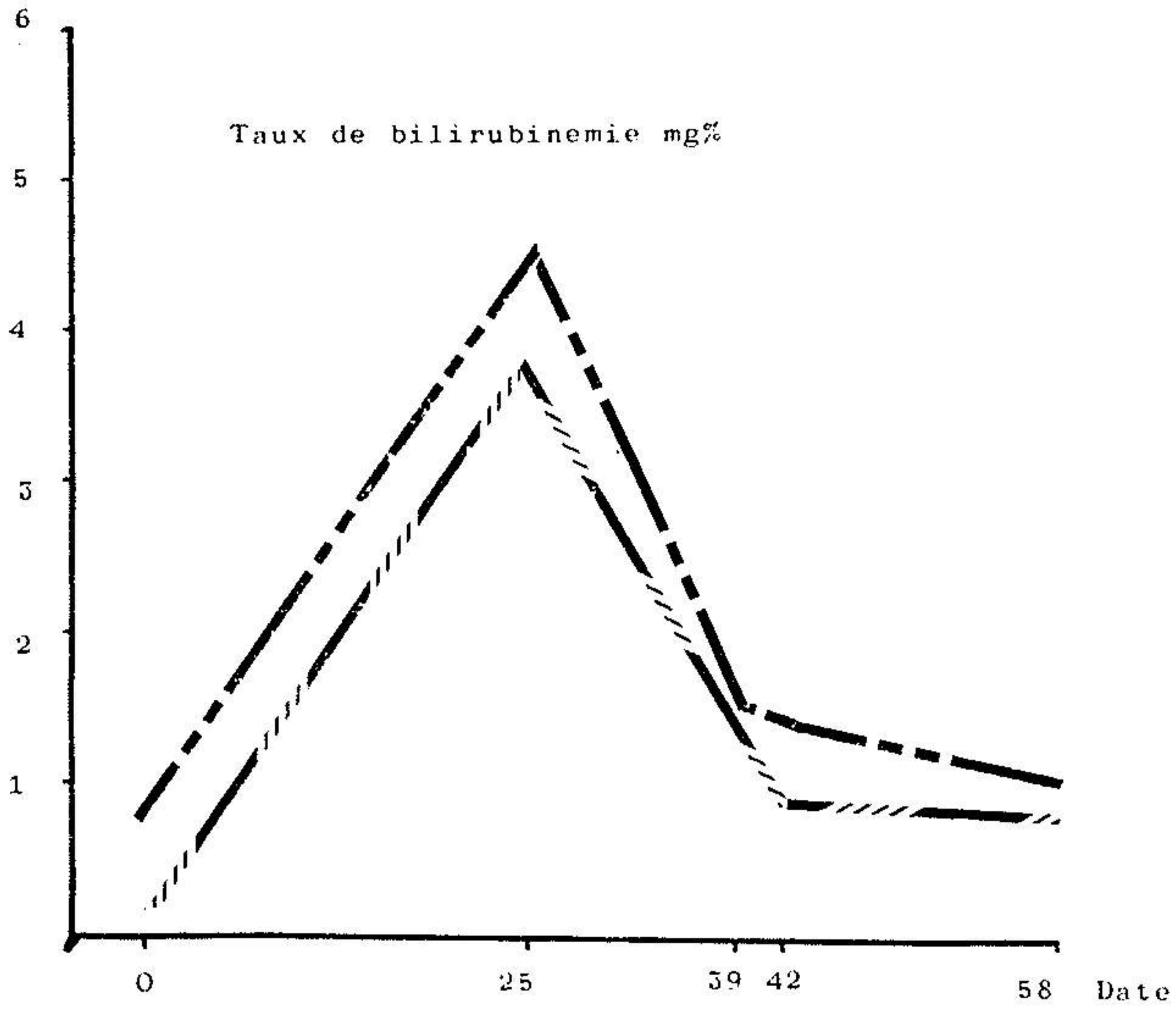
Dans les urines, proteine 1.8 gr par litre, poids spécifique 1012, globules blancs 60-70 par champs, globules rouges 50-60-par champs. Culture des urines: 50000 colonies d'E. Coli par ml d'urine. Antibiogramme: sensible à l'acide nalidixique, garamycine et kefline.

Tenant compte du résultat de l'antibiogramme et de la non toxicité de l'acide nalidixique, nous avons commencé à traiter notre malade par ce médicament, à l'ordre de 2 gr par jour à partir du 13 Mai 1972.

Après 29 jours de traitement (58 gr de l'acide nalidixique) le patient présentait un prurit sans antécédent.

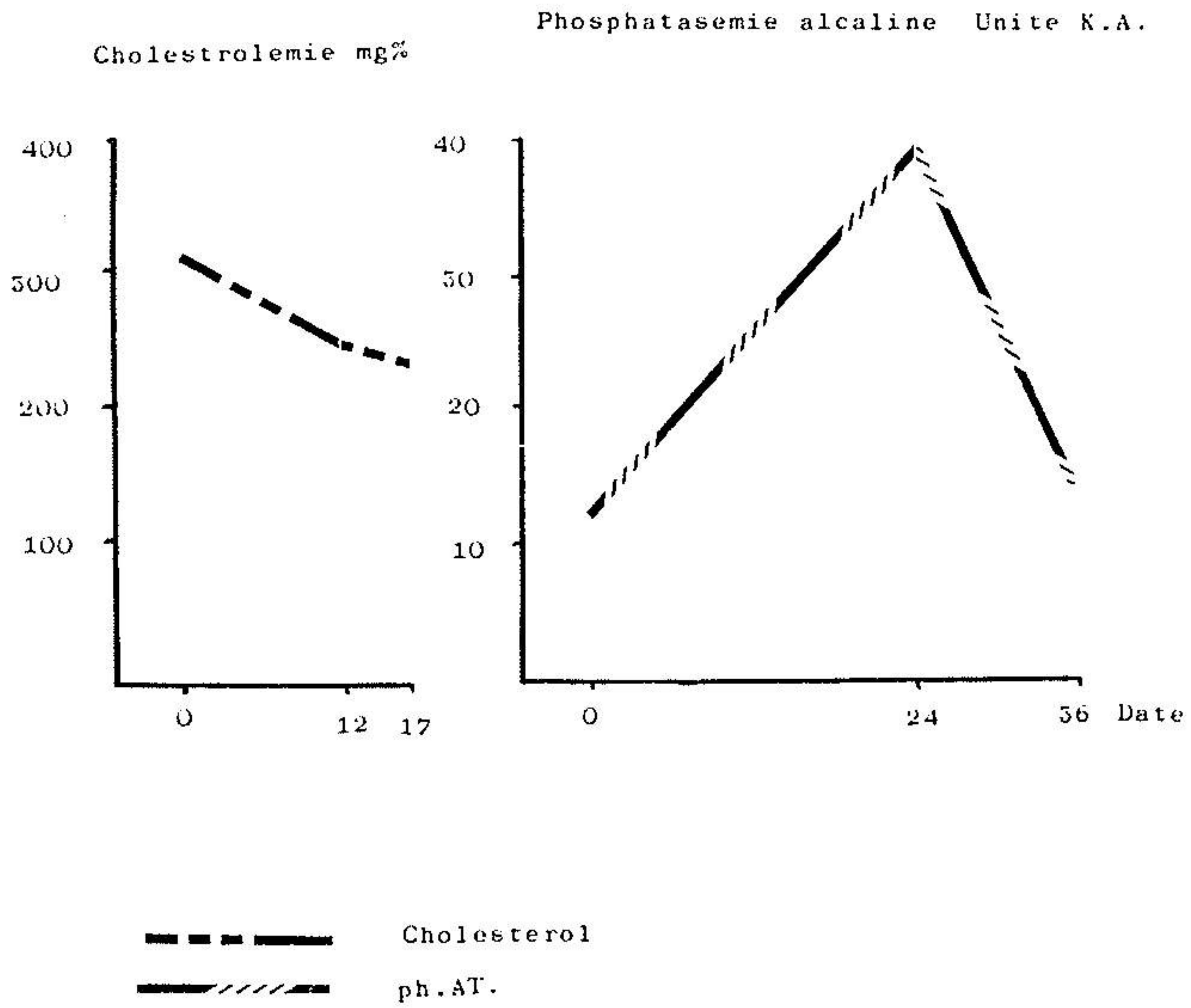
A l'examen clinique nous avons constaté un subictère conjonctival; nous avons arrêté l'acide nalidixique. le lendemain; l'ictère était évident; une hépatomégalie (2 travers de doigts) lisse et douloureuse vint s'ajouter au tableau clinique.

Les examens biologiques mettaient en évidence l'existence d'une hépatite choloestatique avec une bilirubinémie totale de l'ordre de 4.6 mg par 100 ml



Courbe 1 - Evolution de la bilirubinemie

----- Bilirubinemie Totale  
- - - - - Bilirubinemie Directe



Courbes 2 et 3 - Evolution de cholesterol et de ph. Al.

dont 3.8 mg de bilirubine conjuguée; cholestero total 312 mg par 100 ml, phosphatase alcaline 27 unites K.A; BSP 14 % de rétention après 45 minutes. SGOT 38 unites et SGPT 27 unites.

L'électrophorèse: hypoalbuminémie (34 %), hypergammaglobulinémie (36 %),

Nous avons suivi l'évolution de la maladie; 5 jours après l'arrêt du traitement l'ictère commençait à disparaître; 10 jours après, tous les signes cliniques étaient négatifs. Nous avons schématisé l'évolution de la bilirubinémie en courbe 1. Le cholestero et la phosphatase alcaline aussi sont schématisés en courbe 2 et 3 selon la date de l'examen. La recherche de l'antigène australien était négative.

A ce moment-là on a fait une ponction biopsie du fie (No: 81323, laboratoire d'anatomo-pathologie de l'Institut Tadj Pahlavi) et le résultat était le suivant:

L'examen histologique du prélèvement montre que les cellules hépatiques sont gonflées et surchargées de pigments biliaries (Fig. 1); la distribution de ces pigments est variable dans les différentes zones de la coupe. Au

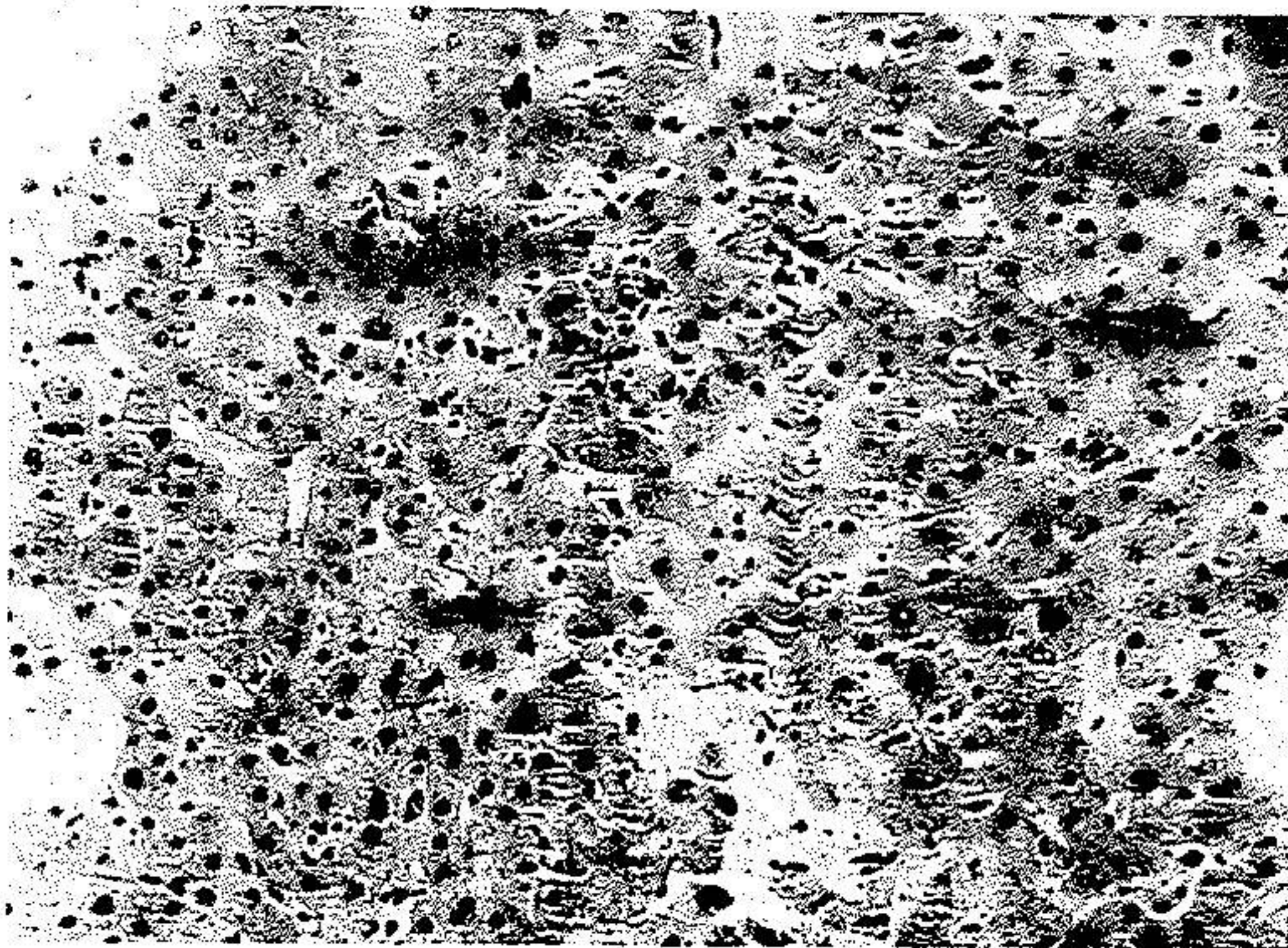


Fig. 1 Hépatocytes Surchargées de Pigments Biliaires

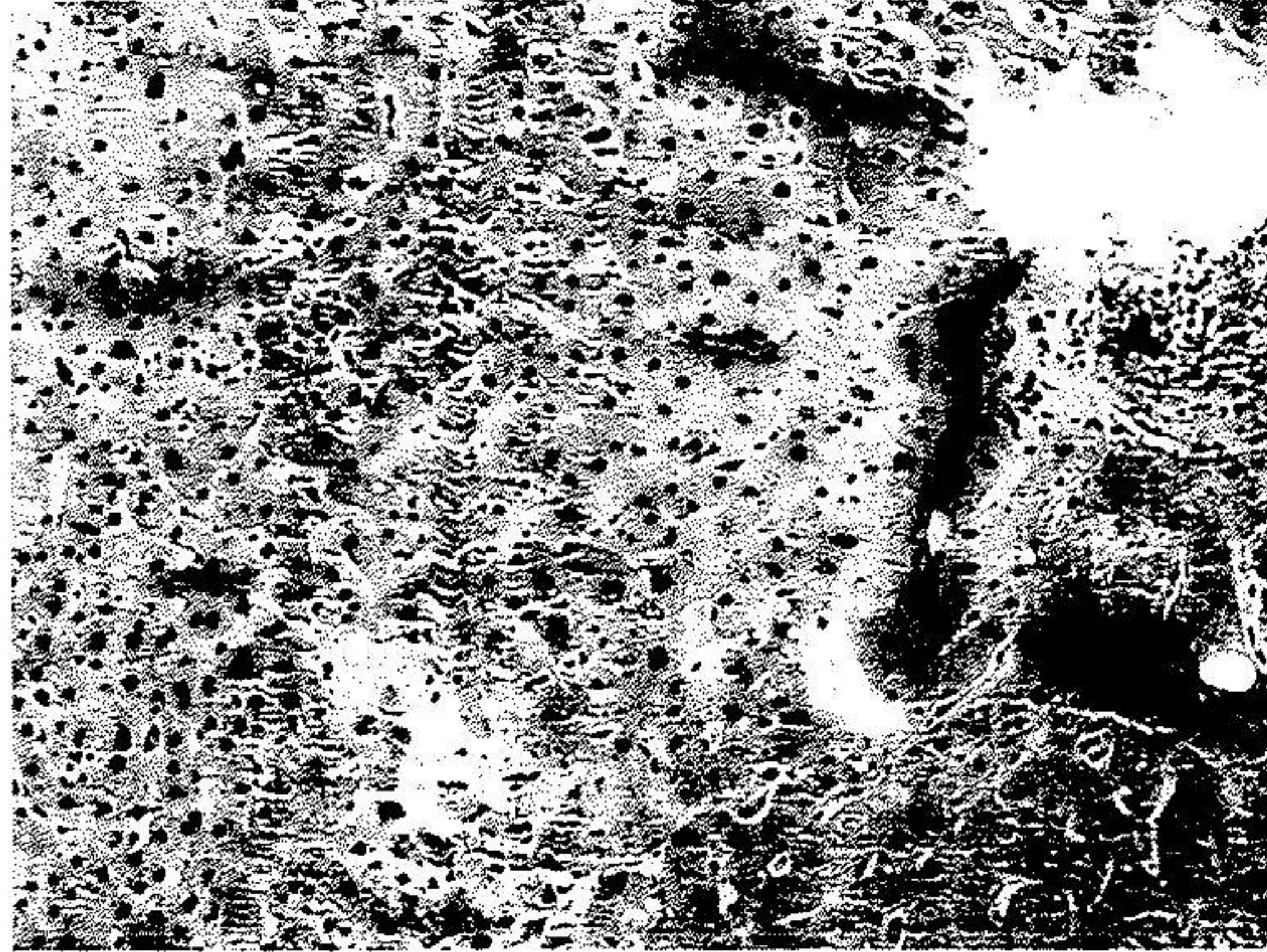


Fig. 2 Infiltration Lympho-Plasmocytaire des Spaces Portes.

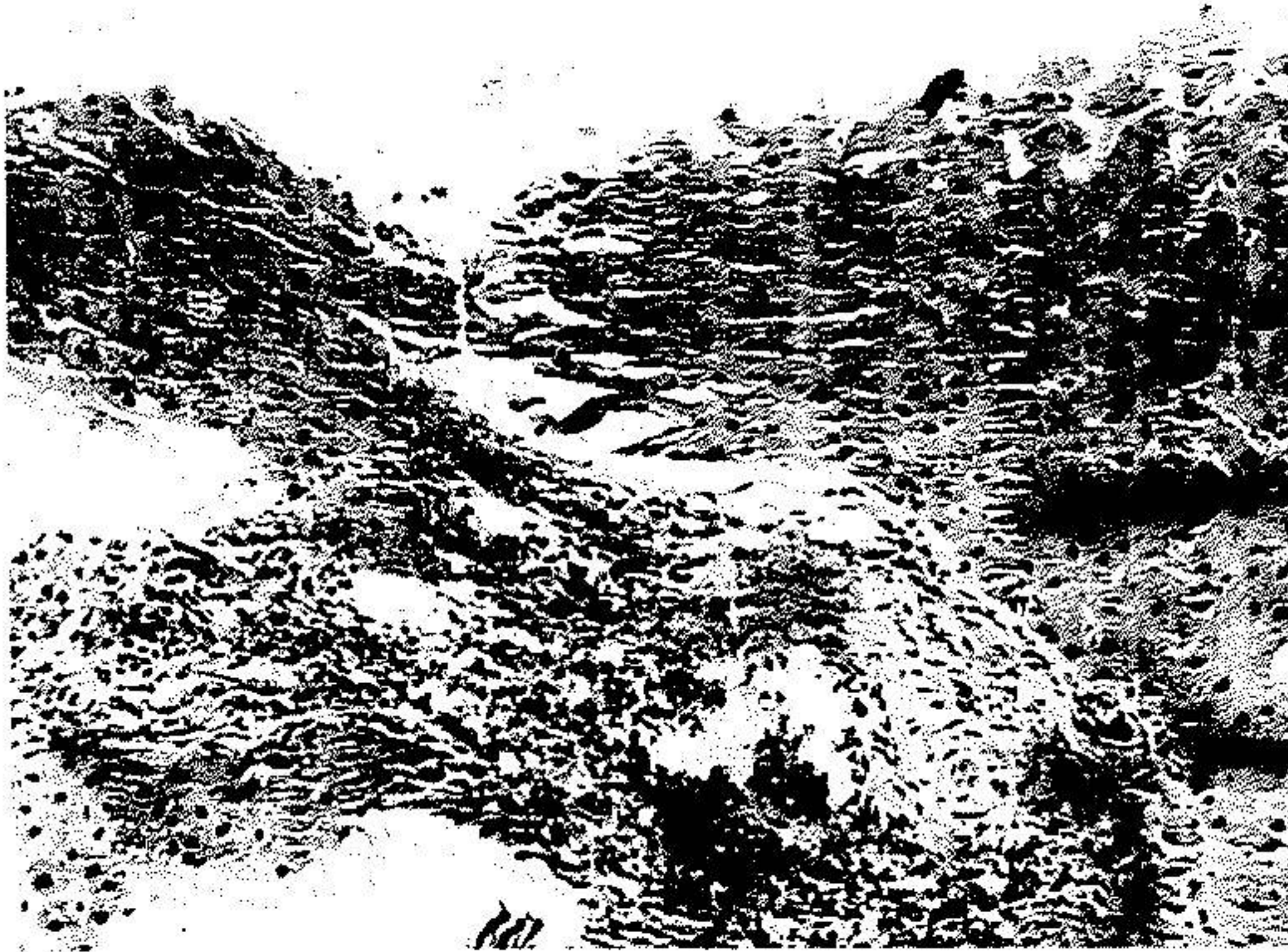


Fig. 3 Fibrose Perilobulaire.

voisinage d'une veine centro-lobulaire il y a un micro-foyer nécrotique qui est remplacé par une fibrose légère et une infiltration lympho-plasmocytaire (Fig. 2). En raison du gonflement des cellules hépatiques, les sinusoides sont étroites; néanmoins, on peut y voir une prolifération des cellules kuppferiennes. Dans les spaces portes il y a une fibrose avec infiltration lympho-histiocytaire (Fig. 3). En somme, l'aspect histologique correspond à une hépatite cholestatique toxiinfectieuse.

### Commentaire:

L'étude clinique, biologique et anatomique de cet ictère montre une hépatite cholestatique à évolution favorable (10 jours cliniquement et un mois biologiquement); mais ceci n'exclue pas l'importance de ce problème.

Actuellement, les nouveaux médicaments, ainsi que les hépatites médicamenteuses, se multiplient d'un jour à l'autre (6).

Jusqu'en 1967, le diagnostic entre une hépatite médicamenteuse et une hépatite virale est fort difficile; mais actuellement grâce à l'antigène australien (1-10-11) et le test de transformation lymphoblastique des lymphocytes (9-15), dans la plupart des cas nous avons la possibilité de faire ce diagnostic.

Malgré tout, parfois le problème reste obscur, car un ancien porteur d'antigène australien peut avoir une hépatite médicamenteuse, et une hépatite d'inoculation peut se démasquer au cours d'un traitement par un médicament.

Cette difficulté est survenue après l'administration d'halothane; en effet, après l'anesthésie par cette drogue, on a eu quelques cas d'hépatites avec antigène australien positif (5).

La difficulté de la classification des hépatites médicamenteuses existe depuis 1938-1940, date à laquelle Geiling et coll. (7) et Nanger et coll. (8) ont trouvé l'hépatotoxicité du diéthylène glycol et des composés organiques de l'arsenic. Jusqu'à maintenant la liste des drogues hépatotoxiques comporte les noms d'une centaine de produits (4-10-12).

Les lésions d'hépatites médicamenteuses se divisent en 4 groupes (2): hépatite cholestatique, hépatite cytolytique, Hépatite mixte et ictère à bilirubinémie indirecte.

Avant de discuter des hépatites induites par les antibiotiques rappelons que toutes les antibiotiques peuvent engendrer des troubles hépatiques divers (3):

1<sup>o</sup>- Hépatite cholestatique: Des troubles de la sécrétion biliaire sont les premiers signes cliniques de cette hépatite. Le mécanisme intime de cette cholestase n'est pas encore bien clair, la compression de la jonction capillule ductule par les hépatocytes ou les fibres collagènes (4) est à retenir. Les études faites par la microscopie électronique ont montré la dilatation des ductules intra-cellulaires, l'altération des microvillosités qui sont pour leur part responsables dans la sécrétion d'une bile épaisse (17); la transformation des mitochondries et de reticulum endoplasmique (12).

Les tétracyclines sont des antibiotiques responsables d'un des équilibres de métabolisme cellulaire, par toxicité vraie (18) et qui pourraient donner une hépatite cholestatique. L'acide nalidixique (notre cas) aussi pourrait agir par ce mécanisme. L'hypersensibilité (13-15), les facteurs génétiques (6-12) et immunologiques ont aussi leur rôle dans les hépatites cholestatiques médicamenteuses.

2<sup>o</sup>- Hépatite cytolytique: Dans cette forme des hépatites médicamenteuses l'hypersensibilité de l'idiosyncrasie ont un rôle prédominant. Il n'y a aucun rapport entre l'apparition d'une hépatite et la quantité de médicament prescrit.

A savoir qu'on a rapporté des cas d'hépatites par la toxicité vraie chez les femmes enceintes (18). Novobiocin (16), rifamicin (13) et nitrofurantoïne (14) sont responsables des hépatites cytolytiques médicamenteuses.

3<sup>o</sup>- Hépatite mixte: On a rapporté des cas d'hépatites mixtes par PAS et les aminosides (2-16).

4<sup>o</sup>- Ictère à bilirubinémie indirecte: Les troubles du système enzymatique des hépatocytes sont responsables de l'ictère à bilirubinémie indirectes; les sulfamides et la novobiocine peuvent agir dans ce sens.



### Résumé:

Les antibiotiques comme d'autres drogues peuvent donner des lésions hépatiques généralement bénignes. Nous avons récemment observé un cas d'hépatite cholestatique par l'administration prolongée de l'acide nalidixique; cette hépatite a regressé rapidement après l'arrêt du médicament. Ce cas n'exclue pas la valeur de l'acide nalidixique qui est un antibiotique puissant; mais seulement le fait classer dans la liste des médicaments hépato-toxique.

### Summary:

#### **Cholestatic hepatitis induced by prolonged administration of nalidixic acid:**

Antibiotics like other drugs may generally produce hepatic benign lesions. We have recently observed a case of cholestatic hepatitis by prolonged administration of nalidixic acid. This hepatitis have regressed rapidly after discontinuing the drug. This case dose not excluded the value of nalidixic acid as a strong antibiotic but it to the category of hepatotoxic drugs.

### References

1. Blumberg, B.S.; London, W.T. and Sutnick, A.I. (1970). Australia antigen as a hepatitis virus variation in host response. *Am. J. Med.*, 48, 1-8.
2. Benhamou, J.P.; Bader, J.P.; Caroli, J.; Fauvert, R. et Requinot, H. (1965). Quels sont parmi les médicaments actuels ceux qui peuvent provoquer une hépatite. *Pres. Méd.*, 47, 2275-2277.
3. Berthelot, P.; Sicot, Ch.; Benhamou, J.P. et Fauvert, R. (1965). Les hépatites hépatites médicamenteuses: 10, 39.
4. Caroli, J. et Opolon, P. (1968). Hépatites cholestatiques médicamenteuses. *Rev. Prat.*, 28, 2279-2289.
5. Dentan, M.; Desmonts, T.M. et Berthelot, P. (1971). Hépatite à l'halothane. *Pres. Méd.*, 79, 1285-1287.
6. Girard, M. (1968). Hépatites cytolytiques d'origine médicamenteuse. *Rev. Prat.*, 15, 2267-2277.
7. Geiling, E.N.K. and Cannon, P.R. (1938). Pathological effects of elixir sulfonilamide (Diethylene glycol) poisoning; clinical and experimental correlation; final report. *JAMA*, 111-919.
8. Hanger, F.N. Jr. and Gutman, A.B. (1940). Post arsphenamine jaundice; apparently due to obstruction of intrahepatic biliarytract. *JAMA*, 115-263.
9. Morere, P.; Stain, J.P.; Chauvet, M.C.; Luce, J.P. et Leporvost, J. (1969). Essai clinique de la rifadine (riphanpicine). *Rev. Tub.*, 33, 177-198.
10. Prince, A.M. (1968). An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. *Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.)*. 60, 814-821.
11. Payet, M.; Menache, D.; Simot, G.; Schlegel, N.; Eyquem, P. et Coulaud, J.P. (1971). L'antigène d'australie chez l'african. *Pres. Méd.*, 79, 2359-2361.

12. Popper, H.; Rubin, E.; Cardiol, D.; Schappner, F. and Paronetto, F. (1965). Drug induced, liver disease. *Arch. Inter. Med.*, 115, 128-134.
13. Pieron, R.; Marien, Cl. et Jagueux, M. (1971). Ictère et rifampicine. *Sem. Hôp. Paris*, 47, 1286-1295.
14. Parient, Ph. et Desnoyers, F. (1972). Un cas d'hépatonéphrite curable induite par un traitement prolongé à la nitrofurantoin, *Nouv. Pres. Méd.*, 1, 110.
15. Reinert, Ph.; Deville-Chabrolle, A.; Bribet-Forette, F.; Chigot, D. et Moulias, R. (1971). Le test de transformation blastique des lymphocytes (T.T.L.). *Méd.*, 79, 1279-1281.
16. Scherlock, S. (1969). *Drug and liver: disease of the liver and biliary system*, 350-386, Blackwell scientific publications, Oxford and Edinburg.
17. Schaffner, F.; Popper, H. and Perez, V. (1960). Changes in bile canaliculi produced by norethandrolone: electron microscopic study of human and art liver. *J. Lab. Clin. Med.*, 56, 625.
18. Schultz, J.C.; Damson; J.S. Jr.; Workman, W.W. and Norman, T.D. (1963). Fatal liver disease after intravenous administration of tetracycline in high dosage. *New Eng. J. of Med.*, 269-999.
19. Tancrede, C.H. et Acar, J.F. (1972). Traitement antibiotique des infections bactériennes au cours de l'insuffisance rénale. *Rev. Prat.*, 22, 2410-2431.