

Insuffisance rénale aiguë chez un patient adulte secondaire à une interaction possible entre la ceftriaxone et le calcium

Marie-Eve B. Dufresne, Diane Poirier

Résumé

Objectif : Présenter un cas d'interaction possible entre la ceftriaxone et le gluconate de calcium administrés par voie intraveineuse.

Résumé du cas : Il s'agit d'un homme de 62 ans traité de façon concomitante avec de la ceftriaxone pour une pneumonie et du gluconate de calcium intraveineux pour corriger un désordre électrolytique, qui a développé une insuffisance rénale aiguë. On suspecte alors la formation d'un complexe ceftriaxone-calcium précipitant au niveau des tubules rénaux.

Discussion : À ce jour, il existe huit cas décrits de complications liées à l'administration concomitante de ceftriaxone et de calcium par voie intraveineuse, tous impliquant des nouveau-nés d'un an ou moins. En l'absence d'autre cause, deux hypothèses expliquant l'insuffisance rénale aiguë du patient ont été retenues. D'abord, il est possible que la précipitation du complexe ceftriaxone-calcium ait causé des lithiases rénales. Il n'est toutefois pas exclu que l'administration de fortes doses de calcium en présence d'hyperphosphatémie ait entraîné une précipitation phosphocalcique au niveau rénal.

Conclusion : Bien qu'il n'existe aucune description de cas portant sur les conséquences cliniques de précipitation ceftriaxone-calcium chez l'adulte, le caractère non spécifique des manifestations de cette interaction laisse croire qu'elle est probablement trop rarement rapportée. Le risque de précipitation semble accru en la présence simultanée de concentrations sériques élevées de ceftriaxone et de calcium. Ainsi, le risque encouru par les patients insuffisants rénaux, déshydratés ou recevant de hautes doses de calcium et de ceftriaxone pourrait être plus grand. Dans ce contexte, il semble approprié de faire preuve de vigilance lorsqu'on entreprend l'administration concomitante de ces deux agents.

Mots clés : ceftriaxone, calcium, précipitation, incompatibilité

Introduction

Le 31 juillet 2008, dans la foulée des recommandations émises plus tôt par la Food and Drug Administration (FDA) et par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire

des Produits de Santé (AFSSAPS), Santé Canada diffusait une alerte concernant l'utilisation concomitante de ceftriaxone et de solutions de calcium intraveineuses (IV)¹⁻³. Ainsi, à la suite de rapports de plusieurs cas de décès de nouveau-nés traités de façon concomitante par de la ceftriaxone et du calcium IV, Santé Canada recommandait d'espacer d'au moins cinq jours l'administration de ceftriaxone et de solutions IV contenant du calcium aux patients âgés de moins de 10 semaines, incluant les perfusions de calcium utilisées pour la nutrition parentérale, le lactate Ringer, la solution de Hartmann ainsi que tout diluant contenant du calcium¹. Ces agents ne devaient pas être administrés aux autres patients à moins de 48 heures d'intervalle l'un de l'autre, ce délai reflétant environ cinq fois le temps de demi-vie de la ceftriaxone, après quoi seulement une quantité négligeable de la dose initiale devrait subsister¹. L'hypothèse invoquée pour expliquer ces décès repose sur une incompatibilité physico-chimique entre la ceftriaxone et le calcium, qui aurait provoqué une précipitation des sels calciques de ceftriaxone au niveau du parenchyme pulmonaire et du rein^{1,2}. Néanmoins, en octobre 2009, Santé Canada révisait sa position⁴. L'administration de ceftriaxone aux nouveau-nés recevant des solutions de calcium IV restait contre-indiquée^{1,4}. Par contre, aux autres patients, la ceftriaxone et le calcium IV pouvaient être administrés séquentiellement après un rinçage adéquat des tubulures de perfusion avec un liquide compatible⁴.

La ceftriaxone est une céphalosporine de troisième génération, à large spectre, indiquée pour traiter bon nombre d'infections⁵. Son temps de demi-vie prolongé permettant une fréquence d'administration réduite, son profil d'effets indésirables favorable ainsi que sa facilité d'utilisation ont permis à la ceftriaxone de devenir une arme de choix dans l'arsenal antibiotique⁵. La ceftriaxone bénéficie d'une excellente pénétration dans le liquide céphalo-rachidien et d'une bonne distribution tissulaire^{5,6}. De plus, elle ne nécessite aucun ajustement en présence d'insuffisance rénale ou hépatique^{5,6}. En pédiatrie, la ceftriaxone est utilisée depuis plus de 20 ans, et son taux d'effets indésirables est similaire à celui rencontré dans la population adulte, les effets le plus souvent rapportés étant la diarrhée (5,6 %) et les réactions d'hypersensibilité (3,4 %) ^{5,6}.

Marie-Eve B. Dufresne, B. Pharm, M.Sc., pharmacienne au CSSSRY, Hôpital Honoré-Mercier

Diane Poirier, MD, M.Sc., chef du Service des soins intensifs au CSSSRY, Hôpital Honoré-Mercier

À ce jour, les seuls cas de complications liées à l'administration concomitante de ceftriaxone et de calcium par voie intraveineuse, décrits dans la littérature scientifique, impliquent des nouveau-nés âgés d'un an ou moins. Il semble donc intéressant de se pencher sur la possibilité de la survenue de cette interaction chez l'adulte ainsi que sur les facteurs de risque qui prédisposeraient certaines populations à ces conséquences.

Description du cas

Un homme de 62 ans est amené à l'urgence pour altération de l'état de conscience avec convulsions. On constate alors un score de Glasgow de 3/15. Le patient est transféré à l'unité des soins intensifs, où il doit rapidement être intubé. Un bilan toxicologique et électrolytique complet est effectué. On observe par ailleurs au dossier du patient des antécédents d'épilepsie, d'éthylisme chronique associé à des troubles cognitifs, une hypertension artérielle ainsi que des épisodes de désordres électrolytiques importants.

Alors que le bilan toxicologique s'avère négatif, l'analyse biochimique révèle quant à elle une hypocalcémie (calcium ionisé à 0,70 mmol/L) et une hypomagnésémie (0,35 mmol/L) graves ainsi qu'une hyperphosphatémie (2,40 mmol/L). La concentration sérique de créatinine

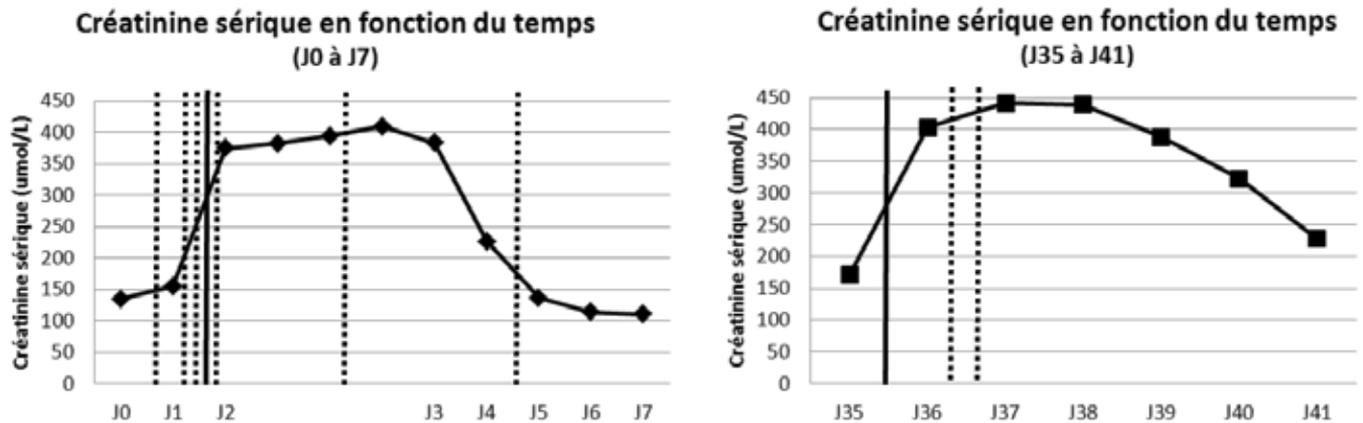
avait augmenté par rapport aux valeurs antérieures de base du patient (134 $\mu\text{mol/L}$ versus 85 $\mu\text{mol/L}$). Le bilan acido-basique montre une acidose métabolique importante (gazométrie artérielle : $\text{pH} = 7,03$; $\text{pCO}_2 = 34$ mmHg, $\text{HCO}_3 = 8$ mmol/L), probablement secondaire à un choc septique d'origine pulmonaire, associé à une acidose lactique (lactates à 20 mmol/L à l'arrivée, se normalisant toutefois en quelques heures). On remarque également une très légère augmentation de la créatine kinase (CK), qui se situe à 280 U/L. Des bolus de sulfate de magnésium et de gluconate de calcium en perfusion sont prescrits et donnés par voie intraveineuse centrale afin de corriger les désordres électrolytiques. Le lendemain matin (J1), le calcium ionisé n'est qu'à 0,75 mmol/L. Un premier bolus de gluconate de calcium 1 g IV est donné en une heure à 10 h 30. Vers midi, un autre bolus, de 5 g IV cette fois, est donné en sept heures. Puisqu'on suspecte une surinfection pulmonaire, on prescrit au patient de la ceftriaxone 1 g IV toutes les 24 heures, qui lui est administrée en 30 minutes vers 13 h. On n'a pu retrouver l'information quant au choix de la voie d'administration du calcium et de la ceftriaxone : en Y ou par deux voies différentes. La médication concomitante du patient comprenait du propofol, du midazolam au besoin, du fentanyl, de la phénytoïne, de l'olanzapine, de la ranitidine, de la thiamine, du métoclopramide au besoin, de l'héparine sous-cutanée,

Tableau I : Séquence d'administration de la ceftriaxone et du calcium pour cette étude de cas

	Heure d'adm.	Produit administré	Heure du prélèvement	Créat ($\mu\text{mol/L}$)	K (mmol/L)	PO4 (mmol/L)	Ca ionisé (mmol/L)	Lactates (mmol/L)	Albumine (g/L)
J0	20 h 10	G.Ca 1 g/250 ml D5 % IV en 1 h	18 h 22	134	4,0	2,40	-	20,0	-
			20 h 27	-	3,5	-	0,70	7,5	-
J1	10 h 30	G.Ca 1 g/100 ml NS IV en 1 h	6 h	155	3,5	2,26	0,75	0,6	38
	12 h 05	G.Ca 5 g/500 ml D5 % IV en 7 h							
	13 h	CFTX 1 g/10 ml ESI IV en 30 min							
	23 h 15	G.Ca 5 g/500 ml NS IV en 7 h	21 h 28	-	3,5	1,46	0,9	-	-
J2	15 h 50	C.Ca 500 mg PO QID (poursuivi x 15 jours)	5 h	5 h	3,9	1,70	0,97	-	-
			9 h 27	9 h 27	-	-	-	-	-
			14 h 29	14 h 29	-	-	-	-	-
			19 h 26	19 h 26	3,2	-	-	-	-
J3		Pas de calcium IV	5 h 10	383	3,8	1,96	0,99	-	37
J4	17 h	G.Ca 1 g/100 ml NS IV en 1 h	4 h 30	226	3,4	0,98	0,97	-	-
J35	14 h	CFTX 1 g/10 ml ESI IV en 30 min	13 h 20	171	4,3	2,13	-	26,0	33
			18 h 40	-	-	1,29	-	1,5	-
			22 h 40	-	2,6	-	0,82	1,4	-
J36	12 h 45	G.Ca 1 g/250 ml NS en 2 h	9 h 41	348	3,1	1,65	-	0,9	-
	18 h 25	G.Ca 1 g/250 ml NS en 2 h	14 h 52	364	3,2	1,71	-	-	-
			17 h 26	375	3,0	1,71	0,79	-	-
			23 h 25	403	3,3	1,65	0,82	-	-

Heure d'adm. : heure d'administration; Créat : créatinine sérique; ESI : eau stérile pour injection; K : potassium sérique; PO4 : phosphore sérique; Ca ionisé : calcium ionisé sérique; $\mu\text{mol/L}$: micromoles/litre; mmol/L : millimoles/litre; g/L : grammes par litre; J : jour; h : heure; G.Ca : gluconate de calcium; g : gramme, ml : millilitre; D5 % : dextrose 5 % dans l'eau; IV : intraveineux; NS : normal salin; CFTX : ceftriaxone; C.Ca : carbonate de calcium; PO : per os; QID : quatre fois par jour.

Figure 1 : Évolution de la fonction rénale selon le temps associé à la séquence d'administration des médicaments



Légende : en pointillé : administration de gluconate de calcium; ligne pleine : administration de ceftriaxone 1 g IV

de l'acétaminophène ainsi qu'une échelle d'insuline selon le glucomètre et de chlorure de potassium selon la kaliémie. Par ailleurs, l'albuminémie se situe dans les limites inférieures de la normale, à 38 g/L.

Au jour 2, on constate une élévation marquée de la créatinine, qui atteint maintenant 374 µmol/L. Elle augmentera ainsi jusqu'à 409 µmol/L en soirée, pour ensuite diminuer graduellement dans les jours suivants et se stabiliser autour de 110 µmol/L au jour 7, intervalle pendant lequel une diurèse adéquate se maintiendra. L'administration de ceftriaxone a été rapidement interrompue par l'intensiviste, qui suspectait que l'insuffisance rénale aiguë (IRA) était secondaire à la précipitation d'un complexe ceftriaxone-calcium dans les tubules rénaux. Le patient obtiendra son congé quelques semaines plus tard, soit au jour 21. L'hypothèse retenue pour expliquer la survenue des convulsions qui ont mené à l'hospitalisation est le sevrage éthylique ainsi que l'hypomagnésémie et l'hypocalcémie graves secondaires à une dénutrition importante.

Deux semaines après son congé (J35), le patient est réadmis à l'hôpital dans un contexte similaire de convulsions associées à des désordres électrolytiques (hyperphosphatémie, hypocalcémie, hypomagnésémie). La créatinine à l'admission est de 171 µmol/L. Les lactates sont élevés (26,0 mmol/L), mais les CK sont dans les limites de la normale. Encore une fois, le patient reçoit une dose de ceftriaxone suivie de perfusions de gluconate de calcium IV, mais cette fois, seulement 24 heures après l'administration de la dose de ceftriaxone. Dès le lendemain de l'administration de la ceftriaxone, mais avant celle de la première dose de calcium, on remarque une élévation de la créatinine sérique, qui a passé de 171 µmol/L à 348 µmol/L. Elle augmentera dans les jours suivants jusqu'à 439 µmol/L, puis diminuera aussi progressivement par la suite. On suspecte à nouveau une toxicité rénale tubulaire.

Analyse

Les phénomènes de boue biliaire et de néphrolithiasis sont connus en présence de ceftriaxone, autant chez l'adulte qu'en pédiatrie et se résorbent normalement à l'arrêt du traitement⁷⁻⁹. Ils résulteraient d'une précipitation *in situ* de sels calciques de ceftriaxone, connus comme ayant une faible solubilité^{8,9}. Normalement, environ 35 à 45 % de la ceftriaxone est éliminé par voie hépatique^{6,10}. Ainsi, dans le tractus biliaire, les concentrations de ceftriaxone peuvent être de 20 à 150 fois plus importantes qu'au niveau sérique¹¹. La ceftriaxone étant solubilisée dans la forme injectable en anion disodique, en présence de ces concentrations élevées, elle peut se lier avec des cations calciques pour former des complexes insolubles pouvant précipiter dans le système biliaire¹⁰. Il semble qu'un phénomène analogue pourrait se produire au niveau rénal, entraînant parfois une insuffisance rénale aiguë¹⁰. La plupart des cas de néphrolithiasis connus ont été rapportés chez des enfants de plus de trois ans traités avec de hautes doses de ceftriaxone (> = 80 mg/kg/jour), qui présentaient des facteurs de risque, telle la déshydratation⁷. Néanmoins, ces phénomènes restent transitoires et indétectables cliniquement dans la plupart des cas. Ainsi, chez l'enfant comme chez l'adulte, on estime à moins de 0,1 % l'incidence de lithiasis liées à l'utilisation de ceftriaxone¹¹.

À la suite de la déclaration des cas touchant des nouveau-nés, où l'on soupçonnait la précipitation de ceftriaxone-calcium, Hoffmann-La Roche, le fabricant de la ceftriaxone, incité par la FDA, a dû conduire des études supplémentaires de compatibilité⁹. Une étude *in vitro* a ainsi démontré un seuil de précipitation plus faible dans le plasma néonatal (précipitation probable lorsque la concentration de calcium total était > = 4 mmol/L) que dans le plasma adulte (précipitation probable lorsque la concentration de calcium total est > = 6 mmol/L)^{7,9,11}. Ces

résultats permettent donc de penser qu'il existe des différences potentiellement significatives qui prédisposent les nouveau-nés à la précipitation. Chez l'adulte, la ceftriaxone possède un fort taux de liaison aux protéines plasmatiques (83 à 96 %), alors que chez le nouveau-né, la proportion est environ 50 % inférieure^{5,6}. Or, plus la concentration de ceftriaxone libre est élevée, plus le risque de précipitation est grand. De plus, le temps de demi-vie d'élimination, qui se prolonge de deux à trois fois dans cette population par rapport à celui de l'adulte, pourrait aussi contribuer à favoriser le risque¹¹⁻¹³.

Les huit cas de patients ayant subi des conséquences de l'interaction ceftriaxone-calcium IV décrits jusqu'à présent ont été rapportés volontairement par des professionnels de la santé^{5,14}. L'information concernant les comorbidités, la médication concomitante et les doses administrées est malheureusement incomplète. Plusieurs cas de mortalité semblent résulter d'une incompatibilité d'administration en Y par la même voie intraveineuse^{11,12,14}. Le précipité a même pu être observé une fois dans la ligne, s'étant donc formé bien avant de rejoindre la circulation sanguine¹⁴. On peut donc penser que si la ceftriaxone et le calcium n'avaient pas été administrés simultanément, la liaison de la ceftriaxone aux protéines plasmatiques aurait probablement pu diminuer le risque de précipitation¹². Néanmoins, dans un cas rapporté en 2002, la ceftriaxone et le calcium ont été administrés à différents moments et par différents sites, ce qui appuie le fait que chez certains enfants, les concentrations sériques de ceftriaxone pourraient rester suffisamment élevées dans les heures qui suivent l'administration pour favoriser la précipitation¹⁴. Les rapports d'autopsie de trois des quatre enfants mentionnant cette information ont fait état de la présence de précipité blanc ou de cristaux, le plus souvent au niveau pulmonaire, mais aussi au niveau rénal et coronaire¹⁴. Bien qu'aucun de ces précipités n'ait été analysé, on émet toutefois l'hypothèse que le précipité de ceftriaxone-calcium ait agi comme une embolie, résultant en infarctus¹⁴. En outre, dans certains cas rapportés, la ceftriaxone était administrée en IV en 2 à 4 minutes, donc plus rapidement que ne le recommande le fabricant^{7,14}. L'administration rapide de la ceftriaxone, particulièrement à de fortes doses, entraîne des concentrations sériques momentanément très élevées, ce qui peut contribuer à la formation de sels calciques de ceftriaxone¹⁴.

Outre ces rapports de cas portant sur le nouveau-né, il n'est possible de recenser que trois évaluations épidémiologiques, dont une présentée seulement en affiche (non disponible), qui ont examiné le risque cardiorespiratoire ou la mortalité liés à l'administration concomitante de calcium intraveineux et de ceftriaxone^{9,11}. Aucune de ces investigations n'a témoigné d'un risque significatif^{9,11}. La première, publiée en avril 2009, a analysé le système de déclaration d'effets indésirables de la FDA pour y recenser tous les cas d'interactions

ceftriaxone-calcium ayant résulté en effets indésirables graves (104 cas)¹¹. Les événements indésirables rapportés liés à l'association ceftazidime-calcium (99 cas) ont aussi été comptabilisés comme comparateur, puisqu'il n'y a, à l'heure actuelle, aucune preuve d'une telle interaction¹¹. Sur ce nombre, le pourcentage d'événements emboliques possiblement ou probablement liés à l'interaction s'est avéré similaire entre les deux groupes¹¹. Les auteurs ont donc conclu que leurs résultats laissent supposer une influence minimale à inexistante des événements emboliques liés à la précipitation ceftriaxone-calcium et ne permettent pas d'appuyer la thèse de l'existence d'un risque de précipitation chez l'adulte¹¹. L'autre évaluation, publiée en juillet 2010, est une étude de cohorte appariée rétrospective menée sur 142 patients admis aux soins intensifs d'hôpitaux de la région de Calgary et ayant été exposés de façon concomitante à une perfusion de chlorure de calcium d'une concentration de 8 mg/ml ainsi qu'à une ou à plusieurs doses de ceftriaxone par voie intraveineuse⁹. Ces patients, tous soumis à une thérapie continue de remplacement rénal dont l'anticoagulation du circuit était assurée par du citrate de sodium, ont été appariés à des patients appartenant à une population semblable (âge, score APACHE II, statut médical) ayant aussi reçu une perfusion de calcium, mais n'ayant pas été exposés à la ceftriaxone⁹. Après avoir procédé à des ajustements en raison de facteurs potentiellement confondants, les auteurs sont parvenus à la conclusion que l'exposition concomitante à la ceftriaxone et au calcium IV n'était pas associée à des issues néfastes (durée de séjour, mortalité respiratoire, mortalité intrahospitalière, événements respiratoires)⁹. Ils ont pu néanmoins observer une différence statistiquement non significative de 3 % portant sur la mortalité intrahospitalière en faveur du groupe non exposé, mais la taille d'échantillon ne permettait pas d'obtenir une puissance statistique suffisante pour détecter une différence significative⁹. De plus, il faut considérer qu'une certaine partie du calcium ainsi perfusé a très probablement été chélaté par le citrate de sodium, ce qui diminue le risque de précipitation en abaissant la quantité de calcium libre circulant.

Il est intéressant de noter qu'aucun cas n'a été rapporté avec l'administration orale de calcium (en suppléments ou alimentaire) ou avec la ceftriaxone injectée par voie intramusculaire (IM). Le calcium oral serait moins susceptible de produire des concentrations sériques élevées. Similairement, à dose équivalente, les concentrations sériques maximales de ceftriaxone sont plus basses après une injection IM que celles observées après une injection IV^{6,14}.

Discussion

Les rapports de cas portant sur le nouveau-né doivent être analysés de façon nuancée. Les cas sont peu détaillés, et on ne peut exclure la présence de facteurs confondants potentiels, tels une hypersensibilité à la ceftriaxone,

des erreurs d'administration ou une condition médicale non détectée. Il existe aussi des différences considérables entre les nouveau-nés et les adultes en regard des doses de ceftriaxone utilisées ainsi que de la pharmacocinétique. Les doses établies en fonction du poids utilisées en pédiatrie sont de deux à cinq fois plus élevées que chez l'adulte^{9,12}. Alors que la dose journalière adulte dépasse rarement 57 mg/kg (4 g/70 kg), des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour sont quelquefois utilisées en pédiatrie dans certaines indications^{15,16}. Par ailleurs, un plus faible volume sanguin, le temps de demi-vie plus long de la ceftriaxone ainsi qu'un plus faible taux de liaison aux protéines plasmatiques chez le nouveau-né peuvent favoriser les incompatibilités physico-chimiques^{8,17}.

Selon l'algorithme de Naranjo, lors du premier épisode, la relation de causalité entre l'administration concomitante de ceftriaxone et de calcium IV et le développement de l'insuffisance rénale aiguë du patient est possible, mais non probable¹⁸. Tout d'abord, on peut effectivement recenser certains cas similaires dans la littérature scientifique, mais dans une population différente. De plus, la chronologie des événements est compatible avec une relation causale : l'augmentation de la créatinine sérique est rapidement apparue après l'administration concomitante des deux agents et s'est progressivement résolue à l'arrêt de la ceftriaxone. Néanmoins, lors du deuxième épisode, il est plus difficile d'imputer l'insuffisance rénale à l'interaction ceftriaxone-calcium. En effet, l'augmentation de la créatinine a été constatée avant même l'administration de calcium par voie intraveineuse. On ne peut toutefois pas exclure la possibilité d'une formation de néphrolithiases. Différentes causes ont été évoquées afin d'expliquer l'augmentation de la créatinine sérique du patient lors du premier épisode. Une composante pré-rénale initiale est possible, par exemple en raison de l'état de déshydratation à l'arrivée du patient, mais n'explique pas l'évolution de la fonction rénale, puisque celle-ci aurait dû s'améliorer avec l'hydratation du patient. Les CK étaient peu élevés (280 U/L), ce qui rendait peu probable une rhabdomyolyse. Des dosages d'acétone, d'éthanol, d'isopropanol, de méthanol et d'éthylène glycol se sont tous avérés normaux. La présence de cellules pavimenteuses et de cylindres cellulaires dans l'urine ont conduit le néphrologue et l'intensiviste à poser un diagnostic de nécrose tubulaire aiguë. Deux mécanismes de cette toxicité tubulaire semblent plus probables. D'abord, une précipitation du complexe ceftriaxone-calcium est possible, que ce soit par la formation de lithiases rénales ou par un phénomène d'embolisation d'un précipité formé lors de l'administration des agents. Par ailleurs, il est aussi possible que l'administration de fortes doses de calcium en présence d'hyperphosphatémie ait conduit à une précipitation phosphocalcique ayant entraîné une néphrocalcinose microscopique. Ce phénomène aurait d'ailleurs pu être

amplifié par la correction de l'acidose du patient, la solubilité du phosphate de calcium diminuant avec l'augmentation du pH. Une échographie rénale aurait été intéressante, puisqu'elle aurait pu démontrer des signes de néphrocalcinose pour étayer cette hypothèse. Malheureusement, cet examen n'a pas été demandé lors de l'hospitalisation.

Conclusion

À l'exception de cas de boue biliaire et de néphrolithiase, on ne retrouve aucun cas décrit, dans la littérature scientifique primaire, de précipitation ceftriaxone-calcium ou d'événement embolique qui résulteraient en une dysfonction d'organe chez l'adulte. Il est vrai que les cas étant rapportés de manière purement volontaire, il devient difficile d'en établir l'incidence. De plus, les patients recevant un traitement concomitant de calcium IV et de ceftriaxone ont souvent plusieurs comorbidités associées à une thérapie médicamenteuse complexe. Le caractère non spécifique des manifestations de cette interaction, dans un cadre où les patients qui reçoivent cette association sont souvent dans un état précaire, peut laisser croire qu'elle est probablement insuffisamment rapportée¹⁴. Le risque de précipitation pourrait être accru lorsqu'une condition médicale mène simultanément à des concentrations sériques élevées de ceftriaxone et de calcium. Ainsi, les patients insuffisants rénaux, chez qui le temps de demi-vie d'élimination de la ceftriaxone peut être prolongé, les patients recevant de hautes doses de ceftriaxone et de calcium IV ou encore les patients déshydratés pourraient encourir des risques plus élevés. Bien que des tableaux de compatibilité soient disponibles dans la plupart des unités et que des pharmaciens puissent être joints pour toute question concernant l'administration des médicaments dans la plupart des établissements de santé, un avertissement portant sur l'interaction potentielle de la ceftriaxone avec le calcium pourrait être apposé lors de l'étiquetage de la ceftriaxone. Dans tous les cas, il semble approprié de faire preuve de vigilance lorsqu'on veut administrer de façon concomitante de la ceftriaxone et du calcium par voie intraveineuse à un adulte, en soupesant soigneusement les risques et les bienfaits en regard du contexte clinique du patient.

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en lien avec le présent article.

Pour toute correspondance :

Marie-Eve B. Dufresne

Centre de santé et de services sociaux

Richelieu-Yamaska

Hôpital Honoré-Mercier

2750, boulevard Laframboise

St-Hyacinthe (Québec) J2S 4Y8

Téléphone : 450 771-3333, poste 3233

Télécopieur : 450-771-3367

Courriel : marie-eve.bedard-dufresne@rrsss16.gouv.qc.ca

Références :

1. Programme Canada Vigilance, Santé Canada. Avis aux hôpitaux : renseignements importants en matière d'innocuité émis par Santé Canada concernant la ceftriaxone. Juillet 2008. [en ligne] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/ceftriaxone_nth-aah-fra.pdf (site visité le 14 août 2010).
2. United States Food and Drug Administration. Information for Healthcare Professionals: Ceftriaxone. Septembre 2007. [En ligne] <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm134328.htm> (site visité le 14 août 2010).
3. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Ceftriaxone et incompatibilités physico-chimiques, particulièrement avec les solutions contenant des sels de calcium – Modifications des résumés des caractéristiques du produit. Novembre 2006. [En ligne] [http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Ceftriaxone-et-incompatibilites-physico-chimiques-particulierement-avec-les-solutions-contenant-des-sels-de-calcium-Modifications-des-Resumes-des-Caracteristiques-du-Produit/\(language\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Ceftriaxone-et-incompatibilites-physico-chimiques-particulierement-avec-les-solutions-contenant-des-sels-de-calcium-Modifications-des-Resumes-des-Caracteristiques-du-Produit/(language)/fre-FR) (site visité le 14 août 2010).
4. Renseignements importants diffusés par Santé Canada au sujet de l'innocuité de la ceftriaxone. Octobre 2009. [en ligne] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/advisories-avis/prof/2009/ceftriaxone_2_nth-aah-fra.pdf (site visité le 14 août 2010).
5. Monte SV, Prescott Jr WA, Johnson KK, Kuhman L, Paladino JA. Safety of ceftriaxone sodium at extremes of age. *Expert Opin Drug Saf* 2008;7:515-23.
6. Micromedex Healthcare series. Monographie de la ceftriaxone. Thomson Micromedex, 1974-2010. [en ligne] <http://www.thomsonhc.com> (site visité le 15 août 2010).
7. Roche. Monographie de la ceftriaxone (Rocephin). Mississauga, Ontario. Février 2008.
8. Gin AS, Wheaton H, Dalton B. Comment: clinical pharmacetics and calcium-ceftriaxone. *Ann Pharmacother* 2008;42:450.
9. Dalton BR, Zuege DJ, Shahpori R, Laupland KB. Concomitant ceftriaxone and high-concentration intravenous calcium therapy in adult critical care patients: a matched cohort study. *Ann Pharmacother* 2010;44:1158-63.
10. Avci Z, Koktener A, Uras N, Catal F, Karadag A, Tekin O et coll. Nephrolithiasis associated with ceftriaxone therapy : a prospective study in 51 children. *Arch Dis Child* 2004;89:1069-72.
11. Steadman E, Raisch DW, Bennett CL, Esterly JS, Becker T, Postelnick M et coll. Evaluation of a potential clinical interaction between ceftriaxone and calcium. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:1534-40.
12. Puzovic M, Hardy G. Comment: clinical pharmacetics and calcium ceftriaxone. *Ann Pharmacother* 2008;42:1914.
13. McCracken GH, Siegel JD, Threlkeld N, Thomas M. Ceftriaxone pharmacokinetics in newborn infants. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;23:341-3.
14. Bradley JS, Wassel RT, Lee L, Namblar S. Intravenous ceftriaxone and calcium in the neonate: assessing the risk for cardiopulmonary adverse events. *Pediatrics* 2009;123:609-13.
15. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM et coll. IDSA Guidelines: Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004;39:1267-84.
16. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Bolger AF, Levison ME et coll. AHA Scientific Statement : Infective Endocarditis. *Circulation* 2005;111:e394-e433.
17. Belliard CR, Sibille G. Choc anaphylactoïde ou précipitation de la ceftriaxone avec les sels de calcium chez un nouveau-né prématuré. À propos d'un cas. *Arch Pediatr* 2006;14:199-200.
18. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts E et coll. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.

Abstract

Objective: To discuss the case of a possible interaction between intravenously administered ceftriaxone and calcium gluconate.

Case summary: A 62-year-old man developed acute renal failure (ARF) after being treated with ceftriaxone for pneumonia and with intravenous calcium gluconate to correct an electrolytic imbalance. We suspect the formation of a ceftriaxone-calcium complex that precipitated in the renal tubules.

Discussion: Eight cases of complications related to concomitant administration of ceftriaxone and intravenous calcium gluconate have been recorded, all implicating newborns aged one or less. In the absence of other causes, two hypotheses explaining the acute renal failure of this patient were agreed upon. Firstly, it is possible that precipitation of the ceftriaxone-calcium complex caused renal lithiasis. However, it cannot be excluded that the administration of high doses of calcium in the presence of hyperphosphatemia may have led to calcium phosphorus precipitation in the kidneys.

Conclusion: Although there are no case reports of the clinical consequences of calcium-ceftriaxone precipitation in adults, the nonspecific characteristics of this interaction lead us to believe that it is probably rarely reported. The risk of precipitation seems increased in the presence of elevated serum concentrations of both calcium and ceftriaxone. Thus, the risk may be higher for patients who have renal impairment or who are dehydrated or receiving high doses of calcium and ceftriaxone. In such a context, it seems appropriate to exercise caution when administering these two agents concomitantly.

Key words: ceftriaxone, calcium, precipitation, incompatibility