

Rein et Médicaments

Fadi FAKHOURI, MD PhD
Service de Néphrologie et Hypertension
CHUV UNIL
Lausanne

Rein et Médicaments

1

«Toxicité» rénale des médicaments

2

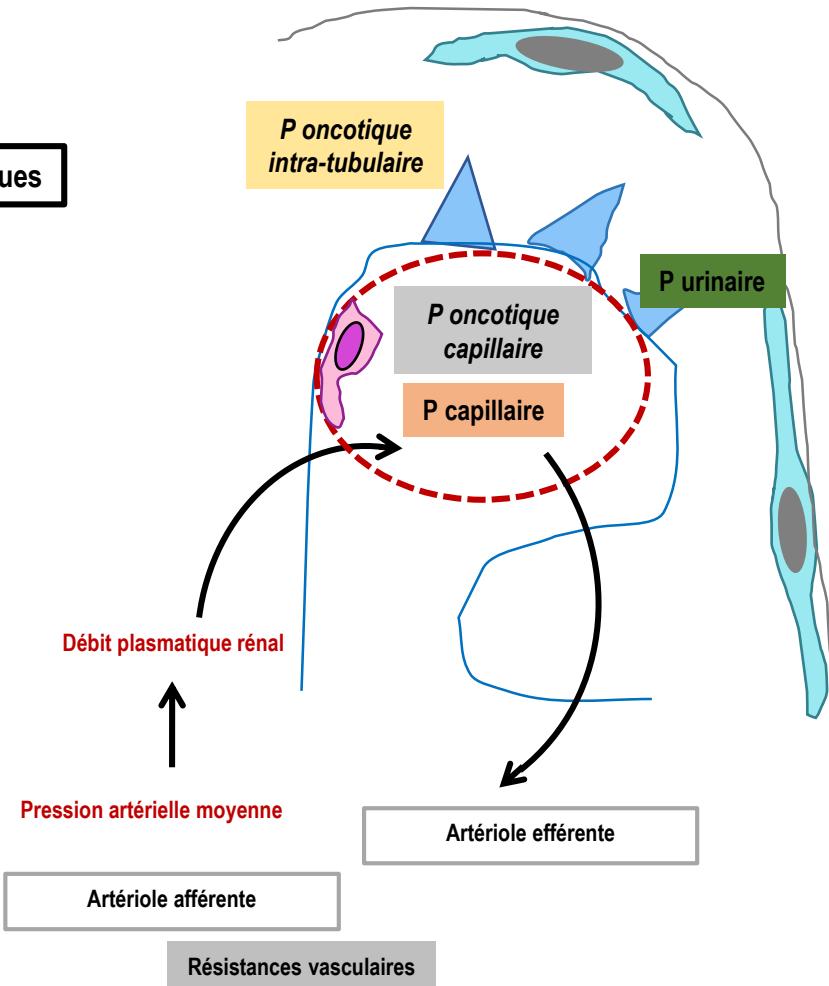
Pharmacocinétique des médicaments en cas de
maladie rénale

«Toxicité»

«Toxicité»

1

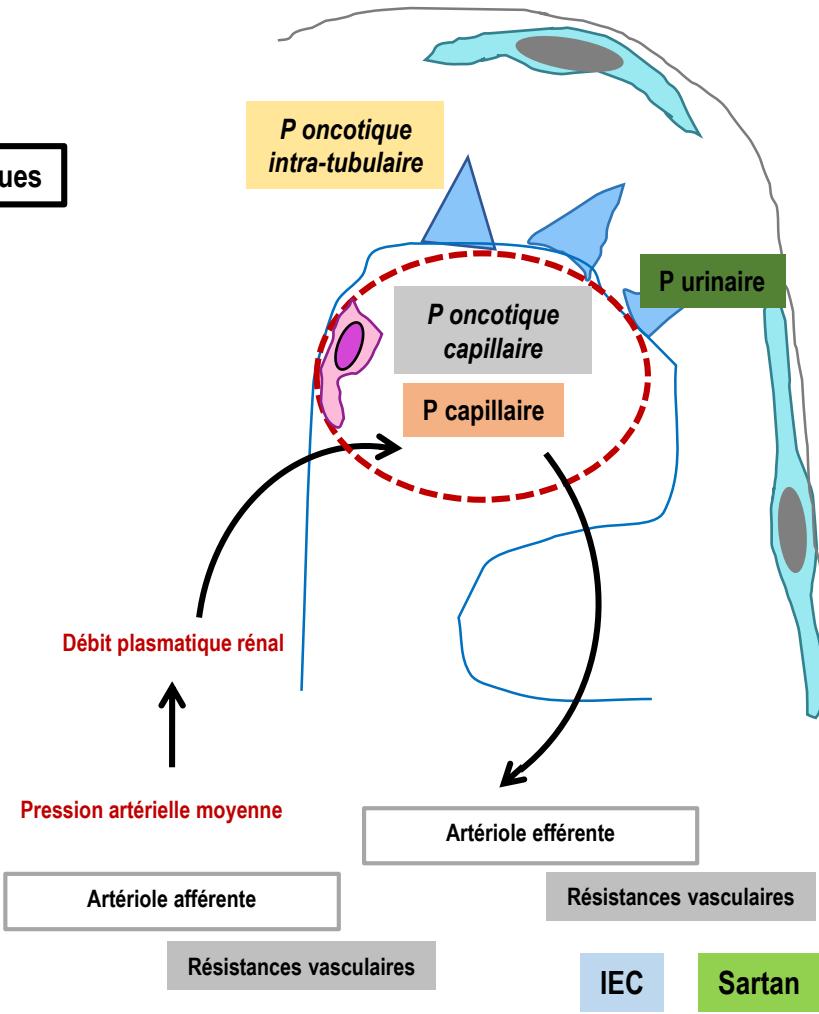
Altérations hémodynamiques



«Toxicité»

1

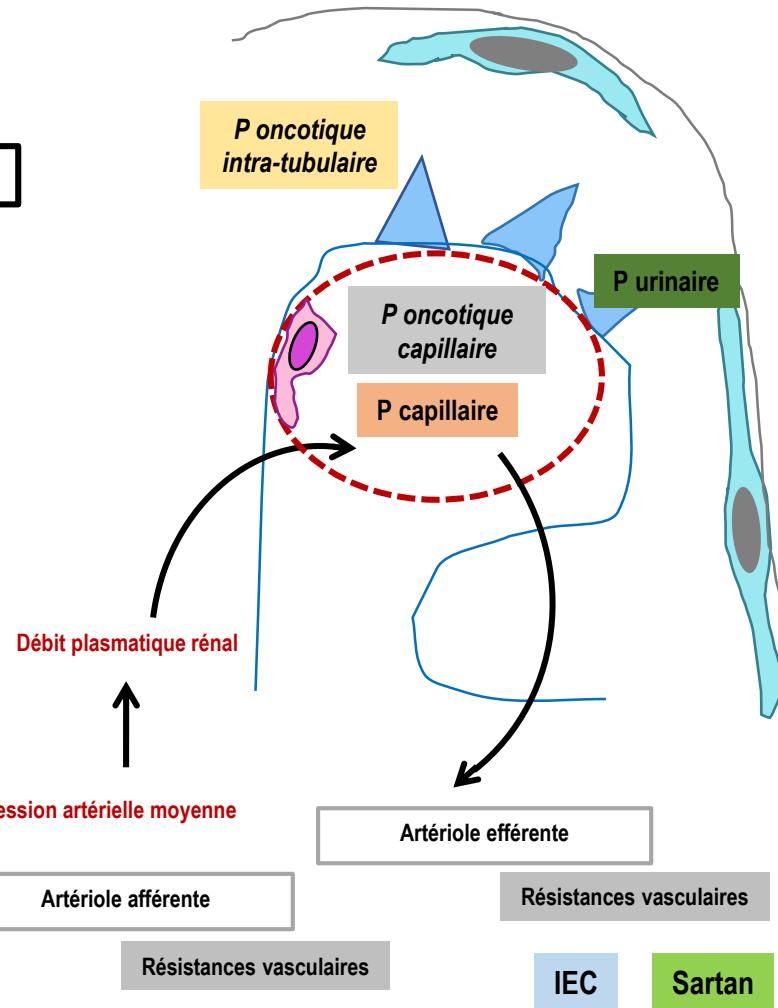
Altérations hémodynamiques



«Toxicité»

1

Altérations hémodynamiques



Inhibiteurs COX

AINS

Artériole afférente

Résistances vasculaires

IEC

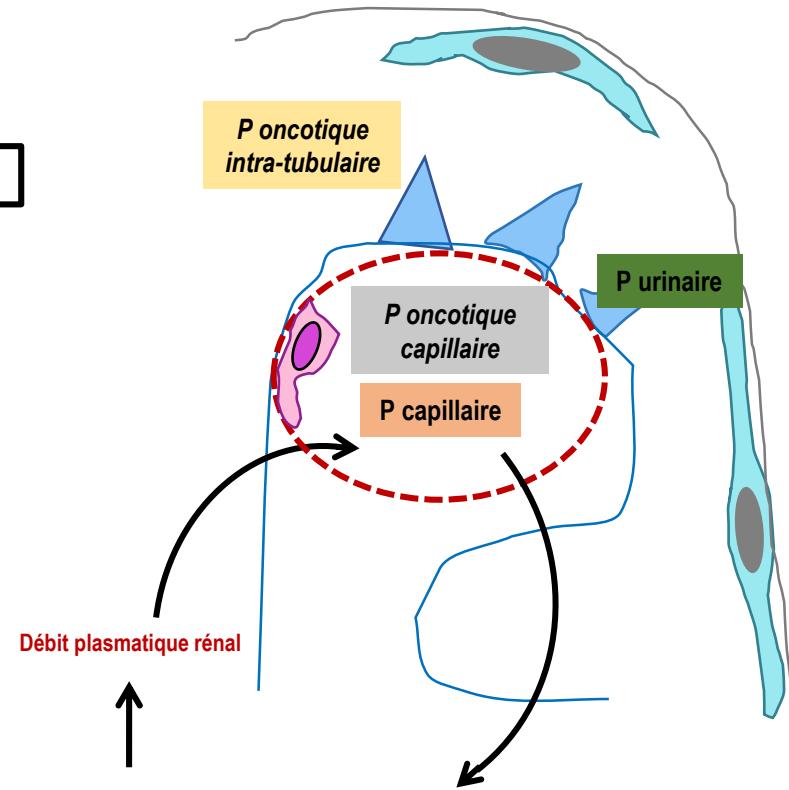
Sartan

Rein et Médicaments

«Toxicité»

1

Altérations hémodynamiques



AINS

Artéiole afférente

Résistances vasculaires

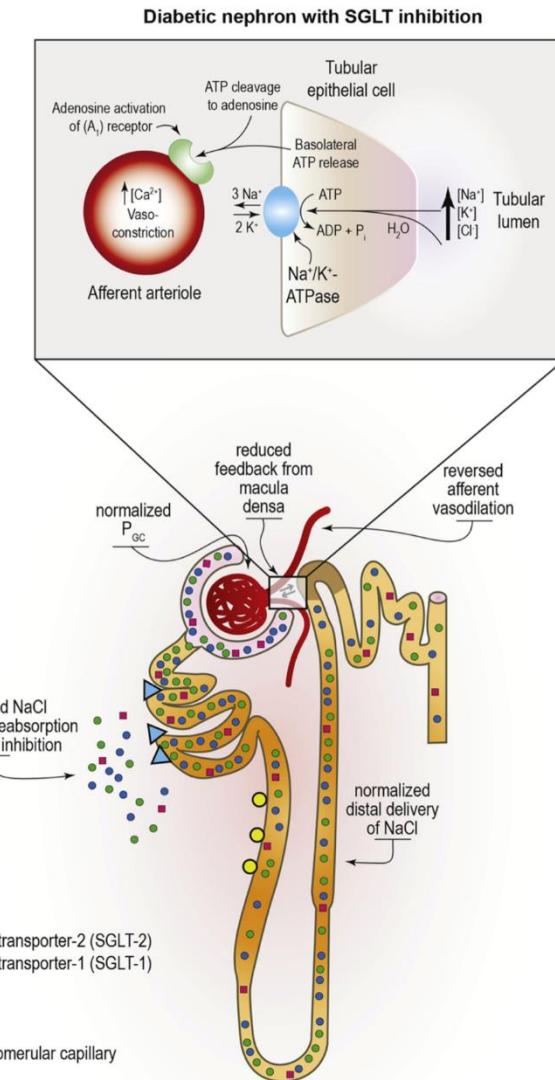
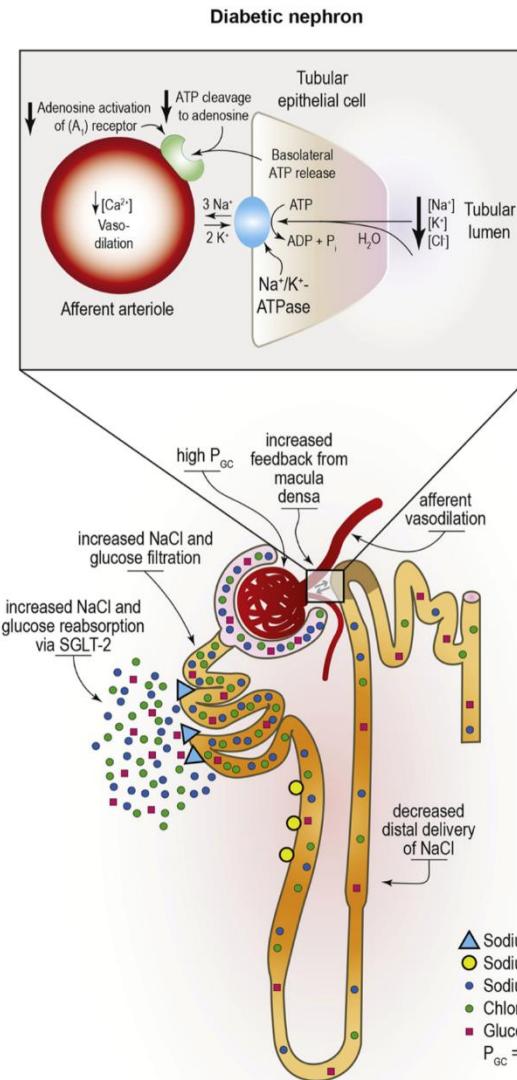
Inhibiteurs COX

Résistances vasculaires

Inhibiteurs SGLT2

IEC

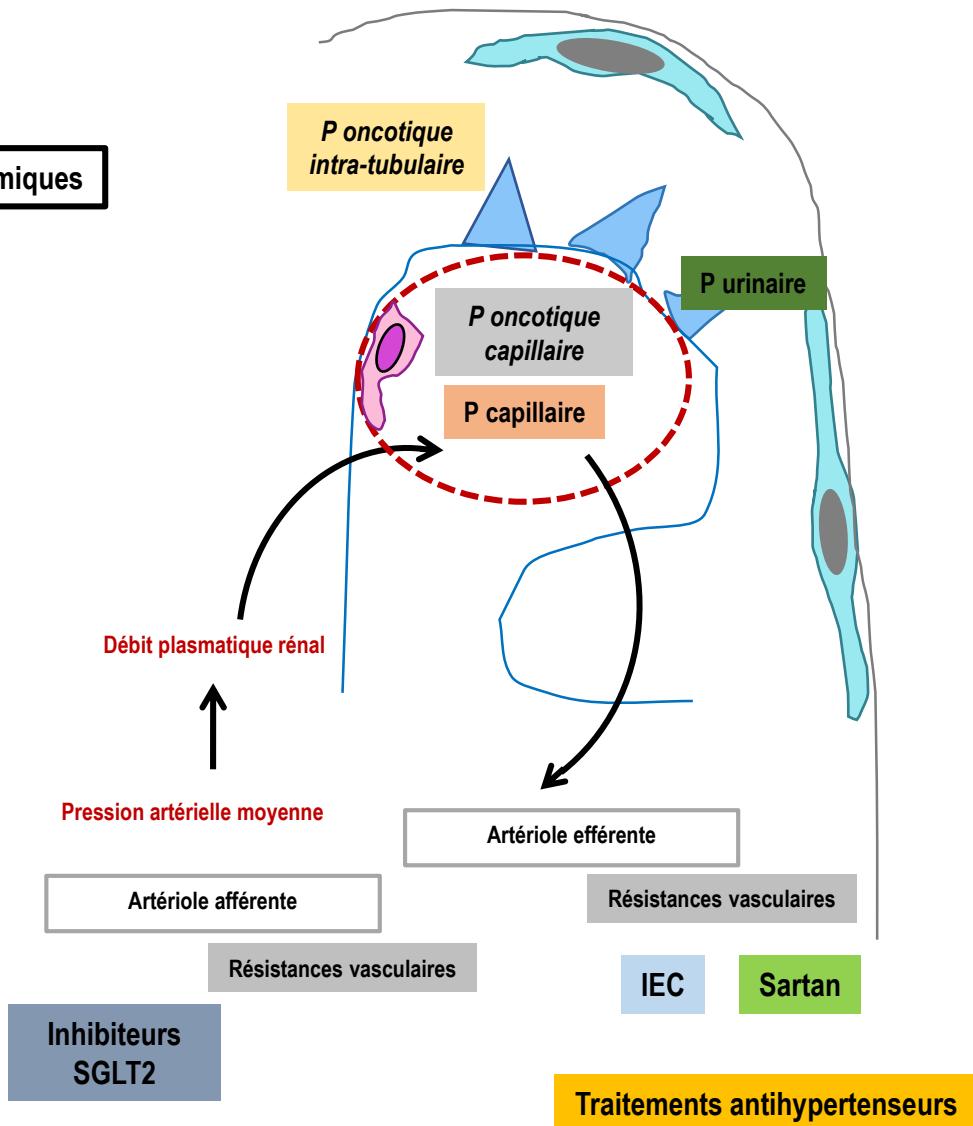
Sartan



«Toxicité»

1

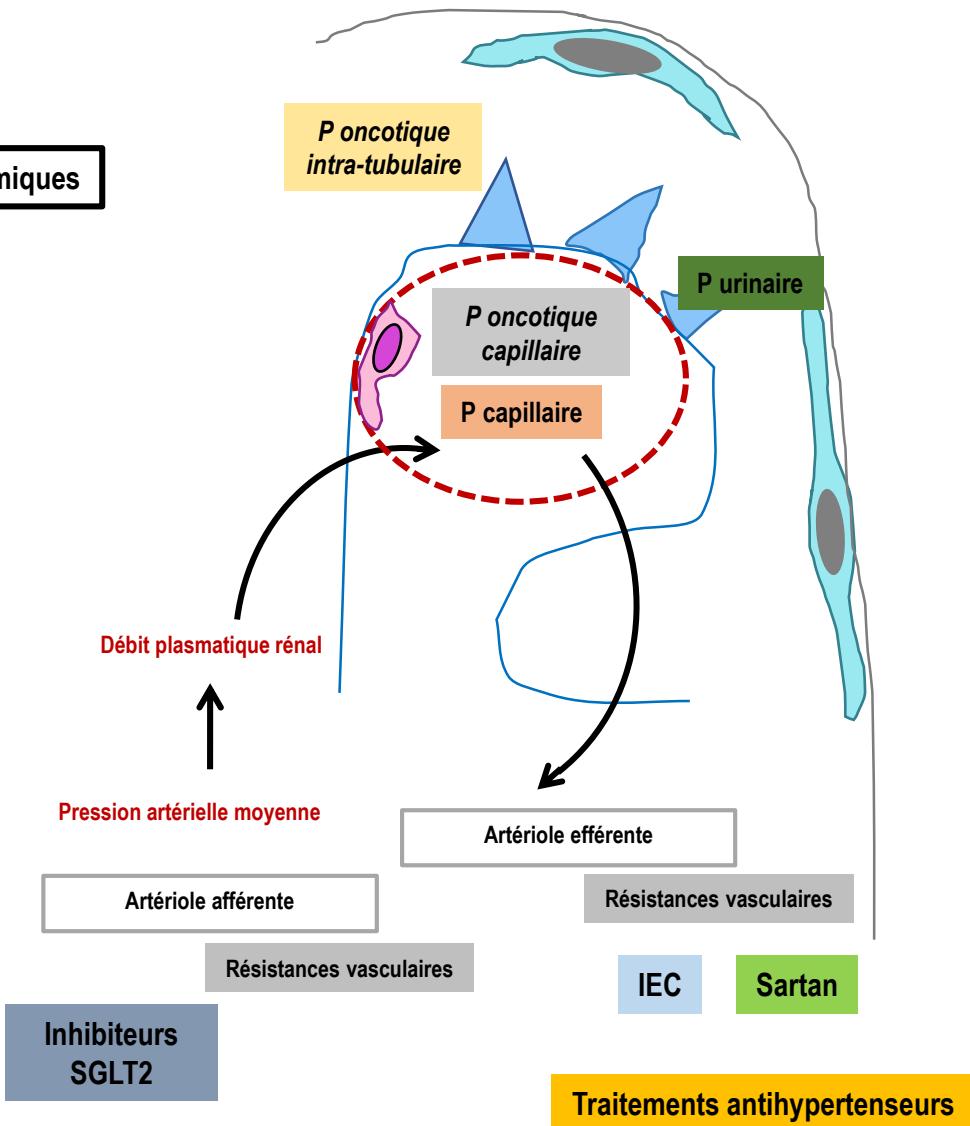
Altérations hémodynamiques



«Toxicité»

1

Altérations hémodynamiques



La baisse thérapeutique de l'hyperfiltration glomérulaire a un prix.

+5-8 % d'augmentation de la créatininémie.

Si élévation de la créatininémie > 10%:

- Dépister une sténose des artères rénales (IEC/sartan).
- Réévaluer la sévérité de la composante vasculaire de la MRC.

Rein et Médicaments

«Toxicité»

1

Altérations hémodynamiques

2

Perturbations ioniques

Rein et Médicaments

«Toxicité»

1

Altérations hémodynamiques

2

Perturbations ioniques

Hyperkaliémie

IEC

Sartan

Diurétiques
épargneurs de K+

TMP/SMX

Héparine

CNI

«Toxicité»

1

Altérations hémodynamiques

2

Perturbations ioniques

Hyperkaliémie

Hypokaliémie

IEC

Sartan

Diurétiques de
l'anse
Thiazidiques

Diurétiques
épargneurs de K⁺

Corticostéroïdes

TMP/SMX

Amphotéricine B

Héparine

Cisplatine
Ifosfamide

CNI

«Toxicité»

1

Altérations hémodynamiques

2

Perturbations ioniques

Hyperkaliémie

IEC

Sartan

Diurétiques épargneurs de K+

TMP/SMX

Héparine

CNI

Hypokaliémie

Diurétiques de l'anse
Thiazidiques

Corticostéroïdes

Amphotéricine B

Cisplatine
Ifosfamide

Hyponatrémie

Diurétiques de l'anse
Thiazidiques

SIADH

Carbamazépine
Psychotropes: halopéridol,
phénothiazines,
Antidépresseurs IRS (fluoxétine)
Antidépresseurs tricycliques
IMAO.
Amphétamines Ectasy
Médicaments émétisants:
cyclophosphamide, vincristine,
vinblastine.

«Toxicité»

1

Altérations hémodynamiques

2

Perturbations ioniques

Hyperkaliémie

IEC

Sartan

Diurétiques épargneurs de K+

TMP/SMX

Héparine

CNI

Hypokaliémie

Diurétiques de l'anse
Thiazidiques

Corticostéroïdes

Amphotéricine B

Cisplatine
Ifosfamide

Hyponatrémie

Diurétiques de l'anse
Thiazidiques

SIADH

Carbamazépine
Psychotropes: halopéridol,
phénothiazines,
Antidépresseurs IRS (fluoxétine)
Antidépresseurs tricycliques
IMAO.
Amphétamines Ectasy
Médicaments émétisants:
cyclophosphamide, vincristine,
vinblastine.

Hypernatrémie

Lithium

«Toxicité»

1

Altérations hémodynamiques

2

Perturbations ioniques

Hypocalcémie

Biphosphonates

Denosumab
(anti-RANK ligand)

Rein et Médicaments

«Toxicité»

1 Altérations hémodynamiques

2

Perturbations ioniques

Hypocalcémie

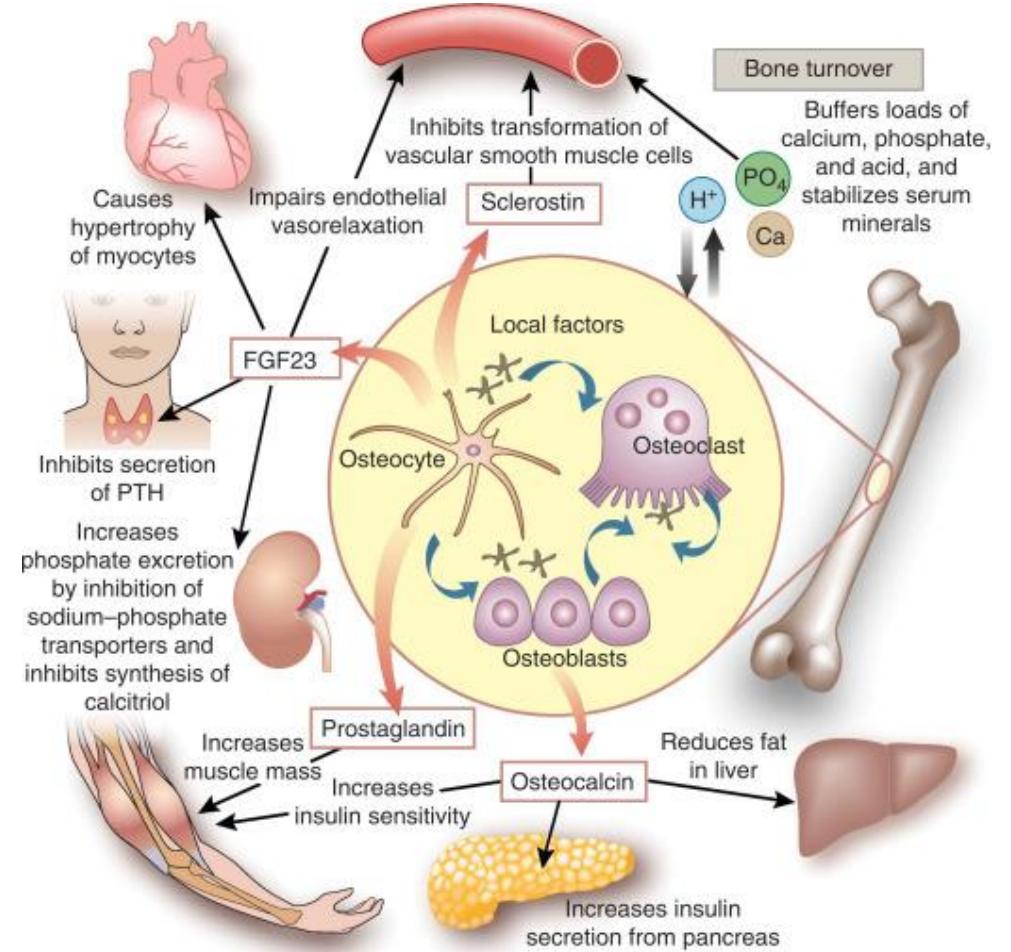
Biphosphonates

Denosumab (anti-RANK ligand)

Hypophosphatémie

Ferinject carboxymaltose ferrique

Excès de FGF23



Rein et Médicaments

«Toxicité»

1 Altérations hémodynamiques

2

Perturbations ioniques

Hypocalcémie

Biphosphonates

Denosumab (anti-RANK ligand)

Hypophosphatémie

Ferinject carboxymaltose ferrique

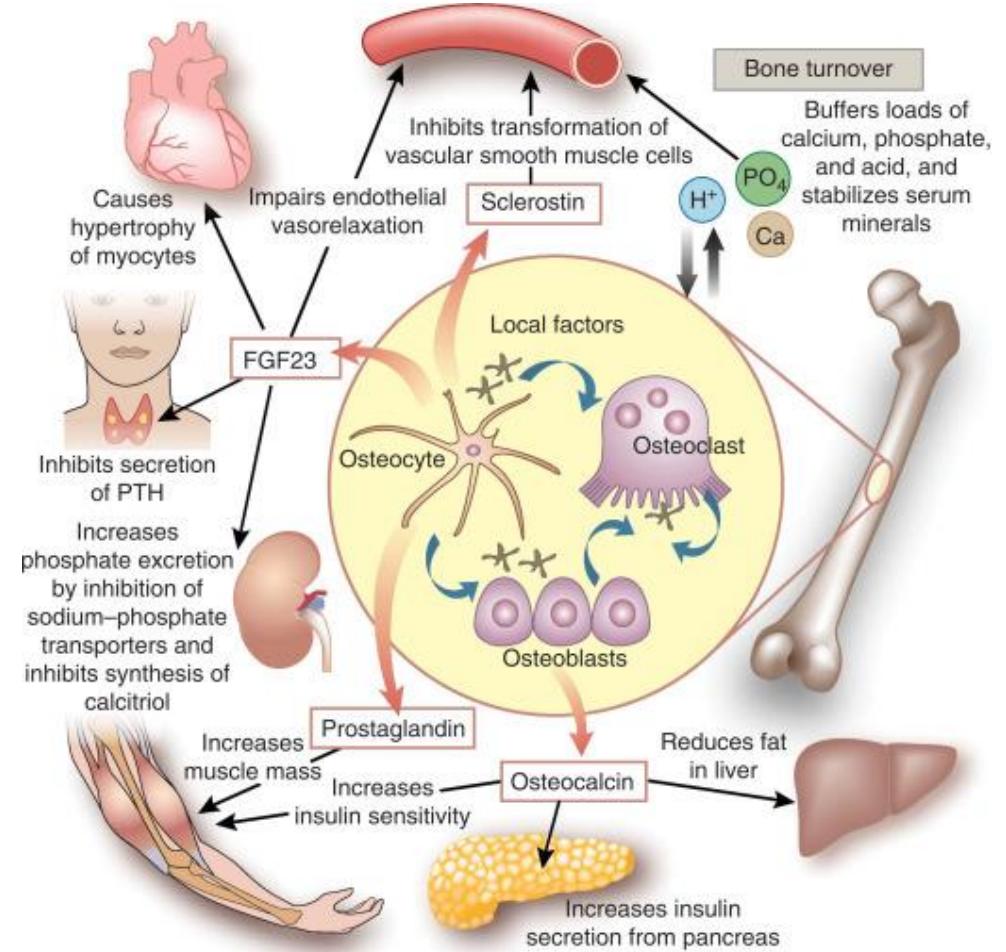
Glivec

Adéfovir

Diurétiques de l'anse

Cisplatine Ifosfamide

Excès de FGF23



Rein et Médicaments

«Toxicité»

1

Altérations hémodynamiques

2

Perturbations ioniques

3

Toxicité / nécrose tubulaire

Dose-dépendante

Rein et Médicaments

«Toxicité»

1

Altérations hémodynamiques

2

Perturbations ioniques

3

Toxicité / nécrose tubulaire

Dose-dépendante

Aminosides

Vancomycine

Rifampicine

Amphotéricine B

Rein et Médicaments

«Toxicité»

1

Altérations hémodynamiques

2

Perturbations ioniques

3

Toxicité / nécrose tubulaire

Dose-dépendante

Aminosides

Vancomycine

Rifampicine

Amphotéricine B

Foscarnet

Tenofovir
Cidofovir
Adéfovir

Cisplatine
Ifosfamide

Rein et Médicaments

«Toxicité»

1

Altérations hémodynamiques

2

Perturbations ioniques

3

Toxicité / nécrose tubulaire

Dose-dépendante

Aminosides

Vancomycine

Rifampicine

Amphotéricine B

Foscarnet

Tenofovir
Cidofovir
Adéfovir

Cisplatin
Ifosfamide

AINS

Produits de
contraste iodés

Lithium

Vasoconstriction microcirculation intra-rénale

Toxicité tubulaire directe

Hydratation = eau + sel.

Rein et Médicaments

«Toxicité»

1

Altérations hémodynamiques

2

Perturbations ioniques

3

Toxicité / nécrose tubulaire

Dose-dépendante

Aminosides

Vancomycine

Rifampicine

Amphotéricine B

Foscarnet

Tenofovir
Cidofovir
Adéfovir

Cisplatine
Ifosfamide

AINS

Rein et Médicaments

«Toxicité»

1

Altérations hémodynamiques

2

Perturbations ioniques

3

Toxicité / nécrose tubulaire

Dose-dépendante

Aminosides

Vancomycine

Rifampicine

Amphotéricine B

Foscarnet

Tenofovir
Cidofovir
Adéfovir

Cisplatine
Ifosfamide

AINS

Produits de
contraste iodés

Vasoconstriction microcirculation intra-rénale

Toxicité tubulaire directe

Hydratation = eau + sel.

Rein et Médicaments

«Toxicité»

1

Altérations hémodynamiques

2

Perturbations ioniques

3

Toxicité / nécrose tubulaire

Dose-dépendante

Aminosides

Vancomycine

Rifampicine

Amphotéricine B

Foscarnet

Tenofovir
Cidofovir
Adéfovir

Cisplatin
Ifosfamide

AINS

Produits de
contraste iodés

Lithium

Vasoconstriction microcirculation intra-rénale

Toxicité tubulaire directe

Hydratation = eau + sel.

Table 1 | Etiology of biopsy-proven AIN

Drugs (> 75% of AIN)	Antibiotics: ampicillin, cephalosporins, ciprofloxacin, cloxacillin, methicillin, penicillin, rifampicin, sulfonamides, vancomycin. NSAIDs Other: allopurinol, acyclovir, famotidine, furosemide, omeprazole, phenytoin
Infections (5–10%)	Bacteria: <i>Brucella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Legionella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Yersinia</i> Viruses: cytomegalovirus, Epstein–Barr, hantavirus, human immunodeficiency virus, polyomavirus Other: <i>Leptospira</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Rickettsia</i> , <i>Schistosoma</i> , <i>Toxoplasma</i>
Idiopathic (5–10%)	Anti-TBM TINU
Associated with systemic diseases (10–15%)	Sarcoidosis, Sjögren, systemic lupus erythematosus

Abbreviations: AIN, acute interstitial nephritis; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; TBM, tubular basement membrane; TINU, tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome.

Most commonly involved causative agents.

Rein et Médicaments

«Toxicité»

1

Altérations hémodynamiques

2

Perturbations ioniques

3

Toxicité / nécrose tubulaire

4

Néphrite tubulo-interstitielle (sub)aigue
(immunoallergique)

Dose-indépendante

TMP/SMX

IPP

Thiazidiques

Allopurinol

Pénicillines

FluoroQuinolones

Rifampicine

Rein et Médicaments

«Toxicité»

1 Altérations hémodynamiques

2 Perturbations ioniques

3 Toxicité / nécrose tubulaire

4

Néphrite tubulo-interstitielle (sub)aigüe
(immunoallergique)

Dose-indépendante

AINS

TMP/SMX

IPP

Thiazidiques

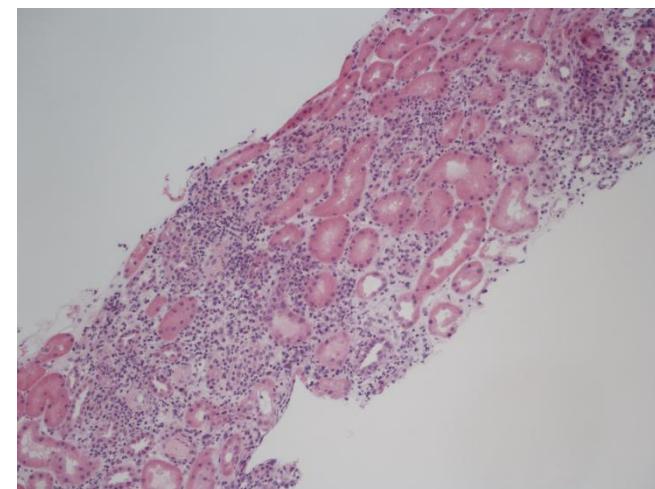
Allopurinol

Pénicillines

FluoroQuinolones

Rifampicine

Signes extra-rénaux
Biopsie rénale
Corticoïdes (?)



Dr S. Rotman, Pathologie, CHUV.

Rein et Médicaments

«Toxicité»

1

Altérations hémodynamiques

2

Perturbations ioniques

3

Toxicité / nécrose tubulaire

4

Néphrite tubulo-interstitielle (sub)aigue (immunoallergique)

5

Néphrite tubulo-interstitielle (sub)aigue auto-immune

Dose-indépendante

«Toxicité»

1

Altérations hémodynamiques

2

Perturbations ioniques

3

Toxicité / nécrose tubulaire

4

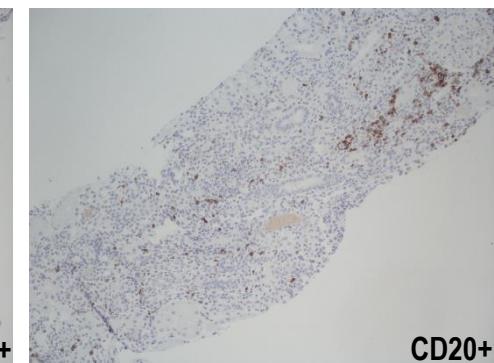
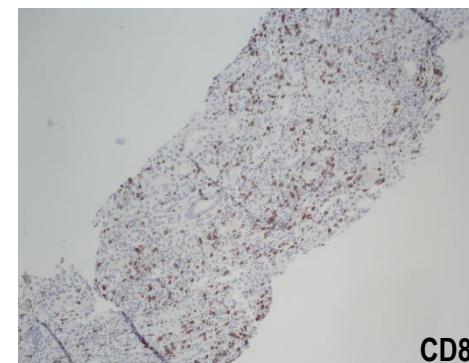
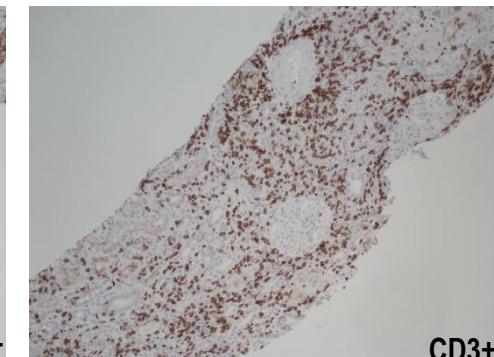
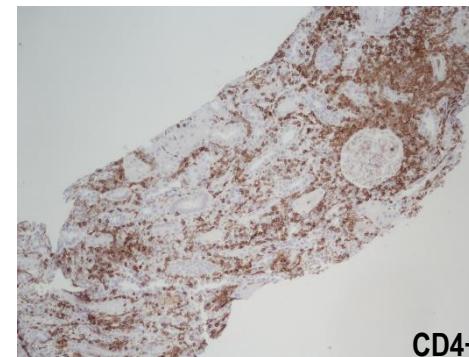
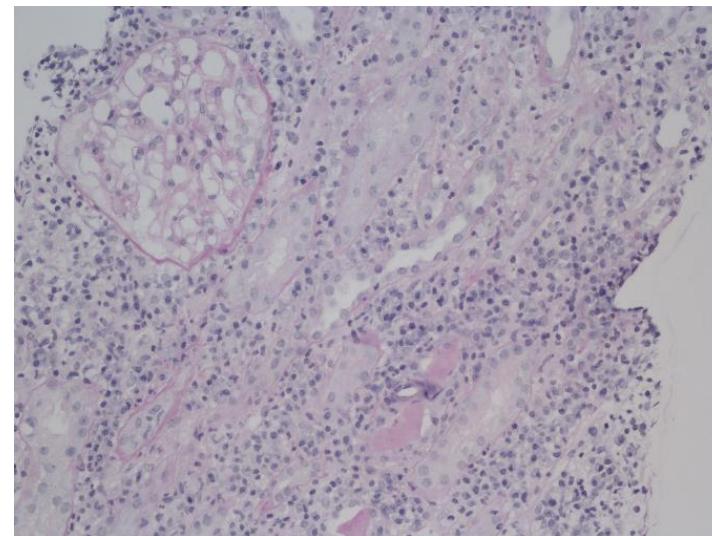
Néphrite tubulo-interstitielle (sub)aigue (immunoallergique)

5

Néphrite tubulo-interstitielle (sub)aigue auto-immune

Dose-indépendante

«Check-point» inhibitors
Anti-PD-1
Anti-PD-L1
Anti-CTLA4



«Toxicité»

1 Altérations hémodynamiques

2 Perturbations ioniques

3 Toxicité / nécrose tubulaire

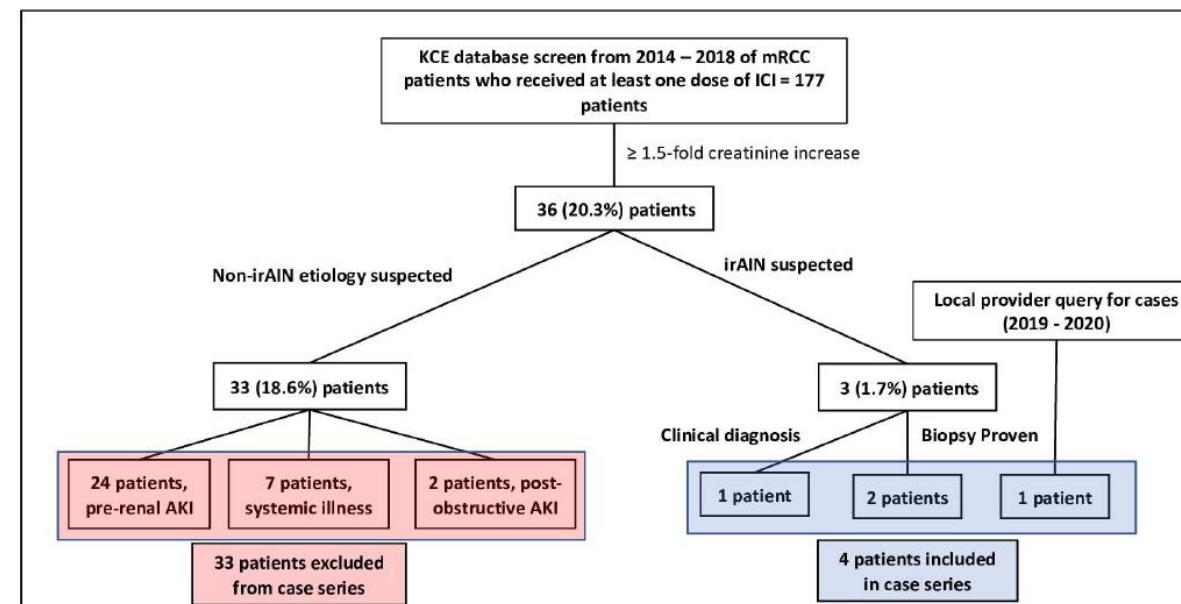
4 Néphrite tubulo-interstitielle (sub)aigue (immunoallergique)

5

Néphrite tubulo-interstitielle (sub)aigue auto-immune

Dose-indépendante

«Check-point» inhibitors
Anti-PD-1
Anti-PD-L1
Anti-CTLA4



«Toxicité»

1 Altérations hémodynamiques

2 Perturbations ioniques

3 Toxicité / nécrose tubulaire

4 Néphrite tubulo-interstitielle (sub)aigue (immunoallergique)

5

Néphrite tubulo-interstitielle (sub)aigue auto-immune

Dose-indépendante

«Check-point» inhibitors

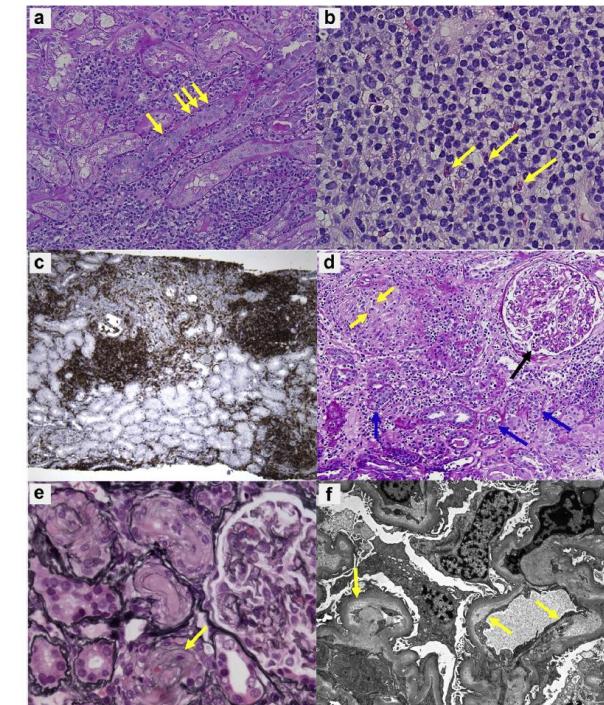
- Anti-PD-1
- Anti-PD-L1
- Anti-CTLA4

Patient	Antibiotics	PPIs	NSAIDs	Corticosteroids	Other Medications
1		pantoprazole	aspirin	prednisone	albuterol, fluticasone, oxycodone
2				hydrocortisone	levothyroxine, escitalopram, finasteride, clonazepam
3	linezolid				metoprolol, zolpidem, docusate
4					
5	trimethoprim/sulfamethoxazole	pantoprazole		prednisone	levothyroxine, enoxaparin
6		omeprazole		hydrocortisone	levothyroxine, pregabalin, sodium bicarbonate, fexofenadine, oxycontin, androgel
7		pantoprazole			levothyroxine, enoxaparin, maalox, ranitidine
8			ibuprofen		
9					
10					ursodiol, oxycodone, lorazepam, ondansetron
11					
12	ciprofloxacin	omeprazole			phenazopyridine, quinapril, tramadol, glucosamine chondroitin
13		omeprazole			

Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors

[see commentary on page 474](#)

Frank B. Cortazar¹, Kristen A. Marrone², Megan L. Troxell³, Kenneth M. Ralto⁴, Melanie P. Hoenig⁴, Julie R. Brahmer², Dung T. Le², Evan J. Lipson², Ilya G. Glezerman⁵, Jedd Wolchok⁵, Lynn D. Cornell⁶, Paul Feldman⁷, Michael B. Stokes⁸, Sarah A. Zapata⁹, F. Stephen Hodi¹⁰, Patrick A. Ott¹⁰, Michifumi Yamashita¹¹ and David E. Leaf^{1,2}



«Toxicité»

1 Altérations hémodynamiques

2 Perturbations ioniques

3 Toxicité / nécrose tubulaire

4 Néphrite tubulo-interstitielle (sub)aigue (immunoallergique)

5 Néphrite tubulo-interstitielle (sub)aigue auto-immune

6

Néphropathie cristalline

Sulfamides



S. Kissling, Néphrologie CHUV

Co-trimoxazole treatment (X400-600).

Rein et Médicaments

«Toxicité»

1 Altérations hémodynamiques

2 Perturbations ioniques

3 Toxicité / nécrose tubulaire

4 Néphrite tubulo-interstitielle (sub)aigue (immunoallergique)

5 Néphrite tubulo-interstitielle (sub)aigue auto-immune

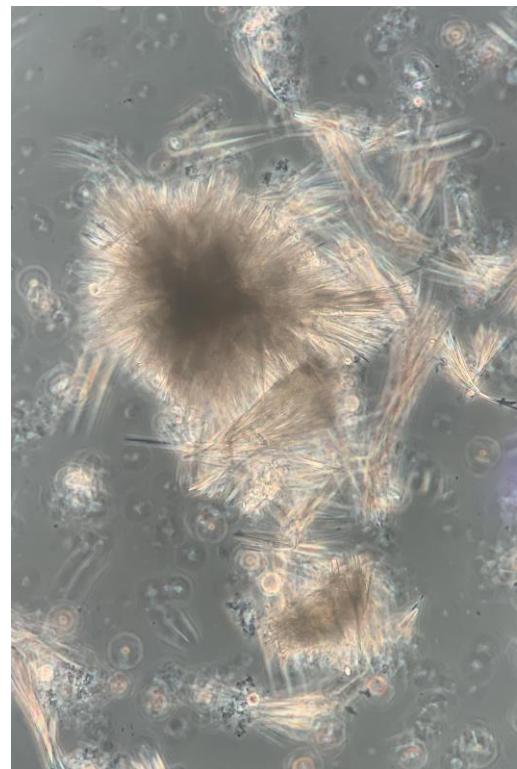
6

Néphropathie cristalline

Sulfamides

Quinolones
Ciprofloxacine
Norfloxacine

Amoxicilline
Ampicilline



Rein et Médicaments

«Toxicité»

1 Altérations hémodynamiques

2 Perturbations ioniques

3 Toxicité / nécrose tubulaire

4 Néphrite tubulo-interstitielle (sub)aigue (immunoallergique)

5 Néphrite tubulo-interstitielle (sub)aigue auto-immune

6

Néphropathie cristalline

Sulfamides

Quinolones
Ciprofloxacine
Norfloxacine

Amoxicilline
Ampicilline

Céphalosporines
Ceftriaxone



«Toxicité»

1 Altérations hémodynamiques

2 Perturbations ioniques

3 Toxicité / nécrose tubulaire

4 Néphrite tubulo-interstitielle (sub)aigue (immunoallergique)

5 Néphrite tubulo-interstitielle (sub)aigue auto-immune

6

Néphropathie cristalline

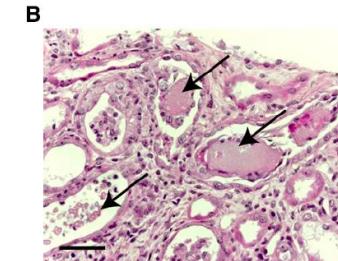
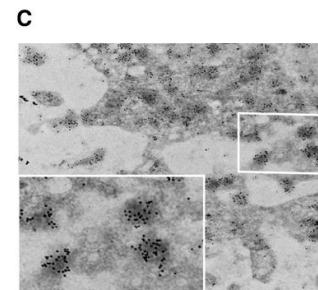
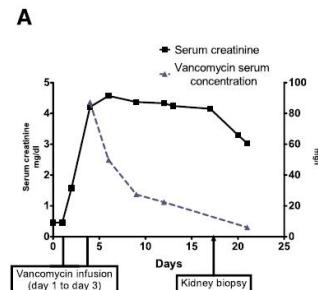
Sulfamides

Quinolones Ciprofloxacine Norfloxacine

Amoxicilline Ampicilline

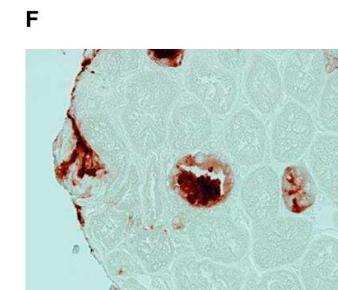
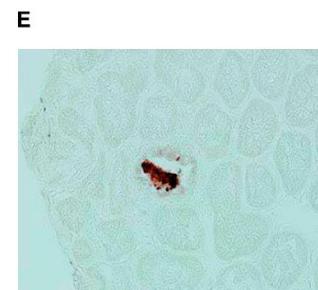
Céphalosporines Ceftriaxone

Vancomycine



Vancomycin-Associated Cast Nephropathy

Luques, JASN, 2016



Rein et Médicaments

«Toxicité»

1 Altérations hémodynamiques

2 Perturbations ioniques

3 Toxicité / nécrose tubulaire

4 Néphrite tubulo-interstitielle (sub)aigue (immunoallergique)

5 Néphrite tubulo-interstitielle (sub)aigue auto-immune

6

Néphropathie cristalline

Sulfamides

Quinolones
Ciprofloxacine
Norfloxacine

Amoxicilline
Ampicilline

Céphalosporines
Ceftriaxone

Vancomycine

Antiprotéases/antiviraux

Indinavir
Nelfinavir
Efavirenz
Atazanavir
Foscarnet
Aciclovir



Rein et Médicaments

«Toxicité»

1 Altérations hémodynamiques

2 Perturbations ioniques

3 Toxicité / nécrose tubulaire

4 Néphrite tubulo-interstitielle (sub)aigue (immunoallergique)

5 Néphrite tubulo-interstitielle (sub)aigue auto-immune

6

Néphropathie cristalline

Sulfamides

Quinolones
Ciprofloxacine
Norfloxacine

Amoxicilline
Ampicilline

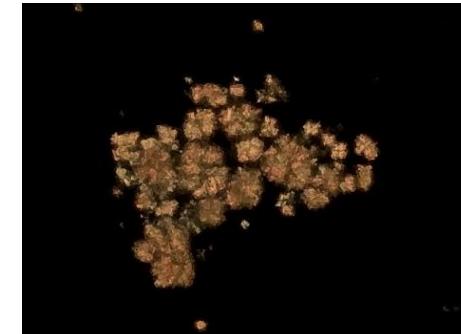
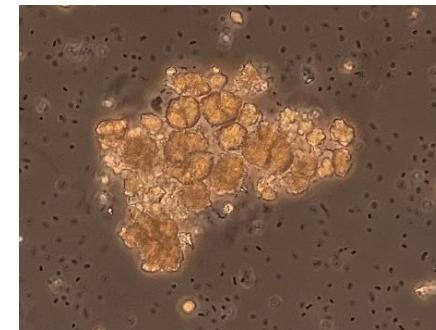
Céphalosporines
Ceftriaxone

Vancomycine

Antiprotéases/antiviraux

Indinavir
Nelfinavir
Efavirenz
Atazanavir
Foscarnet
Acyclovir

Méthotrexate



Rein et Médicaments

«Toxicité»

1 Altérations hémodynamiques

2 Perturbations ioniques

3 Toxicité / nécrose tubulaire

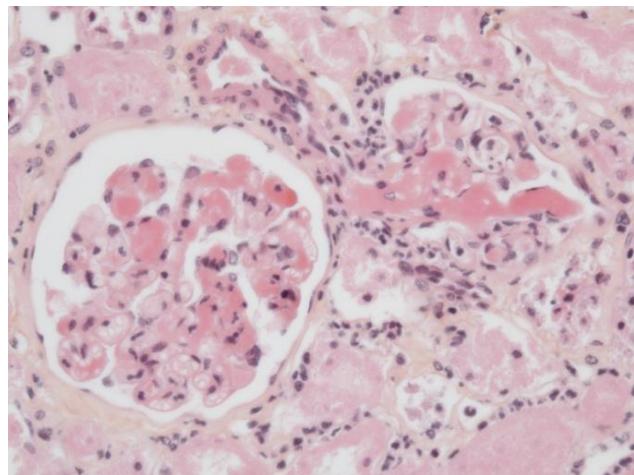
4 Néphrite tubulo-interstitielle (sub)aigue (immunoallergique)

5 Néphrite tubulo-interstitielle (sub)aigue auto-immune

6 Néphropathie cristalline

7

Microangiopathie thrombotique



Rein et Médicaments

«Toxicité»

1 Altérations hémodynamiques

2 Perturbations ioniques

3 Toxicité / nécrose tubulaire

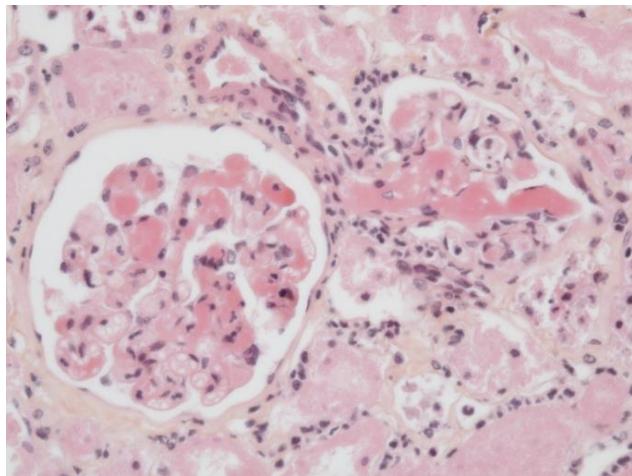
4 Néphrite tubulo-interstitielle (sub)aigue (immunoallergique)

5 Néphrite tubulo-interstitielle (sub)aigue auto-immune

6 Néphropathie cristalline

7

Microangiopathie thrombotique



HTA, protéinurie, anémie hémolytique mécanique, thrombopénie, IRA

Rein et Médicaments

«Toxicité»

1 Altérations hémodynamiques

2 Perturbations ioniques

3 Toxicité / nécrose tubulaire

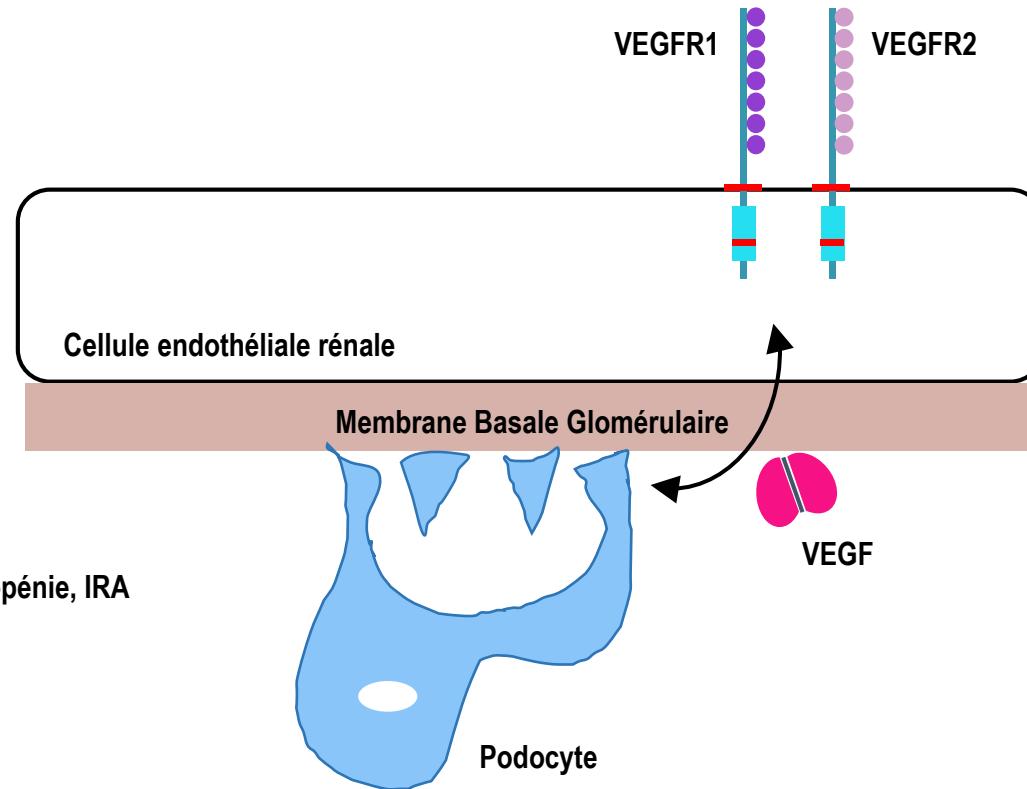
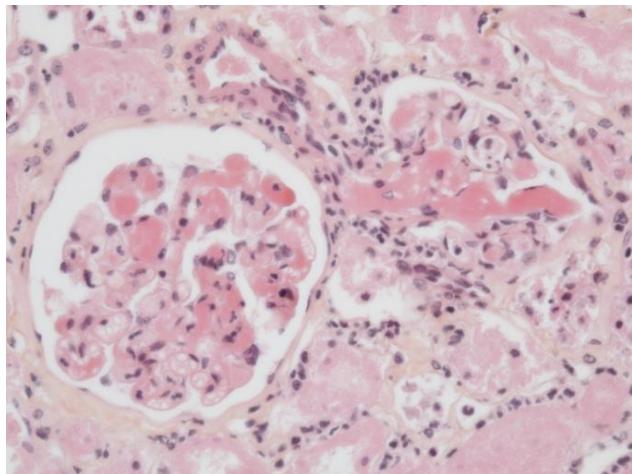
4 Néphrite tubulo-interstitielle (sub)aigue (immunoallergique)

5 Néphrite tubulo-interstitielle (sub)aigue auto-immune

6 Néphropathie cristalline

7

Microangiopathie thrombotique



HTA, protéinurie, anémie hémolytique mécanique, thrombopénie, IRA

Rein et Médicaments

«Toxicité»

1 Altérations hémodynamiques

2 Perturbations ioniques

3 Toxicité / nécrose tubulaire

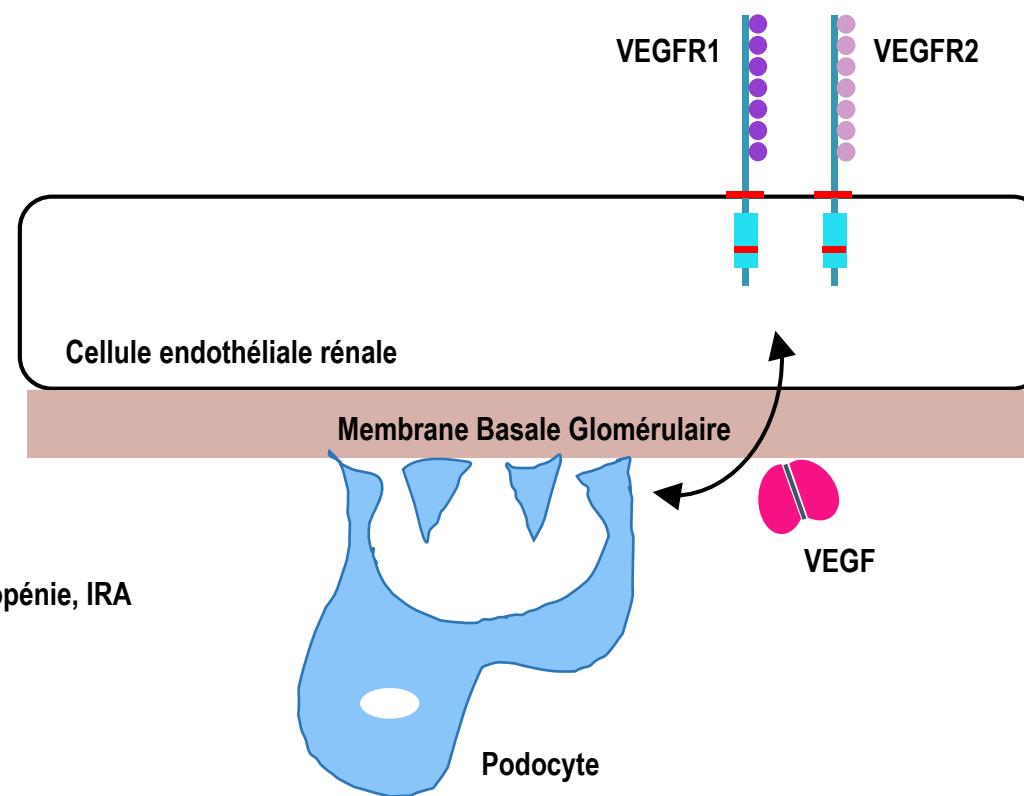
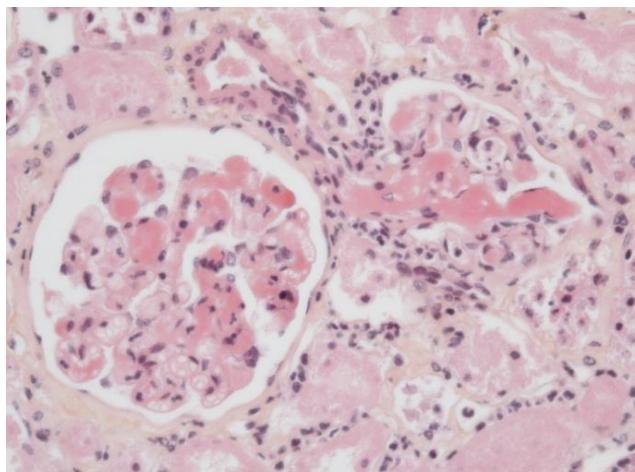
4 Néphrite tubulo-interstitielle (sub)aigue (immunoallergique)

5 Néphrite tubulo-interstitielle (sub)aigue auto-immune

6 Néphropathie cristalline

7

Microangiopathie thrombotique



Anti-VEGF
Inhibiteurs VEGF
Inhibiteurs Tyrosine Kinases

BÉVACIZUMAB (AVASTIN™)

ALIBERCEPT

SORAFENIB (NEXAVAR™)

SUNITINIB (SUTENT™)

PAZOPANIB (VOTRIENT™)

HTA, protéinurie, anémie hémolytique mécanique, thrombopénie, IRA

Rein et Médicaments

«Toxicité»

1 Altérations hémodynamiques

2 Perturbations ioniques

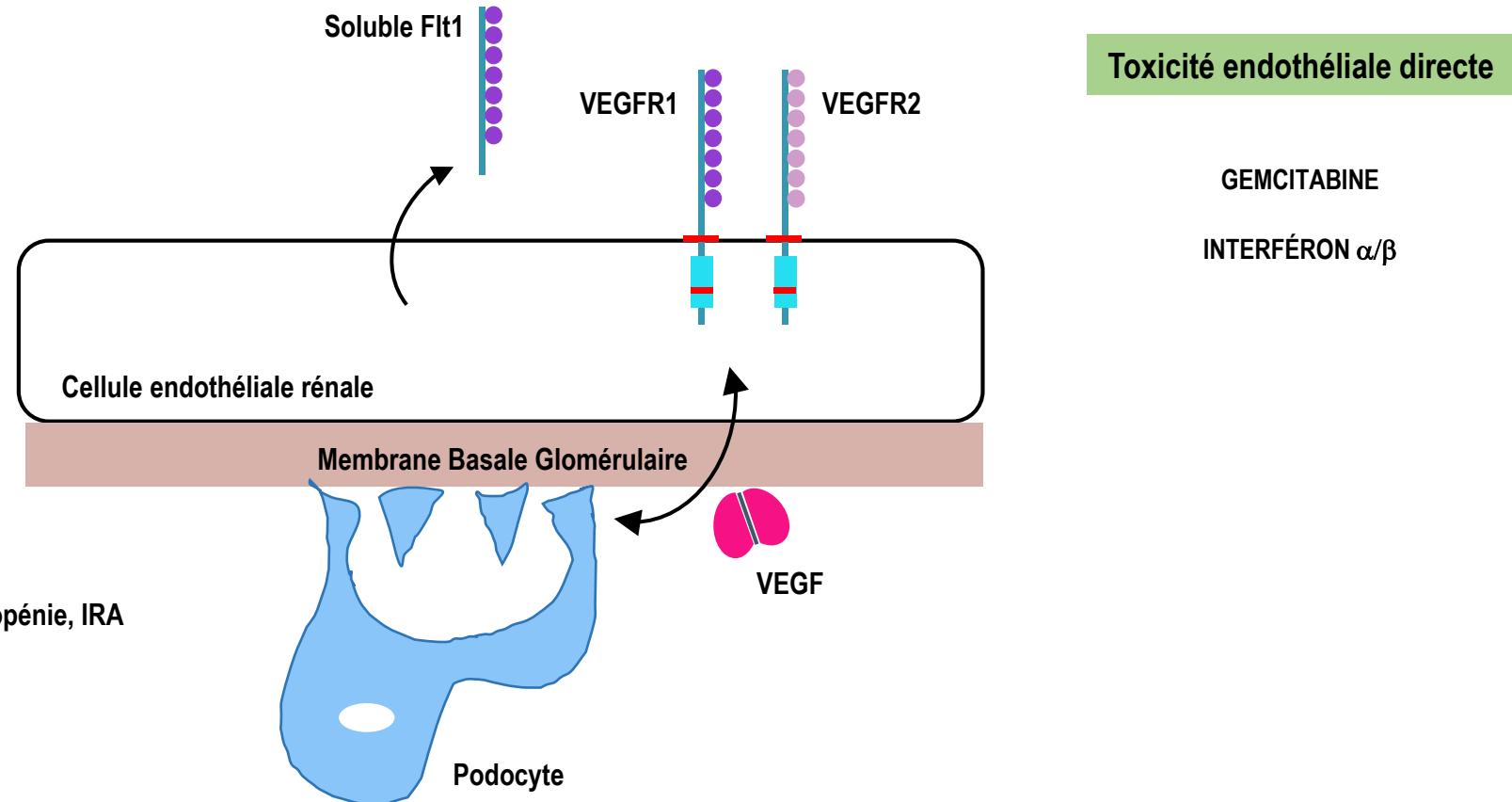
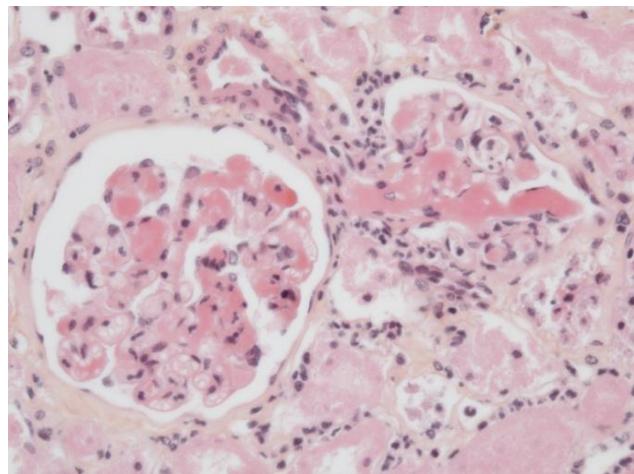
3 Toxicité / nécrose tubulaire

4 Néphrite tubulo-interstitielle (sub)aigue (immunoallergique)

5 Néphrite tubulo-interstitielle (sub)aigue auto-immune

6 Néphropathie cristalline

7 Microangiopathie thrombotique



HTA, protéinurie, anémie hémolytique mécanique, thrombopénie, IRA

Pharmacocinétique des médicaments en cas de maladie rénale

2

Pharmacocinétique des médicaments en cas de maladie rénale

Tenir compte de:
Élimination rénale ou extra-rénale.

Pharmacocinétique des médicaments en cas de maladie rénale

Tenir compte de:
Élimination rénale ou extra-rénale.
Créatininémie / DFG estimé. Adaptation posologie.

Pharmacocinétique des médicaments en cas de maladie rénale

Tenir compte de:

Élimination rénale ou extra-rénale.

Créatininémie / DFG estimé. Adaptation posologie.

Fixation aux protéines (syndrome néphrotique).

Pharmacocinétique des médicaments en cas de maladie rénale

Tenir compte de:

Élimination rénale ou extra-rénale.

Créatininémie / DFG estimé. Adaptation posologie.

Fixation aux protéines (syndrome néphrotique).

Accumulation en cas d'IRA (ex. metformine)

Pharmacocinétique des médicaments en cas de maladie rénale

Tenir compte de:

Élimination rénale ou extra-rénale.

Créatininémie / DFG estimé. Adaptation posologie.

Fixation aux protéines (syndrome néphrotique).

Accumulation en cas d'IRA (ex. metformine)

Epuration au cours de la dialyse.