

# 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

## Rein et Médicaments

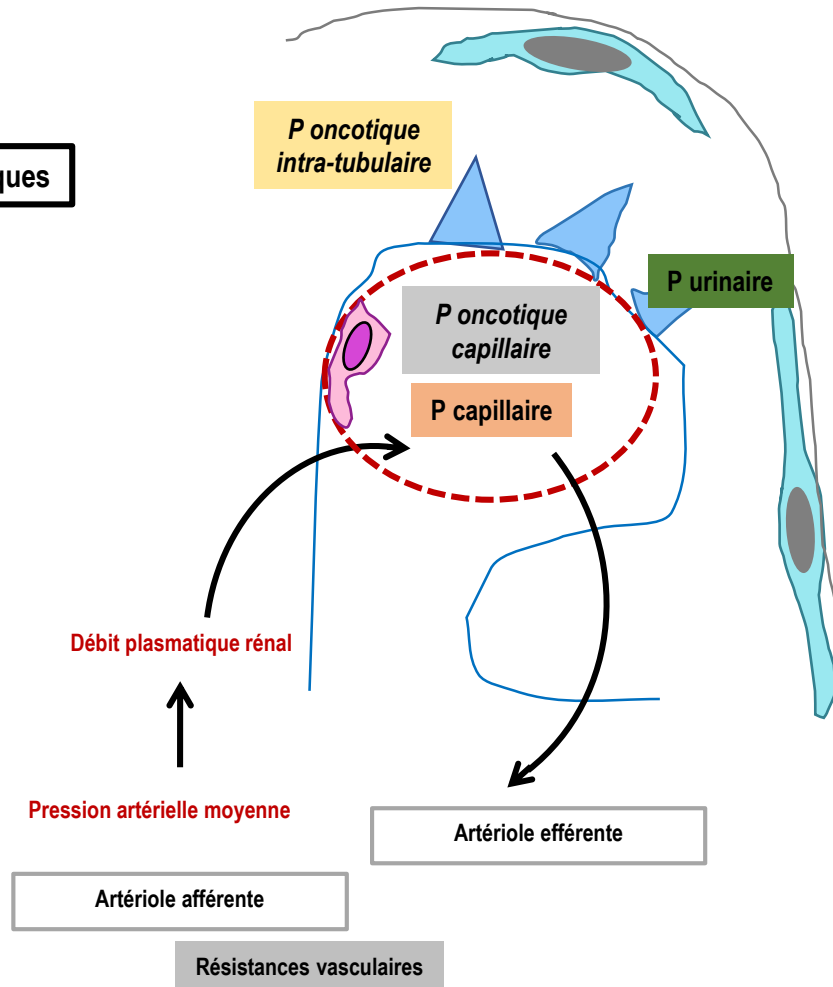
«Toxicité»

# Rein et Médicaments

## «Toxicité»

1

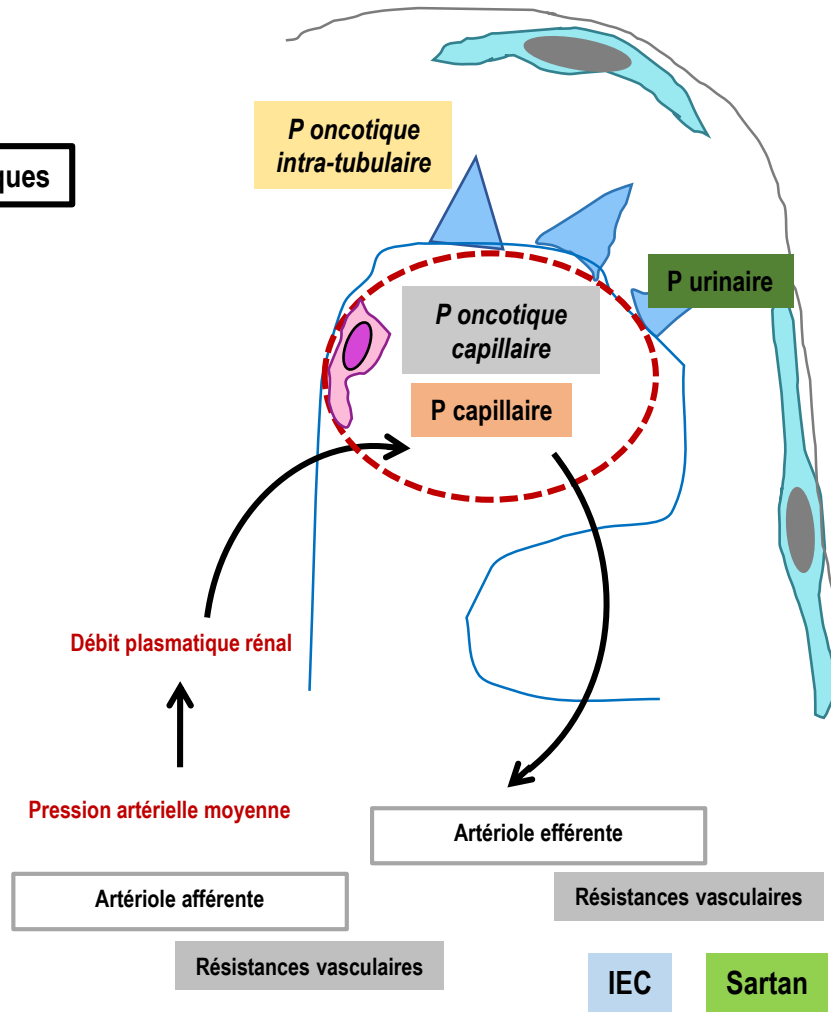
### Altérations hémodynamiques



# Rein et Médicaments

## «Toxicité»

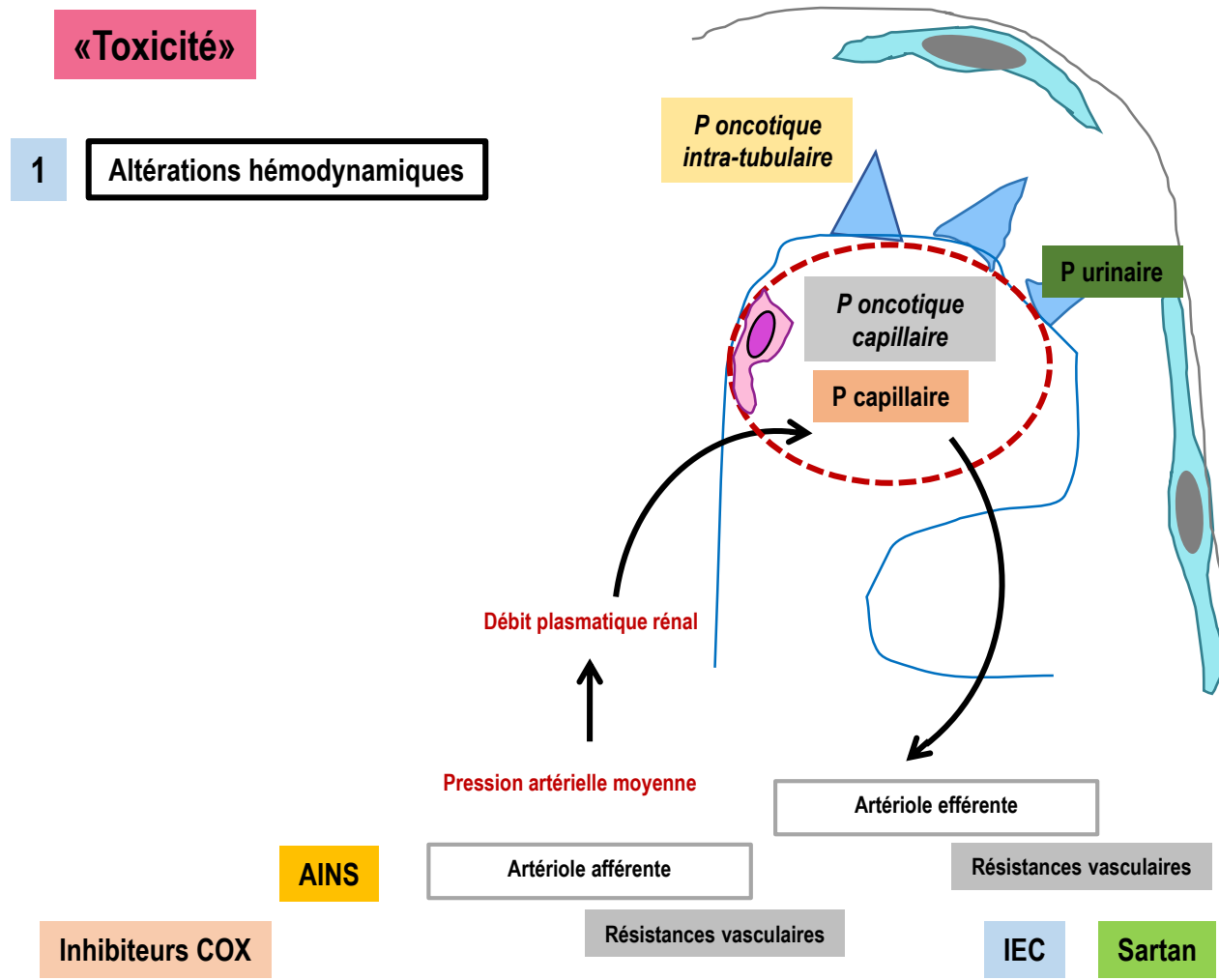
### 1 Altérations hémodynamiques



# Rein et Médicaments

## «Toxicité»

### 1 Altérations hémodynamiques

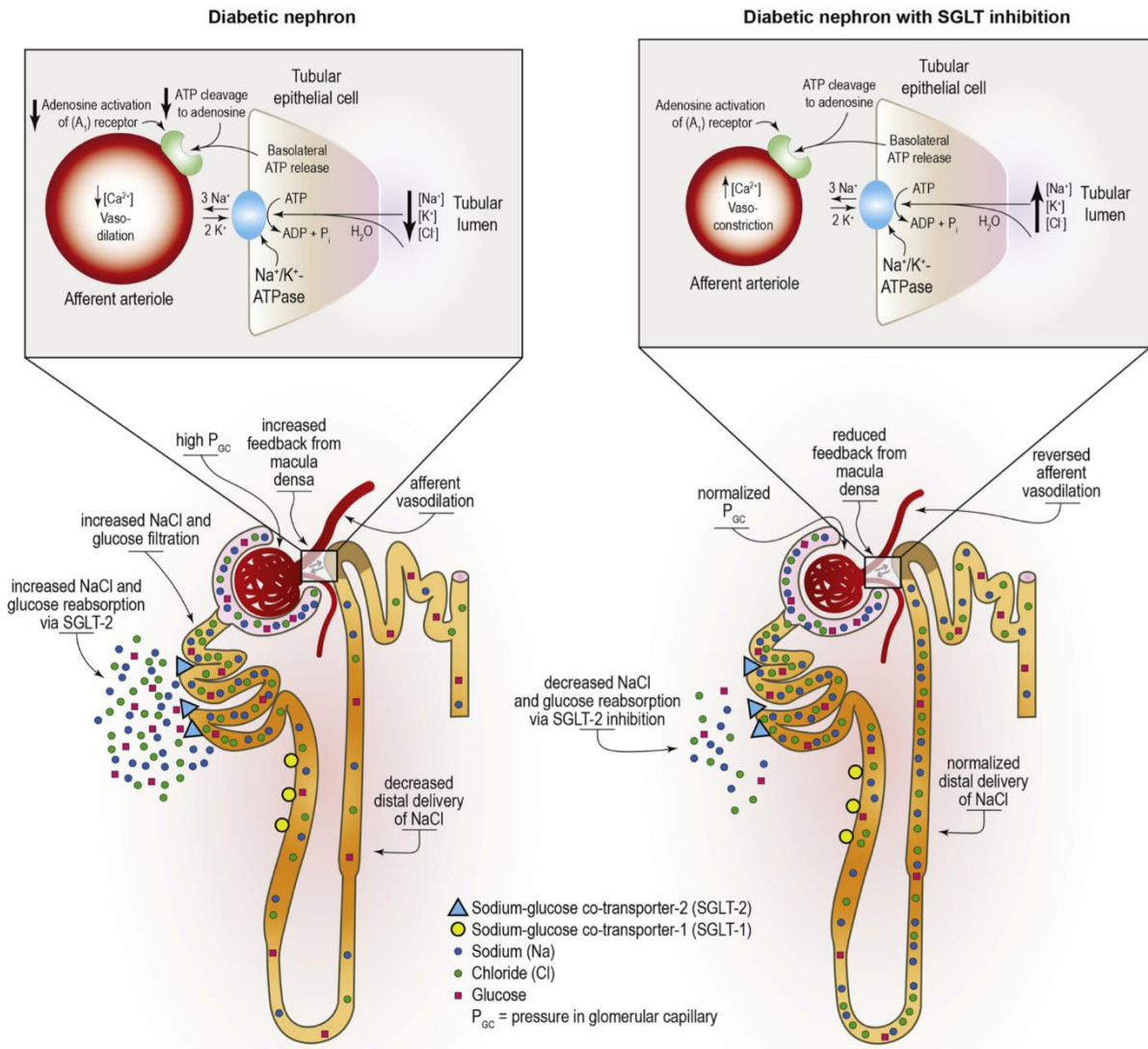
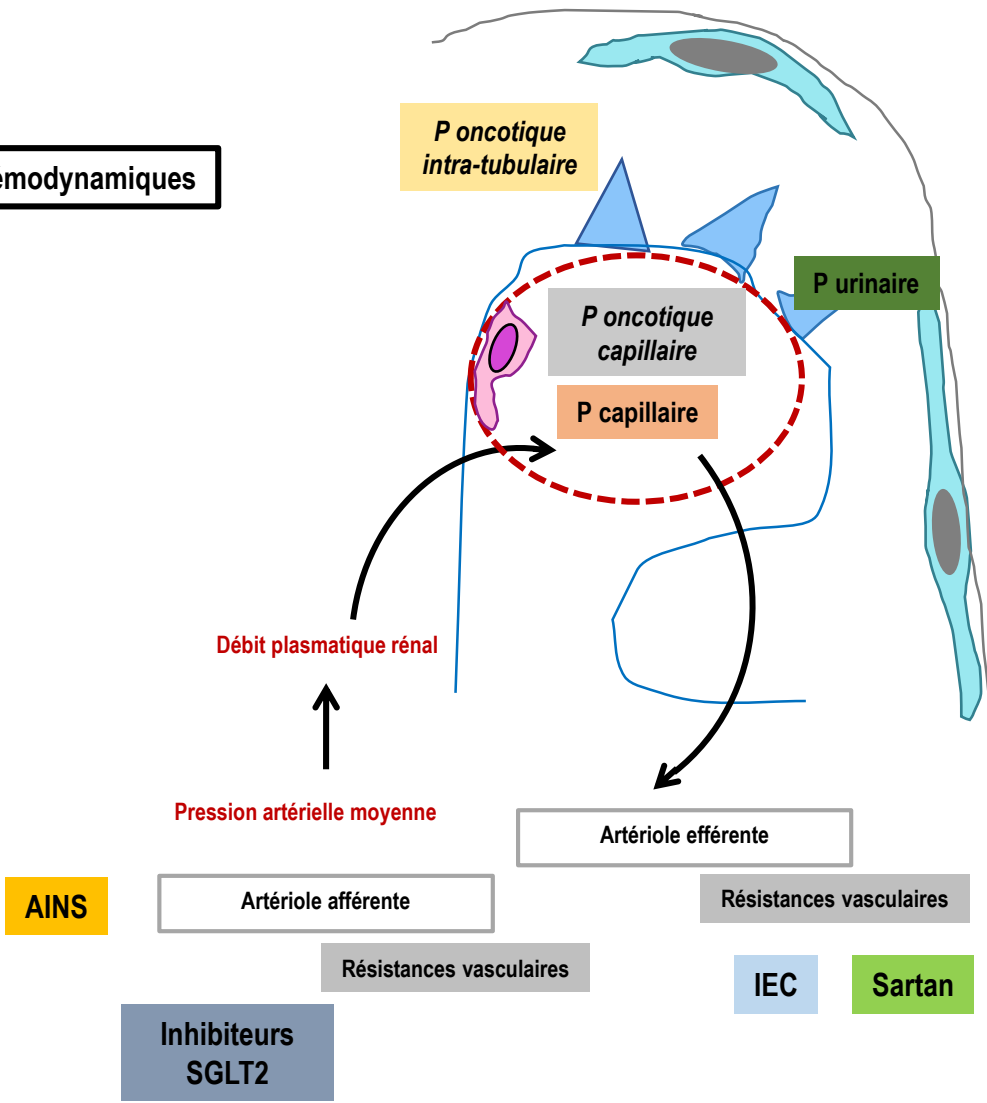


# Rein et Médicaments

## «Toxicité»

1

### Altérations hémodynamiques

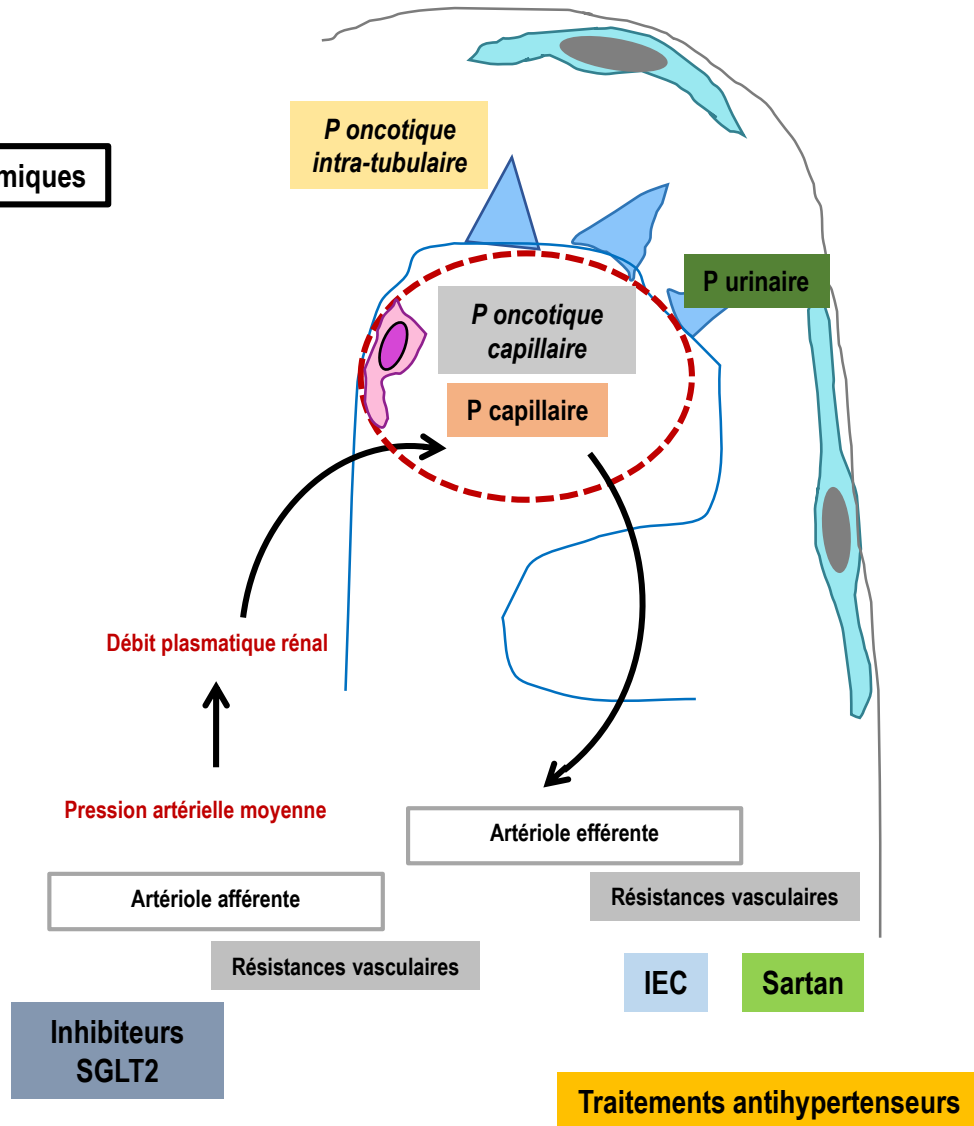


# Rein et Médicaments

## «Toxicité»

1

### Altérations hémodynamiques



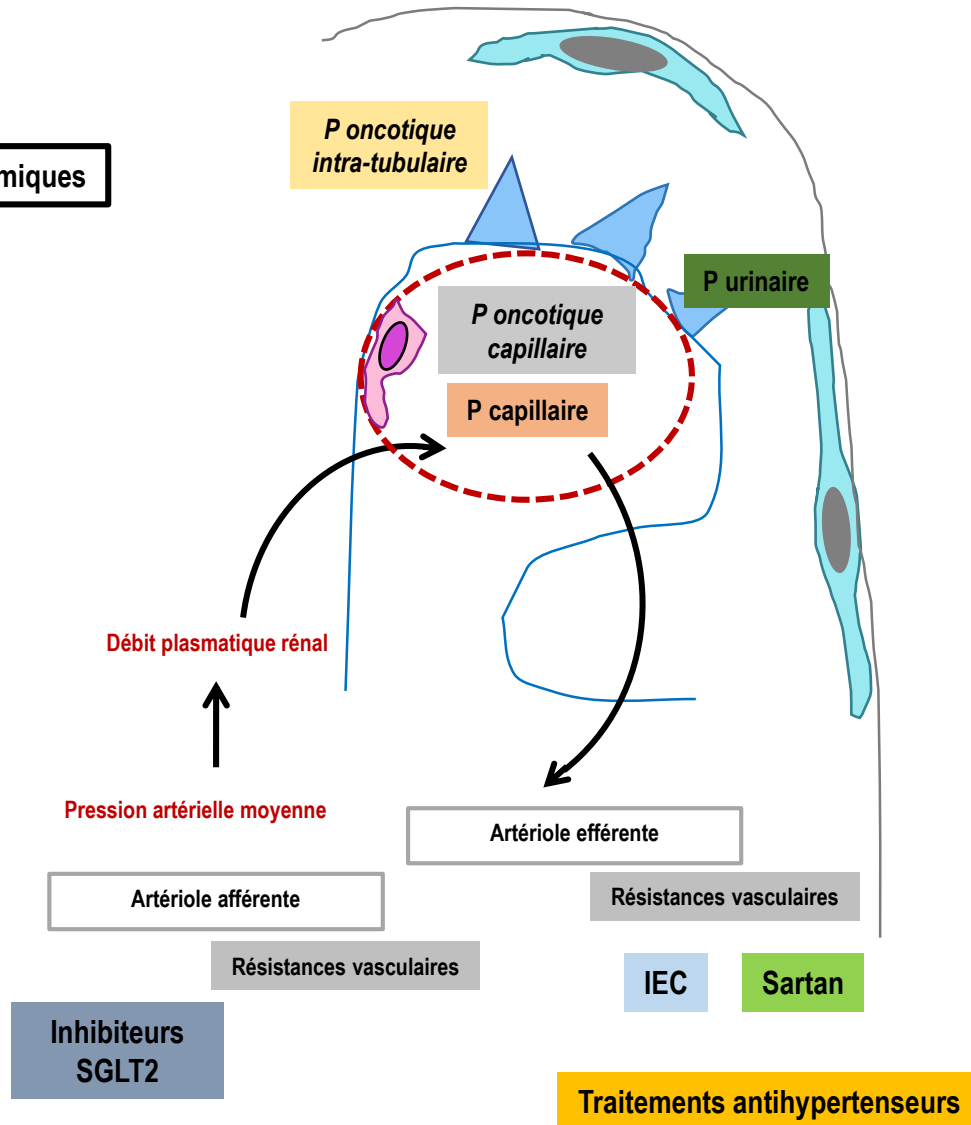


# Rein et Médicaments

## «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<sup>+</sup>

TMP/SMX

Héparine

CNI

# Rein et Médicaments

«Toxicité»

1

Altérations hémodynamiques

2

Perturbations ioniques

Hyperkaliémie

IEC

Sartan

Diurétiques  
épargneurs de K<sup>+</sup>

TMP/SMX

Héparine

CNI

Hypokaliémie

Diurétiques de  
l'anse  
Thiazidiques

Corticostéroïdes

Amphotéricine B

Cisplatine  
Ifosfamide

# Rein et Médicaments

«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 Ecstasy  
Médicaments émétisants:  
cyclophosphamide, vincristine,  
vinblastine.

# Rein et Médicaments

«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 Ecstasy  
Médicaments émétisants:  
cyclophosphamide, vincristine,  
vinblastine.

Hypernatrémie

Lithium

# Rein et Médicaments

«Toxicité»

1

Altérations hémodynamiques

2

Perturbations ioniques

Hypocalcémie

Biphosphonates

Denosumab  
(anti-RANK ligand)

# Rein et Médicaments

«Toxicité»

1

Altérations hémodynamiques

2

Perturbations ioniques

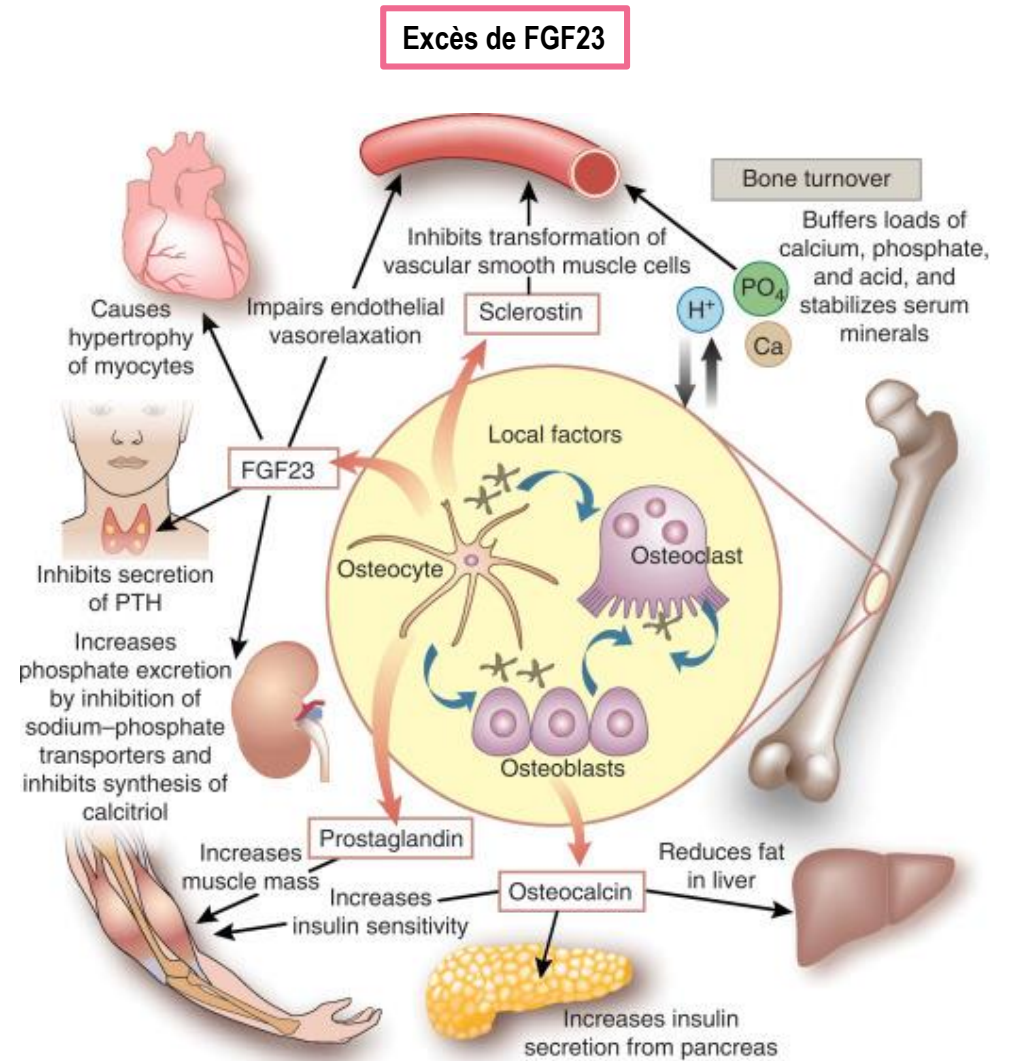
Hypocalcémie

Biphosphonates

Denosumab  
(anti-RANK ligand)

Hypophosphatémie

FerInject  
carboxymaltose ferrique





# Rein et Médicaments

«Toxicité»

1

Altérations hémodynamiques

2

Perturbations ioniques

Hypocalcémie

Biphosphonates

Denosumab  
(anti-RANK ligand)

Hypophosphatémie

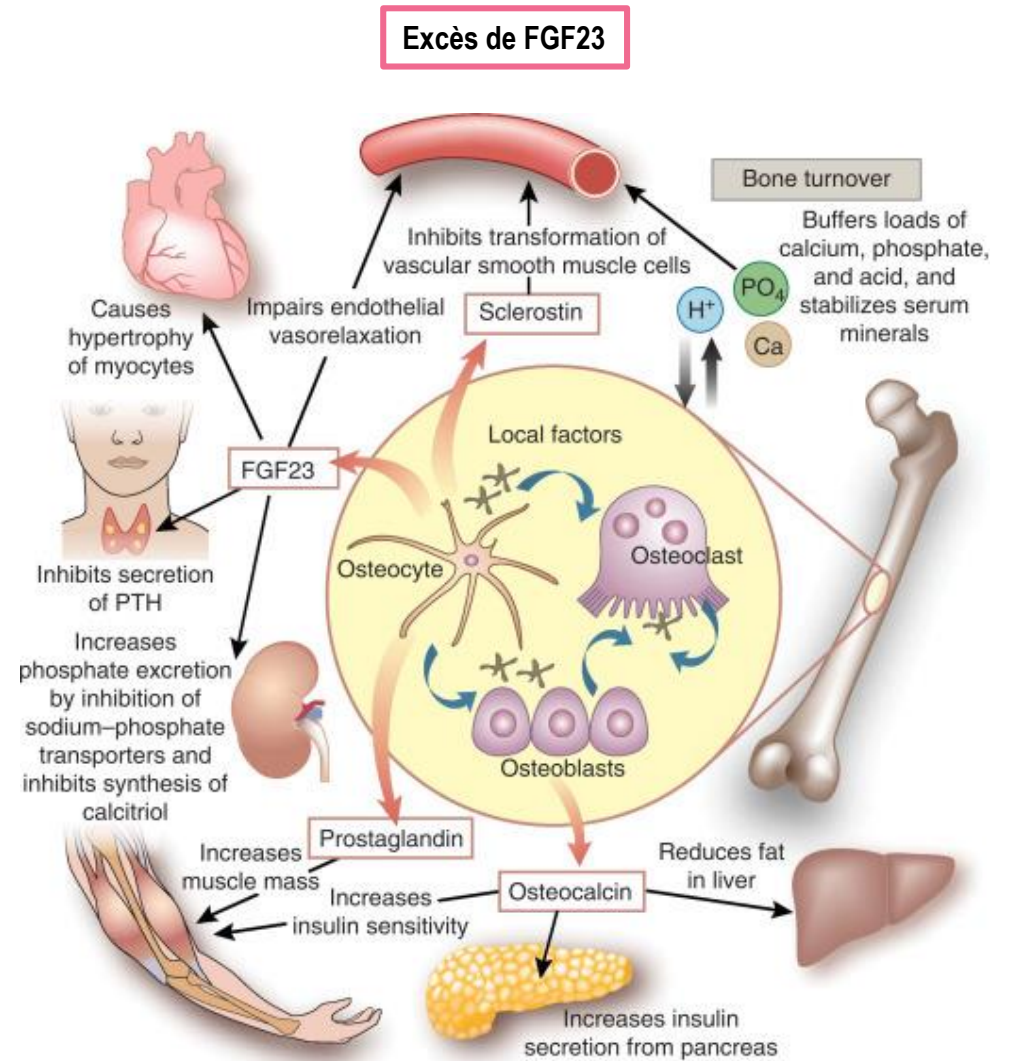
FerInject  
carboxymaltose ferrique

Glivec

Adéfovir

Diurétiques de l'anse

Cisplatine  
Ifosfamide



# 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

Cisplatine  
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

Cisplatine  
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

4

Néphrite tubulo-interstitielle (sub)aigue  
(immunoallergique)

*Dose-indépendante*

**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)aigüe  
(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

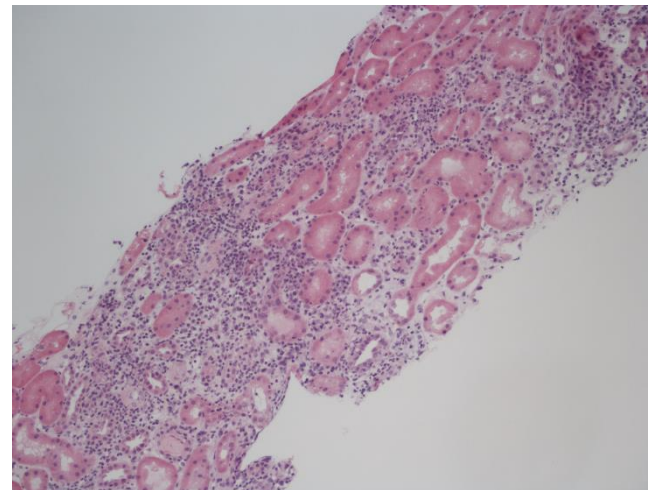
Allopurinol

Pénicillines

FluoroQuinolones

Rifampicine

Signes extra-rénaux  
Biopsie rénale  
Corticoïdes (?)



## 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*

# Rein et Médicaments

«Toxicité»

1

Altérations hémodynamiques

2

Perturbations ioniques

3

Toxicité / nécrose tubulaire

4

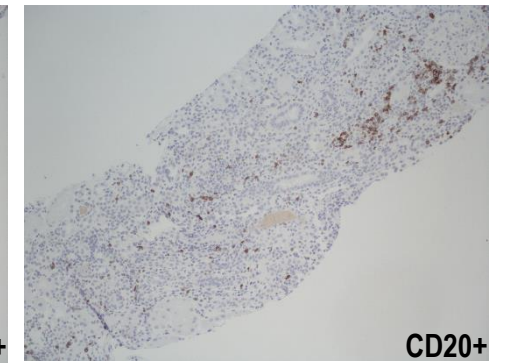
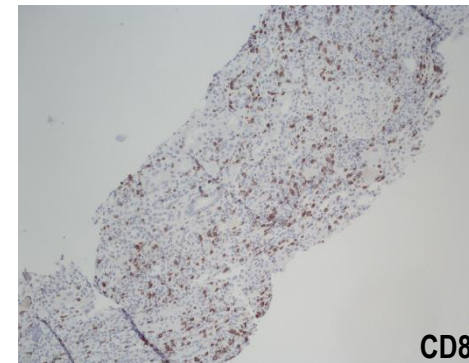
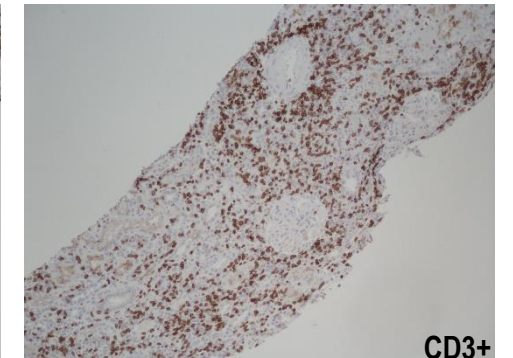
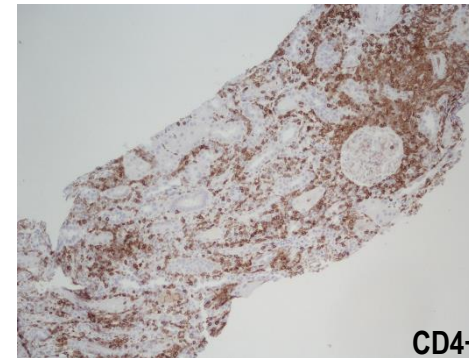
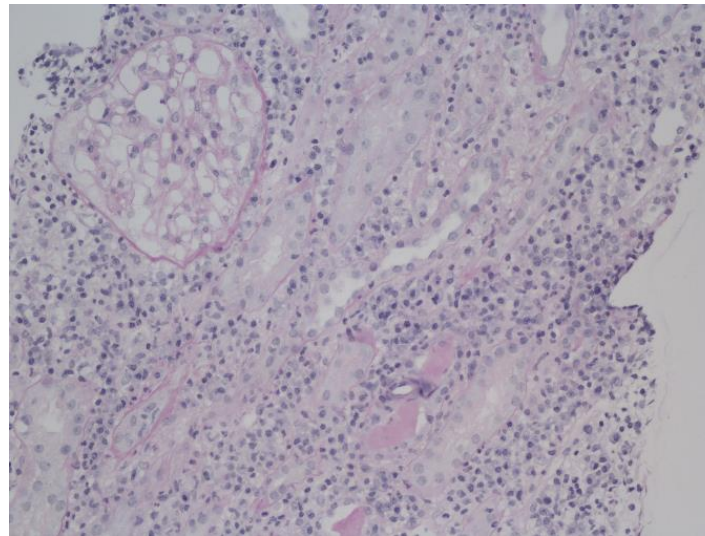
Néphrite tubulo-interstitielle (sub)aigue  
(immunoallergique)

5

Néphrite tubulo-interstitielle (sub)aigue auto-immune

*Dose-indépendante*

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



# Rein et Médicaments

«Toxicité»

1

Altérations hémodynamiques

2

Perturbations ioniques

3

Toxicité / nécrose tubulaire

4

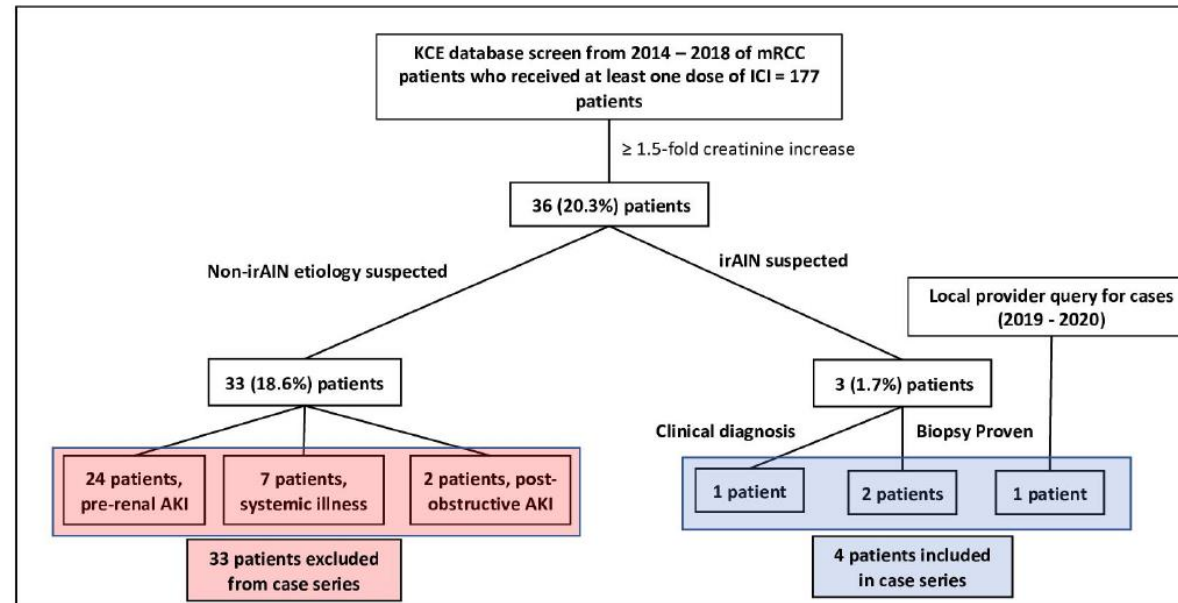
Néphrite tubulo-interstitielle (sub)aigüe (immunoallergique)

5

Néphrite tubulo-interstitielle (sub)aigüe auto-immune

*Dose-indépendante*

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



# 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*

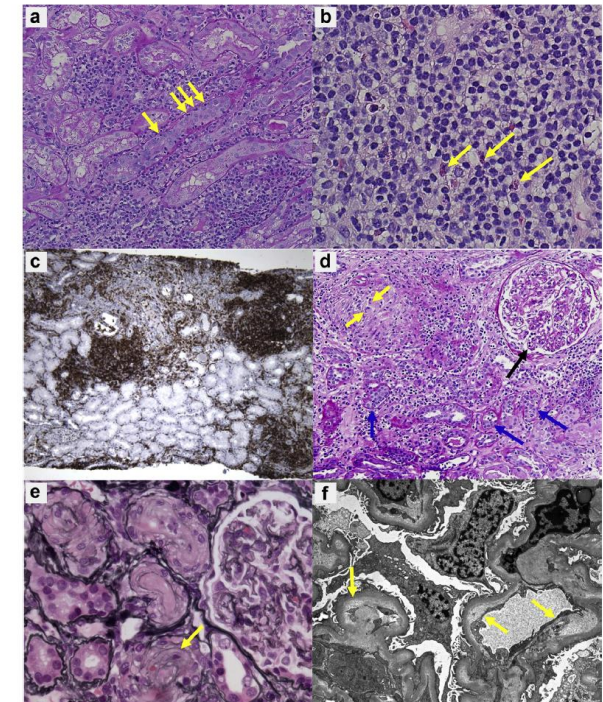
«Check-point» inhibitors  
Anti-PD-1  
Anti-PD-L1  
Anti-CTLA4

Patient	Antibiotics	PPIs	NSAIDs	Corticosteroids	Other Medications
1		pantoprazole	aspirin	prednisone	albuterol, fluticasone, oxycodone
2				hydrocortisone	levothyroxine, escitalopram, finesteride, 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. Cortazar<sup>1</sup>, Kristen A. Marrone<sup>2</sup>, Megan L. Troxell<sup>3</sup>, Kenneth M. Ralto<sup>4</sup>, Melanie P. Hoening<sup>4</sup>, Julie R. Brahmmer<sup>2</sup>, Dung T. Le<sup>2</sup>, Evan J. Lipson<sup>2</sup>, Ilya G. Glezerman<sup>5</sup>, Jedd Wolchok<sup>5</sup>, Lynn D. Cornell<sup>6</sup>, Paul Feldman<sup>7</sup>, Michael B. Stokes<sup>8</sup>, Sarah A. Zapata<sup>9</sup>, F. Stephen Hodi<sup>10</sup>, Patrick A. Ott<sup>10</sup>, Michifumi Yamashita<sup>11</sup> and David E. Leaf<sup>12</sup>



# Rein et Médicaments

«Toxicité»

1

Altérations hémodynamiques

2

Perturbations ioniques

3

Toxicité / nécrose tubulaire

4

Néphrite tubulo-interstitielle (sub)aigue  
(immunoallergique)

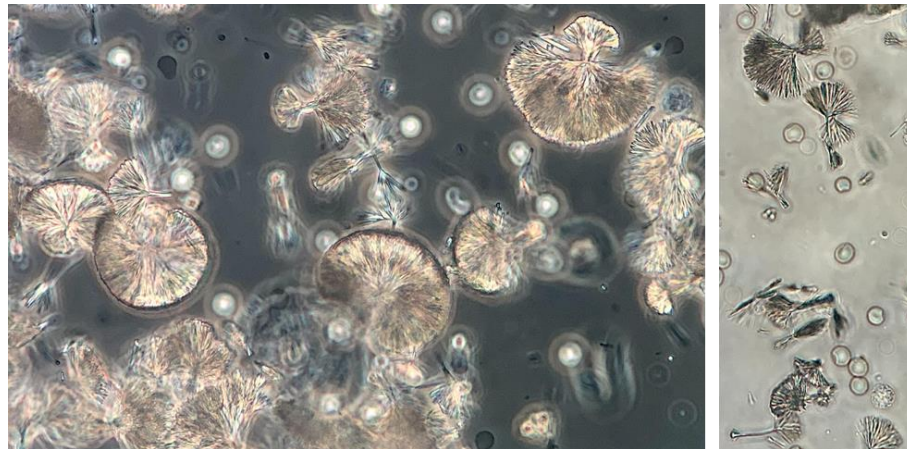
5

Néphrite tubulo-interstitielle (sub)aigue auto-immune

6

Néphropathie cristalline

Sulfamides



Co-trimoxazole treatment (X400-600).

S. Kissling, Néphrologie 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

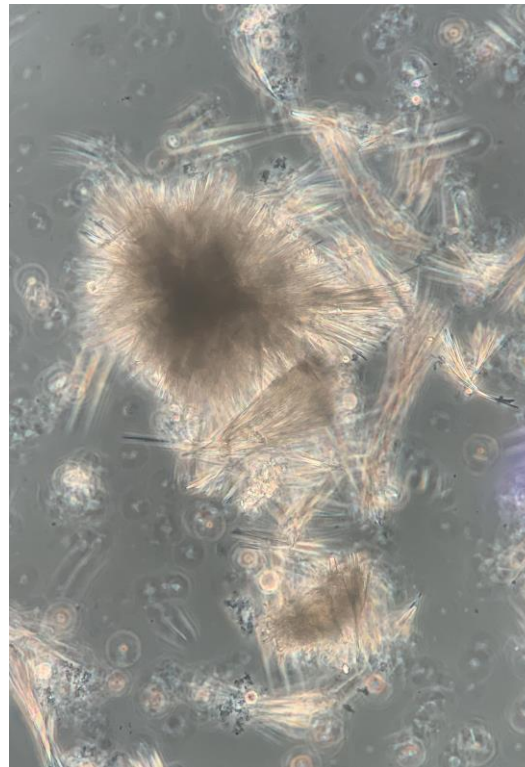
6

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)aigüe  
(immunoallergique)

5

Néphrite tubulo-interstitielle (sub)aigüe auto-immune

6

Néphropathie cristalline

Sulfamides

Quinolones  
Ciprofloxacine  
Norfloxacine

Amoxicilline  
Ampicilline

Céphalosporines  
Ceftriaxone



# Rein et Médicaments

«Toxicité»

1

Altérations hémodynamiques

2

Perturbations ioniques

3

Toxicité / nécrose tubulaire

4

Néphrite tubulo-interstitielle (sub)aigüe (immunoallergique)

5

Néphrite tubulo-interstitielle (sub)aigüe auto-immune

6

Néphropathie cristalline

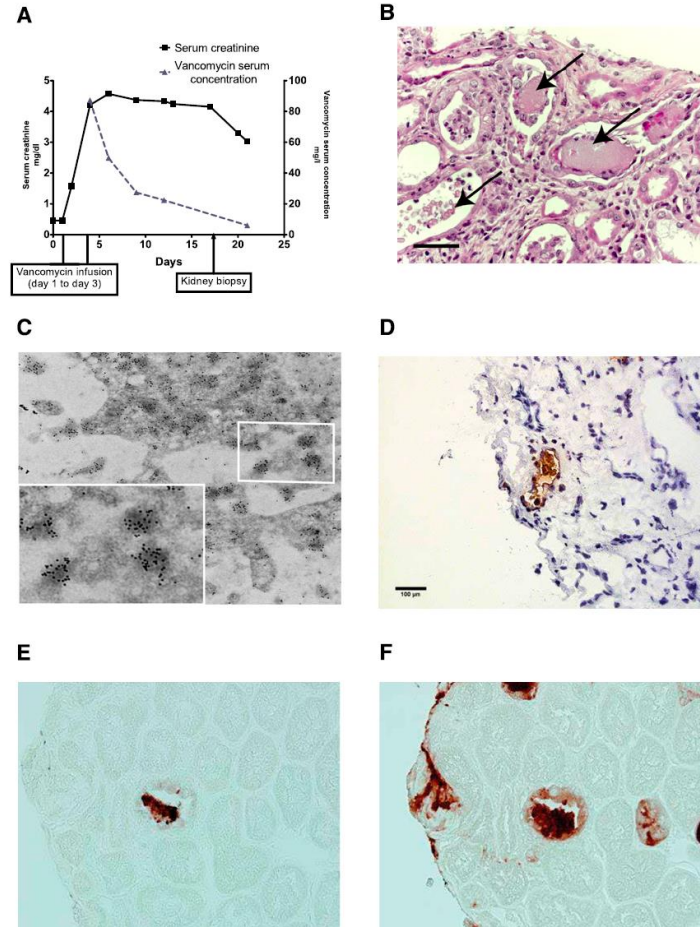
Sulfamides

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

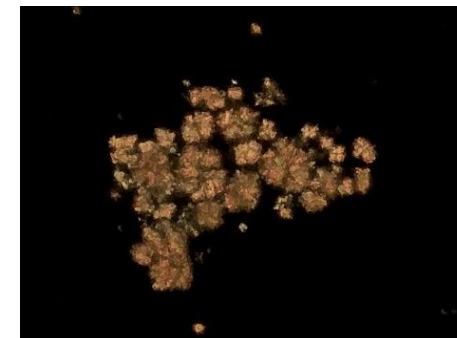
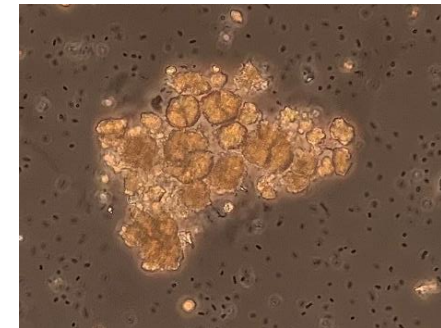
Céphalosporines  
Ceftriaxone

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

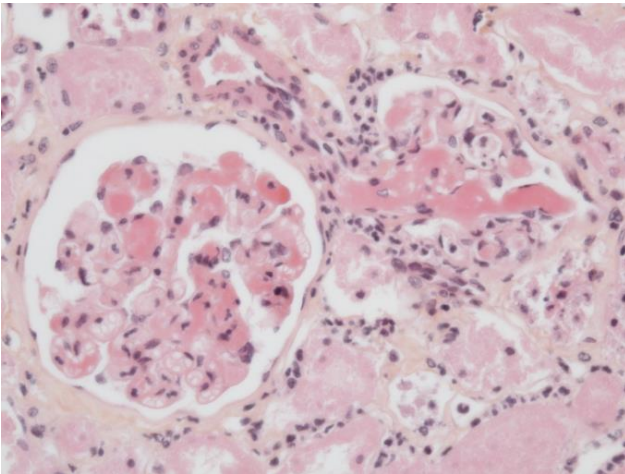
Néphrite tubulo-interstitielle (sub)aigue auto-immune

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

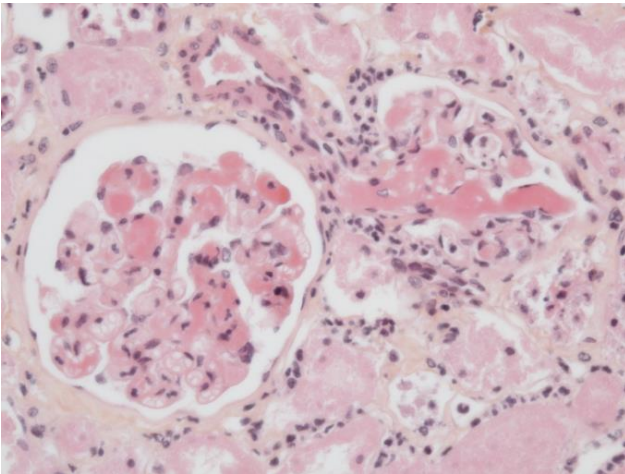
Néphrite tubulo-interstitielle (sub)aigue auto-immune

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)aigüe (immunoallergique)

5

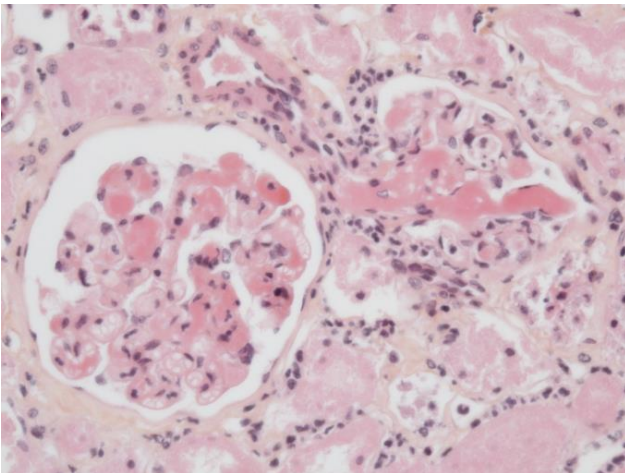
Néphrite tubulo-interstitielle (sub)aigüe auto-immune

6

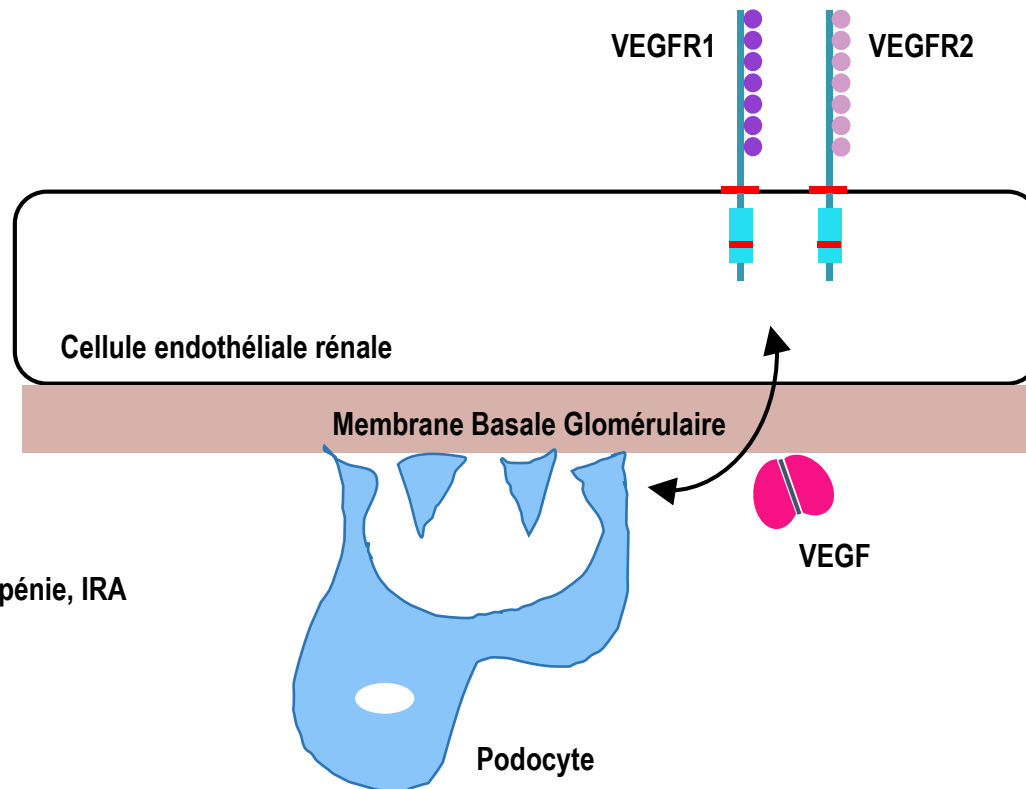
Néphropathie cristalline

7

Microangiopathie thrombotique



HTA, protéinurie, anémie hémolytique mécanique, thrombopénie, IRA





# Rein et Médicaments

## «Toxicité»

1 Altérations hémodynamiques

2 Perturbations ioniques

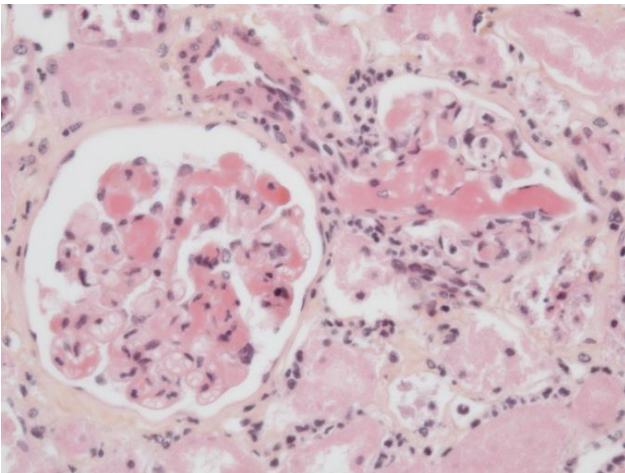
3 Toxicité / nécrose tubulaire

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

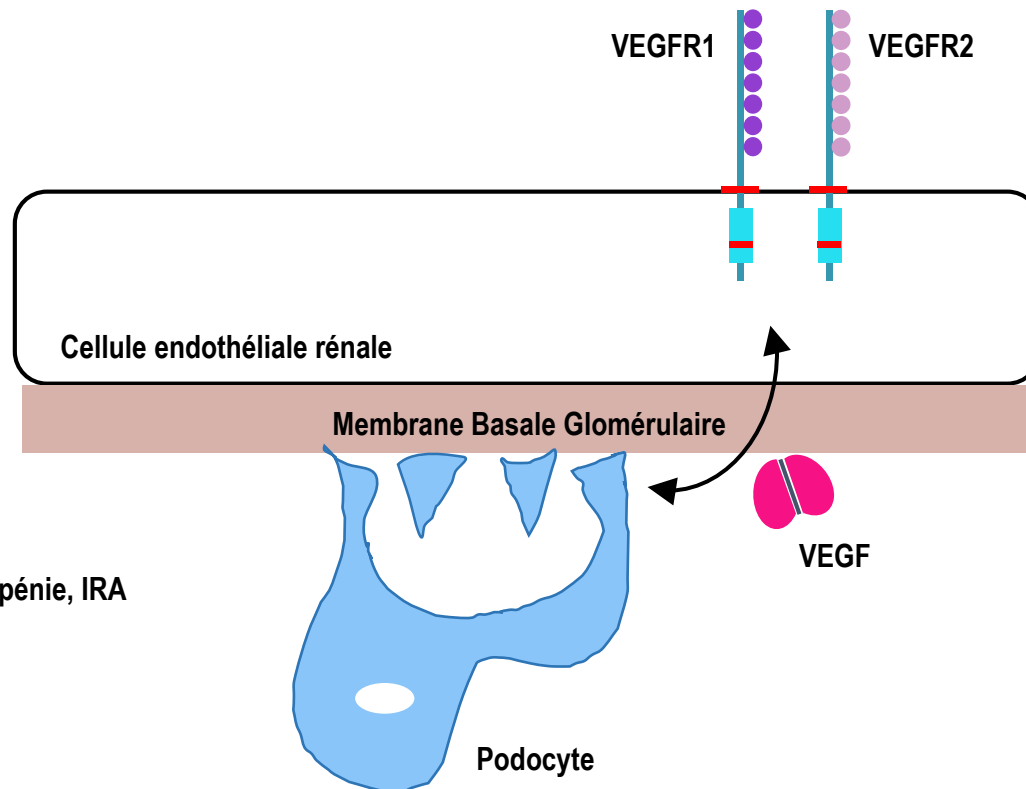
5 Néphrite tubulo-interstitielle (sub)aigüe auto-immune

6 Néphropathie cristalline

7 Microangiopathie thrombotique



HTA, protéinurie, anémie hémolytique mécanique, thrombopénie, IRA



**Anti-VEGF**  
Inhibiteurs VEGF  
Inhibiteurs Tyrosine Kinases

**BÉVACIZUMAB (AVASTIN™)**

**ALIBERCEPT**

**SORAFENIB (NEXAVAR™)**

**SUNITINIB (SUTENT™)**

**PAZOPANIB (VOTRIENT™)**

# Rein et Médicaments

## «Toxicité»

1 Altérations hémodynamiques

2 Perturbations ioniques

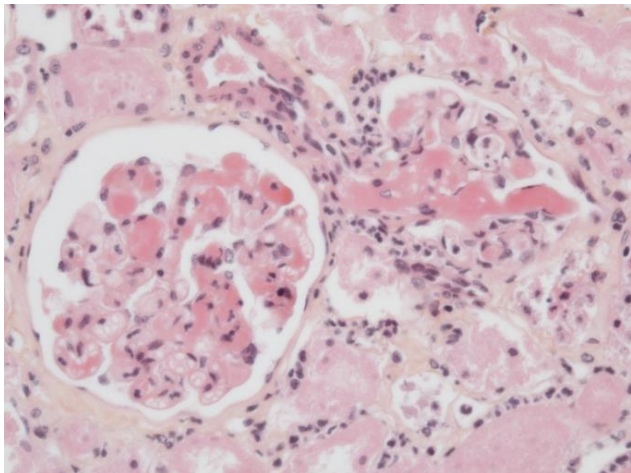
3 Toxicité / nécrose tubulaire

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

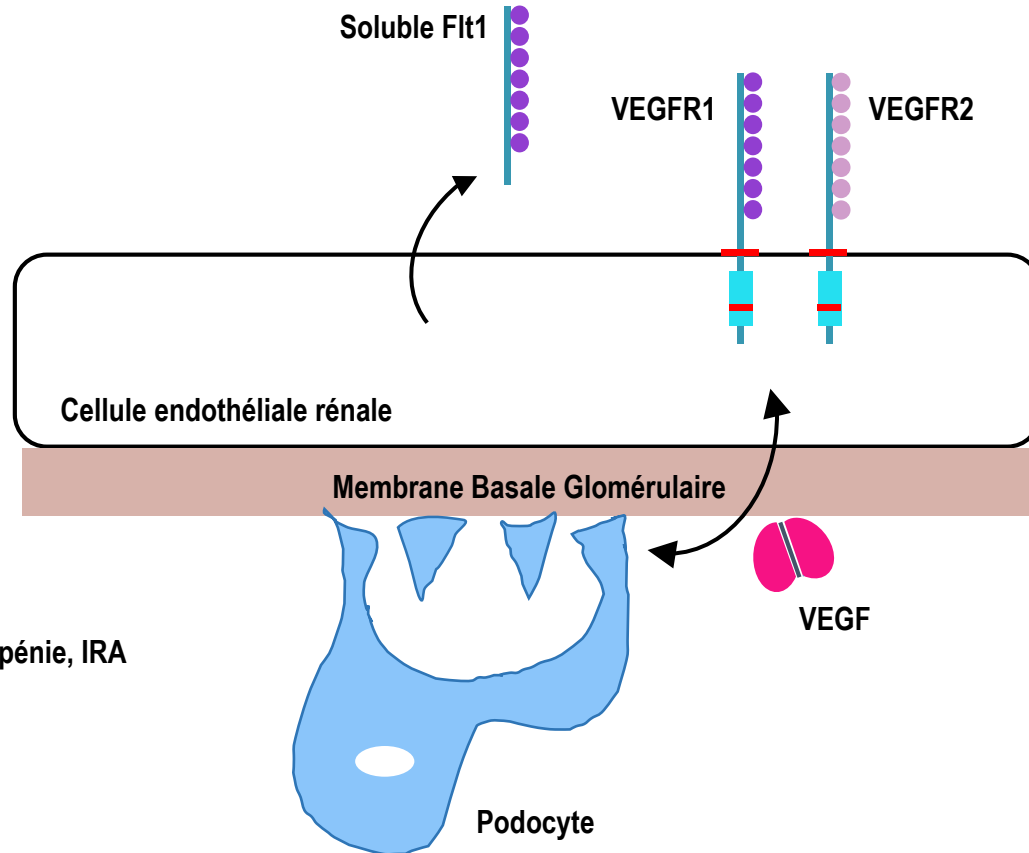
5 Néphrite tubulo-interstitielle (sub)aigue auto-immune

6 Néphropathie cristalline

7 Microangiopathie thrombotique



HTA, protéinurie, anémie hémolytique mécanique, thrombopénie, IRA



## Toxicité endothéliale directe

GEMCITABINE  
INTERFÉRON  $\alpha/\beta$

## Rein et Médicaments

2

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)

Épuration au cours de la dialyse.