



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2025 - Thèse n° 019

**NEPHROTOXICITE DES PIGMENTS HEMOGLOBINE ET
BILIRUBINE : REVUE COMPAREE DE LA LITTERATURE
EN MEDECINE HUMAINE ET VETERINAIRE ET ETUDE
CLINIQUE CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT
THESE**

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 26 juin 2025
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

MUZEAU LUCAS

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2025 - Thèse n° 019

**NEPHROTOXICITE DES PIGMENTS HEMOGLOBINE ET
BILIRUBINE : REVUE COMPAREE DE LA LITTERATURE
EN MEDECINE HUMAINE ET VETERINAIRE ET ETUDE
CLINIQUE CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT
THESE**

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 26 juin 2025
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

MUZEAU Lucas

Liste des enseignants (07/11/2024)

Mme	ABITBOL	Marie	Professeur
M.	ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	Maître de conférences
Mme	ARCANGIOLI	Marie-Anne	Professeur
Mme	AYRAL	Florence	Maître de conférences
Mme	BECKER	Claire	Professeur
Mme	BELLUCO	Sara	Maître de conférences
Mme	BENAMOU-SMITH	Agnès	Maître de conférences
M.	BENOIT	Etienne	Professeur
M.	BERNY	Philippe	Professeur
Mme	BLONDEL	Margaux	Maître de conférences
M.	BOURGOIN	Gilles	Maître de conférences
Mme	BRASSARD	Colline	Maître de conférences (stagiaire)
M.	BRUTO	Maxime	Maître de conférences
M.	BRUYERE	Pierre	Maître de conférences
M.	BUFF	Samuel	Professeur
M.	BURONFOSSE	Thierry	Professeur
M.	CACHON	Thibaut	Maître de conférences
M.	CADORÉ	Jean-Luc	Professeur
Mme	CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	Professeur
Mme	CANNON	Leah	Maître de conférences (stagiaire)
M.	CHABANNE	Luc	Professeur
Mme	CHALVET-MONFRAY	Karine	Professeur
M.	CHANOIT	Guillaume	Professeur
M.	CHETOT	Thomas	Maître de conférences
Mme	DE BOYER DES ROCHES	Alice	Professeur
Mme	DE LIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	Professeur
Mme	DJELOUADJI	Zorée	Professeur
Mme	ESCRIOU	Catherine	Maître de conférences
M.	FRIKHA	Mohamed-Ridha	Maître de conférences
M.	GALIA	Wessam	Maître de conférences
M.	GILLET	Benoit	Maître de conférences
Mme	GILOT-FROMONT	Emmanuelle	Professeur
M.	GONTHIER	Alain	Maître de conférences
Mme	GREZEL	Delphine	Maître de conférences
Mme	HUGONNARD	Marine	Maître de conférences
Mme	JEANNIN	Anne	Inspecteur en santé publique vétérinaire
Mme	JOSSON-SCHRAMME	Anne	Chargée d'enseignement contractuelle
M.	JUNOT	Stéphane	Professeur
M.	KODJO	Angeli	Professeur
Mme	KRAFFT	Emilie	Maître de conférences
Mme	LAABERKI	Maria-Halima	Professeur
Mme	LAMBERT	Véronique	Maître de conférences
Mme	LE GRAND	Dominique	Professeur
Mme	LEBLOND	Agnès	Professeur
Mme	LEDOUX	Dorothee	Maître de conférences
M.	LEFEBVRE	Sébastien	Maître de conférences
Mme	LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	Maître de conférences
M.	LEGROS	Vincent	Maître de conférences
M.	LEPAGE	Olivier	Professeur
Mme	LOUZIER	Vanessa	Professeur
M.	LURIER	Thibaut	Maître de conférences
M.	MAGNIN	Mathieu	Maître de conférences
M.	MARCHAL	Thierry	Professeur
Mme	MOSCA	Marion	Maître de conférences
M.	MOUNIER	Luc	Professeur
Mme	PEROZ	Carole	Maître de conférences
M.	PIN	Didier	Professeur
Mme	PONCE	Frédérique	Professeur
Mme	PORTIER	Karine	Professeur
Mme	POUZOT-NEVORET	Céline	Professeur
Mme	PROUILLAC	Caroline	Professeur
M.	RACHED	Antoine	Maître de conférences
Mme	REMY	Denise	Professeur
Mme	RENE MARTELLET	Magalie	Maître de conférences
M.	ROGER	Thierry	Professeur
M.	SAWAYA	Serge	Maître de conférences
M.	SCHRAMME	Michael	Professeur
Mme	SERGEANT	Delphine	Professeur
Mme	STORCK	Fanny	Professeur
M.	TORTEREAU	Antonin	Maître de conférences
Mme	VICTONI	Tatiana	Maître de conférences
M.	ZENNER	Lionel	Professeur

Remerciements au jury

À Monsieur le Professeur Jean-Luc Cadoré,

De VetAgro Sup, campus vétérinaire de Lyon,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury,

Mes hommages les plus respectueux

À Madame la Docteur Emilie Krafft,

De VetAgro Sup, campus vétérinaire de Lyon,

Pour son encadrement, sa bienveillance, sa disponibilité, ses corrections toujours détaillées et pédagogiques et sa patience face à mes retards,

Mes plus sincères et chaleureux remerciements

À Monsieur le Docteur Antonin Tortereau,

De VetAgro Sup, campus vétérinaire de Lyon,

Pour son accompagnement dans l'élaboration et l'analyse de la partie prospective de cette thèse, ainsi que pour sa disponibilité et ses relectures attentives,

Mes sincères remerciements

Table des matières

Liste des annexes.....	13
Liste des figures.....	15
Liste des abréviations.....	17
Introduction.....	19
Partie 1 : Physiologie et physiopathologie des pigments hémoglobine et bilirubine chez l'Homme, le Chien et le Chat	23
I. Métabolisme de l'hémoglobine chez ces trois espèces	24
1. Structure et synthèse de l'hémoglobine.....	24
2. Dégradation des hématies et transformation de l'hémoglobine	26
3. Rôle de l'haptoglobine dans la capture de l'hémoglobine circulante	27
II. Bilirubine	27
1. Structure et origine de la bilirubine : catabolisme de l'hème	27
2. Transport et transformation hépatique de la bilirubine.....	28
3. Elimination hépatobiliaire et rénale	28
III. Mécanismes à l'origine d'une élévation sanguine de ces pigments et principales maladies associées.....	29
1. Hémolyse, élévation de l'hémoglobine libre et principales maladies associées	30
a. Hémolyse d'origine infectieuse	30
(1) Babésiose/ piroplasmose.....	30
(2) Mycoplasmosse hémotrope (hémobartonellose).....	31
b. Hémolyse à médiation immunitaire primaire ou secondaire	31
c. Hémolyse mécanique	31
d. Hémolyse d'origine toxique.....	32
e. Syndrome hémophagocytaire	32
2. Mécanisme à l'origine d'une élévation de la bilirubinémie et principales maladies associées.....	32
a. Hyperbilirubinémie secondaire à une destruction excessive des globules rouges	33
b. Hyperbilirubinémie secondaire à une altération de la fonction hépatique	33
(1) Affections hépatiques aiguës.....	33
(2) Affections hépatiques chroniques.....	34
c. Hyperbilirubinémie secondaire à une altération de l'excrétion biliaire.....	35
(1) Cholangite/ cholangiohépatite et cholécystite	35
(2) Mucocèle biliaire	35
(3) Obstruction des voies biliaires.....	35
IV. Dépassement des capacités d'excrétion et filtration rénale des pigments.....	37

Partie 2 : Observations cliniques en médecine humaine et lésions associées.....	39
I. Hyper-hémoglobulinémie et lésions associées	40
1. Synthèse des atteintes lésionnelles décrites dans la littérature	40
a. Principaux contextes pathologiques.....	40
b. Lésions macroscopiques	40
c. Lésions histologiques au sein du cortex rénal	41
(1) Atteinte tubulaire	41
(a) Tube contourné proximal, principale cible de l'hémoglobine.....	41
(i) Structure histologique particulière.....	41
(ii) Hémosidérose, témoin d'une absorption de l'hémoglobine.....	42
(iii) Lésions liées au contact direct entre cellules tubulaires et hémoglobine intraluminaire	44
(iv) Lésions induites par la présence d'hémoglobine ou de ses produits de dégradation dans	45
la cellule.....	45
(b) Tube contourné distal.....	47
(2) Atteinte glomérulaire	50
(3) Atteinte vasculaire.....	51
d. Lésions histologiques au sein de la médulla rénale.....	51
(1) Lésions de l'anse de Henlé.....	51
(2) Lésions des canaux collecteurs.....	52
(3) Atteinte vasculaire.....	52
(4) Atteinte interstitielle	52
2. Impact fonctionnel.....	53
a. Azotémie.....	53
b. Troubles de la concentration urinaire	53
c. Protéinurie et hématurie	54
3. Mécanismes proposés et acteurs identifiés à ce stade	54
a. Mécanismes lésionnels liés au pigment libre dans la lumière tubulaire.....	54
(1) Toxicité membranaire directe	54
(2) Obstruction tubulaire et stress mécanique.....	55
b. Mécanismes lésionnels après internalisation et dégradation du pigment	55
(1) Stress oxydatif	55
(2) Perturbation du métabolisme cellulaire.....	56
c. Effet vasculaire et piégeage du monoxyde d'azote.....	56
II. Hyperbilirubinémie et lésions associées	57
1. Synthèse des atteintes lésionnelles décrites dans la littérature	57
a. Principaux contextes pathologiques.....	57

b.	Lésions macroscopiques	58
c.	Lésions histologiques au sein du cortex rénal	58
(1)	Atteinte tubulaire proximale	58
(2)	Tube contourné distal.....	60
(3)	Atteinte glomérulaire	62
(4)	Atteinte vasculaire.....	62
d.	Lésions histologiques au sein de la médulla rénale.....	63
(1)	Anse de Henlé	63
(2)	Canaux collecteurs.....	63
(3)	Atteinte vasculaire.....	64
(4)	Atteinte interstitielle	64
2.	Impact fonctionnel.....	64
a.	Azotémie.....	64
b.	Troubles de la concentration urinaire	64
c.	Protéinurie et hématurie	65
3.	Mécanismes proposés et acteurs identifiés à ce stade	65
a.	Mécanismes liés à la bilirubine libre dans la lumière tubulaire	65
(1)	Toxicité directe sur l'épithélium tubulaire	65
(2)	Obstruction tubulaire et stress mécanique	65
b.	Mécanismes lésionnels après internalisation et transformation intracellulaire.....	66
(1)	Stress oxydatif modéré	66
(2)	Perturbation du métabolisme cellulaire.....	66
(3)	Activation de l'inflammation tubulo-interstitielle.....	66
Partie 3 : Confirmation expérimentale des mécanismes physiopathologiques de la néphrotoxicité pigmentaire		69
I.	Choix des modèles expérimentaux	70
1.	Modèles animaux.....	70
a.	Rat et souris.....	70
b.	Cochon d'Inde	71
c.	Chien	71
2.	Modèles in vitro	72
3.	Limites générales des modèles expérimentaux.....	72
II.	Hémoglobine libre et néphrotoxicité : validation expérimentale des mécanismes suspectés. 73	
1.	Mécanismes liés au pigment libre dans la lumière tubulaire	73
a.	Effets pro-oxydants dans l'urine primitive	73
b.	Précipitation intra-tubulaire et obstruction tubulaire	74

2.	Mécanismes intracellulaires après internalisation de l'hémoglobine libre ou de ses dérivés	76
a.	Identification des transporteurs mégaline et cubiline	76
b.	Altération du métabolisme cellulaire	77
(1)	Domages mitochondriaux : production de radicaux libres et dysfonctionnement métabolique	77
(2)	Interactions avec l'ADN et génotoxicité	78
(3)	Dérèglement de l'homéostasie protéique.....	79
(4)	Stress du réticulum endoplasmique et réponse adaptative	80
c.	Rôle protecteur suspecté de Nrf2 et HOX1	81
3.	Effets hémodynamiques vasculaires.....	83
a.	Piégeage du monoxyde d'azote et vasoconstriction rénale.....	83
b.	Interaction avec le récepteur Toll-like 4.....	83
III.	Bilirubine libre et néphrotoxicité : validation expérimentale des mécanismes suspectés .	84
1.	Mécanismes liés au pigment libre dans la lumière tubulaire	84
a.	Toxicité membranaire et stress oxydatif	84
b.	Précipitation intra-tubulaire et obstruction tubulaire	85
2.	Mécanismes intracellulaires après internalisation de la bilirubine	86
a.	Transport membranaire et internalisation cellulaire	86
b.	Altération du métabolisme cellulaire	87
Partie 4 : Etude clinique au sein du CHUVAC de VetAgro Sup entre 2003 et 2025		89
I.	Objectifs de l'étude	89
II.	Soumission du projet au comité d'éthique	90
III.	Partie rétrospective	90
1.	Matériels et méthodes.....	90
a.	Source de données et sélection des cas	90
b.	Critères d'inclusion	90
c.	Critères d'exclusion	91
d.	Données recueillies.....	92
2.	Résultats.....	93
a.	Population d'étude	93
b.	Analyse des cas félins	93
(1)	Anémies hémolytiques suspectées ou confirmées	93
(a)	Description des cas	93
(b)	Données urinaires au moment de l'admission.....	94
(c)	Evaluation de la fonction rénale et suivi biologique	94

(d)	Données d'imagerie.....	94
(2)	Hyperbilirubinémie d'origine hépatique ou post-hépatique	95
(a)	Description des cas	95
(b)	Données urinaires au moment de l'admission	95
(c)	Evaluation de la fonction rénale et suivi biologique	96
(d)	Données d'imagerie.....	96
c.	Analyse des cas canins.....	97
(1)	Anémies hémolytiques suspectées ou confirmées	97
(a)	Description des cas	97
(b)	Données urinaires au moment de l'admission	98
(c)	Evaluation de la fonction rénale et suivi biologique	98
(d)	Données d'imagerie.....	99
(2)	Hyperbilirubinémie d'origine hépatique ou post-hépatique	99
(a)	Description des cas	99
(b)	Données urinaires au moment de l'admission	100
(c)	Evaluation de la fonction rénale et suivi biologique	100
(d)	Données d'imagerie.....	101
3.	Conclusion de la partie rétrospective	101
IV.	Partie prospective	102
1.	Objectif.....	102
2.	Matériels et méthodes.....	102
a.	Critères d'inclusion et d'exclusion.....	102
b.	Collecte, traitements et analyse des prélèvements	103
3.	Résultats.....	104
a.	Description de la population	104
b.	Observations histopathologiques.....	105
(1)	Atteinte tubulaire : lésions compatibles mais non spécifiques.....	105
(2)	Marquage pigmentaire.....	105
(3)	Fibrose	105
(4)	Dépôts amorphes ou douteux.....	106
4.	Conclusion de la partie rétrospective	106
V.	Discussion et conclusion générales	106
1.	Biais et limites méthodologiques de l'étude	106
a.	Protocole rétrospectif et critères de sélection.....	106
b.	Exploration incomplète des potentielles atteintes rénales.....	108
c.	Sensibilité des marqueurs utilisés	109

d.	Analyse histopathologique	109
2.	Interprétation des résultats	110
a.	Discordance avec les modèles expérimentaux.....	110
b.	Comparaison avec la synthèse bibliographique en médecine humaine	111
c.	Comparaison avec une étude clinique prospective publiée récemment	112
	Conclusion	115
	Bibliographie.....	119
	Annexes	125

Liste des annexes

Annexe 1 - Synthèse bibliographique des cas d'hyperhémoglobinémie en médecine humaine et atteinte rénale associée	125
Annexe 2 - Synthèse bibliographique des cas d'hyperbilirubinémie en médecine humaine et atteinte rénale associée	131
Annexe 3 - Données rétrospectives : cas félins d'anémie hémolytique suspectée ou confirmée (2003–2025).....	137
Annexe 4 - Données rétrospectives : cas félins d'hyperbilirubinémie d'origine hépatique ou post-hépatique (2003–2025).....	143
Annexe 5 - Données rétrospectives : cas canins d'anémie hémolytique suspectée ou confirmée (2003–2025)	147
Annexe 6 - Données rétrospectives : cas canins d'hyperbilirubinémie d'origine hépatique ou post-hépatique (2003–2025).....	153
Annexe 7 - Fiche protocolaire de sélection des cas et modalités de prélèvement en autopsie.....	157
Annexe 8 – Grille d'observation standardisée pour l'analyse histologique	159
Annexe 9 – Cas inclus dans l'étude prospective : description de la population et résultats de l'analyse histologique rénale.....	161

Liste des figures

Figure 1- Représentation simplifiée de la molécule d'hémoglobine et de son hème.....	24
Figure 2- Schéma de la biosynthèse de l'hème	25
Figure 3- Schéma bilan de la dégradation des hématies : catabolisme de l'hémoglobine et élimination de ses produits de dégradation.....	29
Figure 4- Structure histologique du tube contourné proximal	42
Figure 5 – Exemple d'hémosidérose dans les cellules du tube contourné proximal.....	43
Figure 6- Exemple d'hémosidérose dans les cellules du tube contourné proximal.....	43
Figure 7- Exemple d'hémosidérose dans les cellules du tube contourné proximal.....	44
Figure 8- Perte de la bordure en brosse, aplatissement de l'épithélium tubulaire et dépôts intraluminaux dans le tube contourné proximal.....	46
Figure 9 - Simplification épithéliale, perte de la bordure en brosse et dépôts pigmentaires intracellulaires.....	46
Figure 10- Structure histologique du tube contourné distal.....	47
Figure 11 – Exemple de dépôts pigmentaires dans la lumière du tube contourné distal	49
Figure 12 – Exemple de dépôts pigmentaires dans la lumière du tube contourné distal	49
Figure 13 – Exemple de structure glomérulaire préservée.....	50
Figure 14- Exemple de décoloration macroscopique des reins suite à la conversion de la bilirubine en biliverdine, artéfact de fixation	58
Figure 15- Exemple de nécrose tubulaire aigue.....	59
Figure 16 – Exemple de dépôts biliaires dans le cytoplasme des cellules épithéliales tubulaires.....	60
Figure 17- Exemple de dépôts biliaires dans le cytoplasme des cellules épithéliales tubulaires	60
Figure 18- Exemple de dépôts biliaires dans la lumière du tube contourné distal.....	61
Figure 19- Exemple de dépôts biliaires dans la lumière des tubes collecteurs.....	63
Figure 20- Exemple de dépôts pigmentaires dans la lumière des tubes.....	75

Liste des abréviations

AHMI : Anémie Hémolytique à Médiation Immune
ARE : Antioxidant Response Elements
ASBT : Apical Sodium-dependent Bile Acid Transporter
ATF4 : Activating Transcription Factor 4
ATF6 : Activating Transcription Factor 6
BER : Base Excision Repair
CHOP : C/EBP Homologous Protein
CHUVAC : Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire des Animaux de Compagnie
CO : Monoxyde de carbone
Fe²⁺ : Fer ferreux
Fe³⁺ : Fer ferrique
FeLV : Feline Leukemia Virus
HE : Hématoxyline-Éosine
Hb : Hémoglobine
HbFe²⁺ : Hémoglobine ferreuse
HbFe³⁺ : Méthémoglobine (hémoglobine ferrique)
HK-2 : Human Kidney-2 (lignée cellulaire tubulaire proximale humaine)
HO-1 : Heme Oxygenase-1
IRE1 : Inositol-Requiring Enzyme 1
KIM-1 : Kidney Injury Molecule-1
Keap1 : Kelch-like ECH-associated protein 1
MRC : Maladie Rénale Chronique
NADPH : Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate (forme réduite)
NE : Non évalué
NGAL : Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin
NO : Monoxyde d'azote
NOX4 : NADPH Oxidase 4
NR : Non réalisé
Nrf2 : Nuclear factor erythroid 2-related factor 2
PAS : Periodic Acid-Schiff
PHZ : Phénylhydrazine
RE : Réticulum Endoplasmique

ROS : Reactive Oxygen Species (espèces réactives de l'oxygène)

SIAMU : Service d'urgences et de soins intensifs de VetAgro Sup

TCP : Tube Contourné Proximal

TCD : Tube Contourné Distal

TFAM : Transcription Factor A, Mitochondrial

TLR4 : Toll-Like Receptor 4

T0 : Temps zéro (moment de l'admission ou première documentation de l'exposition pigmentaire)

UPR : Unfolded Protein Response

uNGAL : NGAL urinaire

UNCR : uNGAL/Créatinine Ratio

XBP1s : X-box Binding Protein 1 (spliced form)

INTRODUCTION

La néphrotoxicité de l'hémoglobine est une notion régulièrement évoquée dans la littérature vétérinaire. De nombreux ouvrages ou articles mentionnent des atteintes rénales potentiellement liées à l'hémoglobinurie, en particulier dans des contextes de destruction massive des globules rouges. Toutefois, lorsqu'on s'intéresse de plus près aux données scientifiques disponibles, on constate que les preuves directes de cette toxicité, notamment dans les espèces animales, sont limitées, voire absentes. Il en résulte une certaine ambiguïté quant à la réelle implication de l'hémoglobine dans les lésions rénales observées, en particulier chez les carnivores domestiques.

L'objectif initial de ce travail a donc été d'explorer plus en détail les bases scientifiques de cette toxicité supposée, en élargissant le champ d'investigation à d'autres espèces, notamment l'espèce humaine, dans laquelle la recherche médicale est historiquement plus développée. En médecine humaine, la néphrotoxicité de l'hémoglobine est ainsi bien mieux documentée, avec de nombreux cas cliniques rapportés. Par ailleurs, des études expérimentales viennent appuyer ces observations cliniques.

Au cours de cette revue bibliographique, un autre pigment endogène a émergé comme un agent potentiellement néphrotoxique : la bilirubine. Si la toxicité rénale de la bilirubine est aujourd'hui bien reconnue dans certains contextes en médecine humaine, aucune référence explicite à ce phénomène ne semble exister dans la littérature vétérinaire.

Ainsi, cette étude vise à dresser un état des lieux des données bibliographiques disponibles concernant la néphrotoxicité de l'hémoglobine et de la bilirubine, en s'appuyant à la fois sur des cas cliniques décrits en médecine humaine et des modèles expérimentaux. Dans un second temps, cette analyse sera complétée par une étude clinique menée au sein du Centre Hospitalier Universitaire des Animaux de Compagnie (CHUVAC) de VetAgro Sup, portant sur des cas spontanés d'hémoglobinurie et/ou d'hyperbilirubinémie chez le chien et le chat. L'objectif final est de confronter les connaissances issues de la médecine humaine à la réalité clinique vétérinaire, afin d'évaluer la pertinence de ces mécanismes dans notre pratique

quotidienne et, potentiellement, de proposer des éléments complémentaires de compréhension des atteintes rénales aiguës dans des contextes d'élévation de la concentration sanguine en ces pigments chez les carnivores domestiques.

Afin d'explorer ces hypothèses et de répondre aux objectifs de cette étude, nous avons structuré ce travail en quatre parties principales.

Nous commencerons par des rappels physiologiques concernant les deux pigments d'intérêt, l'hémoglobine et la bilirubine, en insistant sur leurs voies métaboliques respectives et sur le rôle central de l'haptoglobine dans la prise en charge de l'hémoglobine libre circulante. Nous aborderons ensuite les principaux mécanismes physiopathologiques responsables d'une augmentation de leur concentration sanguine, les affections cliniques les plus fréquemment associées, ainsi que les circonstances dans lesquelles les systèmes de gestion endogène de ces pigments peuvent être dépassés, entraînant une exposition rénale directe.

Dans un second temps, nous présenterons une synthèse des observations cliniques issues de la littérature médicale humaine, à travers l'analyse de nombreux cas cliniques. Cette partie permettra d'identifier les lésions rénales les plus fréquemment rapportées en lien avec la présence d'hémoglobine ou de bilirubine dans la circulation, et de dégager les principaux patrons lésionnels associés à ces contextes.

Le troisième temps sera consacré à l'étude des modèles expérimentaux dans lesquels des hyperpigmentations sanguines ont été induites de manière contrôlée. L'objectif est ici de vérifier si les lésions observées en médecine humaine peuvent être reproduites expérimentalement, et d'approfondir la compréhension des mécanismes physiopathologiques à l'origine de ces lésions.

Enfin, une étude clinique vétérinaire sera présentée en quatrième partie. Réalisée au sein du CHUVAC de VetAgro Sup, cette analyse portera sur des cas spontanés d'hyper-hémoglobinémie et/ou d'hyperbilirubinémie chez des chiens et des chats. Elle visera à explorer l'existence éventuelle de lésions rénales associées dans ces espèces, à partir de données cliniques, biologiques et, lorsque disponibles, histopathologiques. Ce dernier volet permettra de confronter les connaissances issues de la médecine humaine aux réalités cliniques vétérinaires, dans une perspective comparative et transversale.

Avant d'aborder les aspects cliniques et expérimentaux de la néphrotoxicité pigmentaire, il est essentiel de revenir sur les bases physiologiques du métabolisme de l'hémoglobine et de la bilirubine, ainsi que sur les mécanismes de régulation qui permettent normalement de prévenir leur accumulation dans la circulation.

PARTIE 1 : PHYSIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE DES PIGMENTS HEMOGLOBINE ET BILIRUBINE CHEZ L'HOMME, LE CHIEN ET LE CHAT

La compréhension des mécanismes de néphrotoxicité de l'hémoglobine et de la bilirubine nécessite au préalable une connaissance précise de leur métabolisme. Ces deux pigments, bien que produits physiologiquement au cours de la dégradation des hématies, peuvent devenir délétères lorsqu'ils s'accumulent en quantité excessive dans la circulation. Leur toxicité potentielle pour le rein repose en grande partie sur leur capacité à échapper aux mécanismes de neutralisation et de transport endogènes.

Dans cette première partie, nous aborderons successivement les grandes étapes du métabolisme de l'hémoglobine et de la bilirubine, en mettant l'accent sur leurs formes libres circulantes, les protéines impliquées dans leur capture, en particulier l'haptoglobine, et leurs voies d'élimination. Nous présenterons ensuite les situations pathologiques pouvant entraîner une surcharge pigmentaire sanguine, et comment cette surcharge peut, dans certains contextes, conduire à une exposition directe du tissu rénal à ces pigments, condition préalable à la survenue de lésions rénales.

I. Métabolisme de l'hémoglobine chez ces trois espèces

1. Structure et synthèse de l'hémoglobine

L'hémoglobine consiste en l'association d'une structure polypeptidique et d'un groupement hème. Dissoute dans le cytosol des érythrocytes, elle assure chez l'adulte le transport du dioxygène des poumons vers les tissus.

Chez les mammifères, chaque molécule d'hémoglobine est un tétramère formé par l'association de quatre chaînes polypeptidiques identiques deux à deux : deux chaînes alpha (ou globines alpha) et deux chaînes bêta (ou globines bêta) (figure 1). Le nombre exact d'acides aminés constituant chaque globine est connu chez l'Homme mais inconnu à ce jour chez le Chien et le Chat. Chacune des chaînes adopte une conformation spatiale lui donnant une forme globuleuse et ménageant une « poche » superficielle dans laquelle se trouve logé l'hème. La cohérence du tétramère (structure quaternaire de l'hémoglobine $\alpha_2\text{-}\beta_2$) résulte de liaisons dues aux chaînes latérales hydrophobes des acides aminés situés à la périphérie de chaque globine. La structure spatiale de ces sous-unités est remarquablement conservée entre les différentes espèces.

Le groupement hème est une structure tétrapyrrolique centrée autour d'un atome de fer ferreux (Fe^{2+}), inséré dans un noyau de protoporphyrine (figure 1). L'atome de fer au centre de cette structure peut se lier au dioxygène, permettant à l'hémoglobine d'assurer sa fonction de transporteur.

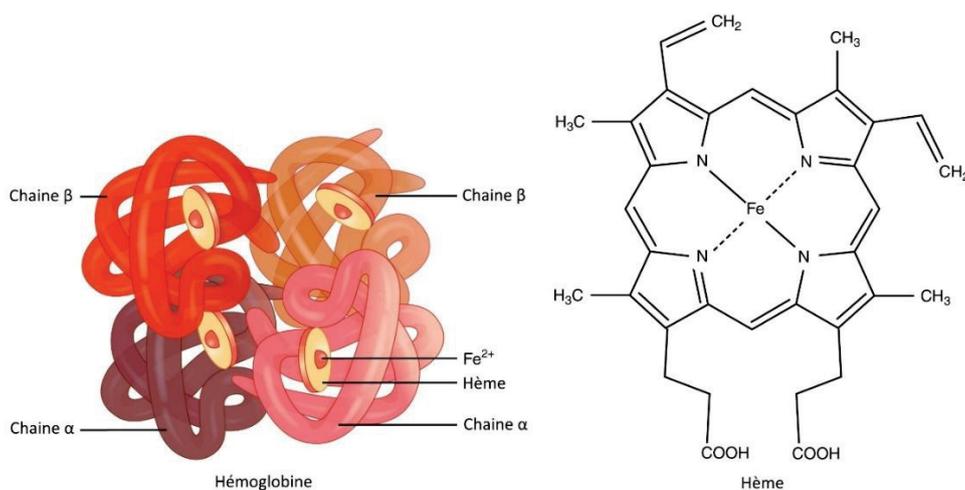


Figure 1- Représentation simplifiée de la molécule d'hémoglobine et de son hème

Adapté de *Anatomy and Physiology*, consulté le 11 mai 2025 à l'adresse <https://openstax.org/books/anatomy-and-physiology/pages/18-3-erythrocytes>

La synthèse de l'hémoglobine a lieu principalement dans les érythroblastes de la moelle osseuse et repose sur la formation coordonnée de ces deux éléments : le groupement hème et les chaînes globines.

La synthèse de l'hème débute dans la mitochondrie avant de se poursuivre par plusieurs étapes enzymatiques dans le cytoplasme, aboutissant à la formation de protoporphyrine IX (figure 2). Le cycle se termine dans la mitochondrie, où l'enzyme ferrochélatase insère un atome de fer ferreux (Fe^{2+}) au centre de la protoporphyrine, formant ainsi le groupement hème. (Papanikolaou & Pantopoulos, 2005)

La synthèse des globines a lieu en parallèle dans le cytoplasme à partir de l'ARNm transcrit depuis les gènes codants, aboutissant à la formation des chaînes α et β .

L'assemblage final a lieu dans le cytoplasme où chaque chaîne globine s'associe à un groupement hème pour former une sous-unité fonctionnelle. Quatre de ces sous-unités s'assemblent ensuite en un tétramère formant ainsi la molécule complète d'hémoglobine. Cette dernière est stockée dans les réticulocytes avant leur libération dans la circulation sanguine.

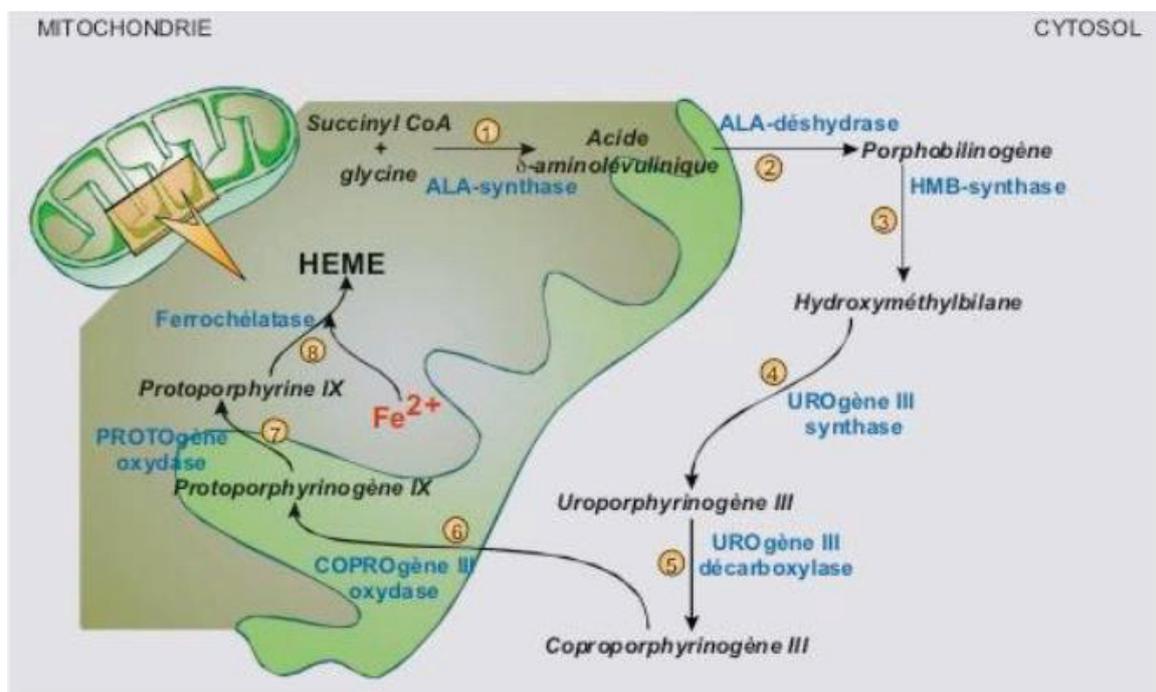


Figure 2- Schéma de la biosynthèse de l'hème

Cours de médecine consulté le 11 mai 2025 à l'adresse https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://l2bichat2019-2020.weebly.com/uploads/1/1/2/5/112587633/p2_ue8_cours3_he%25CC%2580mes_et_porphyrines_rone%25CC%2581o.pdf&ved=2ahUKewihq7vT9r2NAXUURKQEhUtzHskQFnoECDOQAQ&usq=AOvVaw0t58IUIHiKrbyY0hb6u3WI

Ce processus est finement régulé pour garantir un équilibre entre la production de globines et celle de l'hème, assurant ainsi une hémoglobine fonctionnelle apte au transport de l'oxygène.

2. Dégradation des hématies et transformation de l'hémoglobine

Chez tous les vertébrés, l'organisme renouvelle régulièrement ses hématies pour palier à leur sénescence. En condition physiologique, les globules rouges sont captés par la rate, la moelle osseuse et le foie qui libèrent l'hémoglobine et la transforment en acides aminés, recyclent le fer, et dégradent l'hème par oxydation aboutissant à la formation de bilirubine non conjuguée. Ces activités de dégradations sont assurées par les macrophages résidents (phagocytose). Après internalisation, l'hémoglobine est dissociée en ses sous-unités : deux chaînes de globine et un groupement hème. D'une part, le fer contenu dans le groupement hème est libéré, initialement stocké sous forme de ferritine dans la cellule avant d'être recyclé. Cependant, lorsque sa concentration devient trop élevée, des agrégats de ferritine insolubles se forment. Ces agrégats, associés à des protéines cytoplasmiques, donnent naissance à l'hémosidérine. Ainsi, l'hémosidérine représente un dépôt intracellulaire constitué principalement de complexes ferriques insolubles. Ces dépôts prennent généralement la forme de granulations brunâtres cytoplasmiques d'intensité variable selon les cas. Ce mécanisme permet à la cellule de limiter les effets toxiques du fer libre en le stockant sous une forme insoluble (Hall & Guyton, 2011, chap. 32, pp. 413–422). D'autre part, l'hème est pris en charge par des enzymes spécifiques, comme l'hème-oxygénase, qui catalysent l'oxydation de l'hème en biliverdine ; elle-même réduite en bilirubine non conjuguée. Cette dernière est transportée dans le sang vers le foie pour sa conjugaison et son élimination dans la bile. Les chaînes de globine, quant à elles, sont dégradées en acides aminés qui seront utilisés pour la synthèse de nouvelles protéines. Ce processus, désigné sous le terme d'hémolyse extravasculaire, constitue le principal mode de dégradation des érythrocytes en conditions physiologiques.

Toutefois, une petite proportion des hématies est détruite directement dans la circulation sanguine. Cette hémolyse intravasculaire physiologique est responsable de la présence en faible quantité d'hémoglobine libre dans le plasma. Aucune donnée précise n'est cependant disponible à ce jour concernant la proportion d'hémolyse intravasculaire physiologique chez le Chien et le Chat.

3. Rôle de l'haptoglobine dans la capture de l'hémoglobine circulante

L'haptoglobine est une glycoprotéine plasmatique tétramérique produite par le foie et composée de deux chaînes α et deux chaînes β , reliées par des ponts disulfures. Les chaînes α sont polymorphes (plusieurs formes génétiques), tandis que les chaînes β sont constantes. L'haptoglobine canine est proche de la forme Hp 1-1 de l'Homme ($\alpha_1\beta_1$). Son rôle principal est de lier l'hémoglobine libre circulante libérée lors d'une hémolyse. Elle forme avec elle un complexe stable, rapidement capté et éliminé par les macrophages via les récepteurs CD163, protégeant ainsi l'organisme du stress oxydatif et prévenant la perte de fer.

Dans le contexte de cette étude, il convient de souligner que le complexe haptoglobine-hémoglobine présente un poids moléculaire élevé (>150 kDa), ce qui empêche sa filtration par le glomérule rénal (molécule de poids moléculaire < 70 kDa) en condition physiologique.

II. Bilirubine

1. Structure et origine de la bilirubine : catabolisme de l'hème

La bilirubine est un pigment jaune qui résulte du catabolisme de l'hème dans les macrophages à l'origine d'une libération équimolaire de monoxyde de carbone, de fer et de biliverdine. La biliverdine est à son tour réduite par une enzyme cytosolique, la biliverdine réductase, aboutissant à la formation de bilirubine. (Papanikolaou & Pantopoulos, 2005).

La bilirubine est un tétra-pyrrole, similaire à la structure du groupement hème, avec une chaîne latérale supplémentaire sur chaque anneau de porphyrine. La bilirubine est formée de quatre anneaux pyrroles reliés entre eux, formant une structure ouverte. Cette structure peut subir des modifications par réduction (biliverdine en bilirubine) et conjugaison (avec de l'acide glucuronique dans le foie).

Chez l'Homme, le Chien et le Chat, la structure chimique de la bilirubine reste essentiellement la même. La différence réside dans la manière dont ces espèces métabolisent la bilirubine et la régulent.

2. Transport et transformation hépatique de la bilirubine

Une fois la biliverdine réduite en bilirubine dans le cytosol des macrophages par l'enzyme biliverdine réductase, la bilirubine est libérée dans le plasma sous forme non conjuguée, ou indirecte. Elle est alors insoluble dans l'eau et liée à l'albumine, permettant son transport jusqu'aux hépatocytes. La bilirubine non conjuguée est alors transformée dans les hépatocytes en bilirubine conjuguée sous action de l'enzyme BUGT1 (bilirubin uridine-diphosphate glucuronosyltransferase-1).

3. Elimination hépatobiliaire et rénale

Une fois la bilirubine conjuguée dans le cytoplasme des hépatocytes, celle-ci devient hydrosoluble. Elle est alors excrétée dans les voies biliaires. Des expériences ont montré qu'une perfusion intraveineuse de bilirubine non conjuguée à un débit supérieur à la capacité d'excrétion du foie entraîne une accumulation de bilirubine conjuguée dans le plasma. Cela suggère que, dans des conditions normales, l'étape limitante dans l'excrétion biliaire de la bilirubine est le transport canaliculaire, et non la captation hépatique ou la conjugaison elle-même. (Arias et al., 1961)

Une fois dans la bile, la bilirubine conjuguée passe dans l'intestin. En tant que composé polaire, elle est peu absorbée dans l'intestin grêle et atteint le côlon, où elle est réduite en urobilinogène (ou stercobilinogène) par les bactéries anaérobies coliques, via des déshydrogénases. La majorité de l'urobilinogène est éliminée dans les selles après oxydation en stercobiline. Toutefois, une partie est réabsorbée dans la circulation porte, captée par le foie et à nouveau excrétée dans la bile (cycle entéro-hépatique). Enfin, une petite fraction (1 à 5 %) échappe à cette recapture hépatique et atteint la circulation générale où elle est éliminée par les reins sous forme d'urobiline. Chez le Chien, l'urobilinogène est excrété à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire, cette dernière étant favorisée en milieu urinaire acide (Levy et al., 1968). Ceci peut expliquer l'existence d'une bilirubinurie physiologique chez le Chien. A l'inverse, une bilirubinurie sera toujours considérée comme pathologique chez le Chat et chez l'Homme.

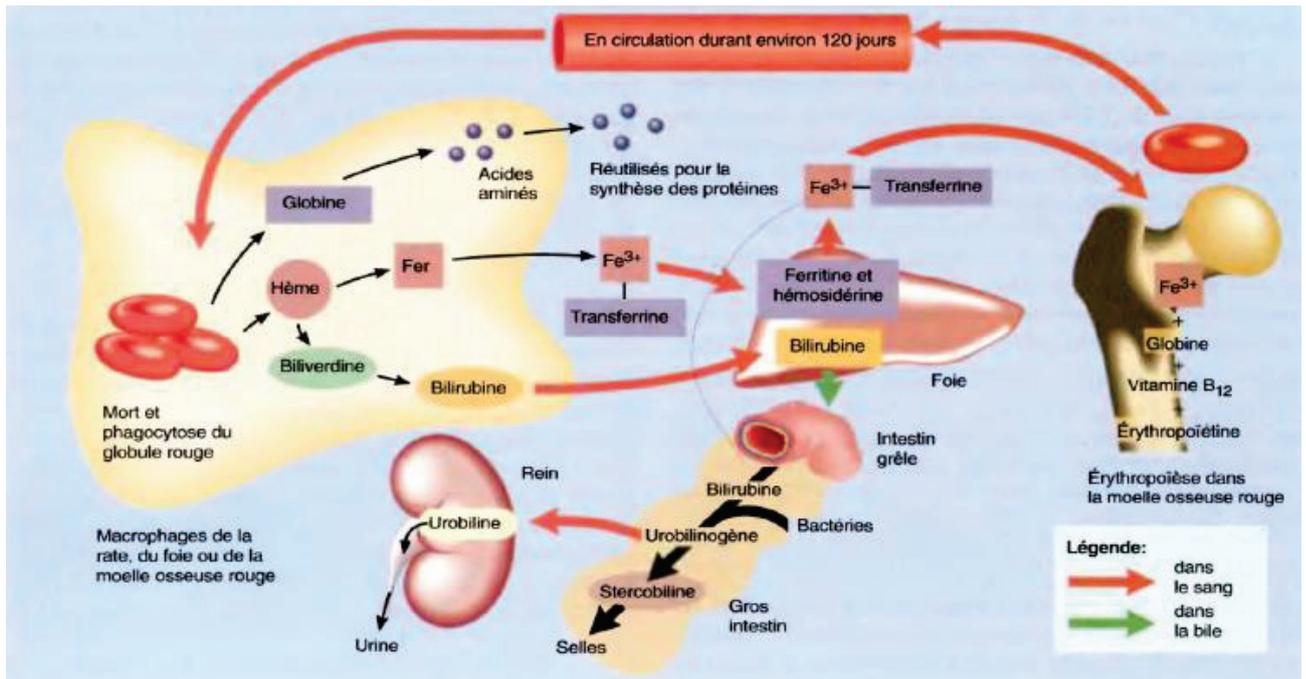


Figure 3- Schéma bilan de la dégradation des hématies : catabolisme de l'hémoglobine et élimination de ses produits de dégradation

Cours en ligne consulté le 11 mai 2025 à l'adresse www.univ-chlef.dz

Ces processus métaboliques, rigoureusement orchestrés, assurent en temps normal l'équilibre des pigments sanguins (figure 3). Leur dérèglement, quelle qu'en soit la cause, peut rapidement conduire à une surcharge pigmentaire délétère pour l'organisme.

III.Mécanismes à l'origine d'une élévation sanguine de ces pigments et principales maladies associées

Si l'hémoglobine et la bilirubine circulent à l'état physiologique dans des proportions finement régulées, leur élévation dans le sang traduit souvent un déséquilibre pathologique. Qu'elle résulte d'une hémolyse, d'une atteinte hépatique ou d'un trouble de l'excrétion biliaire, cette accumulation pigmentaire peut avoir des conséquences cliniques majeures, notamment sur la fonction rénale. Ce chapitre explore les principaux mécanismes responsables de ces perturbations ainsi que les maladies associées chez le Chien et le Chat.

1. Hémolyse, élévation de l'hémoglobine libre et principales maladies associées

Contrairement à l'hémolyse extravasculaire décrite précédemment, l'hémolyse intravasculaire résulte de la destruction prématurée des hématies dans la circulation, à l'origine d'une libération d'hémoglobine libre dans le plasma. Cette condition peut entraîner un dépassement des mécanismes de captation, de neutralisation et d'élimination, notamment par l'haptoglobine et le système réticulo-endothélial. L'hémoglobine libre peut aussi traverser les membranes glomérulaires à l'origine d'une hémoglobinurie. Nous allons brièvement décrire les principaux mécanismes responsables de cette hémolyse et les maladies associées.

a. Hémolyse d'origine infectieuse

(1) Babésiose/ piroplasmose

La piroplasmose est une maladie infectieuse vectorielle due à la multiplication intra-érythrocytaire de protozoaires du genre *Babesia* : *Babesia canis* chez le Chien et *Babesia felis* chez le Chat (peu décrite). L'infection de l'hôte vertébré se produit lors d'une morsure par le vecteur. Après passage dans la circulation sanguine d'un sporozoïte (produit de la sporulation), le parasite pénètre activement dans les hématies et subit une succession de divisions. Après fécondation et sporulation, les sporozoïtes, alors présents dans le milieu extracellulaire, peuvent pénétrer dans de nouveaux globules rouges et les détruire.

Le parasite est donc à l'origine d'une hémolyse massive selon deux mécanismes. D'une part une hémolyse mécanique : la multiplication intense des parasites entraîne une augmentation de la pression intra-érythrocytaire, une modification de la perméabilité membranaire et une diminution de la souplesse membranaire, entraînant une explosion de l'hématie. D'autre part, une hémolyse d'ordre immunologique : les antigènes parasitaires libérés peuvent se fixer sur la paroi des hématies ; à l'origine d'une hémolyse intravasculaire par activation du complément (complexe d'attaque membranaire) ou extravasculaire par phagocytose par les cellules de l'immunité (macrophage et neutrophiles). Ces deux mécanismes sont donc à l'origine d'un relargage massif d'hémoglobine, principalement dans la circulation sanguine. Cette hémoglobine en quantité importante ne peut être entièrement prise en charge par les

mécanismes de transport décrits ci-dessus, et va donc circuler librement dans le sang. Elle pourra alors être filtrée par le rein.

(2) Mycoplasmoses hémotropes (hémobartonellose)

Les mycoplasmes hémotropes, dont *M. haemofelis* chez le Chat et *M. haemocanis* chez le Chien, sont des bactéries dépourvues de paroi cellulaire qui infectent les érythrocytes. Le mode de transmission naturel de ces bactéries reste incertain, mais il pourrait inclure la transmission verticale, les morsures et les vecteurs. Les érythrocytes infectés sont ciblés par le système immunitaire, ce qui peut conduire à la formation d'anticorps dirigés contre les hématies. Ces anticorps fixés à la surface des érythrocytes favorisent leur destruction par phagocytose par les macrophages du système réticulo-endothélial (hémolyse extravasculaire). Ce mécanisme hémolytique peut être exacerbé par l'activation du complément, conduisant à une hémolyse intravasculaire dans certains cas avec libération d'hémoglobine libre. (Tasker, 2022)

b. Hémolyse à médiation immunitaire primaire ou secondaire

L'anémie hémolytique à médiation immunitaire (AHMI) est une affection dans laquelle l'organisme produit des anticorps dirigés contre ses propres hématies, entraînant leur destruction prématurée. Cette destruction peut être primaire (idiopathique), résultant d'une dysfonction du système immunitaire qui reconnaît des antigènes propres comme étrangers. Elle peut également être secondaire, lorsqu'une maladie sous-jacente déclenche une réponse immunitaire dirigée contre les hématies.

Les hématies reconnues par le système immunitaire sont détruites par phagocytose, principalement dans la rate, mais une hémolyse intravasculaire par activation du complément et fixation du complexe d'attaque membranaire est aussi possible.

c. Hémolyse mécanique

Les coagulations intravasculaires disséminées (CIVD), ainsi que les microangiopathies (shunt vasculaire, maladie valvulaire, ...), certains processus tumoraux (hémangiosarcome notamment) ou infectieux (dirofilariose) peuvent provoquer une destruction mécanique des hématies, conduisant à une hémolyse intravasculaire.

d. Hémolyse d'origine toxique

Certaines substances, telles que l'oxyde de zinc, les oignons ou le paracétamol, sont bien connues pour induire des lésions oxydatives et endommager les globules rouges. Ces toxines provoquent des altérations de la membrane des érythrocytes, rendant ces cellules plus fragiles et sujettes à la lyse. L'empoisonnement au venin de certaines serpents (en particulier chez le Chien) peut également entraîner une hémolyse intravasculaire.

e. Syndrome hémophagocytaire

Le syndrome hémophagocytaire est une réponse immunitaire anormale, au cours de laquelle les histiocytes (macrophages) détruisent les cellules sanguines, y compris les globules rouges, entraînant une hémolyse extravasculaire. Alors qu'il est principalement associé à des maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux systémique ou à des infections chroniques chez l'Homme ; il est principalement rencontré lors de sarcome histiocytaire chez le Chien, bien que des formes dysimmunitaires ou idiopathiques soient également possibles.

Ainsi, ces affections peuvent entraîner une hémolyse intravasculaire massive, responsable d'une libération importante d'hémoglobine libre, ou accentuer une hémolyse extravasculaire au-delà du simple renouvellement physiologique des hématies. Dans les deux cas, cette augmentation de la destruction érythrocytaire peut conduire à une accumulation d'hémoglobine libre circulante et/ou de bilirubine non conjuguée, dépassant les capacités physiologiques de neutralisation et de transformation. Ce dépassement favorise alors la circulation de formes pigmentaires libres potentiellement délétères pour d'autres organes, en particulier le rein.

2. Mécanisme à l'origine d'une élévation de la bilirubinémie et principales maladies associées

Comme nous avons pu le voir précédemment, les hépatocytes jouent un rôle clé dans la transformation de la bilirubine permettant son élimination sous forme conjuguée. Classiquement, les causes d'hyperbilirubinémie sont regroupées selon 3 principaux

mécanismes, à savoir une hyperbilirubinémie d'origine pré-hépatique, hépatique ou post-hépatique.

a. Hyperbilirubinémie secondaire à une destruction excessive des globules rouges

Lorsque la destruction des globules rouges est excessive (hémolyse, dont nous avons présenté les principaux mécanismes et causes précédemment), une grande quantité de bilirubine non conjuguée est produite. Si les mécanismes de conjugaison hépatique sont dépassés, cette bilirubine non conjuguée s'accumule dans la circulation, ce qui entraîne une hyperbilirubinémie et un ictère.

b. Hyperbilirubinémie secondaire à une altération de la fonction hépatique

Les affections hépatiques entraînent une altération du métabolisme de la bilirubine, en affectant sa captation, sa conjugaison ou son excrétion extracellulaire. L'hyperbilirubinémie observée peut alors concerner la forme conjuguée, non conjuguée, ou les deux. Elle s'accompagne généralement d'élévations enzymatiques (ALAT, ASAT, PAL, GGT), ainsi que parfois d'autres anomalies biologiques liées à une altération des fonctions hépatiques.

On peut distinguer les maladies hépatiques aiguës et chroniques.

(1) Affections hépatiques aiguës

Les principales causes d'atteinte hépatique aiguë chez le Chien sont d'origine :

- Infectieuse, on peut mentionner l'hépatite de Rubarth, maladie systémique aujourd'hui quasiment disparue, la leptospirose ou d'autres atteintes bactériennes
- Médicamenteuse comme avec le paracétamol, le carprofène, certains antiépileptiques ou l'association sulfamide-triméthoprim
- Toxiques (mycotoxines)
- Ischémique : thrombus, etc.

Les principales causes d'atteinte hépatique aiguë chez le Chat sont d'origine :

- Infectieuse comme les cholangiohépatites neutrophiliques ou plus rarement la toxoplasmose
- Médicamenteuse

Chez le Chat, les maladies hépatiques sont le plus souvent associées à une atteinte concomitante des voies biliaires, contrairement au Chien.

(2) Affections hépatiques chroniques

Classiquement, les maladies hépatiques chroniques sont classées en 5 catégories :

- Les maladies vasculaires, le plus souvent d'origine congénitale (shunt porto-systémique, hypoplasie de la veine porte, etc.)
- Les hépatites chroniques : Chez le Chien, elles sont souvent d'origine idiopathique, bien qu'il convienne de mentionner les hépatopathies de surcharge telle que l'accumulation de cuivre avec des prédispositions raciales, les hépatites à médiation immune, et plus rarement, les infections chroniques (leishmanioses, ehrlichiose, etc.). Chez le Chat, les hépatites chroniques sont moins fréquentes et sont plus souvent associées à une atteinte des voies biliaires, sous la forme de cholangiohépatites lymphoplasmocytaires. Ces affections sont suspectées d'origine dysimmunitaire, idiopathique ou faisant suite à un épisode de cholangiohépatite neutrophilique bactérienne.
- Les maladies tumorales primaires ou métastatiques. Les tumeurs à cellules rondes sont les tumeurs primitives les plus fréquentes suivies des carcinomes hépatocellulaires ou biliaires ; les sarcomes sont plus rares. Les tumeurs métastatiques les plus fréquentes sont les hémangiosarcomes et les carcinomes.
- Les maladies de surcharge comprennent les maladies de stockage du glycogène décrit chez le Chien, la stéatose hépatique décrit presque exclusivement chez le Chat et l'amyloïdose hépatique.
- Les maladies centrées sur les voies biliaires que nous détaillerons ensuite.

Dans tous les cas, l'atteinte hépatique aiguë ou chronique perturbe l'ensemble du fonctionnement hépatobiliaire, ce qui peut se traduire par une hyperbilirubinémie mixte (conjuguée et non conjuguée).

c. Hyperbilirubinémie secondaire à une altération de l'excrétion biliaire

Ce type d'hyperbilirubinémie résulte d'un obstacle mécanique ou fonctionnel à l'élimination de la bile. La bilirubine conjuguée, produite normalement par les hépatocytes, ne peut plus être excrétée dans le tube digestif, et reflue alors dans la circulation systémique, à l'origine d'une hyperbilirubinémie et donc d'un ictère.

(1) Cholangite/ cholangiohépatite et cholécystite

Les cholangites ou cholangiohépatites peuvent être d'origine infectieuse ou non infectieuse et entraînent une obstruction intra-hépatique par œdème ou inflammation.

La cholécystite est une inflammation de la vésicule biliaire secondaire à une cholélithiase, une obstruction des voies biliaires ou une infection ascendante à partir de la flore intestinale via le canal cystique.

(2) Mucocèle biliaire

Une mucocèle biliaire correspond à une accumulation anormale de mucus dans la vésicule biliaire. Elle est associée à une hyperplasie de la muqueuse de la vésicule biliaire, qui conduit à une surproduction de mucus très compact pouvant s'accumuler au sein de la vésicule. Cette accumulation de mucus épais et gélatineux peut à terme combler la totalité de la vésicule, obstruer les canaux hépatiques et le canal cystique, et mener à une cholestase extra-hépatique. Cette obstruction plus ou moins complète des canaux hépatiques et cystique peut à termes conduire à une hyperbilirubinémie par défaut d'excrétion et donc à un ictère. La pression exercée sur la paroi de la vésicule biliaire peut également mener à une rupture de cette dernière.

Cette affection est rencontrée chez le Chien. Ses origines sont mal connues mais elle s'observe principalement lors de dyslipémie (d'origine génétique ou lors de dysendocrinie).

(3) Obstruction des voies biliaires

L'obstruction des voies biliaires constitue une cause fréquente d'hyperbilirubinémie d'origine post-hépatique, caractérisée par une accumulation de bilirubine conjuguée dans le sang. Ce phénomène s'explique par l'incapacité des hépatocytes à évacuer la bile dans le tube digestif, du fait d'un obstacle situé en aval. Selon sa localisation, cet obstacle peut être intraluminal, c'est-à-dire situé à l'intérieur même des conduits

biliaires, pariétal ou extra-pariétal, c'est-à-dire provenant d'une compression ou infiltration extérieure.

Les causes intraluminales correspondent à des éléments obstruant physiquement la lumière des canaux biliaires, empêchant ainsi le passage de la bile :

- Calculs biliaires : assez rares chez le Chien, ils sont plus fréquemment rencontrés chez le Chat, notamment chez les animaux âgés. Ces concrétions peuvent se loger dans les canaux biliaires intra-hépatiques, le canal cystique ou le canal cholédoque. L'obstruction est généralement progressive et peut être associée à une inflammation chronique des voies biliaires.
- Bouchons muqueux ou débris cellulaires : observés notamment dans certaines cholécystites ou cholangiohépatites, ils peuvent se former à partir de mucus épaissi, de pus, ou de cellules inflammatoires nécrosées.
- Parasites biliaires (exceptionnel) : dans certaines régions endémiques, des parasites tels que *Platynosomum fastosum* (chez le Chat) peuvent coloniser les voies biliaires et y provoquer une inflammation obstruante (cholangite parasitaire).

Les causes pariétales incluent des remaniements liés à une inflammation (œdème lors de cholangite) ou à une fibrose (sténose en complication du passage d'un cholélithe ou suite à une cholangite) de la paroi et des processus tumoraux (cholangiocarcinome notamment).

Les causes extra-pariétales concernent des lésions situées à proximité des voies biliaires, qui induisent une compression mécanique ou une infiltration tissulaire, empêchant ainsi le drainage biliaire normal.

- Affection pancréatique : lors de pancréatite aiguë, rencontrée principalement chez le Chien, l'œdème pancréatique peut comprimer la papille duodénale ou le canal cholédoque au point de leur insertion, provoquant une obstruction biliaire réversible. Cette compression mécanique est aussi possible lors d'abcès ou kystes pancréatiques. Les tumeurs pancréatiques, notamment les

adénocarcinomes, peuvent également infiltrer ou comprimer le canal cholédoque.

- Entéropathies : des affections duodénales (processus tumoraux, entérites chroniques, corps étrangers, etc.) peuvent impliquer la papille duodénale et affecter l'excrétion biliaire.
- Lymphadénomégalie péri-portale ou mésentérique : dans un contexte néoplasique (lymphome, métastase de carcinome) ou plus rarement inflammatoire (adénite réactionnelle), les ganglions hypertrophiés peuvent comprimer les canaux biliaires extrahépatiques.

Ainsi, qu'elle soit secondaire à une destruction excessive des hématies, à une atteinte hépatocellulaire ou à une obstruction des voies biliaires, l'hyperbilirubinémie résulte toujours d'un déséquilibre entre production, transformation et excrétion. Lorsque cette accumulation dépasse les capacités physiologiques d'élimination, d'autres organes peuvent être impliqués dans le processus d'épuration.

IV. Dépassement des capacités d'excrétion et filtration rénale des pigments

Dans des conditions physiologiques, l'organisme dispose de systèmes de capture, de transport et d'élimination très efficaces pour prévenir l'accumulation systémique de l'hémoglobine et de la bilirubine. Toutefois, en cas de surcharge pigmentaire brutale ou prolongée, ces mécanismes peuvent être saturés, entraînant la présence de formes libres circulantes potentiellement toxiques.

Concernant l'hémoglobine, lorsque les capacités de liaison de l'haptoglobine sont dépassées, la molécule peut persister sous forme libre dans le plasma, principalement sous la forme de dimères $\alpha\text{-}\beta$ (poids moléculaire ≈ 32 kDa), capables de franchir la barrière glomérulaire et d'atteindre les tubules rénaux. Ce phénomène, désigné sous le nom d'hémoglobinurie, expose directement les cellules épithéliales tubulaires à des effets oxydatifs et pro-inflammatoires.

De manière similaire, une élévation marquée de la bilirubinémie, notamment sous sa forme conjuguée, hydrosoluble, peut aboutir à une bilirubinurie, en particulier chez le chien dont le seuil de réabsorption tubulaire est plus faible.

Ainsi, lorsque les capacités physiologiques de neutralisation sont dépassées, ces deux pigments peuvent s'accumuler dans le rein, où ils peuvent induire, par des mécanismes directs ou indirects, des altérations morphologiques et fonctionnelles. La compréhension de ces mécanismes nécessite d'abord une analyse des observations en médecine humaine et dans des modèles expérimentaux, avant d'être transposée à la médecine vétérinaire.

PARTIE 2 : OBSERVATIONS CLINIQUES EN MEDECINE HUMAINE ET LESIONS ASSOCIEES

La reconnaissance de la néphrotoxicité de certains pigments endogènes, tels que la myoglobine et l'hémoglobine, remonte au début du XXe siècle. En 1911, Meyer-Betz a décrit pour la première fois une insuffisance rénale aiguë induite par une rhabdomyolyse, mettant en évidence le rôle de la myoglobine dans les lésions rénales (Sakthirajan et al., 2018). Cette découverte a marqué le point de départ de l'identification des pigments endogènes comme agents néphrotoxiques. Des observations cliniques ont par la suite suggéré une possible association entre surcharge pigmentaire endogène et atteintes rénales, amenant progressivement la communauté scientifique à explorer l'hypothèse d'une néphrotoxicité pigmentaire. À notre connaissance, aucune source ne documente précisément l'émergence chronologique de cette hypothèse dans la littérature.

Après avoir décrit le métabolisme de ces pigments en condition physiologique ainsi que les principales causes pathologiques responsable d'une élévation de leur concentration sanguine, cette partie vise à recenser les observations histopathologiques des atteintes rénales associées. Cette synthèse s'attachera à recenser et analyser les principales lésions histologiques rénales documentées dans ces contextes, en identifiant les principaux patrons lésionnels, les structures rénales préférentiellement atteintes ainsi que les principaux mécanismes physiopathologiques suspectés.

L'objectif de cette section est donc de fournir une synthèse bibliographique des données cliniques et histopathologiques disponibles et de poser les bases d'une discussion sur les mécanismes physiopathologiques sous-jacents qui seront abordés dans la partie suivante. Des tableaux récapitulatifs, détaillant l'année de publication, les auteurs, la ou les cause(s) d'une élévation de la concentration sanguine en pigment, la ou les méthode(s) de prélèvement rénal et les lésions histologiques correspondantes sont présentés en annexes 1 et 2.

I. Hyper-hémoglobulinémie et lésions associées

1. Synthèse des atteintes lésionnelles décrites dans la littérature

Les premières observations suggérant un lien entre hémolyse intravasculaire et atteinte rénale remontent à la fin du XIX^e siècle, avec la description par R. Fleischer en 1881 de cas d'hémoglobinurie survenant après un effort prolongé (Vasudev et al., 2011). Face à des tableaux d'insuffisance rénale aiguë survenant dans un contexte d'hémolyse massive, des explorations histopathologiques ont progressivement été réalisées afin de comprendre les lésions rénales associées. Ces investigations ont mis en évidence des altérations tubulaires compatibles avec une exposition pigmentaire, contribuant à faire émerger l'hypothèse d'une toxicité rénale directe de l'hémoglobine libre.

À la suite des premières descriptions histologiques réalisées au milieu du XX^e siècle, les atteintes rénales secondaires à une hyper-hémoglobulinémie ont fait l'objet de multiples rapports concordants (cf. annexe 1). Malgré la diversité des contextes étiologiques et des méthodologies utilisées, les lésions décrites présentent une remarquable constance dans leur nature et leur distribution. Cette homogénéité des observations, rapportée aussi bien dans des séries anciennes (Leonardi & Ruol, 1960) que dans des publications récentes (Sakthirajan et al., 2018), souligne la robustesse du schéma lésionnel tubulaire en contexte d'hémoglobinurie.

a. Principaux contextes pathologiques

Dans cette revue de la littérature, les principales causes d'hyper-hémoglobulinémie identifiées relèvent d'hémolyses intravasculaires aiguës comme chroniques. Elles incluent notamment l'hémoglobinurie paroxystique nocturne, les hémolyses infectieuses (telles que la malaria ou *Mycoplasma pneumoniae*), les réactions transfusionnelles, certaines hémolyses médicamenteuses, le sepsis ainsi que diverses complications per- ou postopératoires.

b. Lésions macroscopiques

Aucune lésion macroscopique n'a été décrite dans l'ensemble des cas cliniques recensés. Cette constatation peut s'expliquer par la méthode d'exploration employée. Dans tous les cas décrits, les patients étaient en effet vivants au moment du diagnostic

et les analyses histopathologiques ont donc été réalisées à partir de biopsies rénales ; ce qui n'a pas permis l'observation macroscopique de l'organe.

Les conséquences tissulaires de l'hyper-hémoglobinémie ont donc été rapportées uniquement à l'échelle microscopique.

c. Lésions histologiques au sein du cortex rénal

(1) Atteinte tubulaire

(a) Tube contourné proximal, principale cible de l'hémoglobine

(i) Structure histologique particulière

Le tube contourné proximal (TCP) est responsable de la réabsorption d'une grande partie du filtrat glomérulaire, notamment 65 à 70% de l'eau filtrée, du sodium, du potassium, du glucose, des acides aminés et de nombreuses autres petites molécules. Il joue donc un rôle crucial dans l'absorption des éléments nécessaires à l'organisme et dans la concentration de l'urine primitive. (Hall & Guyton, 2011)

Sa structure histologique particulière lui permet de remplir cette fonction de manière optimale. Le TCP est constitué d'un épithélium cubique simple, dont les cellules présentent un cytoplasme éosinophile, riche en mitochondries (figure 4). Ces dernières sont indispensables pour fournir l'énergie nécessaire aux mécanismes de transport actif. De plus, à leur pôle apical, les cellules du TCP présentent une bordure en brosse formée de nombreuses microvillosités. Cette structure augmente considérablement la surface d'échange, facilitant ainsi la réabsorption des diverses molécules essentielles à l'organisme.

Ainsi, la position du TCP en tant que première structure rénale en contact avec l'hémoglobine après sa filtration par le glomérule et sa fonction de réabsorption active le rendent particulièrement vulnérable à l'accumulation de ce pigment.

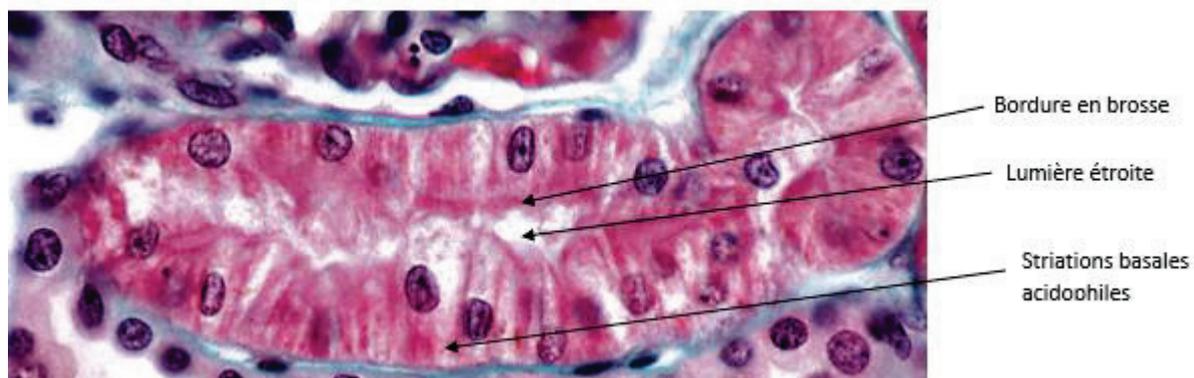


Figure 4- Structure histologique du tube contourné proximal

Adapté du site [Histology.be](https://www.histology.be), consulté le 16 octobre 2023, à l'adresse <https://www.histology.be/atlas/HSH/HisSpe/HS-Uri-Rin-021-0-b.htm>

(ii) Hémosidérose, témoin d'une absorption de l'hémoglobine

L'hémosidérose correspondant à l'accumulation d'hémosidérine dans un tissu ou dans des cellules. L'observation d'hémosidérine dans une cellule rénale en cas d'hémoglobinurie témoigne, d'une part, de l'absorption de l'hémoglobine par la cellule et, d'autre part, de sa dégradation au sein de celle-ci.

Ainsi, en 1959 chez 8 patients avec hémoglobinurie de causes variées, l'équipe de Léonardi et al. a décrit des lésions d'hémosidérose rénale, principalement dans le TCP. (Leonardi & Ruol, 1960)

Cette hémosidérose est par ailleurs retrouvée dans l'essentiel des articles étudiés dans le cadre de cette synthèse (figure 5, figure 6 et figure 7), confirmant le caractère récurrent et représentatif de cette lésion dans les contextes d'hémoglobinurie. (Asim et al., 2009; Carrara et al., 2017; Park et al., 2018; Puri et al., 2017; Sakthirajan et al., 2018; Sethi et al., 2020; Zettl et al., 2019)

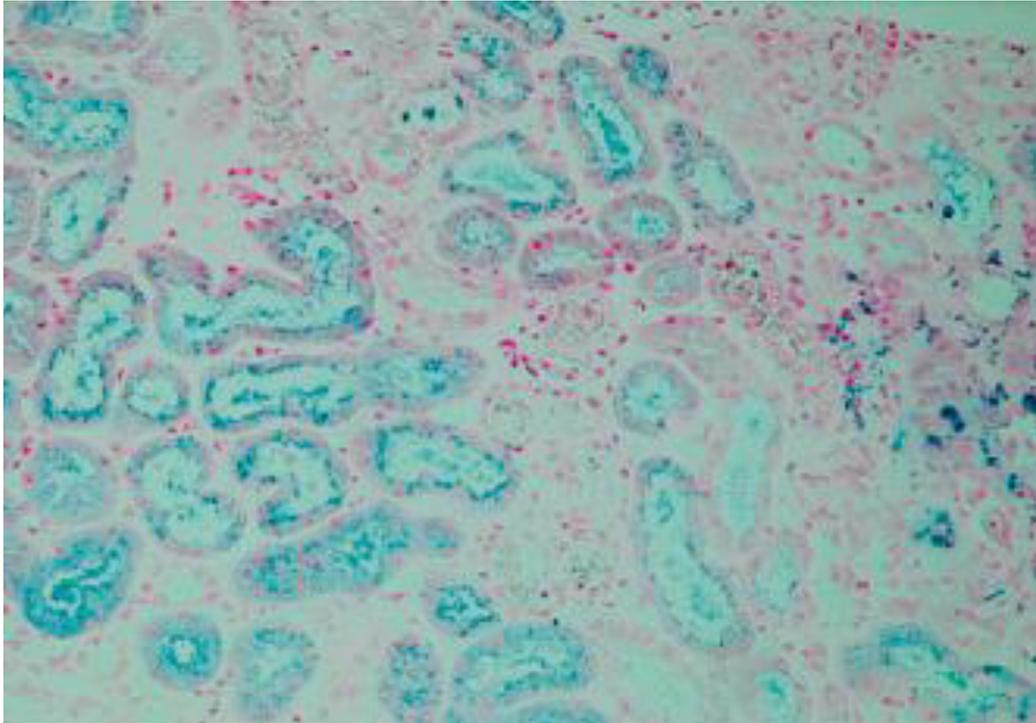


Figure 5 – Exemple d'hémosidérose dans les cellules du tube contourné proximal

L'hémosidérose apparait ici sous la forme de granulations bleutées (MOx100, coloration Perls), Carrara et al., 2017.

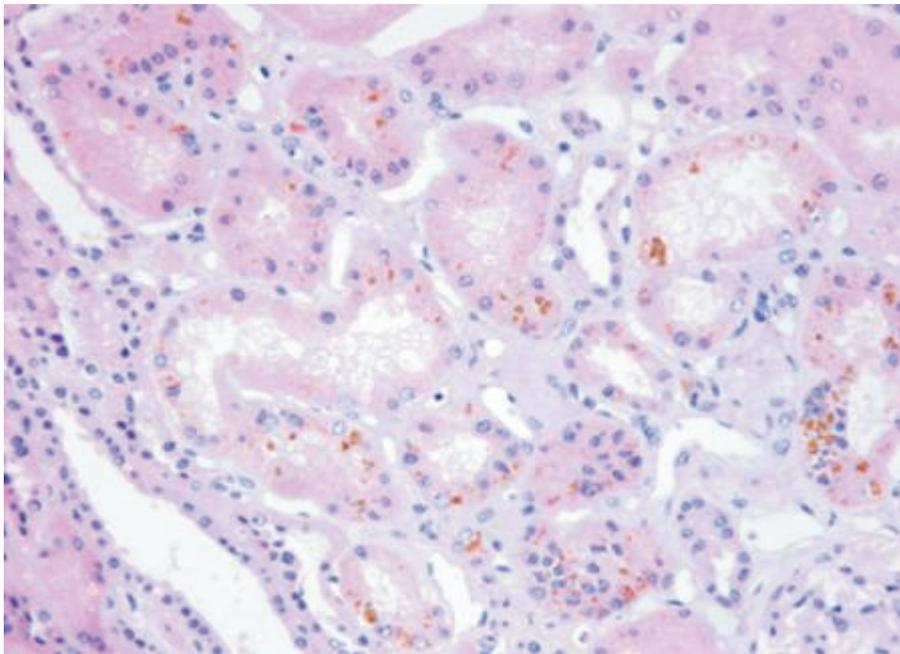


Figure 6- Exemple d'hémosidérose dans les cellules du tube contourné proximal

L'hémosidérose apparait ici sous la forme de granulations orangées (MOx400, coloration HE), Park et al., 2018

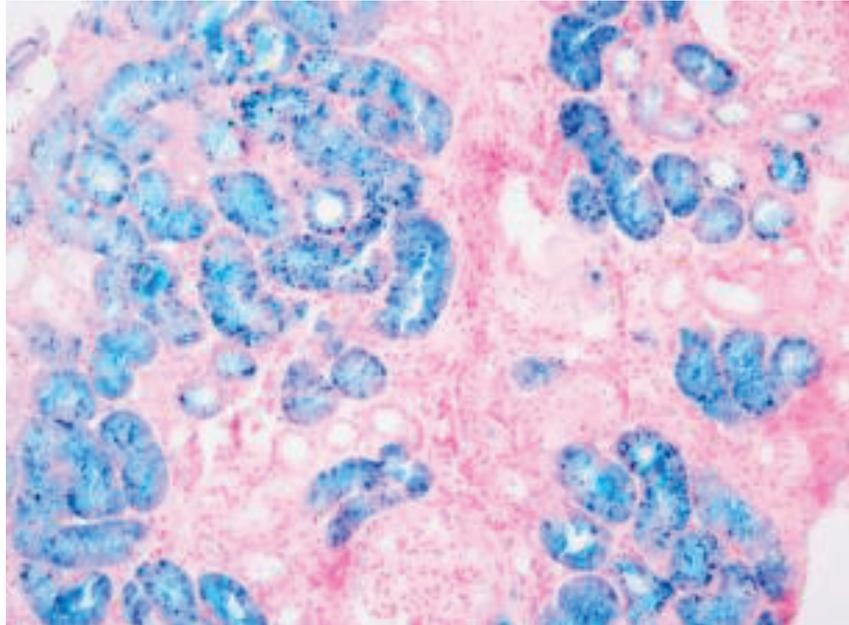


Figure 7- Exemple d'hémosidérose dans les cellules du tube contourné proximal

L'hémosidérose apparaît ici sous la forme de granulations bleutées (MOx100, coloration Perls), Zettl et al., 2019

Le TCP constitue ainsi le principal site de réabsorption et de dégradation de l'hémoglobine filtrée.

(iii) Lésions liées au contact direct entre cellules tubulaires et hémoglobine intraluminaire

Lorsque l'hémoglobine est filtrée par les glomérules et atteint la lumière des tubules rénaux, elle peut interagir directement avec les cellules du TCP. Les lésions histologiques rapportées dans la littérature se caractérisent ainsi par une altération marquée de la bordure en brosse des cellules du TCP (figure 8). Cette altération se traduit par une dégradation, voire une perte complète des microvillosités, qui constituent une caractéristique structurale et fonctionnelle essentielle pour la réabsorption des solutés. Cette dégradation peut également s'accompagner d'un aplatissement des cellules épithéliales voire parfois d'un décollement partiel de celles-ci de la membrane basale. Ces lésions superficielles peuvent constituer un premier stade réversible d'atteinte tubulaire, qui, en l'absence de résolution, peut évoluer vers des lésions plus profondes impliquant une déstructuration cellulaire et une nécrose tubulaire.

Ces altérations de surface marquent ainsi la première étape du continuum lésionnel tubulaire, qui peut se prolonger par des dommages intracellulaires en cas d'absorption du pigment.

(iv) Lésions induites par la présence d'hémoglobine ou de ses produits de dégradation dans la cellule

La présence d'hémoglobine ou de produits dérivés de sa dégradation, tels que le fer et l'hème, peuvent provoquer des lésions intracellulaires (figures 8 et 9). Les lésions observées dans ce contexte incluent :

- Une accumulation d'hémosidérine comme décrit précédemment
- Une vacuolisation intracellulaire, signe classique d'un stress cellulaire ou d'une dégradation membranaire. Celle-ci peut être diffuse ou focale, et son intensité varie d'un cas à l'autre. Elle est parfois associée à une perte de cohésion cellulaire ou à une désorganisation de l'architecture tubulaire. Ces vacuoles peuvent être de taille variable et contenir des produits de dégradation ou des protéines mal repliées. (Carrara et al., 2017; Dvanajscak et al., 2019; Puri et al., 2017; Sakthirajan et al., 2018)
- Dans certaines observations, des lésions de nécrose tubulaire aiguë ont été décrites. Elles se traduisent par une perte de la structure cellulaire, une homogénéisation du cytoplasme, une disparition des limites membranaires et la présence de noyaux pycnotiques, caryorrhexiques ou absents (Carrara et al., 2017; Khalighi et al., 2015; Leonardi & Ruol, 1960).
- Une publication rapporte des signes de dégénérescence cellulaire avec réduction de la taille des cellules tubulaires, clarification du cytoplasme et atrophie nucléaire, parfois associés à un aplatissement de l'épithélium tubulaire (Carrara et al., 2017).

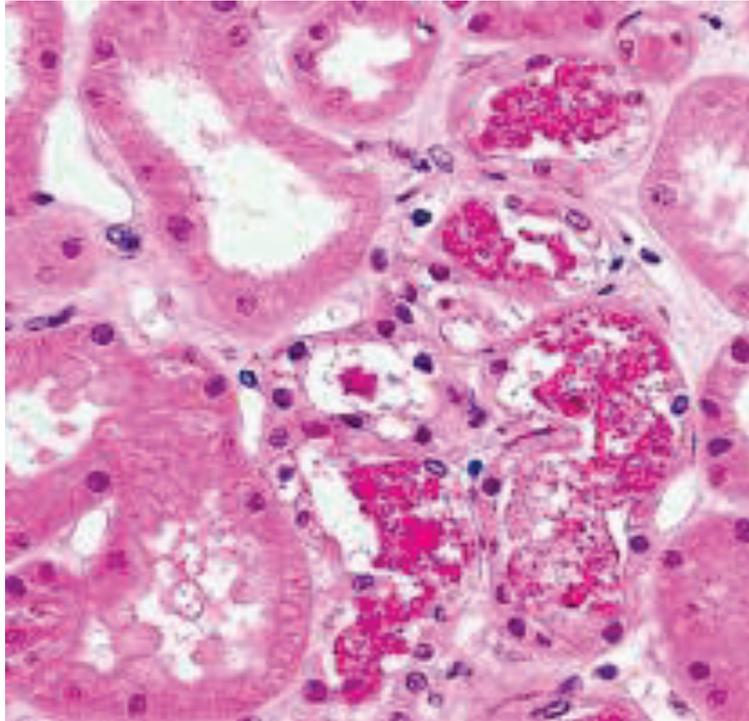


Figure 8- Perte de la bordure en brosse, aplatissement de l'épithélium tubulaire et dépôts intraluminaux dans le tube contourné proximal

(MOx200, coloration HE), Carra et al., 2017

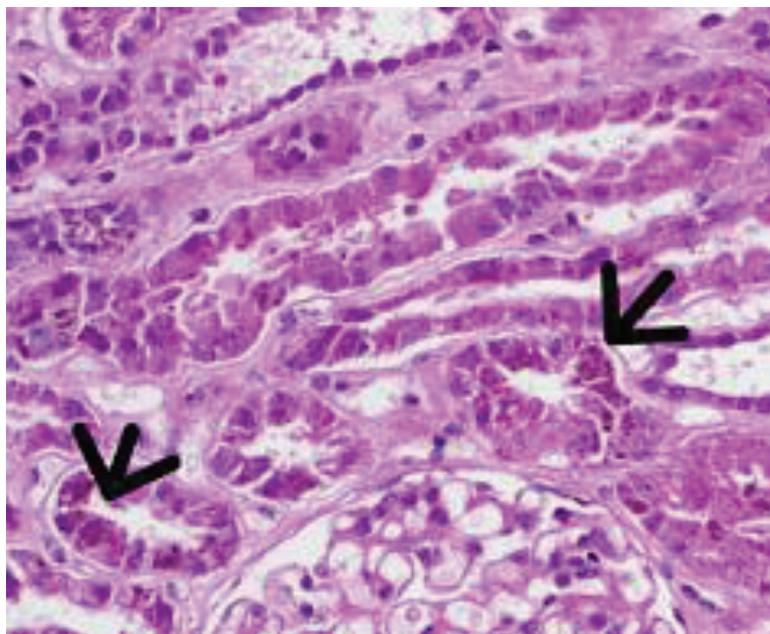


Figure 9 - Simplification épithéliale, perte de la bordure en brosse et dépôts pigmentaires intracellulaires

Les flèches noires mettent en évidence les dépôts pigmentaires intracellulaires

(MOx40, coloration PAS), Patel et al., 2024

Ces différentes altérations traduisent une atteinte progressive des cellules du TCP, depuis des lésions superficielles réversibles jusqu'à des dommages profonds et

irréversibles. Ce continuum lésionnel, fréquemment rapporté dans la littérature, souligne la vulnérabilité particulière de cette portion tubulaire à l'exposition aux pigments circulants.

Au-delà du TCP, d'autres structures corticales comme le tube contourné distal peuvent également être affectées.

(b) Tube contourné distal

Le tube contourné distal (TCD) constitue, après le TCP, la seconde structure tubulaire localisée dans le cortex rénal exposée à l'hémoglobine filtrée. Toutefois, d'un point de vue topographique dans le trajet néphronique, il représente l'ultime segment tubulaire avant l'entrée dans le système collecteur. Bien que cette région soit également susceptible aux effets délétères de l'hémoglobine libre et de ses produits de dégradation, elle est moins fréquemment le siège de lésions marquées que le TCP. Cette relative préservation s'explique par plusieurs facteurs d'ordre anatomique et fonctionnel.

D'une part, le TCD est constitué d'un épithélium cubique simple, aux cellules généralement plus petites que celles du TCP et caractérisées par un cytoplasme moins éosinophile et une activité métabolique réduite (figure 10). Contrairement au TCP, les cellules du TCD ne possèdent pas de bordure en brosse, ce qui limite significativement leur capacité d'absorption des solutés présents dans le filtrat tubulaire (Hall & Guyton, 2011).

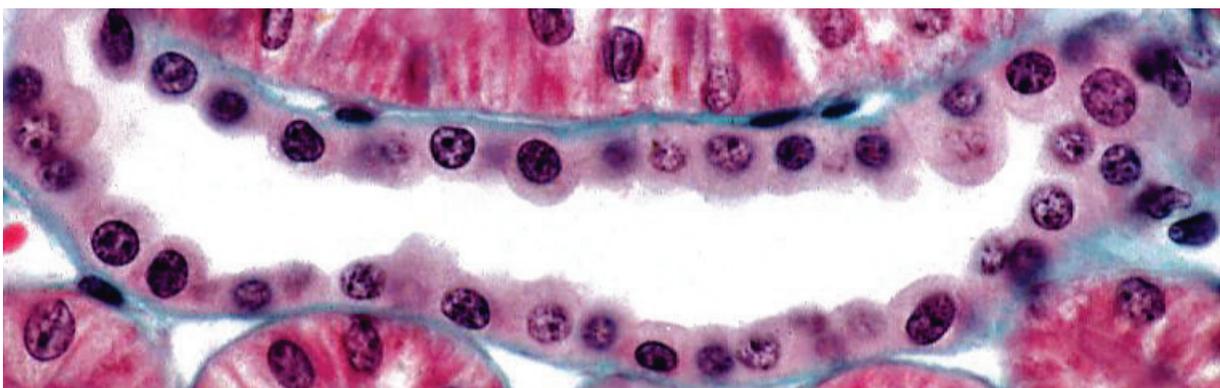


Figure 10- Structure histologique du tube contourné distal

Histology.be, consulté le 16 octobre 2023, à l'adresse <https://www.histology.be/atlas/HSH/HisSpe/HS-Uri-Rin-021-0-b.htm>

D'autre part, les fonctions physiologiques du TCD sont davantage orientées vers la régulation fine de l'homéostasie ionique (notamment sodium, potassium et calcium),

en réponse aux stimuli hormonaux (aldostérone, hormone antidiurétique), que vers une réabsorption massive comme dans le TCP. En conséquence, l'absence de transport actif massif de protéines comme l'hémoglobine réduit considérablement le risque d'accumulation intracellulaire de pigments ou de fer.

Comme cela a été observé dans le TCP, les lésions décrites dans le TCD témoignent d'un patron lésionnel similaire de nécrose tubulaire aiguë, en lien avec un contact direct entre les cellules épithéliales et l'hémoglobine filtrée présente dans la lumière tubulaire. En effet, l'analyse des différents cas cliniques rapportés dans la littérature révèle, au sein du TCD, une désorganisation de l'architecture cellulaire, avec une perte de polarité des cellules épithéliales, un gonflement cellulaire et la présence de cellules exfoliées au sein de la lumière tubulaire, compatibles avec de la nécrose tubulaire aiguë.

Par ailleurs, ces éléments cellulaires détachés s'accumulent sous forme de débris intraluminaux. Ces débris, souvent observés à l'aide des colorations standards telles que l'hématoxyline-éosine ou les marquages spécifiques de l'hémoglobine, sont parfois associés à des composés protéiques ou pigmentaires, formant ainsi des cylindres pigmentaires visibles en histologie et parfois rapportés lors de l'examen microscopique des urines. Ces dépôts cylindriques intraluminaux constituent la principale lésion histopathologique spécifique rapportée du TCD (figures 11 et 12). Sur les coupes histologiques, ils peuvent apparaître comme des structures allongées, éosinophiles, homogènes ou granuleuses, obstruant partiellement ou totalement la lumière tubulaire (Carrara et al., 2017; Khalighi et al., 2015; Sakthirajan et al., 2018).

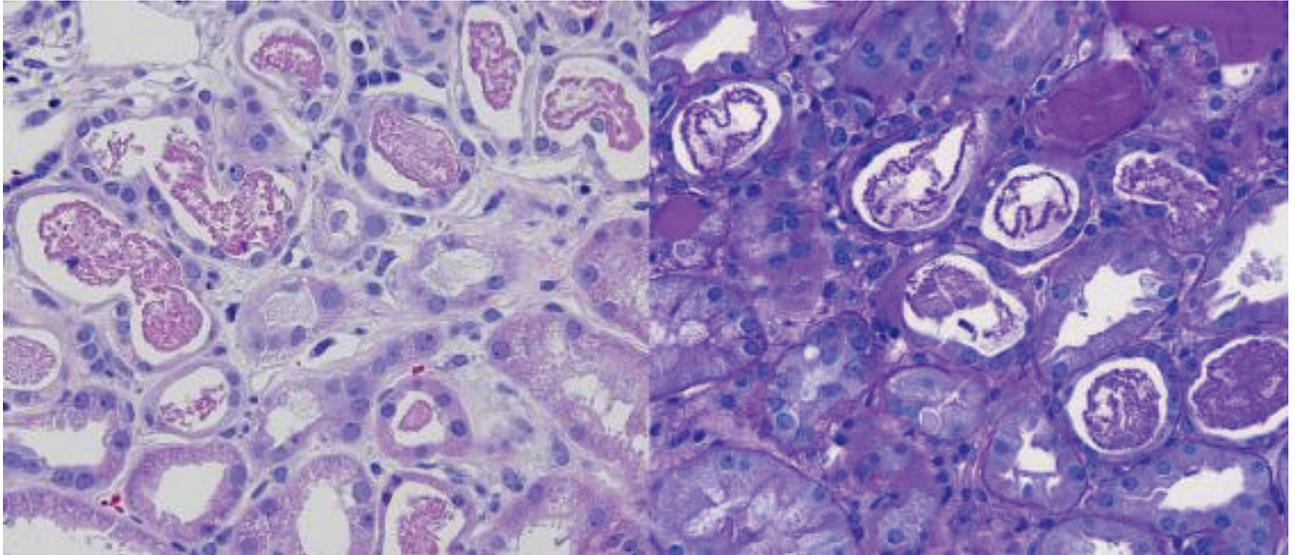


Figure 11 – Exemple de dépôts pigmentaires dans la lumière du tube contourné distal

(MOx40, coloration HE), Khalighi et al., 2015

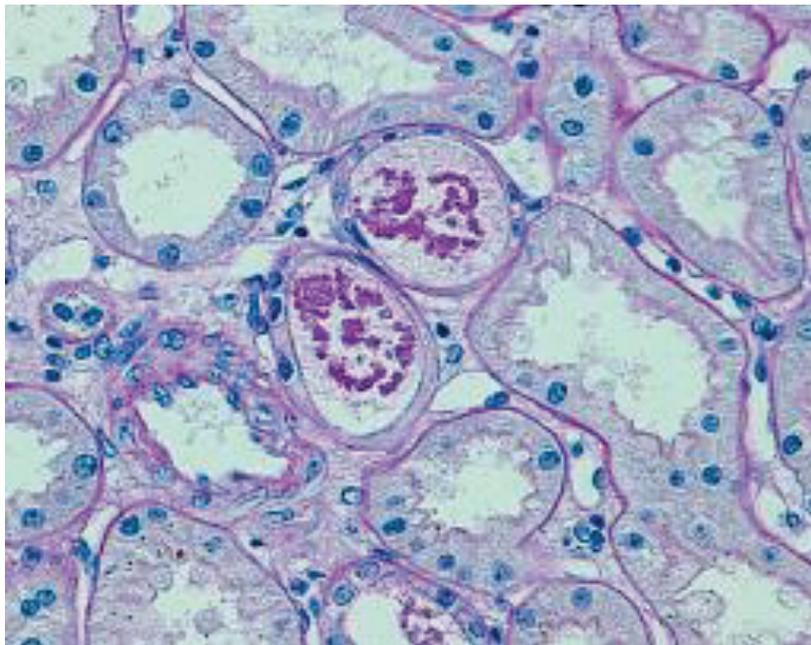


Figure 12 – Exemple de dépôts pigmentaires dans la lumière du tube contourné distal

(MOx200, coloration PAS), Carrara et al., 2017

Dans plusieurs cas, ces dépôts sont associés à une dilatation tubulaire en amont (Sakthirajan et al., 2018), traduisant une accumulation du contenu luminal. Cette dilatation, visible en microscopie optique, est souvent accompagnée d'un amincissement de la paroi tubulaire et d'une raréfaction des noyaux, témoignant d'un état de souffrance cellulaire plus avancé.

Ainsi, ces dépôts intratubulaires, bien que moins fréquents, s'intègrent dans un continuum lésionnel qui se prolonge parfois jusqu'aux structures plus profondes du néphron.

(2) Atteinte glomérulaire

Dans les contextes d'hyper-hémoglobinémie, les lésions glomérulaires rapportées dans la littérature sont rares et le plus souvent considérées comme mineures, voire absentes. La majorité des études histopathologiques décrivent un glomérule préservé (figure 13), sans altération significative de la structure capillaire, de la membrane basale glomérulaire ou des cellules mésangiales (Asim et al., 2009; Carrara et al., 2017; Khalighi et al., 2015). Cette relative préservation glomérulaire est cohérente avec le rôle passif du glomérule dans le processus de filtration du pigment, qui ne semble pas déclencher de réponse lésionnelle marquée à ce niveau.

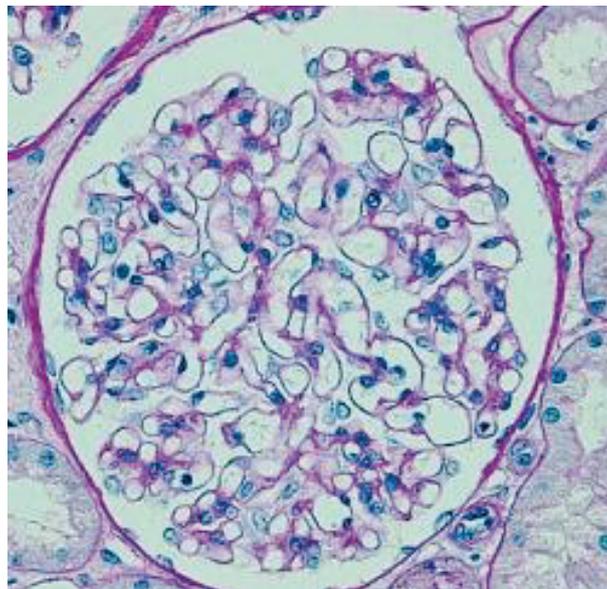


Figure 13 – Exemple de structure glomérulaire préservée

(MOx200, coloration PAS), Carrara et al., 2017

Dans certains cas isolés, notamment en contexte d'affections hémolytiques sévères ou chroniques, des modifications discrètes ont été rapportées. Il peut s'agir de légers élargissements mésangiaux ou d'une discrète hypercellularité, non spécifiques et pouvant refléter un processus adaptatif, ou une réponse inflammatoire modérée. Toutefois, ces lésions de glomérulosclérose ne constituent pas un motif dominant ou constant dans les descriptions histologiques liées à l'hémoglobinurie (Puri et al., 2017).

La glomérulopathie pigmentaire n'apparaît donc pas comme une entité histopathologique en tant que telle. Le glomérule joue essentiellement un rôle dans la filtration initiale de l'hémoglobine libre, sans être significativement le siège de lésions structurelles dans les cas recensés à ce jour.

(3) Atteinte vasculaire

Les atteintes vasculaires dans les contextes d'hyper-hémoglobinémie sont peu documentées de manière spécifique dans la littérature, mais certaines observations permettent d'en suggérer la possibilité. Ces modifications peuvent également être le reflet d'une hypoperfusion liée aux dommages tubulaires ou à une altération de l'hémodynamique glomérulaire.

Dans deux cas rapportés (Puri et al., 2017), les auteurs décrivent par ailleurs des lésions d'artériosclérose affectant les artères interlobulaires, associées à une atteinte tubulo-interstitielle marquée. Cette observation suggère que, dans certains cas, des remaniements vasculaires chroniques peuvent coexister avec les lésions pigmentaires, bien que leur lien direct avec l'hémoglobine libre filtrée ne puisse être affirmé à ce stade.

Ainsi, bien que les lésions vasculaires ne constituent pas le patron lésionnel principal dans les atteintes pigmentaires rénales, leur présence occasionnelle mérite d'être signalée, notamment dans les contextes d'évolution chronique ou de maladie rénale préexistante.

d. Lésions histologiques au sein de la médulla rénale

(1) Lésions de l'anse de Henlé

L'anse de Henlé, structure tubulaire médullaire intervenant dans la concentration urinaire par son rôle dans le contre-courant osmotique, est relativement peu décrite dans les études histopathologiques concernant l'hyper-hémoglobinémie. Ceci s'explique en partie par sa localisation profonde, rendant son échantillonnage moins fréquent lors des biopsies rénales.

Néanmoins, dans certaines observations, un dépôt modéré d'hémosidérine a été décrit dans les segments droits du tubule proximal et dans l'anse de Henlé. Ce dépôt apparaît de façon plus discrète que dans le TCP ; ceci pourrait s'expliquer par la

simplification progressive de l'épithélium le long du néphron, avec une capacité de réabsorption plus faible au sein de la médulla (Leonardi & Ruol, 1960).

Par ailleurs, aucune lésion de nécrose spécifique n'a été rapportée dans cette portion du néphron.

(2) Lésions des canaux collecteurs

Les canaux collecteurs, derniers segments du système tubulaire, participent à la régulation finale de la composition urinaire, sous l'influence de l'aldostérone et de l'hormone antidiurétique. Leur implication directe dans les lésions pigmentaires rénales est peu documentée. Aucun des articles consultés ne rapporte d'atteinte histologique des canaux collecteurs, qu'il s'agisse de dépôts pigmentaires ou d'anomalies structurelles associées. Néanmoins, dans la continuité des observations au sein du TCD, notamment la formation de cylindres pigmentaires, il semble cohérent d'envisager une extension possible de ces dépôts jusqu'aux canaux collecteurs.

(3) Atteinte vasculaire

De la même manière que ce qui est observé dans le cortex rénal, l'atteinte vasculaire médullaire est peu fréquente dans les cas rapportés. Aucune observation de thrombose, de microangiopathie ou de vascularite n'a été décrite dans la médulla rénale des patients atteints d'hémoglobinurie. L'atteinte vasculaire semble donc secondaire et modérée, reflétant peut-être un effet hémodynamique indirect ou une réponse à l'augmentation de la viscosité du contenu tubulaire plus qu'un effet cytotoxique direct des pigments (Clark et al., 1981; Kokoris et al., 2018).

Il convient de noter que l'absence de lésions vasculaires marquées (Asim et al., 2009; Carrara et al., 2017; Dvanajscak et al., 2019; Puri et al., 2017) n'exclut pas un impact fonctionnel significatif, notamment en lien avec des phénomènes de vasoconstriction secondaire pouvant altérer la perfusion médullaire.

(4) Atteinte interstitielle

Les lésions interstitielles décrites dans les contextes d'hyper-hémoglobinémie sont peu spécifiques et rarement prédominantes. Aucune atteinte interstitielle marquée ou diffuse n'a été décrite de manière constante dans la littérature. Dans certaines biopsies, une discrète infiltration inflammatoire interstitielle a pu être observée, souvent composée de lymphocytes et de monocytes (Puri et al., 2017).

Une interprétation possible de cette infiltration pourrait être une réaction non spécifique secondaire à la nécrose tubulaire aiguë ou à la libération locale de signaux de danger (DAMPs) par les cellules lésées, cependant ce mécanisme demeure à ce stade hypothétique.

2. Impact fonctionnel

Au-delà des lésions morphologiques identifiées histologiquement, les tableaux cliniques d'hyper-hémoglobinémie s'accompagnent souvent d'atteintes fonctionnelles rénales plus ou moins marquées, qui traduisent l'impact dynamique de ces pigments sur la physiologie rénale. Ces atteintes peuvent être transitoires ou durables, en fonction de l'intensité de l'exposition, de la rapidité de la prise en charge et de l'état préexistant du parenchyme rénal.

a. Azotémie

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) azotémique constitue l'une des complications fonctionnelles les plus fréquemment rapportées dans les contextes d'hémoglobinurie marquée. Elle s'installe généralement de manière brutale et est étroitement corrélée à l'intensité de l'hémolyse intravasculaire et à la concentration d'hémoglobine libre circulante. Les données cliniques rapportent ainsi de nombreux cas d'IRA secondaire à des hémolyses massives, notamment lors de mycoplasmoses, d'anémie hémolytique à médiation immune, ou d'intoxications oxydatives (Carrara et al., 2017; Clark et al., 1981).

Cette azotémie est bien souvent réversible sous traitement étiologique rapide et mesures de soutien adaptées, mais peut évoluer vers une atteinte permanente en raison d'une nécrose tubulaire aiguë irréversible en cas de retard thérapeutique ou de surcharge pigmentaire massive.

b. Troubles de la concentration urinaire

Les atteintes tubulaires décrites, en particulier des segments proximaux et distaux du néphron, pourraient altérer les capacités du rein à concentrer l'urine. En effet, les lésions tubulaires, associant dégradation de la bordure en brosse, vacuolisation cytoplasmique et nécrose focale, devraient perturber le mécanisme de réabsorption des solutés et d'eau, indispensable à la constitution d'une urine concentrée (Sakthirajan et al., 2018). Cette hypothèse d'un trouble de la concentration urinaire

secondaire à une toxicité pigmentaire est physiopathologiquement cohérente, mais ne peut être formellement confirmée à partir des cas rapportés dans la littérature, en l'absence de données sur la densité urinaire.

c. Protéinurie et hématurie

Enfin, une protéinurie est fréquemment observée en contexte d'hyperhémoglobinémie, bien qu'elle reste généralement modérée (Asim et al., 2009; Carrara et al., 2017; Dvanajscak et al., 2019; Khalighi et al., 2015; Park et al., 2018; Puri et al., 2017; Sethi et al., 2020). Elle est principalement d'origine tubulaire, secondaire à l'altération des capacités de réabsorption des protéines filtrées par les segments proximaux du néphron.

Une hématurie microscopique peut également être objectivée, souvent en lien avec une irritation de l'épithélium tubulaire ou des lésions inflammatoires interstitielles discrètes. Il convient toutefois de souligner que cette hématurie ne résulte pas uniquement de l'hémoglobine libre (Dvanajscak et al., 2019), mais bien d'une atteinte épithéliale secondaire. (Clark et al., 1981; Khalighi et al., 2015). A la différence de la protéinurie, l'hématurie est donc également le reflet direct des lésions rénales et non uniquement d'une altération fonctionnelle.

3. Mécanismes proposés et acteurs identifiés à ce stade

L'analyse des différents patrons lésionnels en fonction de leur localisation au sein du parenchyme rénal permet de proposer plusieurs mécanismes physiopathologiques susceptibles d'expliquer ces lésions. Ces mécanismes peuvent être schématiquement répartis en deux temps : d'une part, les effets directs exercés par le pigment libre encore présent dans la lumière tubulaire et au contact des cellules épithéliales et, d'autre part, les conséquences liées à sa prise en charge intracellulaire, incluant la libération de ses produits de dégradation, notamment l'hème, le fer libre et le monoxyde de carbone, et leurs effets délétères potentiels sur la cellule.

a. Mécanismes lésionnels liés au pigment libre dans la lumière tubulaire

(1) Toxicité membranaire directe

Nous avons noté une perte de la structure en brosse des cellules épithéliales au contact de la lumière tubulaire suggérant une potentielle toxicité directe du pigment.

Ainsi, Dvanajscak *et al.* suggèrent un potentiel oxydant des pigments libres pouvant altérer directement la membrane apicale des cellules tubulaires, en favorisant par exemple la peroxydation lipidique (Dvanajscak *et al.*, 2019). Cette interaction initiale perturberait alors les échanges ioniques (Na^+ , K^+ , Cl^-) et entraînerait un dysfonctionnement précoce du transport tubulaire, voire une perte de polarité cellulaire.

(2) Obstruction tubulaire et stress mécanique

Nous avons noté l'importance des cylindres intraluminaux constitués de pigments précipités parfois associés à des débris cellulaires, notamment dans le TCD ou les canaux collecteurs. Cette obstruction mécanique pourrait entraîner une élévation de la pression intratubulaire et une altération du flux urinaire en amont, associées à une potentielle souffrance ischémique en aval. Elle est également susceptible d'induire une réponse inflammatoire secondaire à la stase urinaire par fuite d'une partie de l'urine dans l'interstitium rénal (Dvanajscak *et al.*, 2019; Zager & Gamelin, 1989).

b. Mécanismes lésionnels après internalisation et dégradation du pigment

Une fois internalisée, essentiellement par les cellules du TCP comme démontré précédemment, l'hémoglobine libère progressivement ses composants, au premier rang desquels l'hème et le fer ferreux (Fe^{2+}) et, dans une moindre mesure, le monoxyde de carbone (CO). Ces produits peuvent alors être responsable d'une cascade lésionnelle multifactorielle expliquant les patrons lésionnels observés.

(1) Stress oxydatif

Le fer libre, essentiellement sous forme Fe^{2+} , est connu comme étant un puissant catalyseur de la réaction de Fenton, qui conduit à la production de radicaux hydroxyles ($\text{HO}\cdot$), parmi les plus réactifs de l'environnement cellulaire. Ces radicaux libres génèrent alors un stress oxydatif majeur qui affecte plusieurs compartiments intracellulaires :

- Les membranes cellulaires : l'attaque des lipides membranaires par peroxydation lipidique induit une perte d'intégrité membranaire et une désorganisation des transporteurs et canaux ioniques (notamment ceux du sodium, des acides aminés ou du glucose), perturbant l'homéostasie ionique et métabolique.

- Les protéines intracellulaires : les radicaux libres altèrent la structure tertiaire des protéines en induisant des ponts disulfures, des modifications oxydatives ou la formation d'agrégats insolubles, compromettant ainsi leurs fonctions enzymatiques ou structurelles.
- Les mitochondries : les dérivés réactifs de l'oxygène (ROS, « Reactive Oxygen Species ») interfèrent avec les complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale, diminuant la production d'ATP et précipitant une souffrance énergétique, pouvant évoluer vers l'apoptose ou la nécrose.

Par ailleurs, le fer libre inhibe l'activité de certaines enzymes antioxydantes (catalase, superoxyde dismutase, glutathion peroxydase), renforçant l'effet délétère du stress oxydatif (Kokoris et al., 2018; Papanikolaou & Pantopoulos, 2005).

Ces mécanismes permettraient d'expliquer les lésions histologiques observées à l'échelle cellulaire dans le TCP.

(2) Perturbation du métabolisme cellulaire

Le fer en excès interfère également avec le métabolisme global de la cellule. Il désorganise l'expression génique (mutation de gènes, anomalies de conformation des protéines de contrôle de l'expression génique, etc.), altère le métabolisme des acides nucléiques et des protéines, ou perturbe le fonctionnement des organites. Ces altérations concourent à la mise en place d'un phénotype cellulaire dysfonctionnel (Papanikolaou & Pantopoulos, 2005).

c. Effet vasculaire et piégeage du monoxyde d'azote

L'hémoglobine libre présente dans la circulation, et en particulier dans la lumière vasculaire rénale, possède une forte affinité pour le monoxyde d'azote (NO), un gaz vasodilatateur endogène essentiel à la régulation du tonus vasculaire rénal. Ce piégeage du NO par l'hémoglobine réduit sa biodisponibilité et entraîne une vasoconstriction des artérioles rénales responsable d'une hypoperfusion rénale.

Cette hypoperfusion, lorsqu'elle s'installe de façon prolongée ou est associée à d'autres agressions tubulaires, peut exacerber la souffrance cellulaire notamment par ischémie. Ce phénomène a été décrit comme un facteur aggravant dans plusieurs modèles d'hémoglobinurie aiguë (Dvanajscak et al., 2019; Puri et al., 2017), et pourrait

participer à la composante fonctionnelle de l'insuffisance rénale associée aux pigments.

Il s'agit donc d'un mécanisme complémentaire aux effets toxiques directs de l'hémoglobine et ses dérivés contribuant à l'établissement d'un environnement défavorable pour les cellules épithéliales rénales.

II. Hyperbilirubinémie et lésions associées

Les premières observations suggérant un lien entre ictère et atteinte rénale remontent à la fin du XIX^e siècle, lorsque Quincke rapporta en 1899 lors d'examens nécropsiques de patients présentant un ictère aigu associé à une insuffisance rénale des altérations histologiques rénales caractéristiques (Somagutta et al., 2022). Il décrit notamment une accumulation de pigments biliaires dans les cellules épithéliales des tubules rénaux, en particulier dans l'anse de Henlé et les tubes contournés, ainsi que la présence de dépôts de bile au sein de la lumière tubulaire. Ces modifications s'accompagnaient d'une nécrose des cellules tubulaires, suggérant une toxicité directe des pigments biliaires, en particulier de la bilirubine, sur l'épithélium rénal.

Depuis, de nombreuses publications détaillées dans cette partie et en annexe 2 sont venues enrichir la description et la compréhension des atteintes rénales associées à l'hyperbilirubinémie, notamment dans le contexte d'ictères marqués, qu'ils soient d'origine hépatique, hémolytique ou mixte. L'entité parfois désignée sous le terme de tubulopathie à la bilirubine, néphropathie cholémique ou «bile cast nephropathy » a ainsi été progressivement caractérisée, tant sur le plan clinique qu'histopathologique.

Nous adopterons pour cette seconde partie une présentation similaire à celle réalisée pour l'hémoglobine, en distinguant d'abord les lésions macroscopiques et histologiques, puis les manifestations fonctionnelles, avant d'aborder les mécanismes physiopathologiques envisagés.

1. Synthèse des atteintes lésionnelles décrites dans la littérature

a. Principaux contextes pathologiques

Les causes d'hyperbilirubinémie rapportées dans la littérature relèvent d'origines variées, regroupées en dysfonction hépatocellulaire, obstruction biliaire ou atteintes mixtes. Parmi les causes identifiées figurent les cholélithes obstructives, les

cholangiocarcinomes, les hépatites médicamenteuses (flucloxacilline, stéroïdes anabolisants), les infections virales aiguës (hépatite A, EBV, VHC), les insuffisances hépatiques aiguës ou subaiguës, ainsi que les hépatopathies chroniques décompensées (cirrhose alcoolique, maladie de Wilson). Certaines situations mixtes (hépatite dysimmunitaire avec obstruction biliaire) ou contextes postopératoires (résection hépatique, tumeurs digestives) complètent ce spectre étiologique.

b. Lésions macroscopiques

À l'examen macroscopique, les reins de patients atteints d'hyperbilirubinémie marquée ou d'ictère prolongé peuvent présenter un aspect jaunâtre diffus, témoignant d'un dépôt biliaire intratissulaire (figure 14). Cependant, ces modifications restent peu spécifiques et rarement décrites de façon détaillée dans la littérature. Comme pour l'hémoglobine, les altérations macroscopiques dues à la bilirubine sont souvent discrètes, rendant le diagnostic histologique indispensable. On peut de la même façon que pour l'hémoglobine envisager que les méthodes de prélèvement (biopsies sur patient vivant) limitent aussi les données à ce sujet.

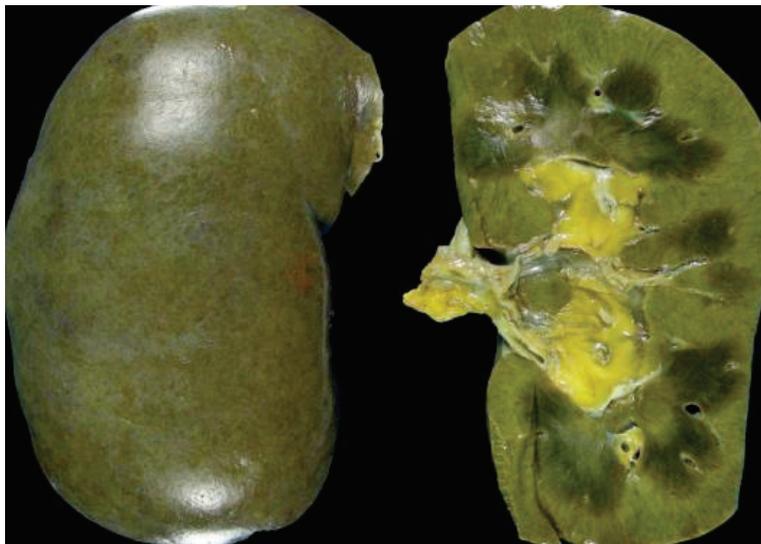


Figure 14- Exemple de décoloration macroscopique des reins suite à la conversion de la bilirubine en biliverdine, artéfact de fixation

Van Slambrouck et al., 2013

c. Lésions histologiques au sein du cortex rénal

(1) Atteinte tubulaire proximale

Le TCP, déjà identifié comme site préférentiel de dépôt dans les contextes d'hyperhémoglobinémie, apparaît également comme une cible majeure en cas d'hyperbilirubinémie.

En effet, comme évoqué précédemment pour l'hémoglobine, la localisation et la structure histologique du TCP en font un site préférentiel d'atteinte pigmentaire. Sa forte activité métabolique, sa richesse en transporteurs et son exposition directe à l'urine primitive expliquent sa sensibilité aux substances filtrées.

Ainsi, dans le cas d'une hyperbilirubinémie avec bilirubinurie, on observe un patron lésionnel similaire à celui décrit pour l'hémoglobine, incluant des lésions directes par contact entre la lumière et les cellules épithéliales de surface telles que :

- La perte de la bordure en brosse, reflet d'un dommage direct au pôle apical et à l'origine d'une altération des capacités d'absorption tubulaire.
- Une vacuolisation cytoplasmique des cellules épithéliales, probablement secondaire à un stress osmotique et énergétique.
- Un aplatissement et une simplification de l'épithélium tubulaire, suggérant une dédifférenciation cellulaire précédant la nécrose.
- Une nécrose franche des cellules tubulaires, souvent associée à un détachement de ces cellules dans la lumière (figure 15).
- Une hypertrophie ou une atrophie focale des cellules épithéliales selon le stade évolutif de l'atteinte.

(Foshat et al., 2017; Van Slambrouck et al., 2013)

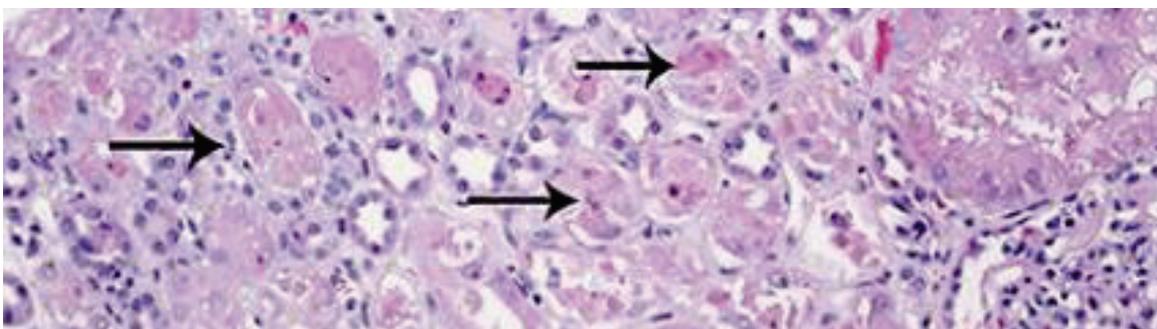


Figure 15- Exemple de nécrose tubulaire aiguë

Les flèches pointent des cellules épithéliales tubulaires desquamées à coloration rouge foncé (nécrose tubulaire aiguë)

(MO x200, coloration HE), Torrealba et al., 2018

Les seules différences notables à ce stade sont la présence, dans certains cas, des dépôts intracellulaires de bilirubine (figures 16 et 17) (Rafat et al., 2013; Torrealba et al., 2018).

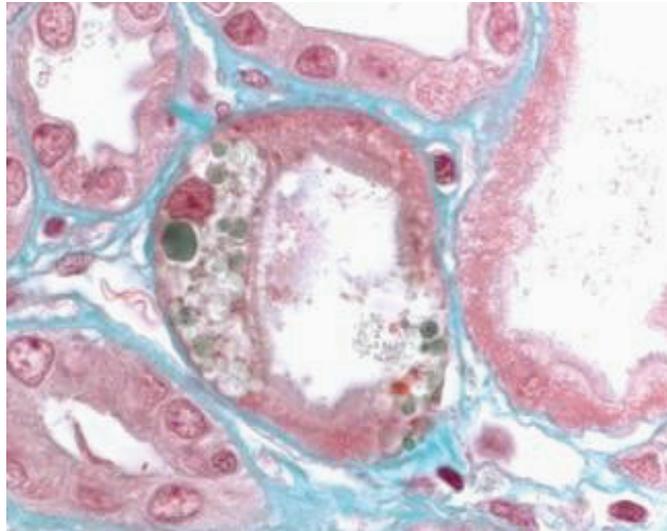


Figure 16 – Exemple de dépôts biliaires dans le cytoplasme des cellules épithéliales tubulaires
(MOx1000, coloration trichrome de Masson), Rafat et al., 2013

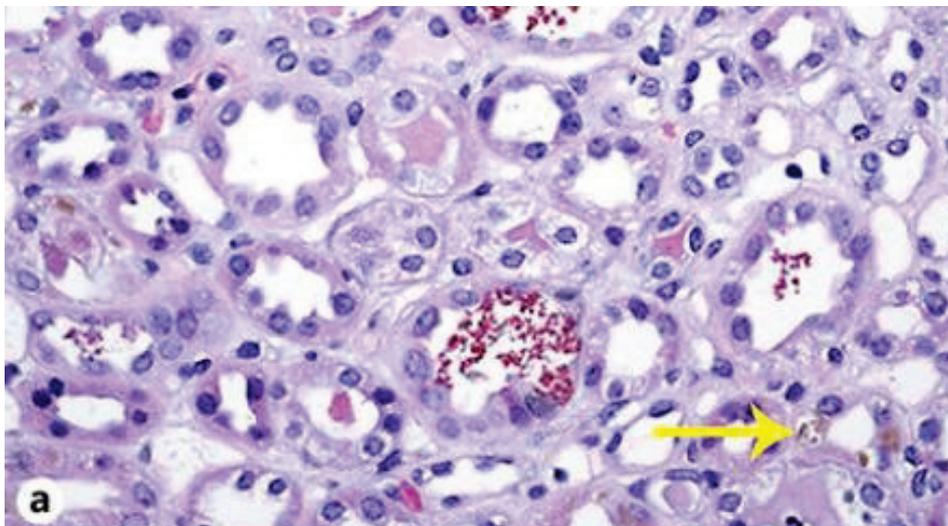


Figure 17- Exemple de dépôts biliaires dans le cytoplasme des cellules épithéliales tubulaires
Les dépôts sont mis en évidence par la flèche jaune (MOx400, coloration HE), modifiée d'après Torrealba et al., 2018

(2) Tube contourné distal

Dans les cas d'atteinte rénale en contexte d'hyperbilirubinémie, les lésions observées dans le TCD apparaissent moins fréquentes et moins marquées que celles du segment proximal. Les données histologiques disponibles suggèrent que la bilirubine exerce

peu de toxicité directe sur les cellules épithéliales du TCD. En effet, la bilirubine semble provoquer des altérations essentiellement extraluminales, liées à l'accumulation de cylindres pigmentaires (Bredewold et al., 2011; Foshat et al., 2017; Mohapatra et al., 2016; Nayak et al., 2017; Patel et al., 2016; Pitlick & Rastogi, 2017; Rafat et al., 2013; Torrealba et al., 2018; Van Slambrouck et al., 2013).

Ces cylindres biliaires, souvent décrits dans la lumière du TCD, constituent la principale manifestation histopathologique dans ce segment. Ils se présentent sous forme de structures pigmentées, allongées, homogènes ou granuleuses, obstruant partiellement ou totalement la lumière tubulaire (figure 18). Cette obstruction est fréquemment associée à une dilatation tubulaire en amont, un aplatissement ou une simplification de l'épithélium, et parfois à une vacuolisation cellulaire. Des dépôts pigmentaires intracytoplasmiques sont rapportés dans certains cas, mais restent anecdotiques.

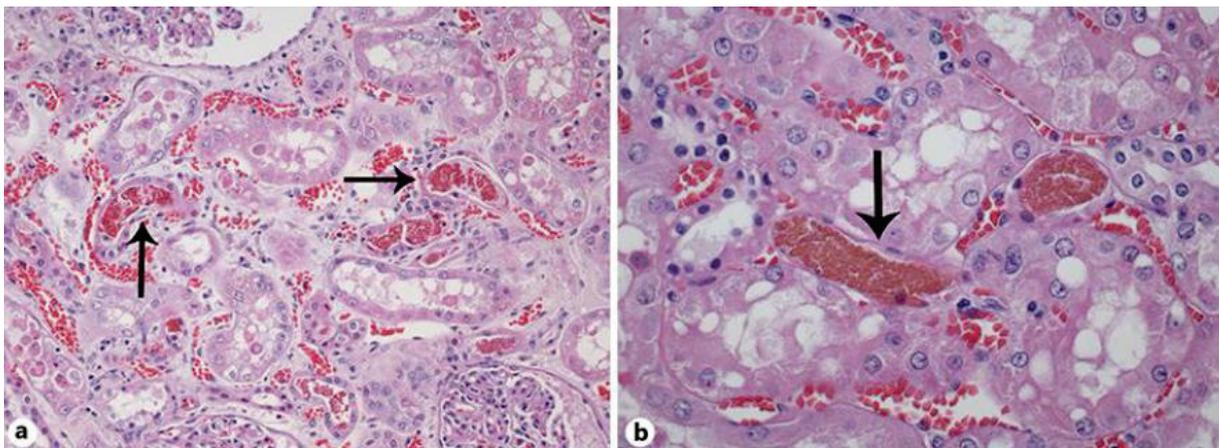


Figure 18- Exemple de dépôts biliaires dans la lumière du tube contourné distal

Les flèches pointent les dépôts intraluminaux (MOx200 à gauche et MOx400 à droite, coloration HE), Torrealba et al., 2018

Contrairement à l'hémoglobine, les lésions tubulaires observées ici ne semblent donc pas relever d'une toxicité endoluminale ou intracellulaire marquée, mais plutôt d'un effet mécanique d'obstruction, pouvant évoluer vers une nécrose tubulaire aiguë secondaire. Cette particularité confère à l'atteinte pigmentaire à bilirubine un profil histopathologique distinct, dominé par les cylindres intratubulaires, pouvant également être responsables de manifestations fonctionnelles rénales, plus que par une atteinte épithéliale directe (Nayak et al., 2017).

(3) Atteinte glomérulaire

Dans le contexte d'hyperbilirubinémie marquée, les lésions glomérulaires sont rares et généralement peu prononcées. Les études histopathologiques disponibles indiquent que, tout comme pour l'hémoglobine, le glomérule reste souvent préservé sans altération significative de la structure capillaire, de la membrane basale glomérulaire ou des cellules mésangiales. En effet, comme pour l'hémoglobine, le glomérule semble jouer un rôle passif dans la filtration du pigment, et ce dernier ne semble pas initier de réponse lésionnelle significative, contrairement à ce qui peut être observé au niveau tubulaire (Mohapatra et al., 2016).

Cependant, des cas isolés ont montré des modifications discrètes au niveau glomérulaire. Ces modifications incluent un élargissement mésangial léger, pouvant être le signe d'une réponse adaptative ou d'une hypercellularité mésangiale. Ces modifications ne semblent pas spécifiques et ne sont généralement pas considérées comme des signes pathognomoniques de l'hyperbilirubinémie (Patel et al., 2016).

À ce jour, la glomérulopathie pigmentaire en lien avec la bilirubine ne semble pas constituer une entité histopathologique distincte, et l'atteinte glomérulaire reste relativement minime.

(4) Atteinte vasculaire

Les atteintes vasculaires dans les contextes d'hyperbilirubinémie sont, de la même manière que pour l'hyper-hémoglobinémie, peu documentées de manière spécifique dans la littérature.

Dans certains cas, les auteurs décrivent une dilatation des veines péri-tubulaires, associées à une atteinte tubulaire marquée (Uslu et al., 2010). Cette observation suggère que, dans certains cas, des remaniements vasculaires peuvent coexister avec les lésions pigmentaires, bien que leur lien direct avec la bilirubine libre filtrée ne puisse être affirmé à ce stade.

Ainsi, bien que les lésions vasculaires ne constituent pas le patron lésionnel principal dans les atteintes pigmentaires rénales, leur présence occasionnelle mérite d'être signalée, notamment dans les contextes d'évolution chronique ou de maladies préexistantes.

d. Lésions histologiques au sein de la médulla rénale

Bien que les atteintes médullaires soient moins systématiquement décrites que celles du cortex rénal (biopsies rénales souvent corticales), plusieurs observations histopathologiques permettent d'identifier des altérations significatives en contexte d'hyperbilirubinémie marquée.

(1) Anse de Henlé

L'anse de Henlé, située au cœur de la médulla rénale, est exposée aux pigments biliaries dans les phases avancées d'ictère avec bilirubinurie marquée. Certaines publications, notamment celles de Van Slambrouck *et al.* (2013), rapportent une accumulation de bile dans les segments fins de l'anse, en particulier dans sa portion descendante.

(2) Canaux collecteurs

De manière plus marquée que pour l'hémoglobine, la présence de cylindres pigmentaires, déjà bien identifiés au sein du TCD, est également mentionné dans le tube collecteur dans plusieurs cas (figure 19) (Torrealba *et al.*, 2018). Ces cylindres peuvent favoriser une obstruction tubulaire en amont, notamment dans les segments corticaux et médullaires initiaux, participant ainsi à une perturbation du flux urinaire.

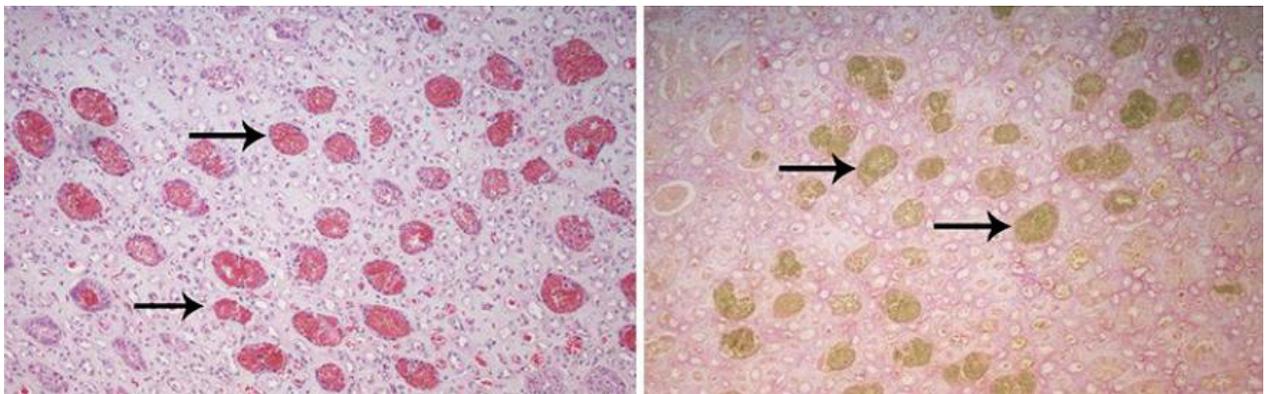


Figure 19- Exemple de dépôts biliaries dans la lumière des tubes collecteurs

*Les flèches pointent les dépôts intraluminaux (MOx100, coloration HE à gauche et coloration de Hall à droite), Torrealba *et al.*, 2018*

Ces constatations renforcent l'idée d'un continuum lésionnel distal, où l'accumulation pigmentaire et cellulaire intraluminaire peut entraîner des altérations secondaires à la stase, plus qu'à une toxicité directe sur les cellules des canaux collecteurs.

La participation des canaux collecteurs à la pathogénie globale semble donc essentiellement secondaire à la charge pigmentaire intraluminale, et ces structures ne montrent généralement pas de lésion compatible avec une toxicité directe de la bilirubine libre intracellulaire.

(3) Atteinte vasculaire

Les atteintes vasculaires dans la médulla rénale sont peu fréquentes dans les cas rapportés. Dans son étude, Van Slambrouck *et al.* mentionne la présence de congestion des vasa recta ou une dilatation des capillaires médullaires, sans anomalies structurales franches de la paroi (Van Slambrouck *et al.*, 2013). Aucune observation de thrombose, de microangiopathie ou de vasculite n'a été décrite dans la médulla rénale des patients atteints d'hyperbilirubinémie (Somagutta *et al.*, 2022).

(4) Atteinte interstitielle

Les lésions interstitielles en contexte d'hyperbilirubinémie sont peu spécifiques et rarement prédominantes. Une discrète infiltration inflammatoire interstitielle, composée de lymphocytes et de monocytes, a été observée dans certaines biopsies (Foshat *et al.*, 2017; Patel *et al.*, 2016; Somagutta *et al.*, 2022).

2. Impact fonctionnel

a. Azotémie

L'un des tableaux cliniques les plus fréquemment associés est celui d'une IRA azotémique. Dans l'essentiel des cas rapportés en annexe 2, elle survient de manière concomitante à une hyperbilirubinémie importante, et s'associe souvent à des lésions de nécrose tubulaire aiguë objectivées à l'histologie. Deux mécanismes principaux sont suspectés : d'une part, une toxicité directe des pigments biliaires sur l'épithélium tubulaire proximal ; d'autre part, une obstruction mécanique des tubules par la formation de cylindres biliaires, responsables d'une altération du flux urinaire et d'un effet délétère en amont.

b. Troubles de la concentration urinaire

Les lésions tubulaires observées, notamment de la médulla rénale (anse de Henlé et canaux collecteurs), altèrent le système de contre-courant osmotique, indispensable à la concentration de l'urine. Une telle atteinte serait susceptible d'entraîner une altération de la réabsorption d'eau, notamment en cas de lésions diffuses touchant les

structures profondes du néphron. Toutefois, cette hypothèse reste difficile à confirmer, les données fonctionnelles reflétant la capacité de concentration urinaire étant rarement documentées dans les observations cliniques ou histopathologiques disponibles (Uslu et al., 2010; Van Slambrouck et al., 2013).

c. Protéinurie et hématurie

Bien que moins constantes, une protéinurie modérée a été observée chez certains patients en contexte d'hyperbilirubinémie (Rafat et al., 2013). Elle reflète probablement une atteinte tubulaire secondaire à la toxicité pigmentaire, bien que dans de rares cas une atteinte glomérulaire discrète ait également été évoquée (Patel et al., 2016). De même, une hématurie microscopique peut être mise en évidence, en lien avec une irritation de l'épithélium tubulaire ou des lésions interstitielles inflammatoires discrètes.

3. Mécanismes proposés et acteurs identifiés à ce stade

a. Mécanismes liés à la bilirubine libre dans la lumière tubulaire

(1) Toxicité directe sur l'épithélium tubulaire

Bien que la toxicité directe de la bilirubine libre soit encore discutée, plusieurs auteurs suggèrent que cette molécule, du fait de sa nature lipophile, pourrait perturber les membranes cellulaires. En effet, des observations de déstructuration de la bordure en brosse et de vacuolisation cytoplasmique suggèrent un effet délétère sur l'intégrité membranaire. Cette toxicité serait accentuée dans les situations d'ictère prolongé et pourrait participer à une dédifférenciation de l'épithélium tubulaire (Uslu et al., 2010; Van Slambrouck et al., 2013).

(2) Obstruction tubulaire et stress mécanique

Tout comme pour l'hémoglobine, nous avons noté l'importance de l'obstruction liée à la présence de cylindres intraluminaux constitués de pigments précipités parfois associés à des débris cellulaires, notamment dans le TCD ou les canaux collecteurs. Cette obstruction mécanique entraîne de la même manière une élévation de la pression intratubulaire et une altération du flux urinaire en amont associées à une potentielle souffrance ischémique en aval. Elle est également susceptible d'induire une réponse inflammatoire secondaire à la stase urinaire par fuite d'une partie de l'urine dans l'interstitium rénal.

b. Mécanismes lésionnels après internalisation et transformation intracellulaire

Contrairement à l'hémoglobine, la bilirubine n'est pas systématiquement internalisée dans les cellules tubulaires. Toutefois, certaines formes conjuguées pourraient, dans certaines circonstances pathologiques (pH acide, dysfonction hépatique associée, surcharge pigmentaire), pénétrer dans le cytoplasme des cellules épithéliales.

(1) Stress oxydatif modéré

Des données indirectes suggèrent un possible rôle pro-oxydant de la bilirubine à haute concentration intracellulaire (Bianco et al., 2020).

Cependant, la bilirubine est davantage considérée par la plupart des auteurs mentionnés dans cette étude comme un pigment antioxydant à faible dose, et sa toxicité ne semble pas reposer principalement sur un stress oxydatif massif, contrairement au fer libre issu de l'hémoglobine.

(2) Perturbation du métabolisme cellulaire

Les similarités lésionnelles entre l'hémoglobine et la bilirubine invitent à s'interroger sur un potentiel effet de la bilirubine sur le métabolisme cellulaire, et en particulier sur l'activité de certains organites comme la mitochondrie à l'origine d'une vacuolisation ou d'une apoptose de la cellule. Cette voie reste cependant moins documentée que pour les produits de dégradation de l'hémoglobine.

(3) Activation de l'inflammation tubulo-interstitielle

L'activation locale de voies de signalisation pro-inflammatoires avec production de cytokines pro-inflammatoires peut être envisagée pour expliquer les infiltrats interstitiels lympho-monocytaires observés dans certains cas.

Ainsi, bien que certains mécanismes cellulaires puissent être partagés entre les deux pigments, la toxicité de la bilirubine semble avant tout liée à une surcharge pigmentaire intraluminaire plutôt qu'à une internalisation systématique

L'analyse des données cliniques et histopathologiques disponibles concernant l'hyperhémoglobinémie et l'hyperbilirubinémie met en évidence des patrons lésionnels rénaux similaires, témoignant d'un mode d'action commun centré sur une atteinte

tubulaire prédominante. Dans les deux contextes pigmentaires étudiés, le TCP apparaît comme la cible préférentielle, exposée à la fois à une toxicité directe des pigments et à un stress cellulaire lié à leur absorption intracellulaire.

Toutefois, des particularités émergent : l'hémoglobine, de par sa capacité à libérer du fer et de l'hème, induit un stress oxydatif majeur, responsable de lésions profondes et diffuses. À l'inverse, la bilirubine, pigment potentiellement cytotoxique à forte concentration, semble exercer ses effets délétères principalement par un phénomène mécanique d'obstruction tubulaire secondaire à la formation de cylindres biliaires.

Ces observations histologiques sont cohérentes avec les atteintes fonctionnelles décrites cliniquement : insuffisance rénale aiguë, troubles de la concentration urinaire et, plus rarement, protéinurie ou hématurie. Elles posent les bases physiopathologiques des atteintes pigmentaires rénales et appellent à une réflexion plus approfondie concernant les mécanismes intimes de cette toxicité, qui seront abordés dans la partie suivante.

PARTIE 3 : CONFIRMATION EXPERIMENTALE DES MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE LA NEPHROTOXICITE PIGMENTAIRE

Dans la seconde partie de ce travail, nous avons dressé un état des lieux des connaissances cliniques disponibles dans la littérature en médecine humaine concernant les atteintes rénales observées dans des contextes d'hyperhémoglobinémie et d'hyperbilirubinémie. Ces observations, essentiellement issues de rapports de cas isolés ou de séries cliniques rétrospectives, ont permis de suspecter plusieurs mécanismes physiopathologiques susceptibles d'expliquer les lésions rénales associées.

Les principaux processus impliqués semblent reposer sur :

- Une cytotoxicité directe des pigments vis-à-vis des cellules épithéliales tubulaires rénales,
- Une précipitation intra-tubulaire des pigments,
- Un stress oxydatif,
- Des effets pro-inflammatoires locaux et systémiques,
- L'existence de potentiels facteurs aggravants conditionnant la sévérité des lésions.

Toutefois, si ces observations cliniques permettent de suspecter ces différents mécanismes, elles restent limitées par leur nature descriptive, l'absence de témoins, et des analyses histologiques parfois incomplètes.

L'étude des modèles expérimentaux constitue dès lors une étape cruciale pour confirmer ou infirmer ces hypothèses. En permettant de contrôler précisément les conditions d'exposition, les doses administrées, les durées, les espèces utilisées ou

encore les prélèvements réalisés, ces travaux offrent la possibilité d'explorer de manière systématique les effets des pigments sur le rein et d'en identifier certains acteurs cellulaires et moléculaires.

L'objectif de cette troisième partie est donc de confronter les données issues de la littérature expérimentale aux mécanismes proposés précédemment, en nous appuyant sur les principaux modèles animaux et cellulaires développés au cours des dernières décennies.

Nous chercherons ainsi à vérifier :

- si les mécanismes de cytotoxicité directe, de précipitation pigmentaire ou de stress oxydatif sont bien reproductibles en conditions expérimentales contrôlées ;
- quels sont les transporteurs, récepteurs ou organites cellulaires principalement impliqués dans la toxicité pigmentaire rénale ;
- et enfin, quels sont les facteurs modulant la sévérité des lésions, en fonction du contexte expérimental (acidité urinaire, inflammation systémique, obstruction tubulaire, ischémie-reperfusion).

Cette analyse permettra de porter un regard critique sur les données cliniques en médecine humaine, d'identifier les mécanismes les mieux documentés, et de préparer la confrontation de ces données expérimentales aux observations issues de notre étude clinique chez le Chien et le Chat.

I. Choix des modèles expérimentaux

1. Modèles animaux

a. Rat et souris

Le modèle murin est le modèle le plus fréquemment utilisé en expérimentation préclinique, en raison de son coût modéré, de sa facilité de manipulation, de la standardisation des souches et d'une physiologie rénale relativement bien décrite.

Le principal modèle murin sélectionné dans ces études est un modèle de souris femelle âgée de 12 semaines et recevant de la phénylhydrazine (PHZ) en intrapéritonéale à raison de 0,25 mg/g de poids vif. L'administration de PHZ, un agent

oxydant et hémolytique puissant et spécifique, permet d'induire une hémolyse intravasculaire massive et reproductible. Ce modèle a été validé par Merle *et al.*, qui ont démontré que les lésions rénales observées résultaient directement de l'hémoglobine libre circulante, et non d'un effet toxique direct de la PHZ (Merle *et al.*, 2018).

La perfusion intraveineuse de bilirubine ou d'hémoglobine purifiée a également été utilisée chez la souris et le rat pour étudier les effets dose-dépendants des pigments sur la fonction rénale et la structure tubulaire. Ces modèles permettent notamment de tester des approches thérapeutiques, comme l'administration d'haptoglobine, d'antioxydants ou d'inhibiteurs enzymatiques spécifiques (Baek *et al.*, 2018; Deuel *et al.*, 2016; Zager & Gamelin, 1989).

b. Cochon d'Inde

Le cochon d'Inde présente deux particularités qui le rapprochent significativement de l'espèce humaine dans le cadre de cette problématique. Premièrement, il ne synthétise pas l'acide ascorbique, un antioxydant majeur, ce qui le rend particulièrement sensible au stress oxydatif, un des principaux mécanismes suspectés dans les études. Deuxièmement, sa concentration plasmatique en haptoglobine est très faible, facilitant l'induction d'une hémoglobinémie libre sans nécessiter de doses toxiques excessives. Ces caractéristiques font du cochon d'Inde un modèle particulièrement pertinent pour explorer la toxicité directe de l'hémoglobine libre et de ses dérivés oxydés, comme la méthémoglobine (Baek *et al.*, 2018).

Dans les modèles expérimentaux décrits, les cochons d'Inde ont été exposés à des quantités variables d'hémoglobine purifiée, administrées par perfusion intraveineuse pendant une durée de deux heures (Baek *et al.*, 2018).

Par ailleurs, tout comme pour le rat ou la souris de laboratoire, le cochon d'Inde présente des avantages en termes de manipulation et de condition de réalisation des examens.

c. Chien

Bien que peu utilisé dans les protocoles expérimentaux pour des raisons éthiques et pratiques, le Chien présente une physiologie rénale très proche de celle de l'Homme. Par ailleurs, le Chien présente un intérêt dans la recherche translationnelle vétérinaire pour valider les observations issues des espèces de laboratoire.

Il est surtout étudié dans des contextes cliniques ou post-mortem, à la suite d'expositions naturelles à des toxines ou de d'affections hémolytiques.

Certains modèles ont néanmoins utilisé le chien pour évaluer les effets d'injections intraveineuses d'hémoglobine ou d'ischémie rénale aiguë, mais les données expérimentales restent limitées (Deuel et al., 2016) (Yuile et al., 1945) (Harrison et al., 1947; Parsonnet et al., 1950).

2. Modèles in vitro

Les cultures de cellules tubulaires rénales humaines (lignées HK-2), ou de podocytes différenciés, sont couramment utilisées pour explorer les effets directs de l'hémoglobine libre, de l'hème ou de la bilirubine à l'échelle cellulaire.

Ces modèles permettent d'évaluer :

- La production intracellulaire de ROS (par sondes fluorées),
- Les voies apoptotiques (activation des caspases, fragmentation nucléaire),
- Les perturbations du cytosquelette (marquage de la néphrine ou de la synaptopodine),
- L'activation de voies de stress (« unfolded protein response », mitochondries, signalisation Nrf2, etc.).

Ils autorisent également une exploration fine des mécanismes de régulation génique par RT-PCR ou Western blot, et l'étude de la toxicité en l'absence de toute composante vasculaire ou immunitaire (Baek et al., 2018; Shaver et al., 2019).

3. Limites générales des modèles expérimentaux

Si les modèles expérimentaux permettent une approche mécanistique puissante, ils présentent également plusieurs limites qu'il convient de garder à l'esprit :

- Leur transposabilité directe aux cas spontanés en médecine humaine ou vétérinaire est limitée, notamment en raison de doses utilisées souvent élevées et de l'absence de comorbidité chez les animaux de laboratoire.

- Les modèles in vitro isolent les cellules du contexte tissulaire, immunitaire et hémodynamique ; ce qui ne permet pas de reproduire toutes les interactions pathologiques observées in vivo.
- La plupart des modèles ne tiennent pas compte des variations interindividuelles, ni des facteurs environnementaux complexes (déshydratation, acidose, infections concomitantes...).

Pour ces raisons, la confrontation des résultats expérimentaux à la réalité clinique vétérinaire, notamment dans les cas spontanés d'hémoglobinurie ou d'ictère obstructif chez le Chien et le Chat, constitue une étape essentielle, développée dans la quatrième partie de notre étude.

Ainsi, les modèles expérimentaux, bien qu'imparfaits, offrent des outils précieux pour tester les hypothèses physiopathologiques issues des observations cliniques. Ils permettent notamment d'explorer les effets directs des pigments sur les cellules rénales et de mieux comprendre les mécanismes impliqués.

Nous allons à présent examiner les principaux processus identifiés, en commençant par le stress oxydatif, mécanisme central suspecté dans la toxicité pigmentaire.

II. Hémoglobine libre et néphrotoxicité : validation expérimentale des mécanismes suspectés

Dans cette section, nous explorons les principaux mécanismes de toxicité rénale induits par l'hémoglobine, validés expérimentalement, en distinguant les effets du pigment libre dans la lumière tubulaire de ceux liés à son internalisation par les cellules tubulaires

1. Mécanismes liés au pigment libre dans la lumière tubulaire

a. Effets pro-oxydants dans l'urine primitive

Comme évoqué dans la partie précédente, des signes précoces de souffrance tubulaire, tels que la vacuolisation des cellules épithéliales, la perte de la structure en brosse ou la nécrose focale, ont été observés dans les cas d'hémoglobinurie.

L'équipe de Deuel ont ensuite montré que, bien que plus de 95% de l'hémoglobine libre circulante en contexte d'hémolyse demeure sous forme ferreuse (HbFe²⁺) dans le plasma, l'analyse spectroscopique des tissus rénaux altérés après hémolyse révèle une forte accumulation de méthémoglobine (HbFe³⁺), en comparaison des témoins traités par haptoglobine. Ces données indiquent que l'hémoglobine filtrée est partiellement oxydée en méthémoglobine directement dans le filtrat glomérulaire. Or, la méthémoglobine possède une activité pseudo-péroxydasique capable de catalyser la formation de radicaux libres, entraînant des dommages précoces sur les membranes apicales des cellules épithéliales tubulaires. Cette cytotoxicité a par la suite été confirmée in-vitro sur des cellules tubulaires proximales humaines (HK2). En effet, l'exposition extracellulaire de ces cellules à de l'hème issu de la méthémoglobine à des concentrations > 20 µmol/L entraînait des lésions irréversibles de la bordure en brosse des cellules épithéliales.

Enfin, cette étude confirme que ces lésions précoces (perte de la bordure en brosse, vacuolisation, nécrose) se localisent préférentiellement aux tubules proximaux, en accord avec les observations cliniques présentées dans la partie précédente (Deuel et al., 2016).

Toutefois, à ce jour, aucune étude n'a permis de démontrer directement une production de ROS localisée dans la lumière tubulaire. Il reste donc incertain si ces radicaux sont générés directement dans l'urine primitive ou uniquement après internalisation cellulaire.

En conclusion, bien que la présence de méthémoglobine dans l'urine puisse expliquer certaines lésions par stress oxydatif, le site exact de production des ROS, intra- ou extracellulaire, reste à déterminer.

b. Précipitation intra-tubulaire et obstruction tubulaire

Dans la deuxième partie, nous avons décrit l'observation des cylindres pigmentaires obstruant préférentiellement les tubules contournés distaux (TCD) et les canaux collecteurs. L'étude fondatrice de Zager et Gamelin a démontré expérimentalement que l'acidification urinaire favorise la précipitation de l'hémoglobine, convertie en méthémoglobine (Fe³⁺), dans ces segments distaux (Zager & Gamelin, 1989). Ces précipités, confirmés par spectrophotométrie et tests de solubilisation, forment des cylindres brunâtres qui s'accumulent dans la lumière tubulaire (figure 20).

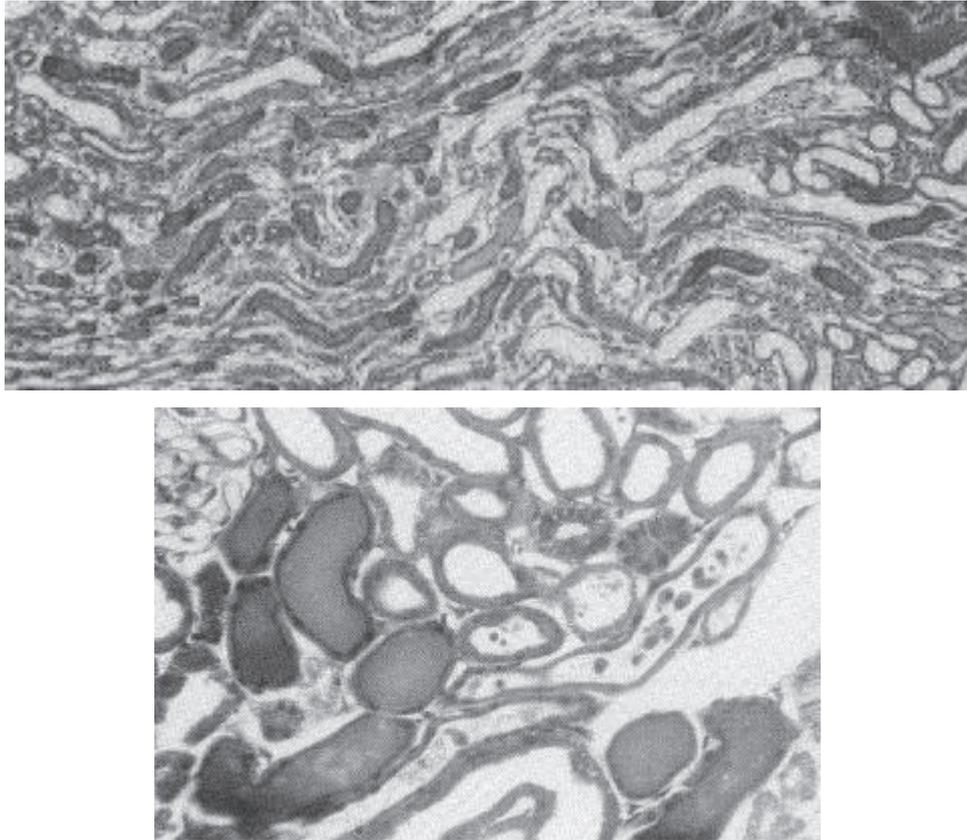


Figure 20- Exemple de dépôts pigmentaires dans la lumière des tubes

Obtenues après 24h de perfusion d'hémoglobine (MOx65 en haut et Mox350 en bas, coloration HE), Zager et Gamelin, 1989

Ces dépôts obstruent le flux urinaire, provoquent une stase intratubulaire et induisent une pression rétrograde qui remonte jusqu'aux segments proximaux. L'analyse histologique met en évidence une dilatation des TCD et des canaux collecteurs, ainsi qu'une vacuolisation des cellules tubulaires proximales (TCP), traduisant une souffrance cellulaire secondaire à la stase urinaire et à l'exposition prolongée aux toxines pigmentaires.

Sur le plan moléculaire, plusieurs marqueurs permettent de soutenir ce mécanisme comme les marqueurs NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) et KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1), fortement exprimés dans les TCP en réponse à une obstruction tubulaire, et qui signalent une souffrance épithéliale liée à la pression et à la toxicité du contenu urinaire stagnant (Baek et al., 2018; Deuel et al., 2016).

Enfin, la modélisation par obstruction urétérale partielle chez le rat a confirmé que l'exposition prolongée du TCP à l'hémoglobine (par ralentissement du flux) augmente la réabsorption cellulaire du pigment et aggrave les lésions épithéliales, en particulier

la vacuolisation, la nécrose focale, et l'effondrement des marqueurs fonctionnels du TCP (Zager & Gamelin, 1989).

Ainsi, les données expérimentales valident le modèle d'une toxicité pigmentaire distale, par précipitation et obstruction, qui se propage secondairement vers les segments proximaux par exposition prolongée et rétropression. Cette dynamique met en lumière l'importance de l'interaction entre les lésions obstructives et les mécanismes de réabsorption tubulaire, que nous explorerons plus en détail dans la section suivante consacrée aux effets intracellulaires de l'hémoglobine.

2. Mécanismes intracellulaires après internalisation de l'hémoglobine libre ou de ses dérivés

a. Identification des transporteurs mégaline et cubiline

Comme évoqué dans la partie précédente, les observations histologiques rapportées dans les cas d'hémoglobinurie, en médecine humaine, ont mis en évidence une accumulation préférentielle du fer dans les tubules proximaux, se traduisant par une hémosidérose corticale. Ce constat suggère que l'hémoglobine libre filtrée par le glomérule est réabsorbée par les cellules du TCP. La question de l'origine et des mécanismes cellulaires de cette captation a été examinée par plusieurs protocoles expérimentaux.

L'étude fondatrice de Gburek *et al.* a montré que la mégaline et la cubiline, deux récepteurs membranaires majeurs exprimés dans la bordure en brosse des cellules du TCP, sont essentiels à l'absorption de protéines filtrées comme l'albumine, les protéines de la phase aiguë, mais aussi l'hémoglobine et la myoglobine. Elles lient spécifiquement l'hémoglobine avec des affinités respectives de 1,7 μM et 4,1 μM . L'interaction est calcium-dépendante et peut être inhibée par l'EDTA (Gburek *et al.*, 2002).

Dans cette même étude, des expériences en immunofluorescence sur des modèles de rats knock-out pour la mégaline confirment l'absence totale de captation rénale d'hémoglobine, démontrant son rôle indispensable. De plus, les cellules canines déficientes en cubiline montrent une diminution significative de l'internalisation de l'hémoglobine, surtout en situation d'hémolyse massive.

Enfin, cette étude a également montré par immunomarquage qu'il n'y avait aucune réabsorption d'hémoglobine dans les segments distaux (TCD), en lien avec l'absence d'expression de la mégaline et de la cubiline dans ces segments. Ce résultat corrobore les données histologiques montrant une hémossidérose localisée exclusivement au TCP, et confirme que la réabsorption de l'hémoglobine est restreinte à cette section.

Les auteurs concluent à un rôle complémentaire de ces deux récepteurs, avec une réabsorption d'hémoglobine assurée par la mégaline lors d'hémoglobinurie modérée, et une intervention de la cubiline lors d'hémoglobinurie massive.

Ainsi, ces deux récepteurs expliquent la distribution préférentielle des lésions dans le cortex rénal, et plus spécifiquement dans les segments proximaux, en lien avec la réabsorption active de l'hémoglobine. Ce processus d'internalisation constitue l'étape initiale d'un enchaînement de réponses cellulaires délétères que nous allons détailler dans les sections suivantes.

b. Altération du métabolisme cellulaire

Comme montré dans la partie précédente, l'hémoglobine et ses dérivés sont massivement réabsorbés par les cellules du TCP, en particulier en situation d'hémolyse aiguë. Nous avons également indiqué dans la première partie de cette étude qu'une fois absorbée, l'hémoglobine est dégradée, libérant de l'hème et du fer libre. Leur toxicité intracellulaire repose ensuite principalement sur deux axes : le stress oxydatif mitochondrial et le stress du réticulum endoplasmique.

(1) Dommages mitochondriaux : production de radicaux libres et dysfonctionnement métabolique

Dans son étude de 2018, l'équipe de Nath *et al.* a montré que l'hème, une fois libéré dans le cytoplasme, peut traverser les membranes mitochondriales en raison de ses propriétés lipophiles. Il s'accumule alors dans la matrice, où il favorise la génération de ROS (Nath *et al.*, 2018).

L'un des mécanismes majeurs identifiés implique l'activation de la NADPH oxydase 4 (NOX4), fortement exprimée dans les cellules tubulaires rénales et notamment dans les mitochondries. L'étude de Garcia-Caballero a montré que NOX4 constitue une source importante de radicaux libres dans un contexte d'hémolyse aiguë. (García-Caballero *et al.*, 2024). Ces radicaux libres induisent une altération de la chaîne respiratoire mitochondriale, notamment une désorganisation du potentiel membranaire

(interférence avec les complexes I et IV), une fission accrue des mitochondries (en partie via l'augmentation de l'expression du transcription factor A mitochondrial (TFAM)), et une production massive de superoxyde.

Cette cascade de dysfonctionnement mitochondriale active la voie intrinsèque de l'apoptose. Elle induit notamment la translocation de la protéine pro-apoptotique Bax vers la membrane externe mitochondriale, provoquant sa perméabilisation et le relargage du cytochrome c dans le cytosol, responsable d'une mort cellulaire programmée (Nath et al., 2018).

Ces altérations se traduisent histologiquement par un gonflement de l'organite, une raréfaction voire une disparition de leurs crêtes et une vacuolisation cytoplasmique (García-Caballero et al., 2024).

L'observation semi-quantitative par immunomarquage d'une augmentation de la quantité de biomarqueurs tels que 4-HNE (4-hydroxy-2-nonenal), produit de peroxydation lipidique résultant de la dégradation oxydatives des lipides notamment contenus dans les membranes cellulaires, est un argument en faveur de ces mécanismes (Baek et al., 2018).

En parallèle de cette atteinte mitochondriale, l'accumulation intracellulaire de l'hème et du fer libre perturbe également le fonctionnement du réticulum endoplasmique, déclenchant une réponse adaptative appelée stress du réticulum endoplasmique ou UPR (« unfolded protein response »).

(2) Interactions avec l'ADN et génotoxicité

L'hème libre et le fer ferreux (Fe^{2+}) libérés dans le cytosol suite à la dégradation de l'hémoglobine internalisée possèdent une capacité redox élevée. Le fer libre, en particulier, peut catalyser la réaction de Fenton, produisant des radicaux hydroxyles ($\bullet\text{OH}$) extrêmement réactifs à partir du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) présent dans la cellule. Ces radicaux libres, bien que très instables et à courte portée, peuvent être produits à proximité de l'ADN nucléaire ou peuvent diffuser directement dans le noyau par le biais de pores nucléaires (Imlay & Linn, 1988; Kehrer, 2000).

Par ailleurs, l'hème libre peut interagir avec des protéines nucléaires, notamment des facteurs de transcription, modulant l'expression de nombreux gènes, y compris ceux impliqués dans la réponse au stress oxydatif ou dans son propre métabolisme. Cette influence transcriptionnelle pourrait contribuer à modifier durablement le profil

d'expression cellulaire, en réponse à une surcharge pigmentaire. De même, l'hème libre peut s'associer à des histones ou à d'autres protéines nucléaires, augmentant sa rétention dans le noyau et facilitant la génération locale de ROS (Chiabrando et al., 2014).

Ces radicaux libres peuvent alors entraîner :

- des cassures de brins d'ADN (simple ou double) ;
- des modifications de bases, principalement l'oxydation de la guanine en 8-oxoG, détectée dans plusieurs modèles d'hémoglobinurie expérimentale comme marqueur de stress oxydatif (Baek et al., 2018) ;
- la formation d'adduits héminiques, covalences entre l'hème ferrique oxydé et les bases puriques, altérant leur reconnaissance et réparation (Nath et al., 2018) ;
- l'inhibition des voies de réparation : les radicaux libres induisent une désactivation des enzymes clés des voies BER (« Base Excision Repair ») et NER (« Nucleotide Excision Repair »), réduisant la capacité des cellules à corriger ces erreurs (Nath et al., 2018).

Ces atteintes de l'ADN contribuent à la fragmentation nucléaire observée histologiquement (pycnose, caryorrhexie).

En parallèle, le maintien de la qualité protéique intracellulaire est compromis, entraînant l'accumulation de protéines mal repliées et de structures anormales.

(3) Dérèglement de l'homéostasie protéique

L'hème perturbe également la biogenèse et la qualité des protéines intracellulaires :

- Il altère le repliement des protéines via l'oxydation des résidus cystéines et des ponts disulfures, perturbant la structure tertiaire des protéines néosynthétisées (Rubio-Navarro et al., 2019).
- Lorsque le système de dégradation (ERAD) est dépassé, des agrégats protéiques se forment dans des vacuoles intracellulaires, visibles en microscopie électronique (Baek et al., 2018).

Face à cette surcharge protéique et au stress oxydatif croissant, le réticulum endoplasmique (RE) active une réponse adaptative complexe, qui peut elle-même devenir toxique.

(4) Stress du réticulum endoplasmique et réponse adaptative

L'hème libre, en excès dans le cytoplasme tubulaire, interfère avec le repliement des protéines et induit une surcharge du RE en protéines mal repliées. Cette situation déclenche une réponse adaptative : l'UPR, dont le but initial est de restaurer l'homéostasie du RE. Toutefois, lorsque la charge de stress persiste, cette réponse devient délétère et conduit à l'activation de voies apoptotiques.

Trois voies principales sont impliquées dans cette réponse au stress du RE :

- La voie PERK (PKR-like ER kinase), cette voie entraîne une réduction globale de la synthèse protéique, limitant l'afflux de protéines dans le RE. Elle favorise la traduction de certains ARNm spécifiques dont ATF4, un facteur de transcription qui induit l'expression de gènes de survie (comme CHOP) ou de mort cellulaire selon l'intensité du stress. En effet, une surexpression d'ATF4 a été observée dans les cellules tubulaires en parallèle d'une inhibition du repliement protéique (García-Caballero et al., 2024).
- La voie IRE1 (inositol-requiring Enzyme 1) à l'origine d'un clivage non conventionnel de l'ARNm de XBP1, conduisant à une forme active appelée XBP1s (« spliced »), qui code un facteur de transcription induisant l'expression de gènes chaperons, de composants ERAD (« ER-associated degradation »), et de protéines de repliement. Une surexpression de XBP1s a été détectée dans les cellules rénales de souris exposées à l'hémoglobine libre ou à l'hème, signalant une tentative de restauration de l'homéostasie du RE (Rubio-Navarro et al., 2019).
- La voie ATF6 (activating transcription factor 6), moins spécifiquement étudiée dans les modèles pigmentaires. Des augmentations de certains intermédiaires ont toutefois été rapportées après exposition à de l'hème libre, suggérant une activation modérée de cette branche (Baek et al., 2018).

Ces trois voies collaborent initialement pour réduire le stress du RE en réduisant la charge protéique entrante, en augmentant la capacité de repliement et en activant des systèmes de dégradation. Cependant, si la restauration de l'équilibre échoue (par

exemple en cas d'hémoglobinurie massive), la prolongation de l'UPR conduit à l'activation de CHOP, principal médiateur de l'apoptose induite par le stress du RE.

Sur le plan histologique, ces perturbations se traduisent par une vacuolisation cytoplasmique, une désorganisation membranaire, la présence de noyaux pycnotiques, et dans les cas avancés, une nécrose tubulaire aiguë avec perte de cohésion cellulaire et disparition des limites membranaires, telles que décrites dans la partie II de ce travail.

Ces mécanismes sont renforcés par la libération intracellulaire de fer, catalysant la formation de radicaux libres via les réactions de Fenton, aggravant encore les dommages aux protéines et aux membranes internes du RE (Baek et al., 2018; Rubio-Navarro et al., 2019).

Ainsi, l'internalisation massive de l'hémoglobine libre entraîne une cascade d'altérations cellulaires majeures : oxydation, dommages à l'ADN, perturbation protéique et surcharge du RE, qui convergent toutes vers une mort cellulaire tubulaire, en particulier dans le TCP.

Par ailleurs, un certain nombre de mécanismes cytoprotecteurs sont activés en réponse à l'accumulation intracellulaire d'hémoglobine et de ses dérivés et au stress oxydatif associé. Parmi eux, l'axe transcriptionnel Nrf2-HO-1 constitue une voie de défense centrale, dont l'activation a été largement étudiée dans les modèles d'hémoglobinurie aiguë.

c. Rôle protecteur suspecté de Nrf2 et HOX1

Le Nrf2 (Nuclear factor erythroid 2–related factor 2) est un facteur de transcription cytoplasmique constitutivement exprimé et maintenu inactif par son inhibiteur Keap1 (Kelch-like ECH-associated protein 1). En condition de stress oxydatif, les modifications des cystéines critiques de Keap1 provoquent une libération de Nrf2, qui migre alors dans le noyau où il se lie à des éléments ARE (« Antioxidant Response Elements »), activant la transcription de gènes de défense antioxydante (Baird & Yamamoto, 2020). Parmi les gènes cibles de Nrf2 figure HO-1 (Heme Oxygenase-1), enzyme clef de la dégradation de l'hème, catalysant sa conversion en biliverdine, monoxyde de carbone (CO) et fer ferreux (Fe^{2+}). Ce système limite donc l'accumulation toxique de l'hème libre intracellulaire.

Étant donné l'implication majeure du stress oxydatif dans la toxicité pigmentaire, le rôle protecteur potentiel de Nrf2 a été spécifiquement exploré dans des contextes d'hémoglobinurie.

Dans un modèle murin d'hémolyse massive, Rubio-Navarro *et al.* ont montré que Nrf2 est activé dans les cellules du TCP, entraînant une augmentation de l'expression de HO-1 et de la ferritine, deux protéines clés dans la détoxification de l'hème et du fer libre. Ils notent une augmentation concomitante des marqueurs de stress oxydatif (4-HNE) et du stress du RE (BiP/GRP78) (Rubio-Navarro *et al.*, 2019). Ces résultats ont été confirmés *in vitro* sur des cellules épithéliales tubulaires humaines (HK2) exposées à l'hème ou à l'hémoglobine. Une augmentation dose-dépendante de l'expression de l'ARNm de Nrf2, de la translocation nucléaire de la protéine, et de l'expression de ses gènes cibles (HO-1, ferritine H et L) a été observée. En l'absence de Nrf2 (modèles knock-out), les lésions tubulaires étaient significativement plus intenses, avec majoration des marqueurs de souffrance rénale (KIM-1, NGAL), de stress oxydatif (4-HNE) et de stress du RE (CHOP, ATF4, XBP1s), confirmant le rôle protecteur de cette voie. Inversement, l'activation pharmacologique de Nrf2 limite les lésions histologiques induites par l'hémoglobine.

De manière notable, ces effets bénéfiques étaient indépendants de l'intensité de l'hémolyse, ou de la quantité d'hémoglobine accumulée dans les cellules ; ce qui suggère que Nrf2 agit spécifiquement en modulant la réponse cellulaire au stress plutôt que la charge pigmentaire elle-même.

Ces travaux expérimentaux menés sur des modèles animaux et cellulaires confirment de manière robuste que l'hémoglobine libre et ses dérivés sont directement responsables d'une atteinte tubulaire aiguë, selon un double mécanisme de toxicité : extraluminaire, via des effets oxydants dans l'urine primaire, et intracellulaire, après réabsorption active dans les cellules épithéliales du TCP.

Les lésions histologiques observées, vacuolisation, nécrose focale, perte de la bordure en brosse, fragmentation nucléaire, trouvent une explication mécanistique dans les effets du stress oxydatif mitochondrial, des dommages à l'ADN, de l'accumulation de protéines mal repliées, et du stress du réticulum endoplasmique. Ces processus

convergent vers une apoptose cellulaire massive, exacerbée par la libération intracellulaire de fer et d'hème, éléments à forte activité redox.

En réponse à cette agression, les cellules mettent en œuvre une réponse cytoprotectrice endogène, centrée sur l'axe Nrf2–HO-1, qui module la réponse antioxydante, régule la dégradation de l'hème et limite la propagation des dommages.

La balance entre ces mécanismes délétères et les capacités compensatrices de la cellule conditionne donc l'évolution vers une lésion réversible ou une nécrose tubulaire aiguë sévère.

3. Effets hémodynamiques vasculaires

Nous avons vu dans la partie précédente que les lésions vasculaires étaient peu décrites et peu marquées lors d'affections spontanées, mais certains processus ont été impliqués dans leur apparition.

a. Piégeage du monoxyde d'azote et vasoconstriction rénale

L'hème libre a une forte affinité pour le NO, ce qui diminue rapidement la biodisponibilité de ce puissant vasodilatateur et induit une vasoconstriction artériolaire in vivo (Minnecci, 2005).

b. Interaction avec le récepteur Toll-like 4

L'étude de Figueiredo *et al.* a mis en évidence la capacité de l'hème libre à interagir directement avec le récepteur Toll-like 4 (TLR4), déclenchant une réponse pro-inflammatoire via l'activation de certaines voies de signalisation (Figueiredo *et al.*, 2007).

Dans le prolongement de ces travaux, Nath *et al.* ont montré que l'administration d'hème libre chez le rat induit une chute marquée du flux sanguin rénal, accompagnée d'une nécrose tubulaire aiguë, d'une dilatation tubulaire et de dépôts pigmentaires dans la lumière des tubules. En bloquant le TLR4 avec l'antagoniste spécifique TAK242, la vasoconstriction rénale aiguë est significativement atténuée, démontrant que, au-delà du simple piégeage du NO par l'hème, l'activation de TLR4 est nécessaire à la vasoconstriction initiale (Nath *et al.*, 2018).

Ceci confirme que l'hème libre module directement la perfusion rénale par un mécanisme immuno-vasculaire dépendant de TLR4, distinct de son effet physico-chimique sur le NO.

Ces deux phénomènes, piégeage du NO et activation du TLR4, contribuent à réduire la perfusion rénale en phase aiguë, ajoutant une composante hémodynamique à la toxicité pigmentaire. Bien que moins détaillés que les mécanismes tubulaires, ils renforcent l'idée d'une atteinte multifactorielle où obstruction, cytotoxicité et hypoperfusion s'additionnent pour aggraver l'atteinte rénale aiguë.

III. Bilirubine libre et néphrotoxicité : validation expérimentale des mécanismes suspectés

Dans cette section, nous explorerons de la même façon les principaux mécanismes de toxicité rénale induits par la bilirubine libre, validés expérimentalement, en distinguant d'une part les effets du pigment libre dans la lumière tubulaire et d'autre part ceux résultant de son éventuelle internalisation par les cellules épithéliales rénales.

Cependant, il convient de souligner que les données spécifiques concernant la toxicité rénale de la bilirubine libre sont encore très limitées dans la littérature expérimentale. Afin de proposer un modèle physiopathologique aussi rigoureux que possible, nous nous appuierons sur les travaux expérimentaux ayant exploré l'impact rénal des sels biliaires dans leur ensemble, notamment dans des modèles de cholestase. Cette approche élargie permettra d'extrapoler certains mécanismes potentiellement communs à l'ensemble des pigments biliaires.

1. Mécanismes liés au pigment libre dans la lumière tubulaire

a. Toxicité membranaire et stress oxydatif

Le modèle murin de cholestase par ligature du conduit cholédoque a permis de mieux comprendre la topographie et la nature des lésions rénales associées à l'accumulation massive de bilirubine libre dans le sang. En utilisant un capteur redox intracellulaire (H2DCFDA), les auteurs ont observé une fluorescence positive traduisant une

production locale significative de dérivés réactifs de l'oxygène, précisément localisée dans le TCP. En revanche, les autres segments du néphron ne présentaient aucune activation du signal (Ghallab et al., 2024). Cette observation suggère que le contact luminal direct entre la bilirubine (ou les autres composés biliaires) et l'épithélium du TCP entraîne une agression oxydative, soit par effet pro-oxydant direct, soit par déséquilibre du métabolisme antioxydant de ces cellules.

Contrairement à l'hémoglobine libre, qui libère du fer favorisant directement les réactions de Fenton et la peroxydation lipidique, la bilirubine n'a pas d'activité redox propre. Cependant, à forte concentration, on peut supposer qu'elle puisse perturber l'équilibre redox intracellulaire, inhiber les enzymes antioxydantes (comme la glutathion peroxydase) et interagir avec les lipides membranaires, en particulier dans les conditions de cholestase où le milieu est déjà chargé en agents détergents.

Ce stress oxydatif précoce pourrait entraîner une altération de la membrane apicale, comme en témoignent les lésions histologiques observées par les auteurs dans ce contexte, notamment la nécrose tubulaire et la disparition de la bordure en brosse, similaires à celles décrites dans les sections précédentes.

b. Précipitation intra-tubulaire et obstruction tubulaire

L'un des mécanismes majeurs impliqués dans la toxicité tubulaire de la bilirubine repose sur sa capacité à précipiter dans la lumière tubulaire. Contrairement à l'hémoglobine, principalement internalisée et catabolisée au sein des cellules du TCP, la bilirubine libre, en raison de sa faible solubilité en milieu aqueux et acide, tend à s'accumuler sous forme d'agrégats amorphes dans les segments distaux du néphron, en particulier le TCD et les tubes collecteurs. Cette précipitation pigmentaire favorise une obstruction mécanique de la lumière tubulaire, entraînant une augmentation de la pression intraluminaire, une altération du flux urinaire et une hypoxie secondaire. Ces perturbations locales déclenchent une cascade de lésions tubulo-interstitielles, marquées par une nécrose épithéliale, une infiltration inflammatoire et une fibrose progressive. Contrairement à l'hémoglobine, dont la toxicité repose sur des mécanismes intracellulaires centrés sur le tubule proximal, la bilirubine semble exercer ses effets délétères principalement dans les segments distaux par accumulation extracellulaire.

Ce mécanisme de précipitation luminale pourrait ainsi constituer l'un des déterminants majeurs de la néphrotoxicité de la bilirubine, reléguant les mécanismes intracellulaires à un rôle plus secondaire (Ghallab et al., 2024).

Il convient de noter qu'à ce jour, la nature exacte des dépôts pigmentaires observés dans la lumière tubulaire n'a pas été clairement caractérisée. Toutefois, il est probable qu'ils résultent d'un mélange de débris cellulaires, de protéines précipitées et de pigments biliaires, formant des complexes susceptibles d'aggraver l'obstruction et d'amplifier la réponse inflammatoire locale.

2. Mécanismes intracellulaires après internalisation de la bilirubine

a. Transport membranaire et internalisation cellulaire

Les mécanismes d'absorption cellulaire de la bilirubine libre au sein du néphron restent à ce jour mal caractérisés. Aucun transporteur spécifique n'a été formellement identifié dans le rein pour cette molécule. Certains transporteurs de la famille des OAT (« Organic Anion Transporters »), exprimés à la membrane basolatérale des cellules du TCP, sont capables de prendre en charge divers anions organiques, notamment certaines formes conjuguées de bilirubine. Toutefois, leur rôle dans l'absorption de la bilirubine non conjuguée et leur implication dans la toxicité pigmentaire rénale demeurent incertains.

En revanche, des données plus robustes sont disponibles concernant les transporteurs apicaux de type ASBT (Apical Sodium-dependent Bile Acid Transporter). Bien que majoritairement exprimés dans l'intestin grêle, ces transporteurs sont également présents à la membrane apicale des cellules tubulaires proximales. Dans un modèle murin de cholestase obstructive, Ghallab *et al.* ont mis en évidence que l'activité des ASBT rénaux favorise l'absorption des acides biliaires filtrés, entraînant leur accumulation intracellulaire. L'inhibition génétique ou pharmacologique de ces transporteurs se traduisait par une protection significative contre les lésions tubulaires, soulignant leur rôle central dans l'initiation des dommages rénaux dans ce contexte (Ghallab et al., 2024).

Par ailleurs, bien que ce point ne soit pas évoqué par les auteurs, on pourrait envisager que la bilirubine libre, en raison de sa nature lipophile, pourrait également franchir la membrane cellulaire par diffusion passive, en particulier lorsque l'intégrité apicale est altérée, comme cela peut être observé en situation de stress oxydatif.

Enfin, il convient de souligner que, contrairement à ce qui est observé pour l'hémoglobine, les études expérimentales n'ont pas mis en évidence de dépôts intracellulaires marqués de pigment biliaire. Cette différence suggère que la toxicité de la bilirubine repose essentiellement sur un effet de contact direct au niveau apical, plutôt que sur une accumulation intracellulaire prolongée, ce qui pourrait expliquer la distribution histologique et la nature distinctes des lésions observées dans les deux situations.

b. Altération du métabolisme cellulaire

Une fois internalisée, la bilirubine pourrait néanmoins exercer des effets délétères sur le métabolisme cellulaire, bien que les données spécifiques sur ce point soient encore rares. Par analogie avec les mécanismes décrits dans d'autres tissus, on peut supposer que l'accumulation intracellulaire de pigments biliaries puisse interférer avec la fonction mitochondriale des cellules tubulaires. Plusieurs études menées sur des modèles hépatiques (Malik et al., 2010) ou neuronaux (Rodrigues et al., 2000) ont mis en évidence un effondrement du potentiel de membrane mitochondriale, une diminution de la production d'ATP et une augmentation de la perméabilité membranaire en réponse à une charge excessive en bilirubine. Ces perturbations favorisent un basculement vers des voies de mort cellulaire programmée (apoptose) ou non programmée (nécrose), en particulier dans des conditions de stress oxydatif préexistant.

Dans le contexte rénal, de telles altérations pourraient contribuer à l'aggravation des lésions épithéliales observées dans les segments proximaux, en synergie avec le stress oxydatif apical décrit précédemment. Toutefois, aucun modèle expérimental n'a à ce jour exploré l'implication directe de la bilirubine dans la dysfonction mitochondriale des cellules tubulaires rénales. Il s'agit donc d'une hypothèse physiopathologique plausible, mais encore insuffisamment étayée, qui mérite d'être explorée plus en détail dans de futurs travaux expérimentaux.

Les modèles expérimentaux disponibles, bien qu'hétérogènes et parfois éloignés des conditions pathologiques spontanées, permettent de confirmer plusieurs des mécanismes physiopathologiques suspectés à partir des observations cliniques.

Pour l'hémoglobine, la toxicité rénale repose sur une internalisation active par les cellules du TCP via les récepteurs mégaline et cubiline, suivie d'une cascade intracellulaire délétère impliquant stress oxydatif mitochondrial, perturbations du RE, altérations de l'ADN et mort cellulaire programmée. Cette toxicité intracellulaire est exacerbée par la libération de fer libre, favorisant la production de radicaux libres.

À l'inverse, la bilirubine libre, dont la toxicité est encore peu explorée de façon expérimentale, semble principalement délétère par effet de contact direct, à l'origine d'un stress oxydatif localisé au TCP, et par précipitation dans les segments distaux du néphron, entraînant obstruction tubulaire, inflammation interstitielle et fibrose secondaire. Contrairement à l'hémoglobine, la bilirubine ne semble pas faire l'objet d'une internalisation massive, et les données disponibles suggèrent une toxicité principalement extracellulaire.

Ainsi, la distribution anatomique, les mécanismes moléculaires et la dynamique temporelle des lésions diffèrent notablement entre ces deux pigments, ce qui justifie une analyse différenciée des atteintes pigmentaires rénales.

Néanmoins, ces modèles expérimentaux présentent plusieurs limites, notamment l'utilisation de doses supra-physiologiques, l'absence de maladies concomitantes, et une transposabilité parfois limitée aux espèces cibles.

Dans cette perspective, la confrontation des données expérimentales à des observations issues de cas cliniques vétérinaires constitue une étape indispensable pour renforcer la validité des hypothèses avancées.

PARTIE 4 : ETUDE CLINIQUE AU SEIN DU CHUVAC DE VETAGRO SUP ENTRE 2003 ET 2025

I. Objectifs de l'étude

Les parties précédentes de ce travail ont permis d'identifier plusieurs mécanismes susceptibles de démontrer et d'expliquer la néphrotoxicité associée aux pigments hémoglobine et bilirubine. À partir des observations cliniques en médecine humaine, enrichies par les données issues de modèles expérimentaux animaux ou cellulaires, un modèle physiopathologique complexe s'est progressivement dessiné, impliquant des phénomènes de stress oxydatif, d'obstruction tubulaire, de cytotoxicité directe, et d'inflammation interstitielle.

Toutefois, ces données expérimentales reposent sur des situations artificielles ou contrôlées, souvent éloignées de la diversité des tableaux cliniques observés en médecine vétérinaire. Par ailleurs, chez le Chien et le Chat, la physiopathologie, les affections causales et leur durée d'évolution, les états de comorbidité et les délais de prise en charge diffèrent de ce qui est observé chez l'Homme, rendant difficile une transposition directe des observations faites dans ces cas d'affections spontanées mais dans une autre espèce.

Dans cette optique, nous avons souhaité compléter notre approche par une étude clinique portant sur les cas vus au CHUVAC au cours des dernières années. L'objectif était de déterminer si des signes d'atteinte rénale peuvent être identifiés de manière récurrente chez les animaux présentant une hyperbilirubinémie ou une hémolyse.

Cette approche intégrée, combinant observations cliniques, biologie médicale, imagerie, anatomopathologie et réflexion mécanistique vise ainsi à évaluer les hypothèses expérimentales dans la réalité vétérinaire.

II. Soumission du projet au comité d'éthique

Ce projet a été soumis au Comité d'Éthique Jacques Bonnod de VetAgro Sup, qui a donné un avis favorable sous le numéro 18, en date du 28 mars 2024.

III. Partie rétrospective

1. Matériels et méthodes

a. Source de données et sélection des cas

Les données ont été extraites de la base de données médicale du CHUVAC, via la plateforme de gestion Sirius. La recherche a été effectuée dans l'onglet « Fiche de visite », en utilisant la fonction « Recherche avancée ».

Pour chaque espèce (chien puis chat), les mots-clés suivants ont été saisis dans le champ « Fiche de visite – Mot clé » : anémie, anémie hémolytique, ictère, hyperbilirubinémie, hyper-hémoglobulinémie, ainsi que leurs variantes orthographiques, afin de maximiser la détection des cas pertinents.

Les dossiers ainsi identifiés ont été ensuite examinés manuellement afin de confirmer la présence d'un contexte pigmentaire compatible (hémolyse ou hyperbilirubinémie) et d'évaluer les données cliniques et biologiques disponibles.

Étant donné la relative rareté de ces affections pigmentaires et surtout les critères d'inclusion/exclusion exposés ci-après, le nombre anticipé de cas inclus était limité et donc aucune limite temporelle stricte n'a été appliquée. Les cas inclus s'échelonnent ainsi de 2003 à avril 2025.

b. Critères d'inclusion

Ont été inclus dans cette étude rétrospective tous les cas pour lesquels :

- une hémolyse ou une hyperbilirubinémie était clairement documentée dans le dossier médical (par les résultats d'analyses biologiques ou le diagnostic clinique)
- des données fonctionnelles rénales étaient disponibles au moment de l'épisode pigmentaire, incluant au minimum une mesure de l'urée et de la créatinine sériques ou plasmatiques

Le terme hyper-hémoglobinémie, bien qu'utilisé en médecine humaine pour désigner la présence d'hémoglobine libre circulante, n'est que rarement documenté en pratique vétérinaire. En effet, le plasma ou le sérum n'est pas systématiquement observé pour rechercher une coloration rosée ou rougeâtre, et cette information est rarement consignée dans les dossiers médicaux. De plus, l'hémoglobinurie est souvent difficile à distinguer d'une hématurie microscopique iatrogène, fréquente en médecine vétérinaire, en l'absence d'analyse du culot ou de répétition de la bandelette urinaire sur le surnageant. Dans ce travail, les anémies hémolytiques documentées ont donc été retenues comme un indicateur indirect mais pertinent d'exposition pigmentaire à l'hémoglobine libre, en cohérence avec les mécanismes physiopathologiques décrits dans la littérature.

c. Critères d'exclusion

Ont été exclus de l'étude :

- les cas dont le dossier médical ne comportait pas les informations minimales nécessaires à l'analyse, notamment l'absence complète de données rénales fonctionnelles (urée, créatinine) au moment de l'admission
- les cas d'atteinte rénale chronique clairement identifiée et antérieure à l'épisode pigmentaire étudié, rendant difficile l'interprétation des éventuelles anomalies rénales
- les anémies centrales sans argument en faveur d'un processus hémolytique ;
- les situations cliniques comportant des affections concomitantes majeures susceptibles d'interférer avec l'évaluation de la fonction rénale, tels que les états de défaillance multiviscérale avancée
- les cas de leptospirose, dont le tropisme rénal direct et la physiopathologie spécifique rendent difficile toute attribution fiable des lésions rénales à une éventuelle toxicité pigmentaire.

d. Données recueillies

Pour chaque cas inclus, les données suivantes ont été extraites à partir du dossier médical informatisé :

- Espèce (chien ou chat)
- Contexte pigmentaire, à partir du diagnostic clinique établi ou du motif de consultation initial (anémie hémolytique, ictère, suspicion d'hémoglobinurie, etc.)
- Paramètres biologiques rénaux au moment de l'admission : concentration sanguine en urée, créatininémie (à minima) et, lorsque disponibles, résultat de l'analyse d'urine (protéinurie, densité urinaire, sédiment)
- Évolution de la fonction rénale, à partir d'un ou plusieurs bilans de suivi, en précisant le délai entre la mesure initiale et les contrôles ultérieurs
- Éléments d'imagerie (échographie rénale) lorsqu'ils étaient disponibles : anomalies de taille ou d'échogénicité

Les données signalétiques complètes (race, sexe, âge) n'ont pas été systématiquement collectées, de même que le devenir des animaux après leur hospitalisation (sortie, transfert vers le vétérinaire traitant, décès ou euthanasie). Ce choix méthodologique découle de l'objectif principal de cette partie, qui n'était pas de dégager des facteurs de risque épidémiologiques ou pronostiques, mais bien de documenter l'existence potentielle d'une atteinte rénale associée à un contexte pigmentaire. L'analyse s'est donc volontairement concentrée sur les paramètres biologiques, diagnostiques et évolutifs directement en lien avec la problématique physiopathologique explorée dans les parties précédentes.

Afin d'assurer la cohérence des comparaisons, le temps zéro (T0) a été défini comme la première mention documentée d'une anémie par hémolyse, d'une hyperbilirubinémie ou d'un ictère, que cette information soit issue des examens réalisés au CHUVAC ou rapportée par un vétérinaire référent. Cette approche permet de prendre en compte les évolutions cliniques débutées en amont de l'admission au centre hospitalier universitaire, et d'éviter de sous-estimer l'ancienneté ou la gravité des atteintes rénales associées.

2. Résultats

a. Population d'étude

Au total, 194 cas ont été inclus dans cette étude rétrospective après application des critères d'inclusion et d'exclusion.

Parmi eux, 97 cas concernaient des chats et 97 des chiens. La répartition par contexte pigmentaire était la suivante :

- Anémie hémolytique suspectée ou confirmée :
 - o 55 chats
 - o 71 chiens

soit un total de 126 cas d'hémolyse documentée (64,9 % de la population étudiée).

- Hyperbilirubinémie d'origine hépatique, post-hépatique ou mixte :
 - o 42 chats
 - o 26 chiens

soit un total de 68 cas d'ictère ou d'hyperbilirubinémie confirmée (35,1 % de la population étudiée).

b. Analyse des cas félins

(1) Anémies hémolytiques suspectées ou confirmées

(a) Description des cas

Au total, 55 chats ont été inclus dans cette analyse après application des critères d'inclusion et d'exclusion (cf annexe 3). La répartition étiologique de l'anémie hémolytique est la suivante :

- 23 cas (41,8 %) d'origine dysimmunitaire
- 21 cas (38,2 %) d'anémie à composante infectieuse confirmée (mycoplasmoses ou FeLV)
- 9 cas (16,4 %) pour lesquels aucune cause précise n'a pu être déterminée
- 2 cas (3,6 %) pour lesquels l'hémolyse semblait secondaire à un processus tumoral (lymphome ou leucémie).

(b) Données urinaires au moment de l'admission

Parmi les chats inclus dans cette cohorte, 23 présentaient une pigmenturie détectable à l'analyse urinaire, définie comme une bilirubinurie isolée ou associée à une hémoglobinurie. Quatre d'entre eux présentaient également des cylindres de bilirubine au culot urinaire. Ceci confirme une exposition rénale effective aux pigments et suggère une interaction directe avec les structures tubulaires. À l'inverse, 6 chats ne présentaient aucune pigmenturie détectable, ni à la bandelette ni au culot, malgré un contexte d'hémolyse confirmé. Il est probable que dans ces cas, la quantité de pigments excrétés soit restée inférieure au seuil de détection des méthodes utilisées, ou que l'excrétion pigmentaire ait été absente ou transitoire.

Enfin, dans 26 cas, aucune analyse urinaire n'avait été réalisée, que ce soit à l'admission ou au cours de l'hospitalisation ; ainsi l'exposition pigmentaire rénale n'a pas pu être confirmée dans près de la moitié de la population étudiée.

(c) Evaluation de la fonction rénale et suivi biologique

Sur les 55 chats inclus, 52 ne présentaient pas d'azotémie au moment de l'admission, ou bien une hyperurémie isolée imputable à une déshydratation, comme suggéré par la documentation concomitante d'urines nettement hypersténuriques. Parmi ces 52 chats, seuls 12 ont bénéficié d'un suivi biologique de la fonction rénale au-delà de 48 heures. Dans 11 cas, ce suivi a confirmé l'absence d'azotémie. Un seul chat a présenté une azotémie à distance (plus de deux mois après l'épisode initial), mais celle-ci s'accompagnait d'anomalies échographiques évocatrices d'une maladie rénale chronique, rendant l'imputabilité d'un mécanisme pigmentaire hautement incertaine. Les 40 autres chats ne disposaient d'aucun suivi rénal documenté ; ce qui constitue une limite majeure à l'exploration dans cette population d'une néphrotoxicité avec apparition différée d'une insuffisance rénale.

Enfin, concernant le sous-groupe de 23 chats avec pigmenturie objectivée, aucun ne présentait d'azotémie initialement ou d'apparition différée. Ce constat, combiné aux données précédentes, renforce l'hypothèse d'une faible incidence d'atteinte rénale fonctionnelle associée à une exposition pigmentaire dans ce contexte clinique.

(d) Données d'imagerie

Parmi les 55 chats inclus, environ la moitié ont bénéficié d'une échographie abdominale complète. Ces examens ont été réalisés à des moments variables, selon

la disponibilité de l'imagerie et l'évolution clinique. Dans l'ensemble, l'examen d'imagerie a essentiellement permis d'écarter la présence d'images en faveur d'une atteinte rénale chronique préexistante, mais n'a pas contribué à identifier des images échographiques en faveur de lésions aiguës compatibles avec une toxicité pigmentaire.

(2) Hyperbilirubinémie d'origine hépatique ou post-hépatique

(a) Description des cas

Au total, 42 chats ont été inclus dans cette analyse après application des critères d'inclusion et d'exclusion (cf. annexe 4). La répartition étiologique de l'hyperbilirubinémie est la suivante :

- 35 cas (83,3 %) d'origine hépatique, incluant :
 - o 10 cas de stéatose hépatique sévère
 - o 8 cas de cholangiohépatite
 - o 8 cas de cholangite
 - o 5 cas d'hépatite
 - o 2 cas de tumeurs hépatiques
 - o 2 cas de « triade » (cholangite/ pancréatite/ entérite)
- 6 cas (14,3 %) d'origine post-hépatique, incluant :
 - o 5 de cas de cholélithiase obstructive
 - o 1 cas de tumeur intestinale comprimant les voies biliaires
- 1 cas (2,3 %) dont l'origine exacte de l'ictère est restée indéterminée malgré les explorations cliniques.

(b) Données urinaires au moment de l'admission

Sur les 42 chats inclus dans cette cohorte, 28 chats (66,7 %) présentaient une bilirubinurie détectable. Cette observation confirme le passage effectif des pigments dans l'urine primitive et suggère un contact luminal direct avec l'épithélium tubulaire, comme décrit dans plusieurs modèles expérimentaux.

Seulement, 3 chats (7,1%) présentaient une analyse urinaire sans pigmenturie détectable à la bandelette, malgré une hyperbilirubinémie avérée. Il est probable que

dans ces cas, une excrétion biliaire modérée ou un seuil de détection limité de la méthode ait empêché la mise en évidence des pigments.

Enfin, 11 chats (26,2 %) ne disposaient d'aucune analyse urinaire, que ce soit à l'admission ou au cours de l'hospitalisation ; l'absence de ces données constitue une limite importante à l'évaluation du contact effectif entre les pigments circulants et l'épithélium tubulaire.

(c) Evaluation de la fonction rénale et suivi biologique

Sur les 42 chats inclus, l'analyse de la fonction rénale au moment de l'admission (T0) a mis en évidence les éléments suivants :

- 6 chats (14,3 %) présentaient une azotémie initiale :
 - 4 d'entre eux n'ont pas bénéficié de suivi biologique ultérieur, empêchant toute évaluation de l'évolution de leur fonction rénale.
 - 2 chats ont présenté une normalisation des paramètres rénaux dans les 48 heures suivant l'admission.
- Les 36 autres chats (85,7 %) ne présentaient pas d'azotémie initiale ou uniquement une hyperurémie isolée, secondaire à une déshydratation (associée à une densité urinaire augmentée).
 - Parmi eux, 17 ont été recontrôlés biologiquement entre 24 et 92 heures après l'admission, et aucun n'a développé d'azotémie différée.
 - Les 19 autres cas n'ont pas fait l'objet d'un suivi rénal documenté, ce qui constitue une limite à l'exploration dans cette population d'une néphrotoxicité avec apparition différée d'une insuffisance rénale.

En résumé, aucun cas non azotémique à l'admission n'a développé d'azotémie dans les 96 heures qui ont suivi, et les anomalies initiales ont été soit transitoires soit non monitorées.

(d) Données d'imagerie

Une échographie abdominale a été réalisée chez 37 des 42 chats inclus (88%). Ces examens ont été indiqués principalement dans le cadre de l'exploration d'une azotémie présente à l'admission ou d'une suspicion de maladie rénale chronique sous-jacente,

afin de différencier une atteinte rénale aiguë potentiellement liée à une néphropathie pigmentaire d'une affection chronique préexistante.

Ainsi, parmi les 6 chats azotémiques, 5 ont bénéficié d'une échographie rénale :

- 1 présentait des anomalies évocatrices d'une MRC
- 3 présentaient des lésions compatibles avec une néphropathie aiguë
- 1 n'avait aucune anomalie échographique remarquable.

c. Analyse des cas canins

(1) Anémies hémolytiques suspectées ou confirmées

(a) Description des cas

Au total, 71 chiens ont été inclus dans cette analyse après application des critères d'inclusion et d'exclusion (cf annexe 5). La répartition étiologique de l'anémie hémolytique est la suivante :

- 46 cas (64,8 %) à médiation immune, répartis en :
 - o 17 cas d'anémie hémolytique à médiation immune non classifiée
 - o 15 cas d'anémie hémolytique à médiation immune primaire (AHMI), dont 1 syndrome d'Evans (AHMI + thrombopénie à médiation immune)
 - o 14 cas d'anémie hémolytique à médiation immune secondaire, parmi lesquelles :
 - 12 cas consécutifs à une piroplasmose (*Babesia canis*)
 - 2 cas consécutifs à une anaplasmosse.
- 25 cas (35,2 %) une hémolyse d'autre origine, répartis comme suit :
 - o 17 cas d'origine indéterminée
 - o 5 cas de piroplasmose sans AHMI associée
 - o 1 cas de sarcome histiocytaire
 - o 1 cas d'embolies septiques
 - o 1 cas d'hyperhémolyse extravasculaire

(b) Données urinaires au moment de l'admission

Sur les 71 chiens inclus dans cette cohorte, 55 présentaient une pigmenturie détectable à l'analyse urinaire, définie comme une bilirubinurie isolée ou associée à une hémoglobinurie. Parmi ces 55 cas, 6 chiens présentaient des cristaux de bilirubine avérés au culot urinaire tandis que 28 chiens n'avaient pas de cristaux détectables au culot et 21 n'avaient aucune information précise sur le culot urinaire.

Seulement 1 chien présentait une absence avérée de pigmenturie.

Enfin 15 chiens (21,1 %) ne disposaient d'aucune analyse urinaire, ni à l'admission ni au cours de l'hospitalisation, ce qui constitue une limite importante à l'évaluation de l'exposition pigmentaire rénale dans ce sous-groupe.

(c) Evaluation de la fonction rénale et suivi biologique

Sur les 71 chiens inclus dans cette cohorte,

- 68 ne présentaient pas d'azotémie à l'admission (T0) ou uniquement une hyperurémie isolée interprétée comme secondaire à une déshydratation malgré une densité urinaire normale :
 - 28 (41,2%) ont bénéficié d'un suivi biologique rénal au-delà de 24 heures, confirmant l'absence d'azotémie.
 - 42 (61,8 %) n'ont fait l'objet d'aucun suivi rénal documenté, constituant une limite majeure à l'exploration d'une néphrotoxicité avec apparition différée d'une insuffisance rénale.
 - 1 chien a présenté une azotémie différée, apparue dans les 5 jours suivant l'admission. Cette anomalie biologique est demeurée inexplicée, en l'absence d'anomalies échographiques rénales, avec une analyse urinaire montrant une protéinurie modérée (1+) pouvant être liée à la pigmenturie, des urines faiblement hypersténuriques (1,020) et l'absence de glucosurie.
 - 2 chiens ont présenté une hyperurémie isolée mais persistante à distance, sans cause clairement identifiée
- 3 chiens présentaient une azotémie dès l'admission, persistant entre 24 et 120 heures après l'exposition pigmentaire. Tous les trois étaient pigmenturiques,

sans cristaux ni cylindres au culot. Les examens d'imagerie n'ont mis en évidence aucune anomalie rénale spécifique permettant d'expliquer cette atteinte fonctionnelle.

Ces résultats confirment, comme chez le chat, que l'exposition pigmentaire urinaire seule ne s'accompagne que rarement d'une atteinte rénale fonctionnelle objectivable à court terme.

(d) Données d'imagerie

Parmi les 71 chiens inclus dans cette cohorte, 57 ont bénéficié d'une échographie abdominale complète. Ces examens ont été indiqués principalement pour l'exploration de l'anémie mais pouvaient apporter des éléments intéressants dans le cadre de cette étude, lors d'azotémie documentée à l'admission ou persistante lors du suivi, afin de différencier une atteinte rénale aiguë potentiellement liée à une néphropathie pigmentaire d'une affection chronique préexistante.

Ainsi, parmi les 6 chiens présentant une azotémie au contrôle ou une hyperurémie persistante, 5 ont bénéficié d'un examen échographique :

- 3 ne présentaient aucune anomalie échographique notable.
- 2 présentaient des images non spécifiques d'atténuation de la jonction cortico-médullaire ou d'hyperéchogénicité du cortex.

(2) Hyperbilirubinémie d'origine hépatique ou post-hépatique

(a) Description des cas

Au total, 26 chiens ont été inclus dans cette analyse après application des critères d'inclusion et d'exclusion (cf annexe 6). La répartition étiologique de l'hyperbilirubinémie est la suivante :

- 8 cas (30,7 %) d'origine hépatique, incluant :
 - o 3 cas de tumeurs hépatiques
 - o 2 cas d'atteinte hépatique d'origine indéterminée
 - o 1 cas de cholangiohépatite infectieuse
 - o 1 cas d'hépatite chronique
 - o 1 cas d'hépatite médicamenteuse

- 12 cas (46,2 %) d'origine post-hépatique (cholécystite, mucocèle biliaire, obstruction du cholédoque par des cholélithes, compression extraluminale)
- 3 cas (11,5 %) d'origine mixte
- 3 cas (11,5%) d'origine indéterminée

(b) Données urinaires au moment de l'admission

Sur les 26 chiens inclus dans cette cohorte :

- 17 cas (65,4 %) présentaient une bilirubinurie détectée à la bandelette urinaire. Parmi ces 17 chiens :
 - o 3 présentaient des cristaux de bilirubine avérés au culot urinaire
 - o 7 ne présentaient pas de cristaux identifiés
 - o 7 ne disposaient d'aucune évaluation du culot urinaire malgré la présence d'une pigmenturie à la bandelette.
- 1 chien (3,7 %) présentait une absence avérée de pigmenturie, malgré une hyperbilirubinémie documentée.
- 8 cas (29,6 %) ne disposaient d'aucune évaluation d'une pigmenturie, ni par bandelette, ni par culot, ce qui limite l'analyse du contact pigmentaire potentiel avec l'épithélium tubulaire dans près d'un tiers des cas.

(c) Evaluation de la fonction rénale et suivi biologique

Sur les 26 chiens inclus dans cette cohorte, l'analyse des données fonctionnelles rénales met en évidence les éléments suivants :

- 3 cas présentaient à la fois une pigmenturie avec cristaux de bilirubine au culot et une azotémie initiale. Parmi eux, 2 chiens ont conservé une azotémie persistante à 5 jours sans cause évidente mise en évidence à l'imagerie ou à la biologie, suggérant une possible atteinte rénale fonctionnelle persistante. Le troisième cas n'a pas été reconstrôlé, ce qui empêche toute conclusion sur l'évolution de la fonction rénale.
- Les 14 autres cas avec pigmenturie mais sans cristaux détectés ne présentaient aucune azotémie initiale.

Au total, 22 chiens ne présentaient pas d'azotémie initiale :

- 10 d'entre eux ont bénéficié d'un suivi biologique rénal (entre 24 h et plusieurs jours après l'admission), confirmant l'absence d'azotémie
- 12 cas n'ont pas fait l'objet de suivi rénal documenté, soit en raison d'un décès ou d'une euthanasie précoce, soit en l'absence de nouvelle évaluation biologique ; ce qui constitue une limite importante à l'analyse d'une néphrotoxicité avec apparition différée d'une insuffisance rénale dans cette population.

(d) Données d'imagerie

Parmi les 26 chiens inclus pour hyperbilirubinémie, 23 ont bénéficié d'une échographie abdominale, réalisée à des moments variables. Cet examen avait pour objectif principal d'évaluer l'origine de l'ictère (hépatique, post-hépatique ou mixte) et de rechercher des signes compatibles avec une obstruction biliaire ou une atteinte hépatique.

Dans certains cas, il a également été utilisé pour explorer une azotémie persistante, en particulier lorsqu'aucune autre cause n'était clairement identifiée.

Comme pour les anémies hémolytiques, l'échographie n'a pas apporté d'éléments diagnostiques spécifiques, mais a pu contribuer à l'interprétation des rares cas présentant une atteinte fonctionnelle rénale, notamment en écartant une maladie rénale chronique manifeste ou des anomalies obstructives urinaires secondaires.

3. Conclusion de la partie rétrospective

L'analyse rétrospective menée au CHUVAC entre 2003 et 2025 confirme une observation transversale chez le Chien comme chez le Chat : les contextes d'hyperbilirubinémie ou d'hémolyse, bien qu'associés à une pigmenturie fréquente, s'accompagnent rarement d'une altération fonctionnelle rénale objectivable à court terme. La grande majorité des cas recensés ne présentaient pas d'azotémie au moment de l'admission, et parmi ceux ayant bénéficié d'un suivi biologique (38% des cas), l'absence d'azotémie à court terme a été systématiquement confirmée, à l'exception de quelques cas isolés sans cause évidente objectivée.

L'échographie rénale n'a permis de détecter de lésion compatible avec une toxicité pigmentaire aiguë, et les anomalies observées relevaient majoritairement de comorbidité non spécifique.

Ces résultats, en accord avec les observations cliniques rapportées dans la littérature vétérinaire, contrastent avec les modèles expérimentaux où la néphrotoxicité pigmentaire est reproduite dans des conditions intensifiées et artificielles.

Ces données suggèrent que l'expression clinique d'une néphropathie pigmentaire nécessite probablement l'association de facteurs aggravants absents dans la majorité des cas vétérinaires spontanés. Elles renforcent néanmoins l'intérêt d'une surveillance biologique ciblée dans les contextes à risque, tout en incitant à la prudence dans l'extrapolation directe des mécanismes expérimentaux à la pratique clinique.

IV. Partie prospective

Afin de compléter cette approche rétrospective d'analyse des données biologiques et échographiques dans des cas cliniques spontanés, une collecte prospective d'échantillons de reins pour analyse histopathologique a été organisée au sein de la salle d'autopsie de VetAgro Sup.

1. Objectif

L'objectif de cette étude était de rechercher, en histologie, la présence de lésions rénales ou de dépôts pigmentaires rénaux associés à une surcharge sanguine en hémoglobine ou bilirubine, chez le Chien et le Chat, dans un contexte de maladies naturellement acquises.

2. Matériels et méthodes

L'annexe 7 reprend la fiche utilisée en salle d'autopsie pour la sélection des cas et les modalités de prélèvement.

a. Critères d'inclusion et d'exclusion

Étaient inclus tous les chiens et chats pour lesquels l'anamnèse documentait :

- une hyperhémoglobinémie ou une hyperbilirubinémie objectivée par biologie clinique ;
- un diagnostic/ suspicion clinique d'une affection susceptible de provoquer une surcharge pigmentaire (ex. : babésiose, mycoplasmosse hémotrope, anémie

hémolytique à médiation immune, coagulation intravasculaire disséminée, leptospirose, hépatopathies aiguës ou chroniques, cholangites, mucocèle biliaire, obstructions biliaires, etc.).

En outre, les cas présentant un ictère macroscopique ou des signes d'hémolyse intravasculaire découverts au moment de l'autopsie étaient également inclus.

Les cas étaient exclus en l'absence de prélèvements rénaux ou hépatiques exploitables, ou si les lésions post-mortem rendaient l'analyse histologique non interprétable.

b. Collecte, traitements et analyse des prélèvements

Pour chaque animal inclus, des prélèvements systématiques ont été réalisés :

- Reins (droit et gauche) : fragments de 1 à 2 cm traversant toute l'épaisseur du parenchyme cortical et médullaire.
- Foie : deux échantillons de 1 à 2 cm d'épaisseur, prélevés de façon aléatoire dans les lobes hépatiques.
- Vésicule biliaire : prélèvement complet chez le chat ; fragment d'environ 2 × 2 cm chez le chien.

Tous les prélèvements ont été fixés immédiatement dans du formol tamponné à 10 %. En cas de besoin, les prélèvements d'autres organes ont été conservés séparément pour des analyses complémentaires.

Afin de caractériser de manière détaillée les lésions rénales et d'identifier la présence éventuelle de pigments hématiques ou biliaires, plusieurs techniques histologiques spécifiques ont été employées sur les échantillons rénaux collectés.

- La coloration standard à l'hématoxyline-éosine (HE) a permis d'évaluer l'architecture générale du parenchyme rénal, notamment l'intégrité des glomérules et des structures tubulaires, ainsi que la présence de lésions cellulaires telles que la vacuolisation, l'apoptose ou la nécrose.
- La coloration au périodique acid-Schiff (PAS) a été utilisée pour mieux visualiser la membrane basale des glomérules et des tubules, ainsi que pour mettre en évidence la bordure en brosse des cellules du TCP, souvent altérées en cas de lésion tubulaire.

- Le trichrome de Masson a servi à détecter les dépôts de collagène, témoignant d'une éventuelle fibrose interstitielle, glomérulaire ou périvasculaire.
- La coloration de Perls, destinée à mettre en évidence le fer, a permis d'identifier la présence de dépôts hématiques sous forme d'hémosidérine, que ce soit dans les compartiments vasculaires, tubulaires ou interstitiels.
- La coloration de Hall a été utilisée pour rechercher spécifiquement les pigments biliaires, permettant de différencier les dépôts liés à la bilirubine de ceux liés au fer ou à l'hémoglobine.
- Le protocole d'Okajima modifié a permis de détecter l'hémoglobine libre, en différenciant les hématies intactes de l'hémoglobine présente sous forme libre dans les cellules ou dans la lumière des tubules.
- Enfin, la trousse de coloration de Jones, technique argentique, a été appliquée pour affiner l'évaluation des membranes basales glomérulaires et tubulaires, notamment en cas de suspicion de lésions précoces non visibles au PAS.

L'utilisation combinée de ces techniques complémentaires a ainsi permis une lecture sélective et semi-quantitative des lésions observées sur chaque lame, tout en tenant compte des limitations potentielles liées aux phénomènes d'autolyse post-mortem.

L'analyse histologique a été effectuée de manière standardisée à l'aide d'une grille, présentée en annexe 8.

3. Résultats

L'annexe 9 détaille les cas inclus. Finalement, seuls les prélèvements de rein ont été exploités, et non ceux de foie et de vésicule biliaire.

a. Description de la population

Neuf cas ont été inclus dans cette étude prospective, dont six chats et trois chiens. Parmi eux, huit ont fait l'objet de prélèvements *post mortem* en salle d'autopsie tels que prévus. Le dernier cas a été inclus hors cadre initial de l'étude et correspond à un animal pour lequel une biopsie rénale ante-mortem a été effectuée dans le cadre de sa prise en charge au CHUVAC ; les prélèvements obtenus ont toutefois pu faire l'objet de l'ensemble des colorations spécifiques prévues dans l'étude. Ce cas (numéro de dossier L13-11601) qui souffrait d'une anémie hémolytique associée à une IRA a par ailleurs été inclus dans l'étude rétrospective. Les affections sous-jacentes relevaient

de causes variées : deux causes pré-hépatiques (anémie hémolytique à médiation immune associée à une infection rétrovirale [FIV/FeLV] et anémie hémolytique suspectée d'origine toxique), trois causes hépatiques (ictère hépatique, tumeur hépatique, leptospirose) et deux cas présentant une hyperbilirubinémie au moment du décès (lymphome digestif ou entéropathie chronique compliquée d'ulcères gastriques perforants, et IRA anurique).

b. Observations histopathologiques

(1) Atteinte tubulaire : lésions compatibles mais non spécifiques

Dans la majorité des cas, une vacuolisation cytoplasmique modérée à marquée des cellules tubulaires, principalement au niveau des tubules proximaux, a été observée. Ces lésions s'accompagnaient souvent de signes de dégénérescence nucléaire (pycnose, caryolyse), parfois marquée (N23-1640, N25-061, N24-2706). Toutefois, ces altérations sont difficiles à interpréter en raison du contexte post-mortem : la vacuolisation peut en partie refléter des phénomènes d'autolyse ou être physiologique chez le Chat.

(2) Marquage pigmentaire

Les colorations ciblant les pigments ont montré principalement la présence de pigments circulants dans les capillaires ou les lumières tubulaires, sous forme d'hématies ou de dépôts amorphes. Le marquage intracellulaire au Perls, Hall ou Okajima était discret, peu fréquent, et localisé au TCP, sans surcharge massive. Cela suggère un contact limité entre pigments et cellules tubulaires, ou une élimination rapide avant franchissement cellulaire.

Le marquage seulement faible à la coloration de Perls peut également être lié à une dégradation post-mortem des pigments, à une excrétion pré-mortem ou à un défaut de sensibilité de la technique en contexte autopsique.

(3) Fibrose

Les colorations au trichrome ont mis en évidence peu de fibrose interstitielle ou glomérulaire. Dans les rares cas de fibrose modérée (N25-061, N25-561), il s'agissait de lésions anciennes, peu compatibles avec une toxicité pigmentaire aiguë. Cette rareté des signes de remodelage corrobore l'absence de néphropathie chronique installée.

(4) Dépôts amorphes ou douteux

Certains échantillons présentait des dépôts amorphes, colorés au Hall, Perls ou trichrome. Bien que leur nature exacte soit incertaine (lipofuscine, bilirubine, matériel autolytique), leur aspect et leur distribution suggèrent des dépôts secondaires ou artefactuels, accentués par la dégradation post-mortem.

4. Conclusion de la partie rétrospective

Cette étude histologique a permis de documenter, dans un contexte d'exposition pigmentaire, des lésions tubulaires non spécifiques, des dépôts pigmentaires discrets et une faible prévalence de fibrose. Ces observations ne permettent pas de conclure formellement à une néphrotoxicité pigmentaire aiguë, mais suggèrent une exposition pigmentaire rénale dans plusieurs cas.

Elle souligne également les limites méthodologiques liées au contexte autopsique, notamment l'impact de l'autolyse et des délais post-mortem. Malgré ces contraintes, l'étude constitue une première étape vers une exploration histologique plus systématique de la toxicité pigmentaire en pathologie vétérinaire.

V. Discussion et conclusion générales

1. Biais et limites méthodologiques de l'étude

a. Protocole rétrospectif et critères de sélection

Le principal biais de cette étude réside dans son caractère rétrospectif. Les données ont été extraites de dossiers médicaux du CHUVAC, couvrant une période de plus de 20 ans, sans protocole de recueil standardisé. Cela conduit à une hétérogénéité des informations collectées tant sur les examens complémentaires que sur la qualité du recueil d'informations.

Par ailleurs, une grande partie des cas inclus étaient issus de cas référés pour second avis, avec des examens complémentaires réalisés en amont et parfois partiellement

rapportés ou détaillés dans le compte rendu final. Dans un souci de concision, les rédacteurs peuvent également avoir volontairement omis certains éléments cliniques ou paracliniques limitant la compréhension et la collecte des données.

De plus, aucun critère temporel n'a été appliqué afin de maximiser le nombre de cas inclus dans un contexte de faible incidence et d'absence d'étude antérieure structurée. Ce choix a permis d'inclure des cas plus anciens mais s'est accompagné d'une forte hétérogénéité dans la qualité des dossiers, la terminologie utilisée, les méthodes diagnostiques et les habitudes de travail selon les cliniciens et les périodes. Il est probable que cette variabilité ait influencé la disponibilité et la précision des données analysées.

À cela s'ajoute une potentielle perte d'informations liée au mode de sélection des cas, basé sur une recherche par mots-clés. La diversité des formulations utilisées pour décrire les épisodes d'ictère ou d'hémolyse, ainsi que la présence d'erreurs de saisie ou d'abréviations non standardisées, peuvent avoir conduit à un défaut de détection de certains cas pertinents.

Les critères d'exclusion ont également pu introduire des biais significatifs. En effet, l'exclusion systématique des animaux avec une maladie rénale chronique déjà connue au moment de l'admission au CHUVAC repose sur l'incapacité, avec les outils diagnostiques disponibles dans cette étude, de distinguer une azotémie préexistante d'une atteinte pigmentaire aiguë, rendant ces cas ininterprétables sur le plan physiopathologique. Or ces animaux pourraient constituer une population à risque, leur terrain rénal fragilisé étant potentiellement plus sensible à une toxicité pigmentaire.

De même, l'exclusion des cas présentant des affections concomitantes majeures visait à limiter les biais d'interprétation mais a pu conduire à écarter des animaux justement à risque d'exprimer cette néphrotoxicité. Il est donc possible que cette stratégie de sélection ait contribué à sous-estimer la fréquence réelle des néphropathies pigmentaires.

Ces limites renforcent l'idée que les outils classiques (mesure des concentrations sanguine en urée et créatinine, analyse de la bandelette urinaire) sont probablement insuffisamment sensibles pour détecter des atteintes précoces ou subcliniques.

b. Exploration incomplète des potentielles atteintes rénales

Dans de nombreux cas, l'analyse urinaire s'est limitée à la bandelette urinaire et à la mesure de la densité urinaire, parfois complétées par un examen du culot sédimentaire réalisé par un étudiant. En l'absence d'analyse au laboratoire, notamment de lecture spécialisée du culot, la détection et l'interprétation des cristaux pigmentaires restent incertaines, avec un risque important de sous- ou surestimation de ces derniers.

Par ailleurs, la bandelette urinaire est difficilement interprétable en contexte de pigmenturie, en raison de la réactivité non spécifique de certains des paramètres mesurés ce qui réduit encore la fiabilité de certains résultats.

Enfin, plusieurs cas d'hyperbilirubinémie d'origine hépatique ou post-hépatique présentaient également une plage hémoglobine/ hématies positive à la bandelette urinaire. En l'absence d'examen du culot et de répétition de la bandelette sur le surnageant après centrifugation des urines, il n'était pas possible à la lecture des dossiers de conclure définitivement entre une hématurie et une hémoglobinurie pour certains cas ; avec donc potentiellement une pigmenturie mixte. Néanmoins ; les urines sont le plus fréquemment collectées par cystocentèse au CHUVAC, avec une prévalence très élevée d'hématurie microscopique iatrogène. Par ailleurs, aucun argument clinique ne permettait de suspecter une hémolyse concomitante dans ces cas. Une bilirubinurie isolée a donc été considéré comme la plus probable dans la grande majorité des cas, bien qu'il n'ait pas été possible de conclure avec certitude sur la nature des pigments excrétés.

Une autre limite centrale de cette étude réside dans l'absence fréquente de suivi biologique rénal. De nombreux animaux hospitalisés au CHUVAC sont initialement admis au SIAMU, transférés au service de médecine interne, puis réadressés à leur vétérinaire traitant dès stabilisation. Ce circuit engendre une perte fréquente de continuité dans les suivis biologiques, les données de sortie étant souvent limitées et les contrôles effectués hors structure. Ainsi, une évolution vers une insuffisance rénale aiguë ou d'autres complications rénales précoces peuvent avoir échappé à la documentation, réduisant la capacité de cette étude à détecter des atteintes retardées.

Par ailleurs, plusieurs cas inclus sont décédés ou ont été euthanasiés très rapidement après leur admission, empêchant un suivi. Ces cas ont été codés comme « pas de suivi rénal », ce qui accentue artificiellement le nombre de cas sans suivi rénal.

c. Sensibilité des marqueurs utilisés

Les outils diagnostiques utilisés dans cette étude pour évaluer la fonction rénale, en particulier la mesure de la concentration sanguine en urée et créatinine, ou la présence de lésions rénales (analyse d'urine classique, échographie) présentent une sensibilité limitée pour détecter des atteintes rénales précoces ou subcliniques.

Les données d'une étude publiée récemment et détaillée dans le paragraphe V. 2. c. plaident en faveur de l'intégration future de biomarqueurs tubulaires plus spécifiques et surtout plus sensibles et précoces dans l'évaluation des atteintes rénales pigmentaires, afin d'améliorer la détection des formes subcliniques et d'évaluer leur incidence réelle (Lantzaki et al., 2025).

d. Analyse histopathologique

La faible fréquence observée des lésions histologiques rénales ne reflète probablement pas leur absence réelle, mais plutôt l'impossibilité technique ou éthique de les documenter, contribuant ainsi à une potentielle sous-estimation de la toxicité pigmentaire rénale. En effet, l'analyse histopathologique rénale est limitée dans cette étude.

Seul un faible nombre de cas a pu être collecté durant l'étude prospective, avec des prélèvements post-mortem souvent altérés par des phénomènes d'autolyse tissulaire. Ces éléments limitent considérablement la possibilité de confirmer ou d'infirmer la présence de lésions tubulaires histologiques associées à une toxicité pigmentaire.

Par ailleurs, seul un cas inclus dans l'étude rétrospective avait été l'objet de biopsie rénale. Ceci peut toutefois s'expliquer par les contraintes cliniques propres à la médecine vétérinaire et par un rapport bénéfice-risque défavorable. D'une part, le coût, l'invasivité, et le risque hémorragique accru associé à une biopsie rénale dans des contextes à risque comme l'ictère d'origine hépatique (où une coagulopathie peut être associée à l'atteinte hépatique) ou les anémies hémolytiques à médiation immune pouvant s'accompagner de thrombopénie sont des freins à sa réalisation. D'autre part, ses indications étaient probablement limitées dans notre population, en l'absence d'éléments cliniques ou paracliniques francs indiquant une atteinte rénale aigue.

Dans ce travail, l'évaluation de l'atteinte rénale a donc reposé donc principalement sur des critères fonctionnels et d'imagerie, sans preuve histologique directe.

2. Interprétation des résultats

a. Discordance avec les modèles expérimentaux

Les résultats de cette étude contrastent avec les observations issues des modèles expérimentaux animaux ou cellulaires, dans lesquels la toxicité rénale des pigments hémoglobine et bilirubine est systématiquement reproduite dans des conditions contrôlées. Dans ces modèles, les atteintes tubulaires aiguës sont fréquentes et bien caractérisées, impliquant des mécanismes intracellulaires (stress oxydatif, activation apoptotique, génotoxicité) pour l'hémoglobine, et des phénomènes obstructifs tubulaires distaux pour la bilirubine.

L'absence d'atteinte rénale fonctionnelle documentée chez la majorité des chiens et chats inclus, malgré une exposition pigmentaire objectivée dans de nombreux cas, souligne un écart important entre ces résultats expérimentaux et la réalité clinique vétérinaire.

Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette divergence :

- D'une part, les doses administrées dans les modèles expérimentaux sont souvent supraphysiologiques, sans commune mesure avec les concentrations pigmentaires observées dans les maladies spontanées.
- D'autre part les modèles utilisent généralement des animaux jeunes, sains, sans comorbidité, et dans un environnement hautement contrôlé, ce qui diffère des conditions cliniques complexes et variables des animaux vus en pratique.
- De plus, la durée d'exposition est courte mais plus marquée dans les protocoles expérimentaux, alors que l'exposition pigmentaire chez l'animal malade peut être plus progressive, avec des mécanismes de compensation rénaux mobilisés.
- Enfin, la prise en charge clinique rapide, la correction des déshydratations et l'usage précoce de perfusion intraveineuse de solutés peuvent jouer un rôle protecteur majeur, en diluant les pigments circulants et en réduisant leur concentration tubulaire, limitant aussi leur temps de contact avec l'épithélium et le risque de précipitation intraluminaire. Ce dernier point est toutefois à nuancer.

En effet l'étude de Lantzaki *et al.* évoquée précédemment n'a pas mis en évidence de corrélation entre les concentrations urinaires de NGAL, le rapport uNGAL/créatinine et les traitements instaurés (Lantzaki et al., 2025).

Ces différences de contexte, de dose, de temporalité et de modalités de prise en charge limitent donc la transposabilité directe des résultats expérimentaux à la pratique clinique vétérinaire. Elles soulignent la nécessité d'associer systématiquement des données cliniques issues de cas spontanés à toute modélisation expérimentale.

b. Comparaison avec la synthèse bibliographique en médecine humaine

Les résultats de cette étude clinique vétérinaire contrastent également avec les observations rapportées en médecine humaine, où les atteintes rénales associées à une hémolyse ou une hyperbilirubinémie sont décrites de manière plus fréquente et parfois sévère. Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette divergence inter-espèce.

Tout d'abord, les affections causales diffèrent sensiblement entre l'Homme et les carnivores domestiques. En médecine humaine, les contextes d'hyperbilirubinémie marquée et prolongée sont souvent liés à des affections chroniques comme les cirrhoses, les hépatites toxiques ou virales, ou les cancers hépato-biliaires. Ces maladies s'installent sur plusieurs mois ou années, et les moyens médicaux disponibles permettent un maintien des patients dans un état prolongé d'hyperbilirubinémie, à l'origine d'une exposition rénale prolongée aux pigments. À l'inverse, chez le Chien et le Chat, les affections hépatiques sont souvent aiguës ou subaiguës, avec une prise en charge rapide ou un décès précoce, limitant la durée d'exposition pigmentaire. Les formes chroniques sont plus rares et conduisent souvent à l'euthanasie de l'animal dès l'apparition d'une insuffisance hépatique. Les contextes d'ictère sont donc rarement présents sur une durée prolongée.

De même, les anémies hémolytiques en médecine humaine peuvent s'inscrire dans des contextes d'hémoglobinurie chronique (drépanocytose, anémies hémolytiques congénitales, hémoglobinurie paroxystique nocturne), avec des expositions répétées ou prolongées à l'hémoglobine libre, favorisant le développement de lésions rénales pigmentaires. En médecine vétérinaire, la majorité des AHMI sont aiguës et transitoires, et souvent prises en charge rapidement via transfusion et perfusion intraveineuse de solutés, ce qui peut limiter la néphrotoxicité.

Ensuite, les outils diagnostiques diffèrent considérablement entre les deux espèces. En médecine humaine, l'usage de biomarqueurs précoces (NGAL, KIM-1) et de biopsies rénales ciblées permet de détecter des atteintes subcliniques ou débutantes. En médecine vétérinaire, l'évaluation reste centrée sur des marqueurs fonctionnels plus tardifs (urée, créatinine), peu sensibles à une agression tubulaire isolée. L'absence d'exploration histologique dans la majorité des cas vétérinaires limite encore la détection de lésions subcliniques.

Enfin, les différences physiologiques inter-espèces, qu'elles concernent la réponse des cellules tubulaires à la charge pigmentaire ou les mécanismes de réabsorption et de dégradation des pigments, ne peuvent être exclues comme facteurs contributifs. À ce jour, les données comparatives sur la réactivité tubulaire entre espèces sont rares, mais elles pourraient justifier des profils de sensibilité distincts à l'exposition pigmentaire.

Ces éléments suggèrent que la néphrotoxicité pigmentaire chez le Chien et le Chat pourrait être soit d'expression clinique réellement plus rare, soit sous-estimée par manque d'outils diagnostiques adaptés à sa détection.

c. Comparaison avec une étude clinique prospective publiée récemment

Face à l'absence de données robustes établissant un lien entre IRA et AHMI, probablement en raison de la faible sensibilité des biomarqueurs rénaux comme évoqué précédemment, Lantzaki *et al.* ont conduit très récemment une étude prospective visant à rechercher des signes de néphropathie aigue non azotémique dans ce contexte. Pour cela, ils ont comparé un groupe témoin de 14 chiens sains à une cohorte de 22 chiens atteints d'AHMI primaire, et ce en utilisant un biomarqueur urinaire précoce et sensible d'une atteinte tubulaire. Chez ces chiens, un dosage urinaire du NGAL a été effectué à l'admission, parallèlement à une évaluation standard de la fonction rénale (créatininémie, urémie). Les résultats ont mis en évidence une discordance marquée entre les paramètres classiquement dosés et ce marqueur urinaire : seule une élévation modérée de la créatininémie a été détectée chez un chien (4,5 %), alors que 19 des 22 chiens atteints d'AHMI (86 %) présentaient une élévation significative de la concentration urinaire en NGAL par rapport aux valeurs maximales observées chez des chiens sains. De même, le rapport UNCR (rapport uNGAL/ créatinine) était augmenté chez 20 des 22 chiens (91 %) (Lantzaki *et al.*, 2025).

Ces données suggèrent l'existence fréquente de lésions tubulaires subcliniques dans le cadre d'AHMI, potentiellement en lien avec une toxicité pigmentaire due à l'hémoglobine libre, malgré l'absence de perturbation de la créatinine sérique. Elles soulignent ainsi la faible sensibilité des marqueurs conventionnels pour détecter une atteinte tubulaire, et suggèrent que des lésions significatives peuvent exister sans altération des paramètres biologiques usuels.

CONCLUSION

Ce travail a permis d'explorer les connaissances actuelles et les mécanismes potentiels de néphrotoxicité associés à l'hémoglobine libre et à la bilirubine, chez l'Homme, le Chien et le Chat à travers une analyse bibliographique, clinique et histopathologique.

Dans un premier temps, la synthèse des cas cliniques rapportés en médecine humaine, bien que souvent issue de séries restreintes, a permis de dresser un patron lésionnel relativement solide des atteintes rénales observées en contexte de surcharge pigmentaire. Ces observations ont mis en évidence une prédominance des lésions dans les tubules proximaux (perte de la bordure en brosse, vacuolisation, nécrose focale) et la présence fréquente de cylindres pigmentaires dans les segments distaux du néphron, identifiables par des colorations spécifiques. Cette synthèse bibliographique a constitué une base solide pour la formulation d'hypothèses mécanistiques, tout en soulignant la complexité multifactorielle de la toxicité pigmentaire.

Dans un second temps, les modèles expérimentaux animaux et cellulaires ont permis de confirmer et explorer en détail ces hypothèses physiopathologiques en conditions contrôlées. Deux grands schémas en ont émergé ; avec d'une part une toxicité intracellulaire de l'hémoglobine, liée à sa réabsorption dans le tube contourné proximal via les récepteurs mégaline et cubiline, à l'origine d'un stress oxydatif et d'altérations du métabolisme cellulaire, conduisant à une mort précoce des cellules tubulaires ; et d'autre part une toxicité luminale de la bilirubine, fondée essentiellement sur la précipitation pigmentaire dans les segments distaux du néphron, responsable d'une obstruction tubulaire et d'une inflammation interstitielle. Ces mécanismes, bien documentés, reposent toutefois sur des modèles où les conditions expérimentales diffèrent sensiblement des contextes cliniques rencontrés en médecine vétérinaire.

Enfin, l'étude clinique menée au centre hospitalier universitaire vétérinaire de VetAgro Sup a permis de confronter ces hypothèses à des observations lors d'affections spontanées chez le Chien et le Chat. L'étude clinique rétrospective a mis en évidence qu'une pigmenturie était fréquemment documentée dans des cas d'anémies

hémolytiques comme lors d'ictère d'origine hépatique ou post-hépatique, confirmant une exposition rénale aux pigments. Cependant, les atteintes fonctionnelles rénales étaient rares, souvent transitoires, et associées à la présence d'autres facteurs concomitants.

Ces observations suggèrent que la néphrotoxicité pigmentaire est peu fréquente et peu marquée en médecine vétérinaire, en dehors de conditions aggravantes spécifiques. Les limites de l'étude doivent toutefois être soulignées ; notamment l'absence de nombreuses données essentielles à l'analyse (analyse urinaire, suivi biologique limité, absence d'imagerie rénale) et le manque de sensibilité des marqueurs utilisés. Afin de compléter cette étude, une analyse anatomopathologique a été conduite sur des prélèvements rénaux *post mortem* obtenus chez des chiens et chats présentant une surcharge pigmentaire. Les colorations ciblées ont mis en évidence des lésions tubulaires discrètes (vacuolisation, dégénérescence nucléaire) et peu spécifiques, des dépôts pigmentaires modérés, essentiellement extraluminaux ou intravasculaires, une fibrose rénale rare, souvent d'aspect chronique et non compatible avec une toxicité aiguë. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence, en raison des phénomènes d'autolyse, des limites de sensibilité des colorations en contexte post mortem et de la variabilité des lésions selon le délai post-exposition. Néanmoins, cette étude fournit une confirmation histologique indirecte de l'exposition pigmentaire rénale sans démonstration d'une toxicité aiguë bien caractérisée.

Les données issues de ce travail invitent à relativiser l'impact clinique réel de la néphropathie pigmentaire en médecine vétérinaire canine et féline, du moins en l'état actuel des moyens diagnostiques disponibles. Elles ne remettent pas en cause les mécanismes expérimentaux démontrés, mais suggèrent que leur expression clinique nécessite des conditions aggravantes spécifiques, rarement réunies en pratique.

Ces différents constats ouvrent plusieurs pistes de recherche : la mise en place d'une étude prospective standardisée, incluant un suivi biologique systématique, des analyses urinaires répétées et une imagerie rénale ciblée dans les cas d'exposition pigmentaire ; le recours à des biomarqueurs sensibles (NGAL, KIM-1, cystatine C) permettant de détecter des lésions subcliniques précoces, la réalisation de biopsie rénale dans certains cas suspects, associée à des techniques immunohistochimiques ciblant les voies de stress oxydatif, apoptotique ou mitochondrial, et la recherche de

facteurs de risque individuels ou contextuels permettant de mieux cibler les animaux les plus susceptibles de développer une atteinte rénale pigmentaire significative.

Ainsi, ce travail pose les bases d'une approche intégrée et critique de la néphrotoxicité pigmentaire chez le Chien et le Chat, en articulant les connaissances fondamentales, les modèles expérimentaux et la réalité clinique. Il souligne la nécessité de méthodes d'investigation plus fines et systématiques, afin de mieux comprendre les conditions d'expression de cette toxicité et d'en apprécier l'impact réel en pratique vétérinaire.

BIBLIOGRAPHIE

- Alalawi, F., AlNour, H. H., Jansen, M., Al-Hadari, A. K., & Raiey, M. (2015). Bile cast nephropathy secondary to acute transient liver injury and autoimmune haemolytic anaemia: Case presentation and review of literatures. *Journal of Nephrology & Therapeutics*, 5(6), 1–4. <https://doi.org/10.4172/2161-0959.1000206>
- Alkhunaizi, A. M., ElTigani, M. A., Rabah, R. S., & Nasr, S. H. (2016). Acute bile nephropathy secondary to anabolic steroids. *Clinical Nephrology*, 85(2), 121–126. <https://doi.org/10.5414/CN108696>
- Alnasrallah, B., Collins, J. F., & Zwi, L. J. (2016). Bile nephropathy in flucloxacillin-induced cholestatic liver dysfunction. *Case Reports in Nephrology*, 2016, 4162674. <https://doi.org/10.1155/2016/4162674>
- Aniort, J., Poyet, A., Kemeny, J. L., Philipponnet, C., & Heng, A. E. (2017). Bile cast nephropathy caused by obstructive cholestasis. *American Journal of Kidney Diseases*, 69(1), 143–146. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.08.023>
- Arias, I. M., Johnson, L., & Wolfson, S. (1961). Biliary excretion of injected conjugated and unconjugated bilirubin by normal and Gunn rats. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 200(5), 1091–1094. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1961.200.5.1091>
- Asim, M., Iqbal, Z., & Mujeeb, I. B. (2009). Blue kidney in a pale patient—A case for a causal association between renal haemosiderosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and chronic kidney disease. *Clinical Kidney Journal*, 2(5), 365–367. <https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfp057>
- Baek, J. H., Yalamanoglu, A., Brown, R. P., Saylor, D. M., Malinauskas, R. A., & Buehler, P. W. (2018). Renal toxicodynamic effects of extracellular hemoglobin after acute exposure. *Toxicological Sciences*, 166(1), 180–191. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy193>
- Baird, L., & Yamamoto, M. (2020). The molecular mechanisms regulating the KEAP1-NRF2 pathway. *Molecular and Cellular Biology*, 40(13), e00099-20. <https://doi.org/10.1128/MCB.00099-20>
- Betjes, M. G. H., & Bajema, I. (2006). The pathology of jaundice-related renal insufficiency: cholemic nephrosis revisited. *Journal of Nephrology*, 19(2), 229–233.
- Bianco, A., Dvořák, A., Capková, N., Gironde, C., Tiribelli, C., Furger, C., Vitek, L., & Bellarosa, C. (2020). The extent of intracellular accumulation of bilirubin determines its anti- or pro-oxidant effect. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(21), 8101. <https://doi.org/10.3390/ijms21218101>
- Bredewold, O. W., De Fijter, J. W., & Rabelink, T. (2011). A case of mononucleosis infectiosa presenting with cholemic nephrosis. *Clinical Kidney Journal*, 4(3), 170–172. <https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfr038>
- Carrara, C., Abbate, M., Sabadini, E., & Remuzzi, G. (2017). Acute Kidney Injury and Hemolytic Anemia Secondary to *Mycoplasma pneumoniae* Infection. *Nephron*, 137(2), 148-154. <https://doi.org/10.1159/000478991>
- Chan, S., Spraggon, E. S., Francis, L., & Wolley, M. J. (2019). Bile cast nephropathy in a patient with obstructive jaundice. *Kidney International Reports*, 4(3), 338–340. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.09.008>

- Chiabrando, D., Vinchi, F., Fiorito, V., Mercurio, S., & Tolosano, E. (2014). Heme in pathophysiology : A matter of scavenging, metabolism and trafficking across cell membranes. *Frontiers in Pharmacology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00061>
- Clark, D., Butler, S., Braren, V., Hartmann, R., & Jenkins, D. J. (1981). The kidneys in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, 57(1), 83-89. <https://doi.org/10.1182/blood.V57.1.83.83>
- Deuel, J. W., Schaer, C. A., Boretti, F. S., Opitz, L., Garcia-Rubio, I., Baek, J. H., Spahn, D. R., Buehler, P. W., & Schaer, D. J. (2016). Hemoglobinuria-related acute kidney injury is driven by intrarenal oxidative reactions triggering a heme toxicity response. *Cell Death & Disease*, 7(1), e2064-e2064. <https://doi.org/10.1038/cddis.2015.392>
- Dvanajscak, Z., Walker, P. D., Cossey, L. N., Messias, N. C., Boils, C. L., Kuperman, M. B., & Larsen, C. P. (2019). Hemolysis-associated hemoglobin cast nephropathy results from a range of clinicopathologic disorders. *Kidney International*, 96(6), 1400-1407. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.08.026>
- Figueiredo, R. T., Fernandez, P. L., Mourao-Sa, D. S., Porto, B. N., Dutra, F. F., Alves, L. S., Oliveira, M. F., Oliveira, P. L., Graça-Souza, A. V., & Bozza, M. T. (2007). Characterization of Heme as Activator of Toll-like Receptor 4. *Journal of Biological Chemistry*, 282(28), 20221-20229. <https://doi.org/10.1074/jbc.M610737200>
- Flores, A., Nustas, R., Nguyen, H. L., & Rahimi, R. S. (2016). Severe cholestasis and bile acid nephropathy from anabolic steroids successfully treated with plasmapheresis. *ACG Case Reports Journal*, 3(2), 133–135. <https://doi.org/10.14309/crj.2016.24>
- Foshat, M., Ruff, H. M., Fischer, W. G., Beach, R. E., Fowler, M. R., Ju, H., Aronson, J. F., & Afrouzian, M. (2017). Bile Cast Nephropathy in Cirrhotic Patients. *American Journal of Clinical Pathology*, 147(5), 525-535. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqx030>
- García-Caballero, C., Guerrero-Hue, M., Vallejo-Mudarra, M., Palomino Antolin, A., Decouty-Pérez, C., Sánchez-Mendoza, L. M., Villalba, J. M., González-Reyes, J. A., Opazo-Rios, L., Vázquez-Carballo, C., Herencia, C., Leiva-Cepas, F., Cortegano, I., Andrés, B. D., Egido, J., Egea, J., & Moreno, J. A. (2024). Nox4 is involved in acute kidney injury associated to intravascular hemolysis. *Free Radical Biology and Medicine*, 225, 430-444. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2024.10.283>
- Gburek, J., Verroust, P. J., Willnow, T. E., Fyfe, J. C., Nowacki, W., Jacobsen, C., Moestrup, S. K., & Christensen, E. I. (2002). Megalin and Cubilin are Endocytic Receptors Involved in Renal Clearance of Hemoglobin. *Journal of the American Society of Nephrology*, 13(2), 423-430. <https://doi.org/10.1681/ASN.V132423>
- Ghallab, A., González, D., Strängberg, E., Hofmann, U., Myllys, M., Hassan, R., Hobloss, Z., Brackhagen, L., Begher-Tibbe, B., Duda, J. C., Drenda, C., Kappenberg, F., Reinders, J., Friebel, A., Vucur, M., Turajski, M., Seddek, A., Abbas, T., Abdelmageed, N., ... Hengstler, J. G. (2024). Inhibition of the renal apical sodium dependent bile acid transporter prevents cholemic nephropathy in mice with obstructive cholestasis. *Journal of Hepatology*, 80(2), 268-281. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.10.035>
- Giuliani, K. T., Kassianos, A. J., Kildey, K., Rademacher, C., Spanevello, M., & Gregory, A. (2020). Role of inflammation and inflammasome activation in human bile cast nephropathy. *Nephrology*, 25(5), 502–506. <https://doi.org/10.1111/nep.13696>
- Hall, J. E., & Guyton, A. C. (2011). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (12th ed). Saunders/Elsevier.

- Harrison, H. E., Bunting, H., Ordway, N. K., & Albrink, W. S. (1947). THE PATHOGENESIS OF THE RENAL INJURY PRODUCED IN THE DOG BY HEMOGLOBIN OR METHEMOGLOBIN. *Journal of Experimental Medicine*, 86(4), 339-356. <https://doi.org/10.1084/jem.86.4.339>
- Holmes, T. W., Jr. (1953). The histologic lesion of cholemic nephrosis. *Journal of Urology*, 70(5), 677–685. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)67968-0](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)67968-0)
- Imlay, J. A., & Linn, S. (1988). DNA Damage and Oxygen Radical Toxicity. *Science*, 240(4857), 1302-1309. <https://doi.org/10.1126/science.3287616>
- Jain, K., Gupta, A., Singh, H. K., Nিকেleit, V., & Kshirsagar, A. V. (2015). Bile cast nephropathy. *Kidney International*, 87(2), 484. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.233>
- Jung, J. H. (2017). Bile cast nephropathy associated with acute hepatitis A. *Chonnam Medical Journal*, 53(2), 170. <https://doi.org/10.4068/cmj.2017.53.2.170>
- Kehrer, J. P. (2000). The Haber–Weiss reaction and mechanisms of toxicity. *Toxicology*, 149(1), 43-50. [https://doi.org/10.1016/S0300-483X\(00\)00231-6](https://doi.org/10.1016/S0300-483X(00)00231-6)
- Khalighi, M. A., Henriksen, K. J., Chang, A., & Meehan, S. M. (2015). Intratubular Hemoglobin Casts in Hemolysis-Associated Acute Kidney Injury. *American Journal of Kidney Diseases*, 65(2), 337-341. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.08.020>
- Kiewe, P., Korfel, A., Lodenkemper, C., Thiel, E., & Engert, A. (2004). Unusual sites of Hodgkin's lymphoma: Case 3. Cholemic nephrosis in Hodgkin's lymphoma with liver involvement. *Journal of Clinical Oncology*, 22(20), 4230–4231. doi: 10.1200/JCO.2004.03.147
- Kokoris, S. I., Gavriilaki, E., Miari, A., Travlou, A., Kyriakou, E., Anagnostopoulos, A., & Grouzi, E. (2018). Renal involvement in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: An update on clinical features, pathophysiology and treatment. *Hematology*, 23(8), 558-566. <https://doi.org/10.1080/10245332.2018.1444563>
- Lantzaki, V., Fulton, E. A., McLaughlin, M., Bennet, E. D., Conway, E. A., & Ridyard, A. E. (2025). Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in non-associative immune mediated hemolytic anemia: A prospective controlled study in 22 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 39(2), e70002. <https://doi.org/10.1111/jvim.70002>
- Leclerc, M., Lanot, A., Béchade, C., Le Naoures, C., Comoz, F., & Lobbedez, T. (2016). Bile salt nephropathy/cholemic nephrosis [Article in French]. *Néphrologie & Thérapeutique*, 12(6), 460–462. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2016.03.002>
- Leonardi, P., & Ruol, A. (1960). Renal Hemosiderosis in the Hemolytic Anemias : Diagnosis by Means of Needle Biopsy. *Blood*, 16(1), 1029-1038. <https://doi.org/10.1182/blood.V16.1.1029.1029>
- Levy, M., Lester, R., & Levinsky, N. G. (1968). Renal excretion of urobilinogen in the dog. *Journal of Clinical Investigation*, 47(9), 2117-2124. <https://doi.org/10.1172/JCI105897>
- Luciano, R. L., Castano, E., Moeckel, G., & Perazella, M. A. (2014). Bile acid nephropathy in a bodybuilder abusing an anabolic androgenic steroid. *American Journal of Kidney Diseases*, 64(3), 473–476. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.05.010>
- Malik, S. G., Irwanto, K. A., Ostrow, J. D., & Tiribelli, C. (2010). Effect of bilirubin on cytochrome c oxidase activity of mitochondria from mouse brain and liver. *BMC Research Notes*, 3, 162. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-3-162>

- Merle, N. S., Grunenwald, A., Figueres, M.-L., Chauvet, S., Daugan, M., Knockaert, S., Robe-Rybkin, T., Noe, R., May, O., Frimat, M., Brinkman, N., Gentinetta, T., Miescher, S., Houillier, P., Legros, V., Gonnet, F., Blanc-Brude, O. P., Rabant, M., Daniel, R., ... Roumenina, L. T. (2018). Characterization of Renal Injury and Inflammation in an Experimental Model of Intravascular Hemolysis. *Frontiers in Immunology*, *9*, 179. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00179>
- Minnecci, P. C. (2005). Hemolysis-associated endothelial dysfunction mediated by accelerated NO inactivation by decompartmentalized oxyhemoglobin. *Journal of Clinical Investigation*, *115*(12), 3409-3417. <https://doi.org/10.1172/JCI25040>
- Mohapatra, M. K., Behera, A. K., Karua, P. C., Bariha, P. K., Rath, A., Aggrawal, K. C., Nahak, S. R., & Gudaganatti, S. S. (2016). Urinary bile casts in bile cast nephropathy secondary to severe falciparum malaria. *Clinical Kidney Journal*, *9*(4), 644-648. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfw042>
- Nath, K. A., Belcher, J. D., Nath, M. C., Grande, J. P., Croatt, A. J., Ackerman, A. W., Katusic, Z. S., & Vercellotti, G. M. (2018). Role of TLR4 signaling in the nephrotoxicity of heme and heme proteins. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, *314*(5), F906-F914. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00432.2017>
- Nayak, S. L., Kumar, M., Bihari, C., & Rastogi, A. (2017). Bile cast nephropathy in patients with acute kidney injury due to hepatorenal syndrome: A postmortem kidney biopsy study. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, *5*(2), 92-100. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2016.00063>
- Papanikolaou, G., & Pantopoulos, K. (2005). Iron metabolism and toxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, *202*(2), 199-211. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2004.06.021>
- Park, C., Kim, S. M., Kim, D. H., & Lee, E. K. (2018). Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria : Kidney biopsy and magnetic resonance imaging. *Kidney Research and Clinical Practice*, *37*(1), 96-97. <https://doi.org/10.23876/j.krccp.2018.37.1.96>
- Parsonnet, V., Fishler, J. S., & Thalhimer, W. (1950). Experimental Studies on Pathogenesis of Hemoglobinuric Nephrosis. *Experimental Biology and Medicine*, *75*(3), 771-774. <https://doi.org/10.3181/00379727-75-18337>
- Patel, J., Walayat, S., Kalva, N., Palmer-Hill, S., & Dhillon, S. (2016). Bile cast nephropathy : A case report and review of the literature. *World Journal of Gastroenterology*, *22*(27), 6328. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i27.6328>
- Pitlick, M., & Rastogi, P. (2017). All That Glitters Yellow Is Not Gold : Presentation and Pathophysiology of Bile Cast Nephropathy. *International Journal of Surgical Pathology*, *25*(7), 652-658. <https://doi.org/10.1177/1066896917713133>
- Puri, V., Gandhi, A., & Sharma, S. (2017). Renal biopsy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria : An insight into the spectrum of morphologic changes. *Indian Journal of Nephrology*, *27*(4), 284. <https://doi.org/10.4103/0971-4065.202833>
- Rafat, C., Burbach, M., Brochériou, I., Zafrani, L., Callard, P., Rondeau, E., & Hertig, A. (2013). Bilirubin-Associated Acute Tubular Necrosis in a Kidney Transplant Recipient. *American Journal of Kidney Diseases*, *61*(5), 782-785. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.11.046>
- Ravi, R., Suthar, K., Murlidharan, P., Lakshmi, K., Balan, S., & Safeer, M. (2018). Bile cast nephropathy causing acute kidney injury in a patient with nonfulminant acute hepatitis A. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, *29*(6), 1498-1501. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.248305>

- Rodrigues, C. M., Solá, S., Silva, R., & Brites, D. (2000). Bilirubin and amyloid-beta peptide induce cytochrome c release through mitochondrial membrane permeabilization. *Molecular Medicine*, 6(11), 936–946. <https://doi.org/10.1007/BF03401727>
- Rubio-Navarro, A., Vázquez-Carballo, C., Guerrero-Hue, M., García-Caballero, C., Herencia, C., Gutiérrez, E., Yuste, C., Sevillano, Á., Praga, M., Egea, J., Cannata, P., Cortegano, I., De Andrés, B., Gaspar, M. L., Cadenas, S., Michalska, P., León, R., Ortiz, A., Egido, J., & Moreno, J. A. (2019). Nrf2 Plays a Protective Role Against Intravascular Hemolysis-Mediated Acute Kidney Injury. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 740. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00740>
- Sakthirajan, R., Dhanapriya, J., Varghese, A., Saravanakumar, K., Dineshkumar, T., Balasubramaniyan, T., Gopalakrishnan, N., & Abraham Kurien, A. (2018). Clinical profile and outcome of pigment-induced nephropathy. *Clinical Kidney Journal*, 11(3), 348-352. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfx121>
- Sens, F., Bacchetta, J., Rabeyrin, M., & Juillard, L. (2016). Efficacy of extracorporeal albumin dialysis for acute kidney injury due to cholestatic jaundice nephrotoxicity. *BMJ Case Reports*, 2016, bcr2015213257. <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-213257>
- Sequeira, A., & Gu, X. (2015). Bile cast nephropathy: An often forgotten diagnosis. *Hemodialysis International*, 19(1), 132–135. <https://doi.org/10.1111/hdi.12169>
- Sethi, J., Divyaveer, S., Nada, R., & Kohli, H. S. (2020). Haemolytic anaemia and acute kidney injury : Think beyond the obvious. *BMJ Case Reports*, 13(8), e237434. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-237434>
- Shaver, C. M., Paul, M. G., Putz, N. D., Landstreet, S. R., Kuck, J. L., Scarfe, L., Skrypnik, N., Yang, H., Harrison, F. E., De Caestecker, M. P., Bastarache, J. A., & Ware, L. B. (2019). Cell-free hemoglobin augments acute kidney injury during experimental sepsis. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 317(4), F922-F929. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00375.2018>
- Somagutta, M. R., Jain, M. S., Pormento, M. K. L., Pendyala, S. K., Bathula, N. R., Jarapala, N., Mahadevaiah, A., Sasidharan, N., Gad, M. A., Mahmutaj, G., & Hange, N. (2022). Bile Cast Nephropathy : A Comprehensive Review. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.23606>
- Sood, V., Lal, B. B., Lata, S., Rastogi, A., & Alam, S. (2017). Cholemic or bile cast nephropathy in a child with liver failure. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 7(4), 373–375. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2017.05.006>
- Tabatabaee, S. M., Elahi, R., & Savaj, S. (2015). Bile cast nephropathy due to cholestatic jaundice after using stanozolol in 2 amateur bodybuilders. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, 9(4), 331–334. PMID: 26174462
- Tasker, S. (2022). Hemotropic Mycoplasma. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 52(6), 1319-1340. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2022.06.010>
- Torrealba, J., Sweed, N. T., Burguete, D., & Hendricks, A. R. (2018). Bile Cast Nephropathy : A Pathologic Finding with Manifold Causes Displayed in an Adult with Alcoholic Steatohepatitis and in a Child with Wilson’s Disease. *Case Reports in Nephrology and Dialysis*, 8(3), 207-215. <https://doi.org/10.1159/000493231>
- Uslu, A., Taşlı, F. A., Nart, A., Postacı, H., Aykas, A., Bati, H., & Coşkun, Y. (2010). Human kidney histopathology in acute obstructive jaundice : A prospective study. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 1. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32833f71f6>

Van der Wijngaart, H., van Dam, B., van den Berg, J. G., Krul-Poel, Y. H., Klemt-Kropp, M., & Bax, W. A. (2014). A 73-year-old male with jaundice and acute kidney injury: Bile cast nephropathy. *Netherlands Journal of Medicine*, 72(2), 95, 99.

Van Slambrouck, C. M., Salem, F., Meehan, S. M., & Chang, A. (2013). Bile cast nephropathy is a common pathologic finding for kidney injury associated with severe liver dysfunction. *Kidney International*, 84(1), 192-197. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.78>

Vasudev, M., Bresnahan, B. A., Cohen, E. P., Hari, P. N., Hariharan, S., & Vasudev, B. S. (2011). Percussion hemoglobinuria - a novel term for hand trauma-induced mechanical hemolysis : A case report. *Journal of Medical Case Reports*, 5(1), 508. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-5-508>

Werner, C. R., Wagner, V., Sipos, B., & al. (2016). Acute kidney injury in liver failure [Article in German]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 141(20), 1559. <https://doi.org/10.1055/s-0042-108747>

Yuile, C. L., Gold, M. A., Hinds, E. G., & Lough, J. (1945). Hemoglobin precipitation in renal tubules: A study of its causes and effects. *The Journal of Experimental Medicine*, 82(5), 361–376. <https://doi.org/10.1084/jem.82.5.361>

Zager, R. A., & Gamelin, L. M. (1989). Pathogenetic mechanisms in experimental hemoglobinuric acute renal failure. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 256(3), F446-F455. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1989.256.3.F446>

Zetl, J., Mirgaine, P., Aymard, B., Valla, M., Rahmati, M., Tubail, Z., Flechon-Meibody, F., & Savenkoff, B. (2019). Hémosidérose rénale consécutive à une hémolyse mécanique : Un cas original. *Néphrologie & Thérapeutique*, 15(2), 115-119. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2018.11.004>

ANNEXES

Annexe 1 - Synthèse bibliographique des cas d'hyperhémoglobinémie en médecine humaine et atteinte rénale associée

Auteurs	Année de publication	Type d'article	Nombre de cas	Cause de l'hyperhémoglobinémie	Signes biologiques d'atteinte rénale	Mode de prélèvement du rein	Lésions histologiques
Leonardi	1960	CR	8	Hémolyse : -2 cas PNH -1 cas hémoglobinurie paroxystique froide -1 cas thalassémie mineure -1 cas sphérocytose héréditaire -3 cas AHMI	Absence de troubles fonctionnels et d'anomalies urinaires	Biopsie	-TCP : hémosidérose marquée et dépôts dans la lumière tubulaire -Anse de Henlé : hémosidérose discrète à modérée -TCD : absence d'hémosidérose -Glomérules/ interstitium : absence d'anomalies Absence de lésions cellulaires associées à l'hémosidérose, si ce n'est une discrète nécrose des cellules épithéliales tubulaires
Asim <i>et al.</i>	2009	CR	1	PNH sur MRC	Azotémie progressive depuis 6 ans, en aggravation ; protéinurie. Absence d'anomalies urinaires	Biopsie	-TCP : hémosidérose extensive, fibrose interstitielle et atrophie tubulaire -Absence de lésions glomérulaires -Absence de lésions vasculaires

Khallighi et al.	2015	CR	1	Hémolyse suspectée dysimmunitaire	Augmentation marquée de la créatininémie, protéinurie et hématurie	Biopsie	<p>-TCP : nécrose tubulaire aigue (perte des bordures en brosse, desquamation dans la lumière tubulaire, noyau réactif atypique avec figure de mitose), absence d'atrophie tubulaire</p> <p>-TCD : nombreux dépôts dans la lumière</p> <p>-Glomérules/ interstitium : absence d'anomalies</p> <p>-Immunohistochimie sur dépôts tubulaires : négative pour la myoglobine et positive pour l'hémoglobine</p>
Carrara et al.	2017	CR	1	Infection par <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Augmentation modérée à marquée de la créatininémie, protéinurie et hématurie	Biopsie	<p>-TCP : nécrose tubulaire aigue (aplatissement de la muqueuse des cellules épithéliales, perte des bordures en brosse et vacuolisation cytoplasmique, sydérosomes) et hémosidrose marquée</p> <p>-TCD : nombreux dépôts d'hémoglobine dans la lumière</p> <p>-Glomérules : sclérose dans 2 glomérules sur 18</p> <p>-Absence de lésions interstitielles et vasculaires</p>

Puri	2017	CR	3	PNH	Augmentation modérée de la créatininémie, protéinurie discrète à modérée, nombreux cylindres ferreux au culot urinaire	Biopsie	<ul style="list-style-type: none"> • <u>2 cas avec MRC</u> : -TCP : hémossidérose + dépôts pigmentaires intracellulaires + simplification épithéliale et dilatation tubulaire -Fibrose interstitielle modérée ou périglomérulaire et œdème interstitiel -Lésions artériosclérose modérée (1 cas sur deux) -Glomérulosclérose dans 2/8 et 6/17 glomérules <ul style="list-style-type: none"> • <u>1 cas avec IRA</u> : -TCP : lésions tubulaires aiguës (perte de la structure en brosse, simplification épithéliale, atypies nucléaires (augmentation rapport nucléo cytoplasmique et figure de mitose), vacuolisation cytoplasmique), hémossidérose et dépôts pigmentaires intracellulaires -Inflammation et œdème interstitiel -Absence de lésions glomérulaires et vasculaires
Park <i>et al.</i>	2018	CR	1	PNH	Augmentation marquée de la créatininémie, oligurie, protéinurie marquée et hématurie (+ images IRM)	Biopsie	Dépôt d'hémossidérine dans les cellules épithéliales du TCP uniquement

Sakthirajan	2018	R	98	98 cas hémolyse dont 20 avec dépôts de pigments : - 7 cas d'IRA secondaire à la rifampicine - 5 cas de sepsis - 3 cas de malaria - 3 erreurs de transfusion - 2 cas PNH	Augmentation modérée à marquée de la créatininémie	Biopsie	-Hémosidérose -Dilatation tubulaire, œdème et vacuolisation des cellules épithéliales tubulaires, dépôts de débris cellulaires et moulages pigmentaires dans la lumière des tubules -Absence de signes de glomérulosclérose, de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire
Dvanajscak	2019	CR	27	-8 cas AHMI -7 cas hémolyse médicamenteuse -2 PNH -10 cas de complications suite à une intervention	Augmentation modérée de la créatininémie et hémoglobinurie dans 2/3 des cas, protéinurie dans 1/2 des cas et hématurie dans 1/3 des cas	Biopsie	-Lésions tubulaires aiguës (simplification épithéliale, perte de la bordure en brosse, vacuolisation épithéliale, noyau réactionnel avec nucléoles) Dans les cas les plus avancés, simplification épithéliale complète avec parfois dénudation épithéliale complète. -Dépôts de moulages d'hémoglobine essentiellement dans la lumière du TCP et peu dans le TCD (aspect/couleur et texture des moulages variables d'une biopsie à l'autre) -Dépôt d'hémoglobine dans le cytoplasme des cellule épithéliales dans 4 cas sur 5 -Peu de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire -Peu de glomérulosclérose

Zetti	2019	CR							-Absence de dépôt de complexes immuns -Absence de lésion endothéliale vasculaire
			1		-Hémolyse mécanique (défaut sur une prothèse aortique)	Insuffisance rénale chronique, hématurie/hémoglobulinurie	Biopsie		-TCP : hémosidérose marquée, cylindres hématiques intraluminaux, absence de dilatation tubulaire -Absence de lésions glomérulaires -Artériosclérose modérée
Sethi	2020	CR	1		PNH	Discrète augmentation de la créatininémie, diminution de l'émission d'urine, protéinurie et hématurie discrètes, culot sans anomalies	Biopsie		TCP : hémosidérose, dilatation tubulaire et simplification épithéliale
Patel <i>et al.</i>	2024	CR	2		-1 cas PNH -1 cas d'hémolyse sur traitement anti-tuberculeux	Azotémie modérée, hématurie intermittente	Biopsie		TCP : hémosidérose marquée, simplification épithéliale et perte de la structure en brosse

AHMI : Anémie Hémolytique à Médiation Immune ; CR : « Case Report » ; IRA : Insuffisance Rénale Aigue ; MRC : Maladie Rénale Chronique ; PNH : « Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria » ; R : étude Rétrospective ; TCP : Tube Contourné Proximal ; TCD : Tube Contourné Distal

Annexe 2 - Synthèse bibliographique des cas d'hyperbilirubinémie en médecine humaine et atteinte rénale associée

Auteurs	Année de publication	Type d'article	Nombre de cas	Cause de l'hyperbilirubinémie	Anomalies à l'analyse d'urine*	Mode de prélèvement du rein	Lésions histologiques
Quincke	1899						-Bilirubine dans les cellules épithéliales de l'anse de Henlé et des tubes contournés -Dépôts dans la lumière des tubules -Nécrose des cellules tubulaires
Holmes	1953	R + P	68	Ictère post-hépatique (obstruction)		Autopsie	-Élargissement des noyaux en position centrale et non basale dans les cellules épithéliales -Dépôts biliaires et cylindres hyalins -Absence de lésions notables de la capsule de Bowman
Bal <i>et al.</i>	2000	CR	3	Insuffisance hépatique subaigue		Biopsie (post mortem)	-Prolifération et épaississement mésangiaux, épaississement de la membrane basale -Présence de cylindres hyalins, granuleux et biliaires
Kiewe <i>et al.</i>	2004	CR	1	Lymphome de Hodgkins avec infiltration hépatique		Biopsie	-Hypertrophie de l'épithélium tubulaire -Dépôt de bile dans le TCD et TC
Betjes et Bajema	2006	CR	2	Ictère post-hépatique et hépatite dysimmunitaire		Biopsie	-Bilirubine dans les tubules -Nécrose des cellules épithéliales
Uslu <i>et al.</i>	2010	P	20	Ictère post-hépatique (obstruction)		Biopsie	-Nécrose tubulaire aigue -Dilatation des veines pérítubulaires
Bredewold <i>et al.</i>	2011	CR	1	Infection par le virus Esptein Barr		Biopsie	-Nécrose tubulaire aigue -Dépôts biliaires importants dans la lumière des tubules -Absence de lésions glomérulaires

Rafat <i>et al.</i>	2013	CR	1	Cholangio- carcinome		Biopsie	-Lésions tubulaires : perte de la bordure en brosse, complexes biliaires dans le cytoplasme et thrombi dans la lumière du TCP et TCD. Nécrose tubulaire aiguë diffuse avec dilatation de la lumière tubulaire, vacuolisation des cellules épithéliales -Absence de lésions glomérulaires ou interstitielles
Van Slambrouck <i>et al.</i>	2013	R	24	Cholélithiase obstructive		Biopsie	-Perte de la bordure en brosse du TCP ou signes de remaniements de l'épithélium -Présence de complexes biliaires dans le TCD et plus rarement dans le TCP -Infiltration de la vasa recta par des cellules inflammatoires mononucléées et inflammation interstitielle -Absence de fibrose interstitielle ou de d'atrophie tubulaire
Luciano <i>et al.</i>	2014	CR	1	Cholestase secondaire à la prise de stéroïdes anabolisants	Dépôts pigments granulaires et cylindres de cellules épithéliales tubulaires	Biopsie	Tubules dilatés par des dépôts pigmentaires
Van der Wijngaart <i>et al.</i>	2014	CR	1	Cholélithiase obstructive		Biopsie	-Dépôts biliaires intratubulaires -Dégénérescence des cellules épithéliales tubulaires
Tabatabaee	2015	CR	2	Hépatite médicamenteuse (stéroïde anabolisant)		Biopsie	-Nécrose tubulaire aiguë -Cylindres biliaires dans la lumière de certains tubules -Absence de lésions glomérulaires

Jain <i>et al.</i>	2015		CR	1	Tumeur colorectale avec résection hépatique	Cylindres biliaires et cristaux de leucine	Biopsie	Dépôts biliaires intratubulaires
Alawi <i>et al.</i>	2015		CR	1	Lésions hépatiques aiguës		Biopsie	Dépôts de bilirubine intratubulaires
Sequeira et Gu	2015		CR	1	Hépatite aigue alcoolique		Biopsie	-Dépôts biliaires intratubulaires -Absence de lésions glomérulaires
Flores <i>et al.</i>	2016		CR	1	Cholestase secondaire à la prise d'anti-inflammatoire stéroïdien		Biopsie	-Dépôts biliaires intratubulaires -Aplatissement et simplification de la muqueuse épithéliale
Alnasrallah et al.	2015		CR	1	Hépatite médicamenteuse (flucloxacilline)		Biopsie	-Cylindres biliaires dans les tubules -Absence de lésions glomérulaires
Sens <i>et al.</i>	2016		CR	1	Dystrophie des canaux biliaires secondaire à une mutation du TCF2		Biopsie	-Nécrose tubulaire aigue -Dilatation tubulaire par des dépôts biliaires intratubulaires -Aplatissement de l'épithélium tubulaire
Alkhunaizi <i>et al.</i>	2016		CR	1	Hépatite médicamenteuse (anti-inflammatoire stéroïdien)		Biopsie	-Nécrose tubulaire aigue avec ectasie luminale -Dépôts dans la lumière du TCD et inclusions filamenteuses de bile dans les cellules tubulaires -Absence de lésions glomérulaires
Patel <i>et al.</i>	2016		CR	1	Hépatite médicamenteuse		Biopsie	-Dépôts de bilirubines dans le TCP et le TCD -Atrophie tubulaire -Fibrose interstitielle -Épaississement de la membrane basale glomérulaire, sclérose de la capsule de Bowman
Mohapatra <i>et al.</i>	2016		R	20	Malaria compliquée d'un ictère	Cylindres biliaires	Biopsie	-Dépôts biliaires -Nécrose tubulaire aigue -Absence de lésions glomérulaires

Werner <i>et al.</i>	2016	R	1	Carcinome cholangio-cellulaire		Biopsie	-Dilatation tubulaire -Dépôts biliaires intraluminaux
Leclerc <i>et al.</i>	2016	CR	1	Hépatite médicamenteuse		Biopsie	Dépôts biliaires obstruant la lumière tubulaire, dépôts intracytopasmiques dans les cellules épithéliales tubulaires
Aniort <i>et al.</i>	2017	CR	1	Cholé lithiase obstructive		Biopsie	Dépôts biliaires intraluminaux essentiellement dans le TCD Nécrose tubulaire aigue
Jung	2017	CR	1	Hépatite A aigue		Biopsie	-Dépôts intraluminaux avec réaction à corps étrangers et calcifications -Infiltration de cellules mononucléaires dans l'interstitium tubulaire focalement -Fibrose interstitielle
Sood <i>et al.</i>	2017	CR	1	Insuffisance hépatique aigue		Biopsie	-Dépôts biliaires et débris cellulaires dans la lumière des tubes -Lésions de l'épithélium tubulaire (amincissement de l'épithélium, vacuolisation des cellules épithéliales tubulaires)
Foshat <i>et al.</i>	2017	R	52 (52 cas avérés de BCN sur 94 cas de patients avec cirrhose)	Infection par le virus de l'hépatite C, cirrhose alcoolique ou combinaison des deux		Autopsie	Lésions directement imputées à la présence de complexes biliaires : -Nécrose tubulaire aigue -Fibrose et inflammation interstitielles Autres lésions: - Plissements de la membrane basale glomérulaire -Vacuolisation et atrophie tubulaires -Inflammation et œdème interstitiels
Nayak <i>et al.</i>	2017	R	57 sur 127	Insuffisance hépatique aigue sur fond d'insuffisance		Biopsie (post mortem)	Dépôts dans la lumière des tubules

Pitlick et Rastogi	2017		CR	2		hépatique chronique et cirrhose décompensée			Biopsie	Dépôts dans la lumière des tubules
Torrealba et al.	2018		CR	2		Cirrhose alcoolique/hépatite médicamenteuse			Biopsie	-Dépôt de pigments dans la lumière des tubules et dans les cellules épithéliales tubulaires -Nécrose tubulaire sévère
Ravi et al.	2018		CR	1		Hépatite A aigue			Biopsie	-Dépôts de pigments dans les tubules -Œdème interstitiel -Absence de lésions glomérulaires
Chan et al.	2019		R	1		Cholélithiase obstructive			Biopsie	Nombreux dépôts dans les tubules
Giuliani et al.	2020		CR	1		Cholélithiase obstructive			Biopsie	Dépôt de pigments dans les tubules

CR : « case report » ; P : étude prospective, R = étude Rétrospective, TC = Tube Collecteur, TCD = Tube Contourné Distal, TCP = Tube Contourné Proximal

A la différence des cas d'hémolyse, les données concernant les signes biologiques d'atteinte rénale étaient incomplètes et peu informatives ; seuls les résultats de l'analyse d'urine ont donc été reportés ici, lorsque disponibles.

Annexe 3 - Données rétrospectives : cas félines d'anémie hémolytique suspectée ou confirmée (2003–2025)

N° dossier	Diagnostic	Hyper-bilirubinémie à admission	Azotémie initiale	Azotémie au contrôle rénal	Contrôle azotémie à t+	Pigmenturie	Protéinurie	DU	Cylindres au culot	EUG
L22-8378	Lymphome splénique et érythro-phagocytose	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	NR	1+	1,052	Absent	RAS
L24-07665	Mycoplasmosse	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	NR	NR	NR	NR	NR
L24-07587	AHMI	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	NR	NR	NR	NR	NR
L24-06096	Centrale avec composante hémolytique intravasculaire	Non	Non	Pas de suivi rénal	NR	Hématurie	1+	1,035	Absent	RAS
L24-04896	Indéterminé	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	NR	NR	NR	NR	NR
L24-04405	AHMI	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	Non	3+	1,042	Absent	NR
L24-01097	AHMI	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	Hématurie	1+	1,021	Absent	RAS
L21-367	Mycoplasmosse	Oui	Non	Non	1 jour	Bilirubinurie	2+	1,08	Absent	NR
L23-3025	Probable AHMI et lymphome digestif	Oui	Non	Non	8 jours	Hémo-globinurie	2+	1,032	Absent	Lymphome rénal ou PIF
L23-3634	Leucémie ou lymphome	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	NR	NR	NR	NR	NR
L23-05698	AHMI	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	NR	NR	NR	NR	NR

L22-8942	Indéterminé	Non	Non	Pas de suivi rénal	NR	Hémo-globinurie	1+	1,023	Absent	NR
L22-8009	Mycoplasmosse + AHMI	Oui	Non	Non	60 jours	Mixte	2+	1,074	Absent	Images compatibles avec une MRC
L22-944	AHMI	Oui	Hyper-urémie isolée	Pas de suivi rénal	NR	Mixte	NR	1,068	Absent	Images compatibles avec une MRC
L22-4429	indéterminé	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	NR	NR	NR	NR	NR
L21-3857	Mycoplasmosse	Non	Non	Pas de suivi rénal	NR	Non	1+	1,049	Absent	RAS
L21-3232	Mycoplasmosse	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	NR	NR	NR	NR	RAS
L21-3416	AHMI	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	NR	NR	NR	NR	NR
L21-1009	Mycoplasmosse	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	Non	1+	1,038	Absent	NR
L20-3456	AHMI	Non	Non	Non	2 jours	Mixte	3+	1,022	Hématurie	RAS
L19-2450	AHMI	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	NR	1+	1,05	NR	RAS
L19-9031	AHMI	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	NR	NR	NR	NR	RAS
L22-7221	AHMI	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	NR	NR	NR	NR	NR
L24-05705	AHMI	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	Bilirubinurie	Absent	1,038	Cristaux de bilirubine	RAS
L21-367	Mycoplasmosse	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	Mixte	2+	1,08	Absent	NR
L23-2561	Mycoplasmosse + glomérulo-néphrite	Oui	Non	Oui	2 et 4 mois	Hémo-globinurie	3+	1,025	Absent	NR

L21-438	AHMI	Oui	Non	Non	Non	Plusieurs contrôles sur 6 mois	Non	Absent	1,012	Absent	RAS
L22-194	AHMI	Oui	Non	Non	Pas de suivi rénal	NR	Mixte	NR	1,016	Absent	NR
L22-6875	Mycoplasmosse	Oui	Non	Non	Pas de suivi rénal	NR	Hématurie	1+	1,06	Absent	RAS
L22-5077	Mycoplasmosse	Oui	Non	Non	Pas de suivi rénal	NR	Hémo-globinurie	3+	1,075	Absent	RAS
L22-4862	Mycoplasmosse	Oui	Non	Non	Pas de suivi rénal	NR	NR	NR	NR	NR	NR
L16-2933	Syndrome myélo-dysplasique avec hémolyse intermittente	Oui	Non	Non	Non	9 mois	NR	NR	NR	NR	RAS
L17-4453	Indéterminée	Oui	Non	Non	Pas de suivi rénal	NR	NR	NR	NR	NR	Lymphome rénal ou PIF
L16-275	Mycoplasmosse	Oui	Non	Non	Non	4 jours	Bilirubinurie 3+	2+	1,025	Absent	RAS
L16-4381	Indéterminé	Oui	Non	Non	Pas de suivi rénal	NR	NR	NR	NR	NR	Néphropathie bilatérale
L12-6785	Leucose et hémolyse	Oui	Non	Non	Pas de suivi rénal	NR	NR	NR	NR	NR	NR
L15-48	AHMI et Mycoplasmosse	Oui	Non	Non	Pas de suivi rénal	NR	NR	NR	NR	NR	Néphropathie aigue
L15-5045	AHMI	Oui	Non	Non	Pas de suivi rénal	NR	NR	NR	NR	NR	RAS
L13-11601	Indéterminé	Non	Oui	Oui	Oui	2, 3, 5 jours	Non	Absent	1,01	Absent	Taille augmentée, cortex et médulla hyperéchogènes

L12-232	Mycoplasmosse	Oui	Non	Non	3 mois	Mixte	1+	1,5	NR	RAS
L10-4326	Mycoplasmosse	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	Mixte	1+	1,064	Absent	RAS
L09-6059	Mycoplasmosse	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	Non	1+	1,02	Absent	NR
L07-2441	AHMI	Oui	Non	Non	3 jours et 6 mois	NR	NR	NR	NR	RAS
L07-4058	AHMI et mycoplasmosse	Oui	Oui	Pas de suivi rénal	NR	NR	NR	NR	NR	NR
L05-1363	Indéterminé	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	Mixte	NR	1,05	Absent	NR
L21-8764	Indéterminé	Oui	Non	Non	3 jours	NR	NR	NR	NR	Images compatibles avec une MRC
L21-8971	Mycoplasmosse	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	Mixte	1+	1,064	Cristaux de bilirubine et hémoglobine	NR
L06-6347	AHMI	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	NR	NR	NR	NR	NR
L25-01789	AHMI	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	NR	NR	NR	NR	NR
L09-2494	Indéterminé	Oui	Hyper-urémie isolée	Pas de suivi rénal	NR	Bilirubinurie	1+	1,05	Absent	NR
L12-3990	AHMI	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	Mixte	1+	1,05	Cristaux de bilirubine	RAS
L03-3184	Mycoplasmosse	Oui	Oui	Pas de suivi rénal	NR	NR	NR	NR	NR	NR
L01-1025	AHMI	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	NR	NR	NR	NR	NR
L24-03275	AHMI sur mycoplasmosse et thrombopénie	Oui	Non	Non	4 jours	Hémo-globinurie	2+	1,052	Absent	Images compatibles avec une MRC

L24-02071	AHMI ou infectieuse	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	Bilirubinurie 3+	1+	1,057	Cristaux de bilirubine	NR
-----------	---------------------	-----	-----	--------------------	----	------------------	----	-------	------------------------	----

AHMI : Anémie Hémolytique à Médiation Immune ; DU : Densité Urinaire ; EUG : Echographie Uro-Génitale ; MRC : Maladie Rénale Chronique ; NR : Non Réalisé ; PIF : Péritonite Infectieuse Féline ; RAS : absence d'anomalies significatives (« Rien A Signaler »)

Annexe 4 - Données rétrospectives : cas félins d'hyperbilirubinémie d'origine hépatique ou post-hépatique (2003–2025)

N° dossier	Diagnostic	Azotémie initiale	Azotémie au contrôle	Contrôle azotémie à t+	Pigmenturie	Protéinurie	DU	Cylindres au culot	EUG
L19-4983	Cholangiohépatite mixte	Non	Non	2 jours	Bilirubinurie 2+	1+	1,016	Absent	Discrète atténuation CM
L23-3653	Stéatose hépatique	Non	Non	4 jours	NR	NR	NR	NR	Discrète atténuation CM
L22-2497	Stéatose hépatique	Non	Non	2 jours	NR	NR	NR	NR	Images compatibles avec une MRC
L20-466	Triade	Non	Non	5 jours	Bilirubinurie	RPCU 0,5	1,034	Cristaux de bilirubine	Discrète atténuation CM
L19-307	Cholangiohépatite	Non	Pas de suivi rénal	NR	Hématurie	2+	1,046	Absent	RAS
L19-767	Cholangite avec stéatose hépatique secondaire	Hyperurémie isolée	Non	2 mois	Bilirubinurie 3+	1+	1,042	Absent	Discrète atténuation CM
L18-1925	PIF ou infection bactérienne	Oui	Pas de suivi rénal	NR	Bilirubinurie 3+	1+	1,028	Absent	Néphropathie bilatérale infectieuse ou tumorale
L18-2254	Cholangite neutrophilique	Non	Non	7 jours	NR	NR	NR	NR	RAS
L17-10250	Obstruction de la papille duodénale et dilatation du cholédoque	Oui	Pas de suivi rénal	NR	Non	1+	1,058	Absent	Images compatibles avec une MRC à gauche
L18-8836	Stéatose hépatique	Oui	Pas de suivi rénal	NR	NR	NR	NR	NR	RAS
L17-5012	Cholélithiase obstructive	Oui	Non	2 jours	Mixte	Absent	1,022	Cristaux de bilirubine	Néphropathie bilatérale sévère

L17-2186	Cholestase sur nodule cholédoque	Non	Non	2 jours	Bilirubinurie 3+	1+	1,02	Absent	Images compatibles avec des infarcti rénaux
L17-8019	Stéatose hépatique	Non	Pas de suivi rénal	NR	NR	NR	NR	NR	NR
L17-7538	Indéterminé	Oui	Pas de suivi rénal	NR	NR	NR	NR	NR	Néphropathie droite
L16-1266	Cholangite et mycoplasmosse	Non	Pas de suivi rénal	NR	Bilirubinurie 3+	1+	1,039	Absent	RAS
L16-2435	Hépatopathie de surcharge	Hyperurémie isolée	Hype-urémie persistante	Plusieurs fois	Bilirubinurie 1+	1+	1,05	Absent	Discrète atténuation CM
L15-10630	Cholangiohépatite	Non	Pas de suivi rénal	NR	Bilirubinurie 3+	1+	1,024	Cristaux de bilirubine 3+	Taille augmentée et liseré hypoéchogène
L08-1761	Stéatose hépatique	Non	Pas de suivi rénal	NR	NR	NR	NR	NR	Images compatibles avec une MRC
L15-5321	Cholangite neutrophilique	Non	Pas de suivi rénal	NR	Mixte	NR	1,072	NR	NR
L06-5084	Carcinome hépatique	Non	Pas de suivi rénal	NR	NR	NR	NR	NR	RAS
L14-2465	Stéatose hépatique	Non	Pas de suivi rénal	NR	Bilirubinurie 3+	2+	1,064	NR	NR
L14-9088	Tumeur intestinale	Non	Pas de suivi rénal	NR	Bilirubinurie 3+	NR	1,05	NR	RAS
L10-11287	Stéatose hépatique	Non	Non	1 jour	NR	NR	NR	NR	RAS
L13-10891	Cholangite avec stéatose hépatique secondaire	Non	Pas de suivi rénal	NR	Bilirubinurie 3+	1+	1,05	Cristaux de bilirubine, acide urique et	RAS

L13-9224	Stéatose hépatique	Non		Pas de suivi rénal		NR	Bilirubinurie 3+	1+	1,03	cristaux amorphes Absent	MRC
L13-682	Cholangite avec stéatose hépatique secondaire	Non		Non		Plusieurs mois	Mixte (bilirubine 3+ et sang/hémoglobine 2+)	1+	1,06	NR	RAS
L11-13050	Cholangite avec stéatose hépatique secondaire	Non		Pas de suivi rénal		NR	Bilirubinurie 1+	NR	1,018	NR	RAS
L11-6197	Cholélithiase obstructive	Non		Non		2 jours	Mixte (bilirubine 3+ et sang/hémoglobine 3+)	1+	1,049	NR	RAS
L10-10233	Cholangite neutrophilique	Non		Pas de suivi rénal		NR	Bilirubinurie 3+	1+	1,01	NR	RAS
L08-3915	Cholangiohépatite	Non		Non		1 jour	Bilirubinurie	Absent	1,013	Absent	RAS
L08-1018	Hépatite	Non		Non		2 jours	Mixte	2+	1,055	Absent	RAS
L08-1963	Cholangiohépatite	Non		Pas de suivi rénal		NR	Bilirubinurie 3+	2+	1,029	Absent	RAS
L03-5279	Cholangiohépatite et mycoplasmosse	Oui		Non		2 jours puis plusieurs fois	Bilirubinurie 3+	Absent	1,025	Absent	NR
L02-562	Hépatite et pancréatite	Non		Pas de suivi rénal		NR	Bilirubinurie 1+	1+	1,024	Absent	Cortex hyperéchogène
L08-7534	Cholangiohépatite et pancréatite	Non		Non		1 jour	Bilirubinurie 3+	1+	1,05	Absent	RAS

L08-6378	Hépatite	Non	Pas de suivi rénal	NR	Bilirubinurie 3+	1+	1,024	Absent	NR
L07-4825	Ictère hépatique	Non	Non	1 jour et 1 mois	Bilirubinurie 3+	Absent	1,05	Cristaux de nature indéterminée	RAS
L24-03657	Adénocarcinome ou carcinomateuse	Non	Non	2 jours	Bilirubinurie 2+	Absent	1,056	Absent	RAS
L24-03307	Cholangiohépatite lympho-plasmocytaire et neutrophilique	Non	Pas de suivi rénal	NR	NR	NR	NR	NR	Anneau hyperéchogène dans la médulla des deux reins
L22-875	Stéatose hépatique	Non	Pas de suivi rénal	NR	NR	NR	NR	NR	RAS
L19-9887	Triade	Non	Non	3 jours	Non	1+	1,013	Absent	RAS
L08-6295	Stéatose hépatique	Non	Pas de suivi rénal	NR	Mixte	Absent	1,015	Absent	RAS

CM : Cortico-Médullaire ; DU : Densité Urinaire ; EUG : Echographie Uro-Génitale ; MRC : Maladie Rénale Chronique ; NR : Non Réalisé ; PIF : Péritonite Infectieuse Féline ; RAS : absence d'anomalies significatives (« Rien A Signaler ») ; RPCU : Rapport Protéines sur Créatinine Urinaire

Annexe 5 - Données rétrospectives : cas canins d'anémie hémolytique suspectée ou confirmée (2003–2025)

N° dossier	Diagnostic	Hyper-bilirubinémie à admission	Azotémie initiale	Azotémie au contrôle	Contrôle azotémie à t+	Pigmenturie	Protéinurie	DU	Cylindres au culot	EUG
L23-2076	AHMI sur piroplasmose	Oui	Non	Non	4 jours	Bilirubinurie	1+	1,026	Absent	Discrète atténuation jonction CM
L23-2057	Indéterminé	Oui	Non	Non	4 jours	Mixte	1+	NR	Absent	RAS
L23-106	Indéterminé	Oui	Non	Oui	5 et 6 jours	Mixte	1+	1,02	Absent	RAS
L23-569	AHMI primaire	Oui	Non	Non	Plusieurs mois	Mixte	3+	1,02	Absent	RAS
L23-5189	AHMI primaire	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	Mixte	1+	1,039	Absent	RAS
L23-5145	Indéterminé	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	NR	NR	NR	NR	NR
L23-4858	AHMI sur anaplasmose	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	Mixte	Absent	1,038	Absent	RAS
L23-07714	Indéterminé	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	Mixte	2+	1,055	Cylindres et cristaux de bilirubine	Discrète atténuation CM
L23-07265	Indéterminé	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	Bilirubinurie	NR	1,045	Suspecté	RAS
L22-3124	AHMI indéterminée	Oui	Non	Non	1 jour	Mixte	3+	1,06	NR	RAS
L22-3223	AHMI indéterminée	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	Mixte	2+	1,028	Cristaux de bilirubine	Discrète atténuation CM
L22-3009	AHMI indéterminée	Oui	Non	Non	1 jour	Mixte	3+	1,54	NR	Discrète atténuation CM

L21-9113	Hyper-hémolyse extra-vasculaire	Oui	Non	Non	Non	1 puis plusieurs jours	Mixte	2+	1,07	Absent	RAS
L22-945	AHMI primaire	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	NR	NR	NR	NR	NR	RAS
L22-1372	AHMI primaire	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	NR	Mixte	1+	1,032	Absent	RAS
L22-5697	AHMI primaire	Oui	Non	Non	3 jours	NR	NR	1+ (RPCU 2,6)	1,008	Absent	RAS
L18-2346	AHMI primaire	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	NR	Mixte	NR	1,048	NR	RAS
L21-2305	AHMI primaire	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	NR	Mixte	3+	1,068	Cristaux de bilirubine	RAS
L21-3201	AHMI sur piroplasmose	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	NR	NR	NR	NR	NR	RAS
L21-2759	Indéterminé	Oui	Non	Non	1 jour	NR	NR	NR	NR	NR	NR
L21-2067	Glomérulo-néphrite et AHMI sur piroplasmose	Oui	Oui	Oui	1,2,3,4 jours	Mixte	Mixte	3+	1,02	Absent	RAS
L16-5999	AHMI primaire	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	NR	NR	NR	1,02	NR	Anomalies hyper-échogènes dans la médulla
L20-4138	Indéterminé	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	NR	Bilirubinurie	NR	1,038	NR	RAS
L20-3913	AHMI primaire	Oui	Non	Non	2 jours	Non	Non	1+	1,018	Absent	RAS
L20-3755	AHMI primaire	Oui	Non	Non	1 jour	Bilirubinurie	Bilirubinurie	1+	NR	Cylindres de bilirubine	RAS
L19-8870	AHMI primaire	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	NR	Bilirubinurie	1+	1,042	Absent	RAS

L19-6944	AHMI indéterminée	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	Bilirubinurie	NR	1,05	Absent	Images compatibles avec une MRC débutante
L18-3749	AHMI sur piroplasmose	Oui	Non	Non	1 et 2 jours	Bilirubinurie	2+	1,032	Absent	RAS
L18-6325	Syndrome d'Evans	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	Mixte	Absent	1,028	Absent	RAS
L17-3262	AHMI indéterminée	Oui	Hyper-urémie isolée	Hyper-urémie persistante	7 jours	Mixte	2+	1,016	NR	Discrète atténuation CM
L17-10192	AHMI sur piroplasmose	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	Bilirubinurie	NR	NR	Cristaux de bilirubine	NR
L17-10041	AHMI indéterminée	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	Mixte	3+	1,23	Absent	Anomalies hyper-échogènes dans la médulla
L15-5036	AHMI indéterminée	Oui	Non	Non	7 jours	Mixte	NR	NR	NR	NR
L15-2838	AHMI sur piroplasmose	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	Mixte	NR	1,035	NR	RAS
L15-1596	AHMI sur piroplasmose	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	Bilirubinurie	2+	1,042	NR	NR
L14-3138	AHMI primaire	Oui	Hyper-urémie isolée	Non	2 jours	Mixte	1+	1,025	Absent	RAS
L14-9085	Indéterminé	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	Hémo-globinurie	NR	1,057	NR	NR
L13-4990	AHMI primaire	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	Mixte	+	NR	NR	RAS
L13-7187	Indéterminé	Oui	Oui	Oui	1 jour	Mixte	Absent	NR	NR	Glomérulo-néphrite ou

L12-8494	AHMI sur piroplasmose	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	Mixte	2+		NR	NR	RAS	néphrite interstitielle
L12-7311	Indéterminé	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	NR	NR		NR	NR	NR	NR
L12-5862	Indéterminé	Oui	Hyper-urémie isolée	Pas de suivi rénal	NR	Mixte	3+		1,02	NR	RAS	RAS
L11-12702	AHMI sur piroplasmose	Oui	Hyper-urémie isolée	Pas de suivi rénal	NR	Mixte	2+		1,032	Absent	RAS	RAS
L09-11962	AHMI sur piroplasmose	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	Mixte	1+		1,044	NR	Discrète atténuation CM	Discrète atténuation CM
L10-12171	Indéterminé	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	NR	NR		NR	NR	NR	NR
L10-6556	AHMI secondaire	Oui	Non	Non	2 jours	Mixte	NR		NR	NR	RAS	RAS
L10-5697	AHMI sur piroplasmose	Oui	Non	Non	7 et 21 jours	Mixte	2+		1,024	Absent	RAS	RAS
L10-4971	AHMI secondaire	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	Mixte	1+		1,012	Absent	RAS	RAS
L09-4835	AHMI indéterminée	Oui	Hyper-urémie isolée	Hyper-urémie persistante	2 jours	Mixte	1+		1,02	NR	RAS	RAS
L09-2666	AHMI sur anaplasmosse	Oui	Non	Non	1 et 30 jours	Mixte	2+		1,014	NR	RAS	RAS
L09-2641	Indéterminé	Oui	Non	Non	5 jours	Mixte	NR		1,05	Absent	RAS	RAS
L09-10905	Indéterminé	Oui	Non	Non	4 jours	Mixte	1+		1,015	Absent	RAS	RAS

L09-4854	AHMI secondaire	Non	Non	Pas de suivi rénal	NR	NR	NR	NR	NR	NR	RAS
L08-2797	AHMI indéterminée	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	Mixte	1+	1,03	NR	NR	RAS
L08-2720	AHMI indéterminée	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	Mixte	NR	NR	Absent	Absent	RAS
L08-10047	AHMI indéterminée	Oui	Non	Non	2 jours	Mixte	1+	1,046	Absent	Absent	RAS
L08-8947	AHMI primaire	Oui	Non	Non	4 jours	NR	NR	1,044	Absent	Absent	RAS
L08-6087	Indéterminé	Oui	Non	Non	3 jours	NR	NR	1,024	Absent	Absent	RAS
L08-5249	Indéterminé	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	Mixte	NR	1,036	NR	NR	NR
L07-608	AHMI sur piroplasmose	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	Mixte	2+	1,038	Absent	Absent	NR
L06-2655	Sarcome histiocytaire	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	Mixte	1+	1,015	Absent	Absent	RAS
L05-3356	Indéterminé	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	Mixte	1+	1,02	Absent	Absent	RAS
L04-2070	Emboles septiques	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	Mixte	1+	1,014	Absent	Absent	RAS
L04-5282	AHMI indéterminée	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	Mixte	1+	1,05	Absent	Absent	RAS
L02-4513	AHMI indéterminée	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
L19-3409	Piroplasmose	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
L18-9865	Piroplasmose	Oui	Non	Non	5 jours	Mixte	1+	1,027	Absent	Absent	RAS
L16-3401	AHMI indéterminée	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Images compatibles avec une MRC

L08-9518	Piroplasmose	Oui	Non	Pas de suivi rénal	NR	Mixte	3+	1,018	NR	NR
L15-4535	Piroplasmose	Oui	Non	Non	3 jours	NR	NR	NR	NR	RAS
L11-12410	Piroplasmose	Oui	Oui	Oui	Suivi sur 5 jours	Bilirubinurie	3+	1,018	NR	NR

AHMI = Anémie Hémolytique à Médiation Immune, CM = Cortico-Médullaire, DU = Densité Urinaire, EUG = Echographie Uro-Génitale, MRC = Maladie Rénale Chronique, NR = Non Réalisé, RAS = absence d'anomalies significatives (« Rien A Signaler »)

Annexe 6 - Données rétrospectives : cas canins d'hyperbilirubinémie d'origine hépatique ou post-hépatique (2003–2025)

N° dossier	Diagnostic	Azotémie initiale	Azotémie au contrôle rénal	Contrôle azotémie à t+	Pigmenturie	Protéinurie	DU	Cylindres au culot	EUG
L25-00466	Tumeur hépatique	Non	Pas de suivi rénal	NR	Mixte	2+	>1,050	NR	NR
L24-01132	Indéterminé	Oui	Pas de suivi rénal	NR	NR	NR	NR	NR	NR
L23-3102	Mixte pré et post hépatique (cholangite + piroplasmose)	Non	Pas de suivi rénal	NR	Mixte	3+	1,05	Absents	RAS
L23-06010	Indéterminé (origine hépatique)	Non	Pas de suivi rénal	NR	Non	1+	1,025	Absents	RAS
L22-5623	Cholécystite bactérienne	Non	Non	1 et 2 jours	Mixte	1+	1,018	Absents	RAS
L22-4677	Hépatite médicale-menteuse	Non	Pas de suivi rénal	NR	NR	NR	NR	NR	Discrète atténuation CM
L21-3597	Cholangio-hépatite infectieuse	Non	Non	2 jours	Mixte	1+	1,032	Absents	RAS
L21-8071	Indéterminé	Oui	Oui	1,2,3 et 12 jours	Bilirubinurie	1+	1,023	NR	Epanchement périrénal bilatéral
L21-5885	Cholélithiase obstructive	Non	Non	4 jours	Mixte	Absente	1,015	Absents	Images compatibles avec une MRC
L21-7388	Obstruction du canal cholédoque	Non	Pas de suivi rénal	NR	NR	NR	NR	NR	Discrète atténuation CM

L20-912	Cholécystite bactérienne et cholangio-hépatite neutrophilique	Non	Non	3 jours	Bilirubinurie	NR	1,01	Cristaux de bilirubine	RAS
L08-1241	Tumeur hépatique	Non	Pas de suivi rénal	NR	NR	NR	NR	NR	Images compatibles avec une MRC
L19-8394	Mucocèle biliaire	Non	Pas de suivi rénal	NR	NR	NR	NR	NR	Images compatibles avec une MRC
L18-8347	Cholécystite bactérienne et cholélithiase	Non	Non	1 jour	NR	NR	NR	NR	Images compatibles avec une MRC
L17-3538	Mucocèle biliaire	Non	Pas de suivi rénal	NR	Mixte	2+	1,038	Cristaux de bilirubine, grains de bilirubine et cylindres granuleux	Images compatibles avec une MRC
L17-3525	Mucocèle biliaire	Non	Non	6 mois	NR	NR	NR	NR	Discrète atténuation CM
L17-7490	Obstruction des voies biliaires	Non	Non	Jusqu'à 12j	Mixte	1+	1,02	Absents	RAS
L17-5499	Obstruction extraluminale (pancréatite)	Non	Non	3 et 4 jours	Mixte	1+	1,02	Cristaux de bilirubine	RAS
L12-29	Tumeur hépatique	Non	Pas de suivi rénal	NR	NR	NR	NR	NR	NR
L13-10878	Cholangio-carcinome	Non	Pas de suivi rénal	NR	Mixte	3+	1,02	NR	RAS

L13-6278	Cholécystite sub-obstructive	Oui	Non	1 mois	Bilirubinurie	NR	NR	NR	Néphrocalcinose ou néphrite aigue
L12-7277	Mixte hépatique et post hépatique	Non	Non	3 jours	Mixte	3+	NR	NR	Cortex hyperéchogène dans les deux reins
L11-11393	Obstruction du canal cholédoque	Non	Non	1 mois	Bilirubinurie	Absente	NR	NR	RAS
L08-8097	Indéterminé (origine hépatique)	Non	Pas de suivi rénal	NR	Mixte	2+	1,04	NR	RAS
L08-4757	Hépatite chronique	Non	Pas de suivi rénal	NR	Mixte	Absente	1,04	Absents	RAS
L24-06255	Indéterminé	Oui	Oui	Suivi jusqu'à t +5 jours	Mixte	3+	1,018	Absents	Images compatibles avec une atteinte rénale aigue

CM : Cortico-Médullaire ; DU : Densité Urinaire ; EUG : Echographie Uro-Génitale ; MRC : Maladie Rénale Chronique ; NR : Non Réalisé ; RAS : absence d'anomalies significatives (« Rien A Signaler »)

"Néphrotoxicité des pigments hémoglobine et bilirubine : revue comparée de la littérature en médecine humaine et vétérinaire et étude clinique chez le chien et le chat"

Lucas Muzeau Etudiant en A5, 0658320921

Cadre d'étude :

Chien et chat

On réalisera un prélèvement des 2 reins, du foie et de la vésicule biliaire dans les cadres suivants :

- Anamnèse documentant la présence d'une hémoglobinémie anormale ou d'une hyperbilirubinémie, ou le diagnostic ou la suspicion de toutes les maladies pouvant conduire à une présence excessive de ces pigments dans le sang et/ou l'urine : babésiose, hémobartonellose, hémolyse à médiation immunitaire primaire ou secondaire, hémolyse mécanique (coagulation intravasculaire disséminée, hémangiosarcome splénique, etc.), hémolyse toxique, syndrome hémophagocytaire, leptospirose, maladies hépatobiliaires (lipidose hépatique, cholangite/ cholangiohépatite, cholecystite, mucocèle biliaire, obstruction des voies biliaires, hépatite aiguë ou chronique avancée, etc.)
- Ictère ou signes d'hémolyse intravasculaire découverts à l'autopsie
- Toute maladie rénale ou hépatique pouvant être incluse dans l'étude

Prélèvements (dans le formol) :

Reins x2 = toute l'épaisseur du parenchyme, 1-2 cm)

Foie = 2 morceaux aléatoires de 1-2cm d'épaisseur

Vésicule Biliaire = en entier chez le chat, un fragment d'environ 2x2cm chez le chien

Attention : si d'autres organes sont à prélever merci de les **placer dans un autre flacon**

Annexe 8 – Grille d'observation standardisée pour l'analyse histologique

1. Par structure anatomique

A. Glomérules (HE, PAS, Jones)

- **Morphologie générale** : architecture conservée / altérée
- **Hypercellularité mésangiale** (1+ à 3+)
- **Élargissement mésangial** (PAS positif) (1+ à 3+)
- **Dépôts pigmentaires visibles (Hall, Perls, Okajima)** :
 - Présence/absence
 - Localisation : mésangium / capillaires
 - Type de pigment suspecté

B. Tubule contourné proximal (TCP) (HE, PAS, Perls, Okajima)

- **Perte de bordure en brosse** (HE, PAS) (1+ à 3+)
- **Vacuolisation cytoplasmique** (HE) (1+ à 3+)
- **Dépôts intracytoplasmiques** :
 - Pigments ferreux (Perls) (1+ à 3+)
 - Pigments biliaires (Hall) (1+ à 3+)
 - Hémoglobine (Okajima) (1+ à 3+)
- **Nécrose cellulaire** (pycnose, caryorrhexie) (HE) (1+ à 3+)

C. Tubule contourné distal (TCD) (HE, PAS, Okajima, Hall)

- **Cylindres pigmentaires dans la lumière** (Okajima, Hall) :
 - Présence/absence
 - Type de pigment suspecté
 - Obstruction tubulaire (partielle/complète)
- **Altération de l'épithélium tubulaire** :
 - Vacuolisation (1+ à 3+)
 - Desquamation (1+ à 3+)

D. Canaux collecteurs (HE, PAS, Okajima, Hall)

- **Présence de cylindres pigmentaires** :
 - Quantité (1+ à 3+)
 - Nature estimée (hémoglobine, bilirubine)
- **Dilatation tubulaire** (1+ à 3+)
- **Dégénérescence cellulaire** (vacuolisation, aplatissement) (HE)

E. Interstitium (HE, Masson, PAS)

- **Infiltrat inflammatoire** (lymphocytaire/monocytaire) :
 - Présence/absence
 - Intensité (1+ à 3+)
- **Fibrose interstitielle** (Masson) :
 - Présence/absence
 - Étendue (focale / diffuse)

F. Vaisseaux (HE, Masson)

- **Congestion vasculaire** (1+ à 3+)
- **Épaississement de la paroi artériolaire** (Masson)
- **Présence de thrombus éventuels**

2. Côté semi-quantitatif (échelle 1+ à 3+)

- **1+ : faible**, isolé, discret
- **2+ : modéré**, significatif mais localisé
- **3+ : marqué**, diffus ou sévère

3. Déroulé

- **HE en premier** sur toutes les coupes pour donner une orientation générale.
- **PAS** : évaluation des bordures en brosse (TCP) et membranes basales (glomérules, tubules).
- **Masson** : recherche de lésions de fibrose et de cloisonnement.
- **Perls** : détection des dépôts de fer (recherche d'hémosidérine)
- **Hall** : recherche de tout pigment jaune-vert suspect d'être de la bilirubine.
- **Okajima** : recherche d'hémoglobine intraluminaire ou intracellulaire.
- **Jones** : observation focalisée sur les glomérules (membranes basales, rares anomalies).

Annexe 9 – Cas inclus dans l'étude prospective : description de la population et résultats de l'analyse histologique rénale

Résultats anatomopathologiques						
HE	PAS	Trichrome de Masson	Perls	Hall	Okajima	Jones
Chien N25-1129 (L25-01802)						
Leptospirose						
Pas de lésions glomérulaires Dégénérescence vacuolaire (2+), noyaux pycnotiques, nécrose aigue (1 à 2+) Contenu de la lumière essentiellement acellulaire	Identique au HE	Absence de fibrose glomérulaire ou péri-tubulaire	Quelques très rares dépôts intracytoplasmiques et en intraluminaux (TCP). Absence de marquage dans les glomérules et dans le TCD	Absence de marquage	Marquage positif dans le compartiment vasculaire (hématies). Marquage dans les pelottes vasculaires des glomérules. Très rare dépôts intraluminaux. Très rare en intracytoplasmique.	Absence de lésions remarquables

Chat N25-561 (L24-03857)

Lymphome digestif de bas grade ou entéropathie chronique et ulcères gastriques perforants

<p>Altérations de certains glomérules (probable autolyse). Lésions tubulaires : perte de la structure des cellules épithéliales (2 à 3+), débris dans la lumière (probable autolyse), noyaux libres/ pycnotiques et cellules épithéliales sans noyaux, apoptose, vacuolisation (3+).</p>	<p>Identique au HE</p>	<p>Fibrose glomérulaire et péritubulaire (2 à 3 +)</p>	<p>Marquage positif (hématies), absence de marquage en intracellulaire et en intraluminal.</p>	<p>Absence de marquage</p>	<p>Marquage positif sous forme d'hématies dans le compartiment vasculaire et dans les glomérules (2+). Absence dans la lumière tubulaire et dans les cellules épithéliales.</p>	<p>Absence de lésions glomérulaires (autre que autolyse). Absence d'altération de la membrane basale des cellules épithéliales tubulaires.</p>
--	------------------------	--	--	----------------------------	---	--

Chien N25-192 (L25-00466)

Tumeur hépatique

<p>Lésions glomérulaires anciennes (vacuoles 1+ et épaississement mésangial 1+). Vacuolisation importante des cellules tubulaires mais dans la lumière (artefact). Fond de nécrose des tubes (noyaux pycnotiques).</p>	<p>Vacuolisation des cellules épithéliales tubulaires (2+). Contenu luminal acellulaire. Dégénérescence nucléaire (vacuole dans le noyau, forme hétérogène, 1+).</p>	<p>Sclérose glomérulaire (1+). Fibrose interstitielle péri-tubulaire (1+).</p>	<p>Absence de marquage</p>	<p>Absence de marquage</p>	<p>Marquage positif dans le compartiment vasculaire (hématies). Marquage positif dans les pelottes vasculaires des glomérules (hématies). Absence de marquage dans la lumière tubulaire et dans les cellules épithéliales.</p>	<p>Absence de lésions remarquables</p>
--	--	--	----------------------------	----------------------------	--	--

Chat N24-2706 (L24-07501)

Ictère d'origine hépatique

Vacuolisation des cellules épithéliales tubulaires (2 à 3+). Dégénérescence des noyaux TCP/TCD (1+).	Hyper-cellularité mésangiale (1+). Disparition de la bordure en brosse du TCP (1+).	Absence de fibrose glomérulaire ou péri-tubulaire.	Absence de marquage .	Absence de marquage.	Marquage positif dans le compartiment vasculaire (hématies). Marquage positif (hématies) en intracellulaire TCP (1+), associé à la vacuolisation. Absence de marquage en intraluminal.	Absence de lésions remarquables
---	--	--	-----------------------	----------------------	--	---------------------------------

Chien N24-2236 (L24-06255)

IRA anurique et hyperbilirubinémie

Hémorragie glomérulaire. Inclusions noires dans les cellules du TCD (minéralisation). Vacuolisation des cellules épithéliales (1 à 2+).	Contenu amorphe rose dans la lumière des TC (cylindre protéique). Débris cellulaires dans la	Dépôts jaunes dans les glomérules et certains tubes (lipofuscine vs hématies vs substance amyloïde) (2 à 3+). Absence de	Marquage en intracellulaire dans les cellules épithéliales associé à une vacuolisation localisée (1+). Marquage discret	Marquage discret dans les glomérules (1 à 2+)	Marquage 1 à 2 + dans la lumière des tubes (cylindres protéiques). Présence dans les cellules épithéliales des tubes sous forme dégradée (localisation	Absence de lésions remarquables
---	---	---	--	---	---	---------------------------------

Contenu amorphe rose dans la lumière des tubes (cylindre protéique).	lumière des tubes (1+). Bordure en brosse des cellules du TCP difficilement évaluable.	cloisonnement ou de fibrose.	en intraluminal (1+).	corrélée aux dépôts de fer).	
Chat N24-791 (L24-02071)					
Anémie hémolytique + FIV/ FeLV positif					
Pas de lésions glomérulaires visibles. Vacuolisation des cellules épithéliales (1 à 2+).	Bordure en brosse du TCP difficilement évaluable. Absence d'altération des membranes basales . Dégénérescence nucléaire (1+).	Infiltration modérée du mésangium glomérulaire, fibrose/ sclérose (1+). Fibrose péri-vasculaire et péri-tubulaire (1+).	Absence de marquage	Absence de marquage	Marquage positif dans les pelottes vasculaires des glomérules et dans le compartiment vasculaire (hématies). Absence de marquage dans la lumière tubulaire et dans les cellules épithéliales.
					Absence de lésions remarquables

Chat N23-1640 (L21-234)

Stéatose hépatique et fécalome dans un contexte de mégacôlon idiopathique

Vacuolisation des cellules épithéliales (1 à 2+).	Vacuolisation des cellules épithéliales (1 à 2+).	Fibrose péri tubulaire (1 à 2+).	Absence de marquage	Marquage positif dans les pelottes vasculaires des glomérules et dans le compartiment	Marquage positif dans le compartiment vasculaire et dans les pelottes glomérulaires (hématies). Marquage positif dans les cellules épithéliales du TCP (sous forme hématie mais aussi plus diffus), absence de marquage dans les lumières tubulaire et dans les cellules épithéliales.	Absence de lésions remarquables
Structure glomérulaire conservée. Fragments d'hématies dans la lumière des tubes (1+).	Lumière tubulaire essentiellement vide. Bordure en brosse du TCP difficilement évaluable. Absence de lésions glomérulaires.	Absence de sclérose glomérulaire.		nt vasculaire. Absence de marquage dans la lumière tubulaire et dans les cellules épithéliales.		

Chat N25-1174 (L24-03857)

Lymphome digestif

Vacuolisation des cellules épithéliales (2+). Noyaux pycnotiques (1+). Absence de lésions glomérulaires.	Hyper-cellularité mésangiale (1+). Absence de lésions tubulaires. Noyaux pycnotiques (1+).	Fibrose glomérulaire et péri-tubulaire (1+)	Absence de marquage	Absence de marquage	Absence de lésions remarquables
Chat N13-1833 (L13-11601)					
Anémie sur IRA d'origine toxique (cytologie rénale en faveur d'une hémolyse)					
Prélèvements obtenus par biopsie rénale					
Vacuolisation des cellules épithéliales (3+). Noyaux pycnotiques (1+) et mitose (1+). Absence de lésions	Infiltration lymphocytaire interstitium (2+)	Absence de fibrose glomérulaire ou péri-tubulaire	Absence de marquage	Marquage positif dans la lumière vasculaire (hématies) (1+). Présence de 4 cylindres hémoglobiniques confirmant les observations du HE. Marquage positif dans le	Absence de lésions remarquables

<p>glomérulaires. Absence de lésions vasculaires. Présence de cylindres hémoglobiniques dans la lumière de certains tubes. Infiltration lymphocytaire diffuse dans l'interstitium (marqué autour des glomérules).</p>					<p>cytoplasme de certaines cellules épithéliales tubulaires proximales de manière diffuse (2+).</p>	
---	--	--	--	--	---	--

CN : Chien ; CT : Chat ; HE : Hématoxyline-Eosine ; PAS : « Périodic Acid Schiff » ; TCD : Tube Contourné Distal ; TCP : Tube Contourné Proximal

NEPHROTOXICITE DES PIGMENTS HEMOGLOBINE ET BILIRUBINE : REVUE COMPAREE DE LA LITTERATURE EN MEDECINE HUMAINE ET VETERINAIRE ET ETUDE CLINIQUE CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT

Auteur

MUZEAU Lucas

Résumé

Cette étude explore la néphrotoxicité de l'hémoglobine et de la bilirubine chez l'Homme, le Chien et le Chat. Après avoir décrit le métabolisme de ces pigments et les principales causes d'élévation de leur concentration sanguine, la littérature documentant les lésions rénales associées, d'abord en condition spontanées chez l'Homme, puis dans des modèles expérimentaux a été analysée. Ces travaux confirment une toxicité rénale en particulier à forte concentration ou en présence de facteurs aggravants. Afin d'évaluer la pertinence clinique de ces mécanismes en médecine vétérinaire, une étude clinique a été menée, incluant une analyse rétrospective des dossiers de 194 cas vus au CHUVAC et une étude prospective histologique de 9 prélèvements *post mortem* de reins. Malgré une pigmenturie fréquente, les atteintes rénales fonctionnelles étaient rares et souvent transitoires et l'analyse histologique n'a pas mis en évidence de lésions pigmentaires aiguës spécifiques. Ces résultats suggèrent que des conditions aggravantes sont probablement nécessaires pour que cette toxicité s'exprime cliniquement. Une étude prospective et à plus large échelle menée au CHUVAC et au laboratoire d'anatomopathologie apparaît indispensable pour mieux explorer l'existence d'une néphropathie pigmentaire en médecine canine et féline et améliorer sa détection et sa prise en charge.

Mots-clés

PIGMENTS BILIAIRES, CHIEN, CHAT, MEDECINE
COMPAREE, NEPHROTOXICOLOGIE

Jury

Président du jury : Pr CADORE Jean-Luc
Directeur de thèse : Dr KRAFFT Emilie
2ème assesseur : Dr TORTEREAU Antonin