



HAL
open science

Le défaut d'expression du transporteur ABCC6 induit le développement de la plaque de Randall et de la lithiase rénale chez l'homme et la souris

E. Letavernier, G. Kauffenstein, N. Navasiolava, E. Boudierlique, E. Tang, D. Bazin, O. Le Saux, M. Daudon, G. Leftheriotis, L. Martin

► To cite this version:

E. Letavernier, G. Kauffenstein, N. Navasiolava, E. Boudierlique, E. Tang, et al.. Le défaut d'expression du transporteur ABCC6 induit le développement de la plaque de Randall et de la lithiase rénale chez l'homme et la souris. Troisième congrès de Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation (SFNDT), 2018, Lille, France. pp.268-269, 10.1016/j.nephro.2018.07.046 . hal-02175751

HAL Id: hal-02175751

<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-02175751v1>

Submitted on 24 Feb 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

CO-R03

Le défaut d'expression du transporteur ABCC6 induit le développement de la plaque de Randall et de la lithiase rénale chez l'homme et la souris

E. Letavernier^{1,*}, G. Kauffenstein², N. Navasiolava³, E. Boudérique¹, E. Tang¹, D. Bazin⁴, O. Le Saux⁵, M. Daudon¹, G. Leftheriotis⁶, L. Martin³

¹ Sorbonne Universités, UPMC Université Paris 06, UMR S 1155, 75020 Paris, France

² MITOVASC Institute, UMR CNRS 6015, Inserm U1083, Angers University, Angers, France

³ PXE Consultation center, MAGEC Reference Center for rare skin diseases, Angers University Hospital, Angers, France

⁴ CNRS, Laboratoire de Chimie de la Matière Condensée de Paris, UPMC, Collège de France, Paris, France

⁵ Department of Cell and Molecular Biology, John A. Burns School of Medicine, University of Hawaii, Honolulu, Hawaii, États-Unis

⁶ Laboratory of Physiology and Molecular Medicine (LP2M), CNRS-UNS UMR 7370, University of Nice, 28, rue de Valombrose, 06107 Nice cedex 2, France

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : emmanuel.letavernier@aphp.fr (E. Letavernier)

Introduction Le Pseudoxanthome élastique (PXE) est une maladie génétique récessive liée à une mutation du gène *ABCC6*, exprimé dans le foie et le rein. Cette mutation est à l'origine d'un défaut systémique de production de pyrophosphate, un inhibiteur de la minéralisation. Les patients atteints de PXE développent des calcifications de la peau, de la rétine et des artères mais la présence de calcifications rénales chez ces patients a été très peu documentée. **Patients/Matériels et méthodes** Une étude rétrospective sous forme de questionnaire a été conduite parmi 113 patients atteints de PXE afin d'évaluer la prévalence de la maladie lithiasique et de ses complications. Les scanners rénaux et analyses biologiques de 6 patients atteints de PXE et de lithiase ont également été analysés. Enfin, une étude a été menée in vivo à l'aide d'un modèle murin de PXE (souris *Abcc6*^{-/-}), dont la biologie urinaire et les calcifications rénales ont été analysées entre l'âge de 2 mois et 2 ans. Chez certains animaux la fonction hépatique d'*ABCC6* a été restaurée par trans-fecton d'un gène fonctionnel humain, avec des animaux contrôles transfectés par un gène muté non fonctionnel. Les calcifications ont été étudiées par la coloration de Yasue, par microscopie élec-tronique à balayage et à transmission et par micro-spectrométrie infrarouge.

Observation/Résultats Parmi les 113 patients ayant répondu au questionnaire, 45 (40 %) ont été atteints de colique néphrétique liée à des calculs rénaux. Les scanners ont mis en évidence des calcifications papillaires massives chez 5 patients sur 6. Les souris *Abcc6*^{-/-} ont développé spontanément des calcifications avec l'âge, manifestes après 12 mois et massives à 24 mois, localisées électivement à la pointe des papilles rénales, interstitielles, faites de phosphate de calcium amorphe et d'apatite, soit toutes les caractéristiques de la plaque de Randall humaine. L'expression de la protéine *ABCC6* fonctionnelle dans le foie de ces animaux a permis de restaurer la production de pyrophosphate et de prévenir le développement de la plaque de Randall dans le rein.

Discussion Le déficit en pyrophosphate circulant lié à une mutation ou une délétion d'*ABCC6* est suffisant pour induire des calcifications papillaires massives, des plaques de Randall qui sont

la première étape de la formation ultérieure des calculs urinaires chez l'homme.

Conclusion Il s'agit du premier modèle murin mimant réellement les caractéristiques de la plaque de Randall humaine. Le traitement par pyrophosphates exogènes, potentiellement réalisable chez l'homme, pourrait ainsi prévenir le développement de ces calcifications pathologiques.

Déclaration de liens d'intérêts Les auteurs n'ont pas précisé leurs éventuels liens d'intérêts.

<https://doi.org/10.1016/j.nephro.2018.07.046>