



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

Comptes Rendus

Chimie

Guest editors

Volume 25, Special Issue S1 (2022), p. 1-6

Issue date: 1 September 2022

<https://doi.org/10.5802/crchim.207>

Part of Special Issue: Microcrystalline pathologies: Clinical issues and nanochemistry

Guest editors: Dominique Bazin (Université Paris-Saclay, CNRS, ICP, France), Michel Daudon, Vincent Frochet, Emmanuel Letavernier and Jean-Philippe Haymann (Sorbonne Université, INSERM, AP-HP, Hôpital Tenon, France)

 This article is licensed under the
CREATIVE COMMONS ATTRIBUTION 4.0 INTERNATIONAL LICENSE.
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

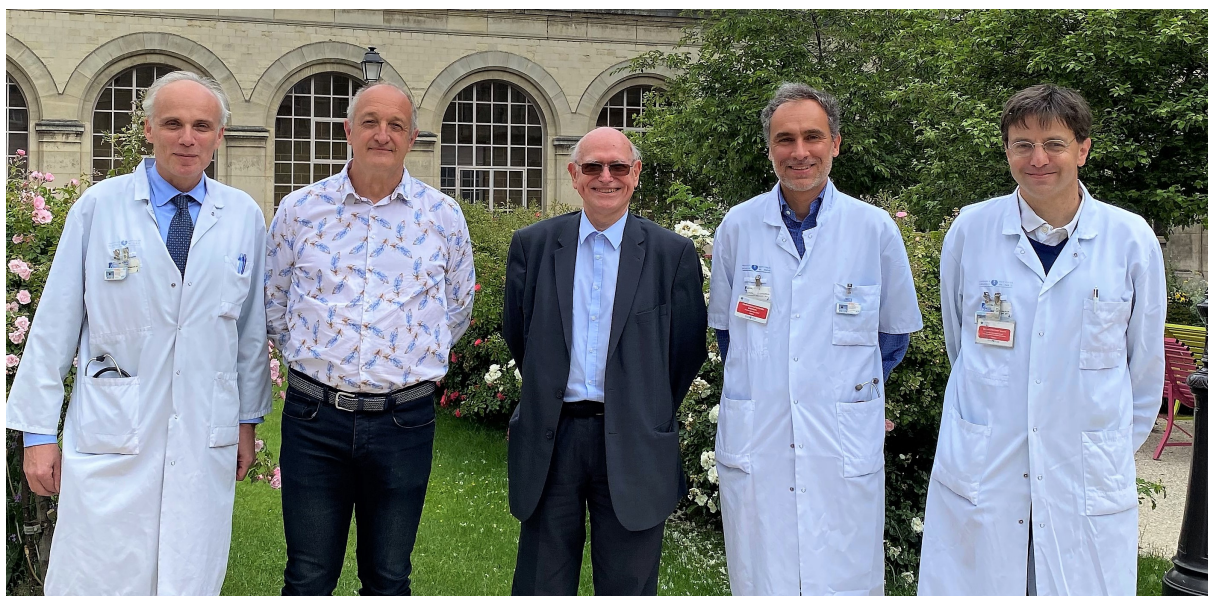


Les Comptes Rendus. Chimie sont membres du
Centre Mersenne pour l'édition scientifique ouverte
www.centre-mersenne.org
e-ISSN : 1878-1543

Microcrystalline pathologies: Clinical issues and nanochemistry / *Pathologies microcristallines : questions cliniques et nanochimie*

Guest editors

Rédacteurs invités



Jean-Philippe Haymann, Dominique Bazin, Michel Daudon, Emmanuel Letavernier, Vincent Frochot

Jean-Philippe Haymann, MD, PhD, is a nephrologist, full professor of physiology at Sorbonne University (Paris, France) and currently runs the metabolic and stone centre department of Tenon Hospital (AP-HP, Paris).

Jean-Philippe Haymann, néphrologue, professeur de physiologie à Sorbonne Université est actuellement chef du Service des Explorations Fonctionnelles Multidisciplinaires de l'Hôpital Tenon (AP-HP, Paris).

Dominique Bazin Research Director at the CNRS Institute of Physical Chemistry in Orsay (Île-de-France), studied solid state physics at the Université Paris XI, Orsay, where he obtained his 3^{ème} Cycle thesis in 1985 on the characterization of nanometer scale metallic clusters. He was appointed CNRS researcher in 1985 in the solid state physics group at LURE (Laboratoire pour l'Utilisation du Rayonnement Electromagnétique) to develop in situ X-ray absorption spectroscopy (XAS) characterization of supported nanometer scale metallic clusters used in various industrial processes such as reforming, Fischer-Tropsch synthesis or automotive afterburning. In 1991, he undertook a postdoctoral fellowship in Professor Dale Sayers' group in Raleigh at NCSU (North Carolina State University) for 14 months to develop AWAXS (Anomalous Wide Angle X-ray

Scattering) data analysis. He was appointed director at CNRS in 2001, and in 2004 moved to LPS (Laboratoire de Physique des Solides), Université Paris XI in Orsay, to develop the characterisation of pathological calcifications (PCs) such as kidney stones. To characterise the first steps in the pathogenesis process and to develop new diagnostic tools, several techniques including scanning electron microscopy, Fourier transform infrared spectroscopy, as well as techniques specific to synchrotron radiation such as XAS or micro X-Ray diffraction (μ XRD) were applied. In 2012 he moved to LCMCP (Laboratoire de Chimie de la Matière Condensée de Paris) at the Collège de France to develop the application of soft chemistry concepts, developed by Prof. J. Livage, to advance understanding of PC physicochemistry. Finally in 2018 he moved to the Institute of Physical Chemistry at Université Paris Saclay to develop PC characterization using nanoIR spectroscopies such as AFMIR (a combination of atomic force microscopy and IR spectroscopy) and OPTIR (Optical PhotoThermal IR). His current research interests include the different kinds of PC occurring in kidney, prostate, breast, thyroid, and skin. Rationalising this diversity of origin is of primary importance in understanding details of the relevant pathogenic mechanisms and their relationship to either homogeneous or heterogeneous nucleation. All this research is underpinned by close collaboration with clinicians, resulting in several new medical diagnostic tools, for example in primary hyperoxaluria and kidney infection diseases.

Dominique Bazin est directeur de recherche au CNRS à l'Institut de Chimie Physique d'Orsay situé sur le campus de l'université Paris Saclay. Il a étudié la physique des solides à l'université Paris XI où il a passé sa thèse de troisième cycle en 1985. Le sujet de la thèse portait sur la caractérisation d'agrégats métalliques de dimension nanométrique. En 1985, il est nommé chargé de recherche au CNRS au laboratoire LURE (Laboratoire pour l'Utilisation du Rayonnement Electromagnétique) au sein du groupe de physique des solides pour développer la caractérisation in situ par spectroscopie d'absorption X d'agrégats métalliques supportés utilisés dans différents processus industriels comme le reformage, la synthèse Fischer-Tropsch ou la postcombustion automobile. En 1991, il effectue un stage postdoctoral de 14 mois dans le groupe du Prof. Dale Sayers à l'université d'état de Caroline du Nord à Raleigh pour développer l'analyse des diagrammes de diffraction anormale aux grands angles. Il a été nommé directeur de recherche CNRS en 2001 et en 2004 il est affecté au LPS (Laboratoire de Physique des Solides) à Orsay sur le campus de l'université Paris XI pour développer la caractérisation physicochimique de calcifications pathologiques (CP). Pour décrire les premières étapes de leur pathogénèse et pour définir de nouveaux outils de diagnostic médicaux, différentes techniques de caractérisation comme la microscopie électronique à balayage, la spectroscopie InfraRouge (IR) à transformée de Fourier ou des techniques spécifiques au rayonnement synchrotron comme la spectroscopie d'absorption X ou la microdiffraction sont mises en oeuvre. En 2012, il est affecté au LCMCP (Laboratoire de Chimie de la Matière Condensée de Paris) au collège de France pour projeter les concepts de chimie douce développés par le Prof. J. Livage dans le domaine des CP. Finalement, il est nommé en 2018 à l'institut de Chimie Physique sur le campus de l'université Paris Saclay pour développer la caractérisation des CP par les spectroscopies nanoIR que sont l'AFMIR (microscope à force atomique couplé à un laser IR) et OPTIR (une source de lumière visible couplée à un laser IR). Ses recherches actuelles portent sur différents types de CP présentes au niveau du rein, de la prostate, des glandes mammaires, de la thyroïde et de la peau. Prendre en compte cette ubiquité est primordial si l'on veut comprendre en détails les processus de pathogénèse de ces CP qui peuvent être associées à des processus de nucléation soit homogène soit hétérogène. Cette recherche effectuée en collaboration étroite avec des cliniciens a permis l'élaboration de nouveaux outils de diagnostics mis en oeuvre à l'hôpital. À titre d'exemple, certains concernent l'hyperoxalurie primaire et les infections urinaires.

Michel Daudon graduated as a pharmacist (with a minor in biology) from the University of Paris XI. In 1976, he began working on renal lithiasis pathologies in the CRISTAL Laboratory (Centre de Recherches et d'Information Scientifique et Technique Appliquées aux Lithiases), created by Dr. René Jean Réveillaud. He took over the management of that laboratory in 1986. He obtained a State Doctorate in Pharmaceutical Sciences in 1988 with the Thesis Prize of Biochemistry of the Paris XI University for his work entitled "Contribution of the physico-chemical analysis of stones and urinary crystals to the etio-pathogenesis of lithiasis disease: study of a model, calcium oxalate" where a new morpho-constitutional classification of urinary stones

and a calcium oxalate crystallization nomogram for the management and follow-up of patients are described. At the CRISTAL Laboratory, then in the Department of Biochemistry of the Necker Hospital, he developed the concept of morpho-constitutional analysis of calculi by optical examination of the structure of stones and sequential infrared analysis to determine the morphological type and the precise crystalline composition whose numerous and sometimes very specific relationships to the pathology have gradually been established and are now a very effective way to understand the aetiology of lithiasis pathologies. After passing the competitive examination to become a hospital practitioner in 1990, he joined the Biochemistry Department A of Professor Michel Bailly at Necker Hospital to develop the exploration of lithiasis pathologies based on the morphological and infrared analysis of stones, the study of crystalluria and the metabolic exploration of stone formers, in partnership with clinicians, and especially Professor Paul Jungers, nephrologist passionate about understanding the pathological processes responsible for kidney diseases including nephrolithiasis. From 1989 to 1996, he led the research team on renal crystalline pathologies within the INSERM U90 Unit led by Professor Tilman Drueke. In 2011, he joined the Laboratory of Multidisciplinary Functional Explorations of the Tenon Hospital, directed by Professor Laurent Baud and then by Professor Jean-Philippe Haymann, to develop this specialized activity oriented towards the physical analysis of urinary stones and crystals. He was attached to a research group on renal pathologies within the INSERM Unit UMRS 1155 of Tenon Hospital created by Professor Pierre Ronco. Since 1986, Michel Daudon has been responsible for Quality Controls on the Analysis of Stones and Urinary Crystals to which most laboratories trained in those techniques and in the diagnosis of lithiasis pathologies adhere. Co-founder in 2000 of the European Urolithiasis Society (EULIS), now part of the European Association of Urology, he participated in the establishment of collaborations between nephrologists and urologists in the field of lithiasis. In 2001, he created the University Diploma of Urolithiasis, initially issued by the Paris-XI University and then taken over by the Pierre and Marie Curie University, now integrated into Sorbonne Universities. In 2011, EULIS awarded him an award for his involvement in the study of stones and lithiasic pathologies and in 2014, the French Association of Urology awarded him the Félix Guyon Medal for all his activities in the field of lithiasis. In 2015, the acquisition of two Spotlight 400 infrared imagers as part of a research project funded by the Île-de-France made it possible to develop the diagnosis of crystalline pathologies by infrared identification of intratissular crystals on biopsies from kidneys, but also from other organs where crystals can be deposited. This has made it possible to make or correct many diagnoses and, in the case of renal pathologies, to stabilize or restore the deteriorating function of kidneys or grafts due to their invasion by crystals often linked to undiagnosed genetic diseases. A close collaboration with physicists, established thanks to Dominique Bazin over the past twenty years, has made it possible to carry out numerous research projects based on the use of physical analysis techniques, such as X-ray diffraction, X-ray fluorescence, scanning electron microscopy and techniques available on large instruments such as the SOLEIL synchrotron or the Saclay nuclear reactor. Those research projects allowed, thanks to the competence and involvement of many researchers such as Armel Le Bail, Paul Dumas, Christophe Sandt, Matthieu Réfrégiers, Solenn Réguer, Dominique Thiaudière, Stéphan Rouzière, Gilles André, Guy Matzen to name but a few, to establish or supplement by X-ray diffraction crystal structures of compounds involved in lithiasis, to show the role of bacteria in the development of certain stones whose composition did not orient towards that etiology, to establish that, for a given crystalline species, there was a relationship between the shape of the crystals, their mode of aggregation and the macroscopic morphology of the stone, therefore the pathology responsible, to measure the size of the nanocrystals engaged in the lithogenic process with differences according to the etiological context, or to specify the potential relationships between the presence of heavy metals and the crystalline phases identified in the stones. During his career, Michel Daudon has been the author or co-author of several hundred scientific articles and five books dedicated to urolithiasis or spectroscopic analysis techniques of calculi.

Michel Daudon est pharmacien de formation (option biologie), diplômé de l'Université Paris XI. Dès 1976, il a commencé à travailler sur les pathologies lithiasiques rénales dans le Laboratoire CRISTAL (Centre de Recherches et d'Information Scientifique et Technique Appliquées aux Lithiases, créé par le Docteur René Jean Réveillaud. Il a pris la direction de ce laboratoire en 1986 Il a obtenu un Doctorat d'État ès Sciences Pharmaceutiques en 1988 avec le prix de thèse de Biochimie de l'Université Paris XI pour son travail intitulé « Contribution de l'analyse

physico-chimique des calculs et des cristaux urinaires à l'étiopathogénie de la maladie lithiasique : étude d'un modèle, l'oxalate de calcium » où sont décrits une nouvelle classification morpho-constitutionnelle des calculs urinaires et un nomogramme de cristallisation oxalocalcique pour la prise en charge et le suivi des patients. Au Laboratoire CRISTAL, puis dans le Service de Biochimie de l'Hôpital Necker, il a développé le concept d'analyse morpho-constitutionnelle des calculs par examen optique de la structure des calculs et analyse séquentielle infrarouge pour en déterminer le type morphologique et la composition cristalline précise dont les nombreuses et parfois très spécifiques relations à la pathologie ont peu à peu été établies et s'imposent aujourd'hui comme un moyen très efficace pour appréhender l'étiologie des pathologies lithiasiques. Après avoir réussi le concours de praticien hospitalier en 1990, il a été intégré à l'Hôpital Necker dans le Service de Biochimie A du Professeur Michel Bailly pour y développer une activité d'exploration des pathologies lithiasiques fondée sur l'analyse morphologique et infrarouge des calculs, l'étude de la cristallurie et l'exploration métabolique sanguine et urinaire des patients lithiasiques, en partenariat avec les cliniciens, et tout particulièrement le Professeur Paul Jungers, néphrologue passionné par la compréhension des processus pathologiques responsables des maladies rénales et notamment des lithiases. De 1989 à 1996, il a dirigé l'équipe de recherches sur les pathologies cristallines rénales au sein de l'Unité INSERM U90 dirigée par le Professeur Tilman Drueke. En 2011, il a rejoint le Laboratoire d'Explorations Fonctionnelles Multidisciplinaires de l'Hôpital Tenon, dirigé par le Professeur Laurent Baud puis par le Professeur Jean-Philippe Haymann, pour y développer cette activité spécialisée orientée vers l'analyse physique des calculs et des cristaux urinaires. Il a été rattaché à un groupe de recherches sur les pathologies rénales au sein de l'Unité INSERM UMRS 1155 de l'Hôpital Tenon créée par le Professeur Pierre Ronco. Depuis 1986, Michel Daudon est responsable des Contrôles de Qualité sur l'Analyse des Calculs et des cristaux urinaires auxquels adhèrent la plupart des laboratoires formés à ces techniques et au diagnostic des pathologies lithiasiques. Co-fondateur en 2000 de l'European Urolithiasis Society (EULIS), intégrée aujourd'hui à l'European Association of Urology, il a participé à la mise en place de collaborations entre néphrologues et urologues européens dans le domaine de la lithiase. En 2001, il a créé le Diplôme Universitaire de Lithiase Urinaire, délivré initialement par l'Université Paris-Sud et repris ensuite par l'Université Pierre et Marie Curie, intégrée aujourd'hui au sein de Sorbonne Universités. En 2011, l'EULIS lui a décerné un award pour son implication dans l'étude des calculs et des pathologies lithiasiques et en 2014, l'Association Française d'Urologie lui a décerné la médaille Félix Guyon pour l'ensemble de ses activités dans le domaine de la lithiase. En 2015, l'acquisition d'imageurs infrarouge dans le cadre d'un projet de recherche financé par l'Ile de France a permis de développer le diagnostic des pathologies cristallines par identification infrarouge des cristaux intratissulaires sur des biopsies rénales, mais aussi provenant d'autres organes où des cristaux peuvent se déposer. Cela a permis de faire ou de redresser de nombreux diagnostics et, dans le cas des pathologies rénales, de stabiliser ou de restaurer la fonction de reins ou de greffons en cours de détérioration à cause de leur envahissement par des cristaux souvent liés à des maladies génétiques non diagnostiquées. Une étroite collaboration avec les physiciens, établie grâce à Dominique Bazin depuis une vingtaine d'années, a permis de réaliser de nombreux travaux de recherche fondés sur l'utilisation de techniques physiques d'analyse, comme la diffraction des rayons X, la fluorescence X, la microscopie électronique à balayage et des techniques disponibles sur les grands instruments comme le synchrotron SOLEIL ou le réacteur nucléaire de Saclay. Ces travaux ont permis, grâce à la compétence et l'implication de nombreux chercheurs comme Armel Le Bail, Paul Dumas, Christophe Sandt, Matthieu Réfrégiers, Solenn Réguer, Dominique Thiaudière, Stéphan Rouzière, Gilles André, Guy Matzen. ... pour n'en citer que quelques-uns, d'établir ou de compléter par diffraction des rayons X des structures cristallines de composés impliqués dans les lithiases, de montrer le rôle de bactéries dans le développement de certains calculs dont la composition n'orientait pas vers cette étiologie, d'établir que, pour une espèce cristalline donnée, il existait une relation entre la forme des cristaux, leur mode d'agrégation et la morphologie macroscopique du calcul, donc la pathologie responsable, de mesurer la taille des nanocristaux engagés dans le processus lithogène avec des différences selon le contexte étiologique, ou encore de préciser les relations potentielles entre la présence de métaux lourds et les phases cristallines identifiées dans les calculs. Au cours de sa carrière, Michel Daudon a été l'auteur ou le co-auteur de plusieurs centaines d'articles scientifiques et de cinq livres dédiés à la lithiase urinaire ou aux techniques d'analyse spectroscopique des calculs.

Emmanuel Letavernier, born in 1975, is professor of physiology at Sorbonne University and nephrologist at Tenon Hospital, Paris, France. He obtained his MD in 2004 and his PhD in 2008. He was appointed assistant professor in 2011 and professor in 2014 at Sorbonne University. He first dedicated his research program to inflammatory processes involved in kidney disease and tissue repair. Since 2008, he has developed original research programs dedicated to biomineralization and more specifically kidney stones and kidney tissue mineralization, with a bench to bedside approach mixing experimental murine models, collaboration with physicists and chemists and clinical studies. This approach allowed to file patents and to identify new compounds as potential treatments against kidney stones, decreasing urine oxalate excretion and leading to ongoing clinical trials. An important part of the research program is the identification of factors leading to the formation of Randall's plaque, the very first step of stone formation in the kidneys. Among these factors, pyrophosphate deficiency seems a relevant target, as evidenced by clinical and experimental models. He also studied murine models of cystinuria, hyperoxaluria and other genetic diseases and focuses his research on factors regulating uric acid renal excretion and on new mechanisms causative for infection-related stones. Another promising field of research is the identification of factors involved in vascular calcification induced by chronic kidney disease. Most of that research program is based upon international collaborations with physicists, chemists, biologists and physicians.

Emmanuel Letavernier, né en 1975, est professeur de physiologie à Sorbonne Université, néphrologue de formation et praticien hospitalier à l'hôpital Tenon à Paris (Assistance Publique des Hôpitaux de Paris). Il a obtenu sa thèse de médecine en 2004 et sa thèse de sciences en 2008. Il a été nommé MCU-PH en 2011 et PU-PH en 2014 à Sorbonne Université. Il a dédié ses travaux de recherche aux mécanismes impliqués dans l'inflammation et la réparation rénale puis depuis 2008 s'est intéressé aux processus de biominéralisation, notamment rénale et vasculaire. Il a développé une approche transversale combinant la mise au point de nouveaux modèles murins de maladie lithiasique, avec des travaux basés sur la caractérisation physicochimique des calcifications pathologiques et des études cliniques. Cette approche a permis de déposer des brevets et de lancer des études cliniques actuellement en cours sur de nouveaux composés permettant de réduire le risque de maladie lithiasique, notamment l'hyperoxalurie. Des travaux récents ont aussi mis en évidence le rôle clé du déficit en pyrophosphate dans le développement des calcifications rénales. Il s'intéresse actuellement aux processus de calcifications vasculaires, à l'homéostasie de l'acide urique et aux calcifications rénales induites par les bactéries. Cette recherche est possible grâce à des collaborations internationales avec des physiciens, des chimistes, des biologistes et de médecins.

Vincent Frochot, is a medical biologist, former intern and university hospital assistant at the Paris hospitals and the Pierre and Marie Curie Faculty of Medicine (Paris 6), graduated from the University of Paris V. In 2011 he obtained his University Thesis ("HNF-4a: a key player in the intestinal transfer of fatty acids") in the INSERM UMRS 872 unit of Professor Chambaz. From 2011, he started to work on renal lithiasis pathologies in the biochemistry laboratory of the Necker-Enfants malades hospital; in 2015, he joined the Laboratoire d'Explorations Fonctionnelles Multidisciplinaires of the Tenon Hospital, directed by Professor Laurent Baud and then by Professor Jean-Philippe Haymann, and where Doctor Michel Daudon works to develop this specialised activity oriented towards the physical analysis of urinary stones and crystals. He was attached to a research group on renal pathologies within the INSERM UMRS 1155 unit at the Tenon Hospital created by Professor Pierre Ronco. In 2015, the acquisition of infrared imagers within the framework of a research project financed by the Île-de-France region allowed the development of the diagnosis of crystalline pathologies by infrared identification of intra-tissue crystals on renal biopsies, but also from other organs where crystals can be deposited. This has made it possible to make or correct many diagnoses and, in the case of renal pathologies, to stabilise or restore the deteriorating function of kidneys or transplants due to their invasion by crystals often linked to undiagnosed genetic diseases.

Vincent Frochot est biologiste médical, ancien interne et assistant hospitalo-universitaire des hôpitaux de Paris et faculté de médecine Pierre et Marie Curie (Paris 6) diplômé de l'Université Paris V. En 2011 il obtient sa Thèse d'Université : « HNF-4a : un acteur clef du transfert intestinal des acides gras » dans l'unité INSERM

UMRS 872 du Professeur Chambaz. À partir de 2011, il a commencé à travailler sur les pathologies lithiasiques rénales dans le laboratoire de biochimie de l'hôpital Necker-Enfants malades; en 2015, il a rejoint le Laboratoire d'Explorations Fonctionnelles Multidisciplinaires de l'Hôpital Tenon, dirigé par le Professeur Laurent Baud puis par le Professeur Jean-Philippe Haymann, et où le Docteur Michel Daudon exerce pour y développer cette activité spécialisée orientée vers l'analyse physique des calculs et des cristaux urinaires. Il a été rattaché à un groupe de recherches sur les pathologies rénales au sein de l'Unité INSERM UMRS 1155 de l'Hôpital Tenon créée par le Professeur Pierre Ronco. En 2015, l'acquisition d'imageurs infrarouge dans le cadre d'un projet de recherche financé par l'Île-de-France a permis de développer le diagnostic des pathologies cristallines par identification infrarouge des cristaux intra tissulaires sur des biopsies rénales, mais aussi provenant d'autres organes où des cristaux peuvent se déposer. Cela a permis de faire ou de redresser de nombreux diagnostics et, dans le cas des pathologies rénales, de stabiliser ou de restaurer la fonction de reins ou de greffons en cours de détérioration à cause de leur envahissement par des cristaux souvent liés à des maladies génétiques non diagnostiquées.