

Fiche de synthèse – Congrès 2026

Congrès : ERA EDTA 2026

Auteur / rédacteur : Cabezas Lara, Docteur junior, CHU Grenoble Alpes

Titre de la session ou de la présentation : Unmasking ADTKD-MUC1 : clinical presentation and diagnosis challenge

Référence de la publication (si applicable) : en cours de publication

Lien vers l'article ou la présentation (si disponible) : <https://vntyper.org> (lien vers la plateforme permettant d'identifier une séquence du gène MUC1)

Résumé de la session / communication

Contexte et objectif : Les maladies rénales tubulo-interstitielles autosomiques dominantes (ADTKD) liées à MUC1 représentent l'une des principales causes génétiques de néphropathie héréditaire, après les maladies liées aux gènes COL4A3-COL4A5 (syndrome d'Alport) et PKD1/PKD2 (polykystose rénale autosomique dominante). Le gène MUC1 est aujourd'hui considéré comme le gène le plus fréquemment impliqué dans les ADTKD. La maladie résulte le plus souvent d'un mécanisme de gain de fonction toxique. La protéine MUC1 est une glycoprotéine transmembranaire exprimée principalement dans le tube contourné distal et le tube collecteur. Les variants pathogènes, notamment le variant canonique dupC retrouvé dans environ 94 % des cas, entraînent la production d'une protéine anormale dépourvue de sa partie transmembranaire. Cette protéine mal repliée s'accumule à l'intérieur des cellules tubulaires, induisant un stress cellulaire chronique responsable d'une atteinte tubulo-interstitielle progressive, d'une fibrose rénale et d'une évolution vers l'insuffisance rénale terminale, généralement entre 30 et 70 ans. La présentation clinique est peu spécifique : insuffisance rénale chronique progressive, absence habituelle d'hématurie, de protéinurie significative ou de manifestations extrarénales. Quelques kystes rénaux peuvent être observés mais ne constituent pas un élément diagnostique majeur. L'atteinte rénale apparaît généralement plus sévère que dans les formes liées à UMOD.

Méthodologie / Contenu présenté : Le diagnostic moléculaire des variants MUC1 constitue un défi majeur. La région pathogène du gène est localisée dans une séquence à répétitions variables (VNTR, Variable Number Tandem Repeat), particulièrement difficile à analyser par les techniques conventionnelles de séquençage à lectures courtes (short-read sequencing) utilisées dans les

panels de gènes et les exomes. Pendant de nombreuses années, la méthode de référence reposait sur une technique spécifique de type SNaPshot, disponible uniquement dans quelques centres spécialisés, ce qui a conduit à de nombreux diagnostics manqués. Dans le cadre d'un consortium européen et d'un registre international dédié aux ADTKD, un nouvel outil bioinformatique, VNTyper, a été développé afin de permettre l'identification des variants pathogènes de MUC1 à partir des données de séquençage standard. Cet outil a démontré une sensibilité de 97 % et une spécificité de 100 %, tout en restant relativement complexe à déployer et encore imparfait pour certains variants atypiques. Afin d'améliorer l'accessibilité diagnostique, une nouvelle version, VNTyper2, a été développée. Celle-ci permet non seulement la détection du variant canonique dupC, mais également l'identification d'un spectre plus large de variants atypiques localisés dans la région VNTR.

Résultats ou messages principaux : L'application de VNTyper2 à une cohorte d'environ 3 600 patients présentant une insuffisance rénale chronique inexplicée malgré un exome négatif a permis d'identifier des variants pathogènes de MUC1 chez près de 1,5 % des patients. Ces résultats démontrent qu'une proportion non négligeable de cas d'ADTKD-MUC1 échappe aux stratégies diagnostiques génétiques conventionnelles. Ces données conduisent à proposer un nouvel algorithme diagnostique : chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique compatible avec une ADTKD et une histoire familiale évocatrice, un test spécifique par VNTyper2 devrait être réalisé lorsque les analyses par panel de gènes ou exome sont négatives. Le développement de VNTyper puis de VNTyper2 représente ainsi une avancée majeure dans le diagnostic des ADTKD liées à MUC1, permettant d'améliorer significativement le taux de détection des patients atteints.

Points clés à retenir : MUC1 est l'un des gènes les plus fréquemment impliqués dans les maladies rénales héréditaires et le principal gène responsable des ADTKD. La présentation clinique est souvent aspécifique, caractérisée par une insuffisance rénale chronique progressive sans hématurie, protéinurie importante ni manifestations extrarénales. Les méthodes génétiques conventionnelles (panel de gènes, exome) détectent difficilement les variants MUC1 en raison de la structure répétitive de la région VNTR. Le développement de VNTyper en 2023 puis de VNTyper2 constitue une avancée déterminante pour le diagnostic de l'ADTKD-MUC1. Chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique familiale avec exome ou panel négatif, la recherche spécifique d'un variant MUC1 doit être envisagée.

La prévalence des variants MUC1 pourrait atteindre 1 à 2 % parmi les cohortes de patients présentant une insuffisance rénale chronique inexplicée après bilan génétique standard.

Intérêt pour la communauté ORKiD / maladies rares rénales : Cette thématique est particulièrement pertinente pour la communauté ORKiD car elle illustre les limites des approches génétiques conventionnelles dans le diagnostic des maladies rénales rares. Les avancées méthodologiques représentées par VNTyper et VNTyper2 permettent d'identifier des patients jusqu'alors non diagnostiqués et d'améliorer le rendement diagnostique des explorations génétiques. La diffusion de ces outils devrait favoriser une meilleure reconnaissance des ADTKD-MUC1, optimiser le conseil génétique familial et permettre une prise en charge plus précoce des patients atteints.

Traduction de l'abstract : poste sur le registre européen pour les maladies tubulo-interstitielles autosomiques dominantes du même auteur

Contexte et objectifs

Les maladies rénales tubulo-interstitielles autosomiques dominantes (ADTKD) constituent la troisième cause la plus fréquente de maladie rénale héréditaire et représentent au moins 0,5 % de l'ensemble des cas d'insuffisance rénale terminale. Elles se caractérisent par une diminution lente mais progressive de la fonction rénale, avec un âge moyen de survenue de l'insuffisance rénale terminale d'environ 45 ans selon les données des cohortes précédemment publiées. Afin de mieux comprendre l'histoire naturelle de ces maladies, d'identifier les facteurs influençant leur progression et de préparer le développement de futurs essais thérapeutiques, un sous-registre dédié aux ADTKD a été créé au sein du registre européen des maladies rénales rares (ERKReg ; European Rare Kidney Disease Registry).

Méthodes

La version bêta du sous-registre ADTKD a été lancée début 2025 et a été progressivement optimisée grâce aux retours des utilisateurs. Le registre recueille des données détaillées portant sur les caractéristiques démographiques, les modalités diagnostiques, la présentation clinique, les paramètres biologiques au moment du diagnostic, les comorbidités et les antécédents familiaux. Des données spécifiques à la maladie sont également collectées, notamment la méthode diagnostique utilisée, les résultats des analyses génétiques, l'existence d'une consanguinité parentale, le nombre de membres atteints dans la famille ainsi que la disponibilité éventuelle d'échantillons biologiques conservés. Des modules complémentaires permettent de documenter le suivi longitudinal des patients, les traitements reçus, les hospitalisations, l'évolution historique de la créatininémie ainsi que certains facteurs liés au mode de vie (profession, habitudes alimentaires, expositions environnementales ou épisodes infectieux). Chez un sous-groupe de patients non transplantés et non dialysés, une collecte systématique d'échantillons sanguins (sérum, plasma EDTA, plasma hépariné au lithium, tubes PAXgene) et urinaires (centrifugés et non centrifugés) est réalisée dans l'objectif d'identifier de nouveaux biomarqueurs.

Résultats

Au 23 janvier 2026, 295 patients avaient été inclus dans le registre au cours des douze premiers mois, avec un rythme moyen d'inclusion de 25 patients par mois provenant de 22 centres européens situés en Irlande, France, Allemagne, Espagne, Pays-Bas, Italie, Belgique, Autriche, Pologne, Lituanie et Slovaquie.

Parmi ces patients :

- 112 présentaient un variant pathogène du gène UMOD ;
- 103 un variant du gène MUC1 ;
- 54 un variant du gène HNF1B ;
- 9 un variant du gène REN ;
- 2 un variant du gène JAG1 ;
- 1 un variant du gène DNAJB11.

Chez 14 patients présentant une histoire familiale compatible avec une ADTKD, aucune anomalie génétique n'a pu être identifiée malgré le dépistage des principaux gènes responsables (MUC1, UMOD, REN, HNF1B) ainsi que des gènes plus rares associés à la maladie (SEC61A1, APOA4, DNAJB11). Ces patients ont été classés comme ADTKD sans anomalie moléculaire identifiée (ADTKD-NOS). La cohorte comprenait 146 femmes (49,5 %) et 149 hommes (50,5 %). La répartition selon le stade de maladie rénale chronique était la suivante :

- Stade G1 : 54 patients (18,3 %) ;
- Stade G2 : 59 patients (20,0 %) ;
- Stade G3 : 95 patients (32,2 %) ;
- Stade G4 : 36 patients (12,2 %) ;
- Stade G5 : 37 patients (12,3 %) ;
- Stade non précisé : 14 patients (4,7 %).

Par ailleurs, 61 patients avaient déjà bénéficié d'une transplantation rénale et 18 étaient traités par dialyse chronique. L'âge médian de survenue de l'insuffisance rénale terminale était de 45,7 ans chez les patients porteurs d'un variant UMOD et de 50,4 ans chez ceux porteurs d'un variant MUC1.

Conclusion

Cette initiative européenne vise à constituer une base de données exhaustive permettant de mieux caractériser l'histoire naturelle des ADTKD, tant sur le plan rénal qu'extrarénal. Les objectifs sont notamment d'identifier les facteurs génétiques et environnementaux expliquant l'hétérogénéité de la maladie, les différences de progression selon le sexe, ainsi que les biomarqueurs pronostiques associés à cette variabilité. Le registre a également pour vocation de faciliter l'identification rapide de patients éligibles à de futurs essais thérapeutiques. Enfin, la collecte détaillée des données génétiques contribuera à améliorer l'interprétation future des variants de signification incertaine (VUS), dans le but d'enrichir les connaissances sur les ADTKD et d'améliorer la prise en charge de cette maladie rénale rare.