

**Protocole National de Diagnostic
et de Soins
(PNDS)**

**Approche diagnostique des
néphropathies indéterminées de
l'adulte**

**Centres de référence des
maladies rénales rares
MARHEA et MaReGE
Sous l'égide de la filière
ORKID**

Septembre 2026

Sommaire

- Liste des abréviations.....5
- Synthèse à destination du médecin traitant.....8
- Texte du PNDS.....10
- 1 Introduction.....10
- 2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins11
- 3 Diagnostic des néphropathies indéterminées12
 - 3.1 Objectifs.....12
 - 3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....12
 - 3.3 Définition des néphropathies indéterminées.....13
 - 3.4 Explorations non invasives d'une néphropathie.....14
 - 3.4.1.1 Anamnèse et examen clinique 14
 - 3.4.1.2 Analyses biologiques 24
 - 3.4.1.3 Imagerie rénale..... 30
 - 3.5 Place et interprétation de la biopsie.....32
 - 3.5.1 Place de la biopsie dans la démarche diagnostique 32
 - 3.5.2 Interprétation de la biopsie : de l'étiquette diagnostique au phénotype histologique 33
 - 3.6 Sous-catégories des néphropathies d'origine indéterminée.....36
 - 3.6.1.1 Atteintes rénales étiquetées "néphroangiosclérose" avec critères d'alerte..... 36
 - 3.6.1.2 Atteintes glomérulaires non immunologiques..... 36
 - 3.6.1.3 Néphropathies tubulo-interstitielles chroniques sans cause évidente 37
 - 3.6.1.4 Néphropathies kystiques atypiques..... 37
 - 3.6.1.5 Atteintes rénales syndromiques non diagnostiquées 37
- 4 Prescription d'une exploration génétique38
 - 4.1 Indications d'une exploration génétique38

4.2	Chez qui un test génétique n'est généralement pas indiqué alors que le patient a une néphropathie indéterminée	40
4.3	Informations à donner aux patients	40
4.3.1	Objectifs de l'information.....	41
4.3.2	Thèmes fondamentaux à aborder avec le patient	43
4.3.3	Modalités pratiques.....	46
4.4	Pourquoi prescrire un test génétique en l'absence de traitement curatif spécifique ?	47
5	<i>Interprétation des résultats des explorations génétiques.....</i>	48
5.1	Diagnostic d'une pathologie génétique	48
5.2	Exploration d'un variant de signification incertaine	49
5.2.1	Apport du rétro-phénotypage sur l'interprétation d'un VSI	49
5.2.2	Impact de l'analyse de ségrégation familiale sur un VSI	50
5.3	Place des variations de signification indéterminées dans les comptes rendus de résultat de biologie moléculaires	52
6	<i>Rendu des résultats d'une analyse génétique positive au patient.....</i>	54
6.1	Résultat positif.....	56
6.2	Résultat négatif.....	56
6.3	Résultat non conclusif après ségrégation familiale et rétro-phénotypage	57
6.4	Rendu de résultat génétique d'une donnée incidente (de découverte fortuite)	59
6.4.1	Définition	59
6.4.2	Conditions de rendu.....	60
7	<i>Enjeu d'un diagnostic</i>	61
7.1	Thérapeutique appropriée.....	61
7.2	Donner accès à des essais thérapeutiques innovants	62
7.3	Recherche ciblée des atteintes extra-rénales après le diagnostic moléculaire	62
7.4	Précision pronostique.....	62

7.5	Bénéficier d'un suivi personnalisé par un centre de référence de sa pathologie	63
7.6	Éclairer le don vivant.....	63
7.7	Dépistage des apparentés	64
7.8	Conseil génétique en vue d'un projet parental.....	64
7.9	Référer aux associations de patients.....	66
7.10	Impact psychologique.....	66
8	<i>Suivi des patients suspects de néphropathies héréditaires avec des tests génétiques négatifs</i>	67
8.1	Réévaluation clinique et familiale longitudinale.....	67
8.2	Réinterprétation périodique des données génomiques existantes	67
8.3	Escalade vers des technologies génomiques avancées	68
8.4	Intégration dans des réseaux d'expertise et de recherche.....	68
9	<i>Orientation post-diagnostic et Focus sur la néphropathie liée à APOL1</i>	69
9.1	Renvoi vers les PNDS et recommandations spécifiques :	69
9.2	Néphropathie/facteur de risque liée à APOL1	70
9.2.1	Définition et populations à risque.....	70
9.2.2	Stratification du risque génétique :	71
	Annexe 1 : Liste des participants.....	74
	Annexe 2 : Coordonnées des associations de patients.....	76
	Annexe 3 : Modèles de courriers pour l'information de la parentèle.....	78
	Références bibliographiques.....	82

Liste des abréviations

ABM – Agence de la Biomédecine

ACMG – American College of Medical Genetics and Genomics

ACR – Rapport Albuminurie/Créatininurie

ADTKD – Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease

AINS – Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

AIRG-France – Association pour l'Information et la Recherche sur les
Maladies Rénales Génétiques

AMKD – APOL1-Mediated Kidney Disease

ANPGM – Association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire

APOL1 – Apolipoprotein L1

APRT – Adénine PhosphoribosylTransférase

ARA II – Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II

AVC – Accident Vasculaire Cérébral

BaMaRa – Banque de données Maladies Rares

BNDMR – Banque Nationale de Données Maladies Rares

BOR – Syndrome Branchio-Oto-Rénal

C3G – Glomérulopathie à dépôts de C3

CAKUT – Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract

CCMR – Centre de Compétences Maladies Rares

CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CKDx – Chronic Kidney Disease of unknown etiology

CNIL – Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CPDPN – Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal

CRMR – Centre de Référence Maladies Rares

CSP – Code de la Santé Publique

DFG / DFGe – Débit de Filtration Glomérulaire / estimé

DHA – 2,8-DihydroxyAdénine

DPI – Diagnostic Pré-Implantatoire

DPN – Diagnostic Prénatal

DPNI – Diagnostic Prénatal Non Invasif
EKFC – European Kidney Function Consortium
FEUA – Fraction d'Excrétion de l'Acide Urique
FIV – Fécondation In Vitro
HIVAN – HIV-Associated Nephropathy
HLRCC – Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer
HSF – Hyalinose Segmentaire et Focale
HTA – Hypertension Artérielle
HVG – Hypertrophie Ventriculaire Gauche
IEC – Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IgA – Immunoglobuline A
IRC – Insuffisance Rénale Chronique
IRM – Imagerie par Résonance Magnétique
LAM – Lymphangioléiomyomatose
LCAT – Lecithin-Cholesterol Acyltransferase
MAT – MicroAngiopathie Thrombotique
MBG – Membrane Basale Glomérulaire
MODY – Maturity-Onset Diabetes of the Young
MRC – Maladie Rénale Chronique
NGS – Next-Generation Sequencing
PFMG – Plan France Médecine Génomique
PKD – Polycystic Kidney Disease (Polykystose Rénale)
PNDS – Protocole National de Diagnostic et de Soins
RAC – Rapport Albuminurie/Créatininurie
RCP – Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
REIN – Réseau Épidémiologie et Information en Néphrologie
RGPD – Règlement Général sur la Protection des Données
RPCU – Rapport Protéinurie/Créatininurie
SA – Semaines d'Aménorrhée
SGLT2 – Sodium-Glucose coTransporter 2
SHU / SHUa – Syndrome Hémolytique et Urémique (atypique)

TAR – Traitement Antirétroviral

TSC – Sclérose Tubéreuse de Bourneville (TSC1/TSC2)

VHL – Von Hippel-Lindau

VSI – Variant de Signification Incertaine

WES – Whole Exome Sequencing

WGS – Whole Genome Sequencing

CPEO – Chronic Progressive External Ophthalmoplegia

ERA – European Renal Association

ERKNET – European Rare Kidney Disease Reference Network

KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes

MELAS – Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like episodes

OCT – Optical Coherence Tomography (Tomographie en cohérence optique)

PROPKD – Predicting Renal Outcomes in ADPKD (score pronostique)

XLH – X-linked Hypophosphatemia (Rachitisme Hypophosphatémique lié à l'X)

Synthèse à destination du médecin traitant

Définition et enjeux : Une néphropathie indéterminée (ou CKDx en Anglais) est une atteinte rénale chronique, incluant une anomalie persistante de la structure ou de la fonction rénale depuis plus de trois mois, avec retentissement potentiel pour la santé dont l'étiologie reste inexpliquée après une évaluation clinique, biologique et morphologique.

- **Fréquence :** 20 à 25 % des patients au stade d'insuffisance rénale chronique (IRC) terminale.
- **Enjeu :** Identifier une cause génétique (10 à 30 % des CKDx) pour adapter le traitement, sécuriser la transplantation dans le cadre du don vivant, dépister et prendre en charge la famille.

Diagnostic : Quand suspecter une origine génétique ?

Le médecin traitant est en première ligne pour repérer les **signaux d'alerte** devant une IRC inexpliquée :

- **Histoire familiale :** maladie rénale chronique, dialyse ou greffe chez un parent (1^{er} ou 2^e degré). Attention aux décès précoces (vasculaires/cardiaques) qui masquent parfois une MRC.
- **HTA précoce :** une hypertension sévère avant 40 ans ou familiale est parfois le signe d'une maladie rénale sous-jacente.
- **Profil atypique :** IRC progressive malgré l'absence de diabète ou de protéinurie massive (> 1g/g), ou avec des reins de petite taille (< 9 cm) dès le diagnostic.
- **Signes extra-rénaux :** surdité de perception, goutte avant 30 ans, kystes hépatiques, anomalies oculaires, diabète survenant chez un sujet jeune avec antécédents familiaux évocateurs d'un diabète monogénique (de type MODY).

Bilan initial recommandé en médecine de ville. Avant l'adressage au néphrologue, le bilan minimal comprend :

- **Biologie :** Créatininémie avec DFG estimé (formule EKFC ou CKD-EPI), rapport Albuminurie/Créatininurie (RAC) sur échantillon, ECBU, bandelette urinaire.
- **Imagerie :** Échographie rénale bilatérale (taille, kystes, échogénicité).

- **Anamnèse** : recueil des créatinines antérieures (pente de déclin du DFG estimé) et arbre généalogique simplifié.

Prise en charge et coordination :

- **Adressage** : en première intention vers un néphrologue de proximité ; en cas de suspicion de maladie rénale rare, de situation complexe ou en l'absence d'expertise locale, orientation vers un CCMR ou un CRMR de la filière ORKiD.
- **Suivi partagé** : une fois le diagnostic posé, le médecin traitant assure la néphroprotection (contrôle de la PA < 130/80 mmHg, évitement des AINS et produits de contraste iodés, règles hygiéno-diététiques : éviction du tabac, activité physique et sportive, régime alimentaire adapté, ...).
- **Dépistage familial** : le médecin traitant accompagne l'information de la parentèle. Les apparentés au 1^{er} degré doivent bénéficier d'un bilan rénal de base (bilan sanguin comprenant une mesure de la créatinine, des bicarbonates, un ionogramme sanguin complet ; bilan urinaire avec dosage de protéinurie/créatininurie, recherche d'hématurie ; imagerie rénale) ou être adressés à un néphropédiatre s'ils sont mineurs pour réalisation d'un bilan adapté.

Aspects médico-sociaux et légaux

- **ALD** : l'insuffisance rénale chronique de stade 3 à 5 (DFGe < 60 ml/min) justifie une prise en charge à 100 % (ALD 19).
- **Loi de Bioéthique (Assurances)** : point crucial pour rassurer le patient. **Il est interdit aux assureurs de demander ou de tenir compte des résultats de tests génétiques.** Le patient n'a aucune obligation de déclarer un résultat génétique prédictif dans un questionnaire de santé (*Art. L.1141-1 du CSP*).
- **Convention AERAS** : Facilite l'accès à l'assurance emprunteur pour les patients avec un risque de santé aggravé.

Ressources pour le patient et le médecin

- **Filière de soins des maladies rénales rares - ORKiD** : www.filiereorkid.com (Cartes d'urgence, annuaire).
- **AIRG-France** : www.airg-france.fr (Soutien aux patients).
- **Orphanet** : www.orpha.net (Fiches maladies rares).

Texte du PNDS

1 Introduction

La « néphropathie de cause inconnue », également appelée néphropathie indéterminée en France, ou de cause inexpliquée (CKDx en Anglais) constitue aujourd'hui la troisième cause d'insuffisance rénale chronique sévère (IRC stade 5) en France, après le diabète et l'hypertension artérielle, selon les données du registre REIN.

Cette dénomination, tout comme l'attribution d'une maladie rénale au diabète ou à l'hypertension artérielle, est par nature imprécis, et recouvre des situations hétérogènes. Le diabète et l'hypertension artérielle peuvent en effet constituer des comorbidités plutôt que l'étiologie de la néphropathie. La néphropathie de cause inconnue inclut des situations dans lesquelles l'ensemble des données cliniques, biologiques, histologiques et d'imagerie ne permet pas d'attribuer la maladie à une entité nosologique définie.

Il peut s'agir de patients chez lesquels la biopsie rénale n'a pas été réalisée en raison de contre-indications médicales ou d'une prise en charge tardive, ou de biopsies non contributives, mettant en évidence des lésions aspécifiques telles qu'une hyalinose segmentaire et focale ou une néphroangiosclérose.

A noter que la néphropathie indéterminée traitée dans ce PNDS diffère du terme CKDu (chronic kidney disease of unknown etiology) souvent utilisé dans la littérature internationale pour désigner des formes de maladie rénale chronique inexpliquée survenant dans des contextes endémiques et de grandes chaleurs, notamment au Sri Lanka, en Amérique centrale, en Inde ou dans certaines régions agricoles, après exclusion des causes habituelles telles que le diabète, l'hypertension artérielle prolongée ou les néphropathies glomérulaires connues.

L'évolution des technologies de séquençage, marquée par une diminution des coûts, une amélioration de l'accessibilité, une augmentation des capacités d'analyse (haut débit) et une réduction des délais de rendu, a progressivement intégré les analyses génétiques au parcours diagnostique des patients atteints de néphropathie d'origine indéterminée. Ces examens permettent, dans un nombre croissant de situations, d'identifier une étiologie moléculaire, d'affiner le diagnostic et de réduire l'errance diagnostique. Les études publiées rapportent ainsi un rendement diagnostique de

l'ordre de 10 à 30 % selon les populations étudiées et les critères d'inclusion.

L'identification d'une cause génétique permet de mettre fin à l'errance diagnostique, d'adapter la prise en charge, de dépister des atteintes extra-rénales associées, d'organiser le dépistage familial, d'organiser le conseil génétique en cas de projet de grossesse et de sécuriser le don intrafamilial de rein.

Ces avancées redéfinissent progressivement les contours de la néphrologie adulte, où la génétique devient, au même titre que l'histologie ou l'imagerie, un outil central du raisonnement clinique.

Dans ce contexte de transformation rapide, la demande d'explorations génétiques est en forte augmentation, soulevant de nouveaux besoins en termes d'organisation des soins, de coordination entre professionnels, de formation et d'accompagnement des patients.

Le présent Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) vise à accompagner les professionnels de santé dans cette évolution. Il fournit un cadre structuré pour l'identification, l'évaluation et la prise en charge des néphropathies indéterminées de l'adulte, en intégrant les recommandations actuelles concernant l'indication, la prescription, l'interprétation et le rendu des tests génétiques. Ce PNDS souligne également les enjeux éthiques et organisationnels liés à l'utilisation de la génétique en pratique néphrologique, et rappelle l'importance du raisonnement clinique multidisciplinaire dans l'interprétation de ces données complexes.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'une maladie rénale d'origine indéterminée. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas couvrir tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge diagnostic de référence d'un patient atteint de maladie rénale d'origine indéterminée. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) sera disponible sur le site internet de la FSMR ORKiD.

3 Diagnostic des néphropathies indéterminées

3.1 Objectifs

L'évaluation initiale aura pour but d'établir un diagnostic de précision chez un patient dont la néphropathie est d'origine indéterminée, après des explorations initiales, dans différentes sous-catégories, d'évaluer les critères rendant utile une exploration génétique.

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le diagnostic de maladie rénale peut être évoqué par le médecin traitant qui oriente ainsi vers un médecin spécialiste néphrologue afin d'en déterminer l'origine. Dans le cas d'une néphropathie indéterminée

avec des critères d'exploration génétique le néphrologue peut alors orienter vers un centre de néphrogénomique pour réaliser les explorations génétiques.

3.3 Définition des néphropathies indéterminées

Une néphropathie d'origine indéterminée (CKDx) est définie comme une maladie rénale chronique pour laquelle aucune étiologie ne peut être retenue avec un niveau de certitude suffisant après une évaluation clinique, biologique, morphologique et, lorsque cela est indiqué, histologique.

Cette appellation doit être privilégiée lorsque les données disponibles ne permettent pas d'attribuer de manière fiable la maladie rénale à une cause précise. À l'inverse, la présence d'une comorbidité fréquente telle qu'un diabète ou une hypertension artérielle ne suffit pas, à elle seule, à établir le diagnostic de néphropathie diabétique ou de néphropathie hypertensive. Ces diagnostics doivent reposer sur un faisceau d'arguments concordants (ancienneté et sévérité de la maladie, rétinopathie diabétique, profil de la protéinurie, évolution clinique, données histologiques lorsqu'elles sont disponibles, etc.). En leur absence, la maladie rénale doit être considérée comme d'origine indéterminée.

De même, certaines appellations histologiques ou cliniques (par exemple hyalinose segmentaire et focale, néphropathie tubulo-interstitielle chronique ou fibrose interstitielle avec atrophie tubulaire, Néphroangiosclérose bénigne) décrivent une lésion rénale prédominante, un phénotype rénal ou un mode de réponse du rein à une agression, mais ne constituent pas une étiologie. Elles doivent conduire à poursuivre la démarche diagnostique afin d'en identifier la cause.

Selon les registres de suppléance et les cohortes de maladie rénale chronique, 15 à 25 % des adultes sont classés comme ayant une insuffisance rénale d'origine indéterminée, avec des variations selon les populations étudiées.

Les progrès de la génétique ont profondément modifié cette situation. Les études de séquençage pangénomique montrent qu'environ 10 à 30 % des adultes présentant une CKDx reçoivent finalement un

diagnostic moléculaire, révélant le plus souvent une maladie monogénique. Cette proportion est particulièrement élevée chez les patients présentant une maladie rénale chronique précoce (<40 ans), une histoire familiale, une atteinte tubulo-interstitielle inexpliquée, des kystes atypiques ou des manifestations extrarénales.

Dans ce PNDS, le terme CKDx désigne donc les patients chez lesquels aucune cause n'a pu être retenue avec un niveau de preuve suffisant, et constitue une indication privilégiée à une évaluation néphrogénétique.

3.4 Explorations non invasives d'une néphropathie

L'évaluation initiale d'une néphropathie repose sur un trépied fondamental : l'anamnèse et l'examen clinique, les analyses biologiques et l'imagerie. Ces explorations peu invasives sont essentielles pour caractériser la nature et la sévérité de l'atteinte rénale, rechercher des arguments pour une étiologie spécifique et identifier les situations qui justifieront des investigations plus poussées, comme la biopsie rénale ou une analyse génétique.

3.4.1.1 Anamnèse et examen clinique

L'interrogatoire est l'étape la plus importante, surtout lorsque le patient est vu à un stade avancé de sa néphropathie.

Recherche d'indices précoces et ancienneté de la maladie : Il est impératif de rechercher activement les premiers signes de la maladie, qui peuvent être très anciens et passés inaperçus.

- **Le carnet de santé** et autres documents médicaux anciens sont des sources d'informations précieuses et doivent être consultés si possible. Leur analyse constitue une étape fondamentale, trop souvent négligée chez l'adulte. Elle permet non seulement de rechercher des facteurs de risque précoces de maladie rénale chronique, notamment une oligonéphronie congénitale (déficit du nombre de néphrons à la naissance), mais également d'identifier des éléments évocateurs d'une maladie congénitale ou génétique. Il convient de rechercher en particulier :

- Un petit poids de naissance : un poids de naissance < 2500 g (et à fortiori < 1500 g) ou un retard de croissance intra-utérin est associé à une réduction significative du capital néphronique. Les sujets nés avec un petit poids ont un risque augmenté de 70 % de développer une IRC à l'âge adulte.
 - La prématurité : la néphrogenèse ne s'achevant qu'à la 36^{ème} semaine d'aménorrhée, toute naissance prématurée interrompt définitivement la formation des néphrons. Une grande prématurité peut expliquer une protéinurie ou une glomérulosclérose apparaissant à l'âge adulte, souvent étiquetée à tort comme "indéterminée".
 - Les événements néonataux : la notion de souffrance fœtale, d'asphyxie périnatale ou d'un épisode d'insuffisance rénale aiguë en réanimation néonatale, même considéré comme résolutif à l'époque, est associée à un risque accru d'IRC à long terme.
 - Les paramètres de suivi pédiatrique : évolution staturo-pondérale (cassure de croissance, retard statural), retard pubertaire, ainsi que les mesures de pression artérielle réalisées à partir de 3 ans, pouvant révéler une hypertension artérielle ancienne.
 - Les signes extrarénaux : anomalies auditives (notamment sur les potentiels évoqués auditifs ou les dépistages auditifs), anomalies ophtalmologiques, malformations congénitales (hexadactylie, polydactylie) ou tout autre élément syndromique pouvant orienter vers une maladie rénale héréditaires.
- Il faut systématiquement interroger le patient sur d'éventuelles anomalies découvertes lors de visites systématiques (médecine du travail, visite médicale scolaire ou militaire, don du sang) : **une protéinurie ou une hématurie, même isolée et de faible abondance, détectée 10 ou 20 ans auparavant et jamais explorée, est un indice capital.**
 - **L'histoire de l'hypertension artérielle (HTA)** doit être précisément reconstituée. Un début précoce de l'HTA, bien avant l'installation d'une insuffisance rénale significative, n'est pas une cause mais peut être l'un des premiers signes de la néphropathie sous-jacente.

- **L'histoire obstétricale (chez la femme) :** L'interrogatoire doit rechercher systématiquement des antécédents de troubles hypertensifs ou une protéinurie lors de la grossesse.
 - La prééclampsie : Elle ne doit pas être considérée comme un événement isolé et résolu par l'accouchement. Une étude de cohorte récente a démontré que les femmes ayant fait une prééclampsie présentent un risque multiplié par 2,5 de développer une albuminurie persistante et par 2,2 de présenter une baisse du DFG à long terme. Dans le cadre d'une néphropathie indéterminée, un antécédent de prééclampsie doit être interprété comme un potentiel "stress test" physiologique ayant révélé une fragilité glomérulaire ou endothéliale sous-jacente. Elle peut être la première manifestation clinique d'une collagénopathie par exemple (Syndrome d'Alport dominant ou lié à l'X) voire d'une anomalie de la voie alterne du complément (risque de SHUa).
- Les antécédents d'interruption médicale de grossesse ou de mort fœtale *in utero* et résultat de l'examen fœtopathologique doivent être recherchés.

Antécédents personnels et contexte clinique : la présence d'un ou plusieurs des signes suivants, chez le patient ou dans sa famille, doit immédiatement faire évoquer une origine génétique et orienter le diagnostic :

Anamnèse familiale : il est utile d'informer le patient à l'avance que ses antécédents familiaux seront abordés de manière détaillée. Cela lui permet de solliciter la mémoire familiale, de récupérer des documents médicaux d'apparentés (comptes-rendus, résultats de créatininémie) ou de vérifier des causes de décès avant la consultation. La recherche d'antécédents familiaux est un point clé, particulièrement dans le contexte d'une néphropathie indéterminée.

Technique d'interrogatoire :

- Interroger individuellement : Éviter la question générale "Tout le monde va bien ?". Il faut passer en revue chaque membre de la famille (parents, fratrie, enfants) individuellement.
- Utiliser des marqueurs de vie : plutôt que de demander "Y a-t-il une maladie rénale ?" (terme vague), demandez "Quelqu'un a-t-il eu de

la dialyse ? Une greffe ? Des protéines dans les urines lors d'une visite médicale ? Une surdité avec appareil auditif ?".

- Rechercher la variabilité d'expression : expliquer au patient que la maladie peut prendre des formes différentes dans la famille (ex : un diabète sans syndrome métabolique associé chez l'oncle, des kystes chez la tante, une insuffisance rénale chez le patient pour une variation pathogène HNF1 β).

Il est recommandé de réaliser un arbre généalogique sur au moins trois générations, en précisant pour chaque membre atteint :

- Le type de néphropathie (si connu).
- L'âge de début de l'insuffisance rénale et l'éventuel recours à un traitement de suppléance (dialyse, transplantation).
- La présence de manifestations extra-rénales associées (surdité, atteintes oculaires, kystes hépatiques, diabète, goutte, anévrisme intracrânien, etc.), qui peuvent orienter vers une étiologie génétique.

La reconstitution de l'histoire familiale ne doit pas se limiter à la question "Y a-t-il des personnes dialysées dans la famille ?". Une enquête minutieuse est indispensable pour déjouer les pièges d'une hérédité masquée :

- L'âge et la cause des décès : ces informations sont capitales concernant les apparentés au premier et deuxième degré (parents, grands-parents). Un décès prématuré d'une cause extra-rénale (accident, infarctus massif, AVC, cancer) peut avoir masqué une néphropathie héréditaire à révélation tardive (ex : Polykystose rénale, Syndrome d'Alport dominant), expliquant ainsi une fausse absence d'histoire familiale de maladie rénale.
- La consanguinité : elle doit être recherchée systématiquement, de même qu'une origine géographique commune des deux parents (par exemple issus du même village ou d'une population à fort degré d'endogamie), même en l'absence de consanguinité connue. Ces situations augmentent considérablement la probabilité d'une maladie à transmission autosomique récessive (ex : néphronophytose (liée au gène *TTC21B* par exemple), certaines formes de syndrome néphrotique cortico-résistant, hyperoxalurie primitive) et constitue un argument fort pour l'exploration génétique.
- L'absence d'antécédents ne signifie pas l'absence de cause génétique : il est fondamental de rappeler qu'une histoire familiale "muette" n'exclut pas une pathologie héréditaire, pour deux raisons principales :

- La variabilité d'expression : des apparentés porteurs de la même anomalie génétique peuvent être asymptomatiques (pénétrance incomplète) ou présenter une expression phénotypique limitée, avec une atteinte rénale frustrée (ex : microalbuminurie ou hématurie microscopique isolée) ou uniquement des manifestations extrarénales (par exemple colobome, hypofertilité, appendice prétragien ou fistule cervicale), n'ayant jamais conduit au diagnostic de "maladie rénale".
- Les variations génétiques *de novo* : l'anomalie génétique peut être apparue accidentellement chez le patient (néomutation). Cette situation est fréquente dans les formes autosomiques dominantes sévères (ex : HNF1 β).
- Les antécédents de cancers : ils doivent être recensés systématiquement pour deux raisons distinctes :
 - L'orientation diagnostique : certains cancers (rein, peau, utérus) peuvent signer un syndrome héréditaire incluant une maladie rénale kystique spécifique (ex: *VHL*, *HLRCC*, *FLNC*).
 - L'anticipation des découvertes incidentes (secondaires) : l'analyse pangénomique (exome/génome) peut révéler fortuitement des variants pathogènes dans des gènes de prédisposition aux cancers (ex : *BRCA1/2*, ou des gènes du syndrome de Lynch), sans lien causal avec la néphropathie. L'identification d'un contexte familial lourd de néoplasies est indispensable pour adapter l'information pré-test et préparer le patient à l'éventualité de ce type de résultat (gestion des données secondaires selon les recommandations de bonnes pratiques et des lois de bioéthique).

Évaluation de l'exposome : au-delà des antécédents classiques, une attention croissante est portée à l'**exposome**, qui représente la totalité des expositions environnementales non génétiques d'un individu tout au long de sa vie. Cette approche est pertinente pour les néphropathies indéterminées, où des facteurs environnementaux ou professionnels peuvent jouer un rôle causal ou de cofacteur, parfois en interaction avec une prédisposition génétique. L'interrogatoire doit donc systématiquement et de manière structurée rechercher :

- **L'exposition professionnelle** : aux solvants, métaux lourds (plomb, cadmium, mercure), silice, etc.

- **L'exposition environnementale** : qualité de l'eau de boisson, proximité de sites industriels ou agricoles, pollution de l'air, produit de beauté comme les produits lissants capillaires à base d'acide glyoxylique.
- **L'exposition à des toxiques spécifiques** : usage de pesticides ou d'herbicides, prise au long cours de médicaments potentiellement néphrotoxiques (AINS, IPP), de produits de phytothérapie d'origine non contrôlée (acide aristolochique) ou de drogues (cocaïne et héroïne, responsables d'HSF ; amphétamines ou MDMA, responsables de rhabdomyolyse et d'HTA maligne ; Cannabis ; cocaïne; kétamine, responsable d'uropathie obstructive).
- **Les habitudes de vie** : exposition chronique à la chaleur, régime alimentaire.

Cette évaluation permet d'identifier des pistes étiologiques souvent négligées et de mieux caractériser les cas de néphropathies dites "endémiques" ou de cause environnementale.

L'examen clinique doit être complet, mais son interprétation doit être adaptée au stade de la maladie rénale. Même si aucun signe n'est pathognomonique, l'association de signes mineurs (ex : kystes rénaux + polydactylie + obésité) constitue une signature clinique qui orientera l'analyse génétique. Il est important de noter que chez un patient déjà pris en charge en dialyse, des signes comme les œdèmes ou l'hypertension artérielle sont souvent liés au traitement de suppléance lui-même et perdent leur valeur d'orientation étiologique. Dans ce contexte, l'examen change d'objectif. Il ne vise plus à évaluer le retentissement, mais à identifier une signature clinique en recherchant activement des signes extra-rénaux, parfois discrets ou trompeurs. Il convient de déjouer certains pièges classiques. Cet examen ciblé, couplé à l'interrogatoire, permet de reconstituer l'histoire de la maladie. L'ensemble des signes d'appel et des pièges diagnostiques à connaître est détaillé dans le Tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1. Signes d'appel cliniques et pièges diagnostiques ("Signaux d'alerte")

Système / Organe	Signe d'appel clinique ou Antécédent	Orientation diagnostique principale	Point de vigilance / Le Piège à éviter
Cardio-Vasculaire	HTA précoce (< 40 ans)	• Syndrome d'Alport (COL4A) • Polykystose (PKD1/2)	Ne pas étiqueter "HTA essentielle" chez un

		• Liddle (si K+ bas) / Gordon (si K+ haut)	sujet jeune sans enquête familiale approfondie. L'HTA précède souvent l'IRC.
	HVG inexpliquée / Troubles du rythme	• Maladie de Fabry (GLA) • Amylose • Cytopathie mitochondriale	Souvent attribuée à tort à l'HTA. Penser à la maladie de surcharge si l'HVG est disproportionnée ou concentrique.
Pneumologie	Pneumothorax (spontané/récidivant) ou kystes pulmonaires	• Syndrome de Birt-Hogg-Dubé (FLCN) • Sclérose Tubéreuse (LAM)	Antécédent souvent oublié par le patient ("c'était il y a 20 ans"). Indispensable pour le dépistage du cancer du rein (FLCN).
Ophtalmologie	Lenticône antérieur / Cataracte précoce	Syndrome d'Alport lié à l'X, récessif (COL4A)	Asymptomatique au début. Nécessite un fond d'œil dilaté ou un OCT. Le lenticône est quasi-pathognomonique.
	Colobome papillaire ou irien (excavation du nerf optique)	Syndrome Rein-Colobome (PAX2)	Souvent confondu avec une excavation glaucomateuse ("Glaucome à pression normale").
	Cornée verticillée (dépôts en tourbillon)	Maladie de Fabry (GLA)	Visible uniquement à la lampe à fente. Ne gêne pas la vision, donc le patient ne s'en plaint pas.
	Rétinite pigmentaire (nyctalopie)	Ciliopathies (Néphronoptise, Senior-Løken)	Le patient signale qu'il voit mal la nuit ou qu'il cogne les objets (champ visuel tubulaire).
	Ptosis (paupière tombante)	Maladies Mitochondriales	Signe discret d'ophtalmoplégie externe chronique progressive (CPEO).
	Angiome rétinien	Maladie de Von Hippel-Lindau (VHL)	Doit faire rechercher des tumeurs du SNC ou des kystes pancréatiques.
	Drusen maculaires / drusen rétiens	GNC3 (CFHR5, C3, CFI, CFB, MCP/CD46, etc.)	Peuvent précéder les manifestations rénales. Souvent attribués à tort à une DMLA débutante, surtout chez un sujet jeune (< 50 ans). Évoquer une glomérulopathie liée à la voie alterne du complément.
	Hamartomes rétiens astrocytaires	Sclérose tubéreuse (TSC1/TSC2)	Souvent asymptomatiques et découverts au fond d'œil. Très évocateurs de sclérose tubéreuse lorsqu'ils sont associés

			à des angiomyolipomes ou des kystes rénaux.
Néphrologie	Polyurie-polydipsie, surtout nocturne ; antécédent d'énurésie primaire prolongée	Néphronophytose (<i>NPHP</i>), <i>ADTKD (UMOD, REN, MUC1...)</i> , Tubulopathies héréditaires (Bartter, Gitelman...), <i>HNF1β</i>	Souvent attribuées à un trouble comportemental ou à une vessie hyperactive. L'énurésie persistante après 8-10 ans peut être le premier signe d'une atteinte tubulo-interstitielle.
ORL / Cou	Surdité de perception (fréquences aiguës)	Syndrome d'Alport, <i>MYH9</i> , <i>PAX2</i> , Mitochondrial	Souvent banalisée ("liée au bruit", "presbyacousie précoce"). Le patient ne fait pas le lien avec ses reins.
	Appendice pré-tragien, fistules cervicales, kyste du tractus thyro��- glosse	Syndrome BOR (<i>EYA1</i>)	Petits trous ou appendices devant l'oreille, souvent considérés comme une simple curiosité morphologique, souvent invisible à l'âge adulte mais notion dans l'enfance.
Neurologie	Pieds creux, orteils en griffe, neuropathie distale	Maladie liée à INF2 (HSF dominante)	Regarder les pieds ! Souvent ��tiqu��t�� "problème orthopédique" ancien. Cause fréquente de HSF adulte.
	Acroparesth��sies (brûlures extrémités), hypo/anhidrose	Maladie de Fabry	Douleurs souvent prises pour des douleurs de croissance dans l'enfance ou psychogènes. L'absence de transpiration est un signe clé.
	AVC précoce (< 50 ans)	Maladie de Fabry, <i>COL4A1/A2</i> , Polykystose	Rechercher une leucoencéphalopathie à l'IRM cérébrale.
	Retard de développement psychomoteur, +/- léger / TDAH / difficultés scolaires ou niveau scolaire inférieur à celui attendu	Ciliopathies (Bardet-Biedl, Joubert, Mainzer-Saldino...), Syndrome <i>HNF1β</i> (troubles neurodéveloppementaux), Maladies mitochondriales, Syndrome de Lowe (<i>OCRL</i>), Sclérose tubéreuse (<i>TSC1/TSC2</i>), Syndromes microdélétionnels ou CNV impliquant un gène de néphropathie	Ces troubles sont souvent considérés comme indépendants de la maladie rénale. Un retard cognitif, même discret, un TDAH ou un parcours scolaire atypique doivent faire rechercher une maladie rénale syndromique ou une anomalie chromosomique, en particulier lorsqu'ils sont associés à une atteinte rénale d'étiologie indéterminée.
Musculaire	Intolérance à l'effort, fatigabilité, myalgies	Maladies Mitochondriales de type MELAS (ex : m.3243A>G)	Souvent mise sur le compte du

			déconditionnement ou de l'anémie de l'IRC.
Peau & Ongles	Angiokératomes (petites taches rouges/violacées)	Maladie de Fabry	Situés dans la "zone du caleçon" (fesses, OGE), invisibles si patient non déshabillé. Ne s'effacent pas à la vitropression.
	Dysplasie des ongles (pouces) / Absence de rotules	Syndrome Nail-Patella (<i>LMX1B</i>)	Regarder les pouces (lunule triangulaire, ongle fendu). Le patient cache souvent ses mains.
	Angiofibromes faciaux / Taches achromiques	Sclérose Tubéreuse (<i>TSC1/TSC2</i>)	Les angiofibromes sont souvent pris pour de l'acné résistante.
	Léiomyomes cutanés (nodules douloureux au froid)	HLRCC (FH)	Nodules fermes, douloureux au froid ou au toucher. Risque majeur de cancer du rein agressif.
Cheveux	Cheveux clairsemés, fins ou cassants	Ciliopathies (notamment syndrome de Sensenbrenner), syndrome de Schimke	Évoquer une ciliopathie ou une maladie du développement, surtout en association avec une petite taille, une dysplasie osseuse ou une néphronophtise
Dents	Hypodontie, dents coniques, microdontie, retard d'éruption	Ciliopathies (notamment syndrome de Sensenbrenner), dysplasies ectodermiques avec atteinte rénale	Les anomalies dentaires sont un indice important d'une maladie syndromique rénale ; penser également à examiner les cheveux, les ongles et les autres structures ectodermiques.
Croissance/anthropométrie	Petite taille, cassure staturale ou petite taille dite « constitutionnelle »	Néphronophtise, HNF1β, Syndrome d'Alport sévère, Ciliopathies, Maladies mitochondriales	Une petite taille est fréquemment considérée comme familiale alors qu'elle peut traduire une maladie rénale chronique débutant dans l'enfance.
Squelette	Signes de maladie osseuse constitutionnelle (déformations des membres, thorax, scoliose, fractures, hyperlaxité...)	Schimke (<i>SMARCA1</i>), Ciliopathies (Jeune, Mainzer-Saldino, Sensenbrenner...), Ostéogénèse imparfaite (<i>COL1A1/2</i>), Nail-Patella (<i>LMX1B</i>)	Ne pas attribuer systématiquement ces anomalies à une pathologie orthopédique isolée. Elles peuvent orienter vers une maladie rénale syndromique.
Métabolisme	Goutte précoce (< 30-40 ans)	ADTKD (<i>UMOD</i> , <i>MUC1</i> , <i>REN</i>) + HNF1B	Le piège majeur : Croire que la goutte est la conséquence de l'IRC, alors qu'elle la précède souvent de plusieurs années.
	Diabète atypique (non obèse, familial)	HNF1B (<i>MODY5</i>), Maladies mitochondriales (mutations)	Étiqueté par défaut "Type 2" ou "Type 1

		nucléaires mitochondriales, ou ex : m.3243A>G,)	lent". L'absence d'anticorps et l'atrophie pancréatique sont les alertes.
Gynéco / Morpho / andrologie	Anomalies génitales (utérus bicorne, agénésie déférents)	HNF1B	Interroger sur la fertilité ou les échographies pelviennes antérieures.
	Aménorrhée primaire (chez une femme avec HSF)	Syndrome de Frasier (<i>WT1</i>)	Dysgénésie gonadique (caryotype XY). Risque de gonadoblastome.
	Azoospermie excrétoire / infertilité masculine	HNF1β	Secondaire à des anomalies des voies génitales (agénésie ou dysgénésie des canaux déférents, anomalies des vésicules séminales). Souvent explorée en PMA sans lien fait avec la maladie rénale.
	Polydactylie (doigt surnuméraire)	Ciliopathies (Bardet-Biedl)	Peut avoir été opérée à la naissance (chercher la petite cicatrice sur le bord externe de la main).
Rhumatologie	Canal carpien bilatéral / Rupture tendon biceps	Amylose héréditaire (<i>TTR</i>)	Signes précoces précédant l'atteinte cardiaque et rénale de l'amylose.
Histoire Familiale	Décès précoce d'un parent (cause cardiaque/vasculaire)	Masque une maladie rénale tardive (PKD, Alport)	Le piège absolu. L'absence d'histoire rénale chez les parents décédés jeunes n'élimine pas une maladie héréditaire.
	"Néphropathie vasculaire familiale"	Alport, ADTKD	L'HTA familiale sévère est souvent une maladie rénale méconnue, pas une HTA essentielle.

ADTKD : Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease (Néphropathie Tubulo-Interstitielle Autosomale Dominante) ; BOR : Syndrome Branchio-Oto-Rénal ; CMT : Maladie de Charcot-Marie-Tooth (Neuropathie périphérique) ; HLRCC : Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer (Léiomyomatose et Cancer du Rein Héréditaire) ; HSF : Hyalinose Segmentaire et Focale ; HTA : Hypertension Artérielle ; HVG : Hypertrophie Ventriculaire Gauche ; LAM : Lymphangioléiomyomatose (atteinte pulmonaire de la Sclérose Tubéreuse) ; MODY : Maturity-Onset Diabetes of the Young ; PKD : Polycystic Kidney Disease (Polykystose Rénale).

L'impression clinique globale : la valeur de l'intuition clinique. Au-delà des signes cardinaux listés dans les tableaux, l'examen clinique comporte une dimension intégrative essentielle. Le néphrologue, même sans formation spécifique en dysmorphologie, peut être alerté par une impression d'ensemble ou une "atypie constitutionnelle". Il peut s'agir d'une dysharmonie des traits du visage, d'une implantation basse des oreilles, d'une démarche particulière, d'un timbre de voix

inhabituel ou d'autres particularités morphologiques ou comportementales évocatrices d'un syndrome génétique. Enfin, le retard des acquisitions (troubles du neurodéveloppement isolés ou syndromiques) sont souvent cliniquement mal évalués par les néphrologues adultes, ces patients doivent être orientés vers un généticien clinicien.

En cas d'atypie dans la présentation clinique, l'avis spécialisé d'un généticien clinique sera utile.

3.4.1.2 Analyses biologiques

L'interprétation des examens biologiques est fortement dépendante du stade de la maladie rénale chronique. Si de nombreux marqueurs sont informatifs aux stades précoces à modérés, leur valeur d'orientation étiologique diminue considérablement au stade terminal, où les anomalies sont souvent la conséquence non spécifique de l'urémie et/ou de la dialyse.

- **Analyses sanguines :**
 - **Évaluation de la fonction rénale, vers une interprétation physiologique :** le dosage de la créatininémie est indispensable pour estimer le débit de filtration glomérulaire (DFGe) à l'aide des formules validées.

L'estimation du DFG est la pierre angulaire du diagnostic. Cependant, les pratiques évoluent afin d'améliorer la précision de son estimation, en limitant le surdiagnostic de maladie rénale chronique chez le sujet âgé tout en favorisant un dépistage plus précoce chez l'adulte jeune, notamment entre 18 et 25 ans où les équations de type CKD-EPI présentent des limites.

L'équation EKFC (European Kidney Function Consortium) : bien que l'équation CKD-EPI 2009 reste très utilisée, l'équation EKFC est désormais recommandée comme une alternative robuste en Europe. Elle présente l'avantage majeur d'être applicable sur l'ensemble du spectre d'âge (de 2 ans à 100 ans), assurant une continuité parfaite lors de la transition pédiatrie-adulte, et offre une meilleure précision aux âges extrêmes par rapport au CKD-EPI.

La définition de la "normalité" selon l'âge (sénescence rénale) est également intégrée par EKFC : il est fondamental de distinguer la maladie rénale du vieillissement rénal physiologique. Une étude européenne majeure récente (Astley et al., Kidney Int 2025) portant sur

plus de 1,5 million d'individus sains a établi les valeurs de référence du DFG selon l'âge (voir Figure 1).

Le DFG décline physiologiquement dès l'âge de 40 ans. Chez les sujets sains de 80 ans, la limite inférieure de la normale (5^{ème} percentile) se situe autour de 45-50 ml/min/1,73m².

Conséquence pratique : un DFG estimé entre 45 et 60 ml/min/1,73m² chez un patient de plus de 65-70 ans, s'il est stable dans le temps et isolé (sans albuminurie ni anomalie du sédiment), doit être considéré comme le reflet de la sénescence rénale ("normale pour l'âge") et non comme une néphropathie indéterminée justifiant des explorations génétiques complexes.

L'apport de la Cystatine C : la créatinine étant dépendante de la masse musculaire, elle peut biaiser l'estimation du DFG. Le dosage de la Cystatine C est fortement recommandé pour confirmer le stade de l'IRC en cas de :

- Sarcopénie ou amyotrophie (sujet âgé, pathologie neuromusculaire), où la créatininémie surestime la fonction.
- Masse musculaire importante, où la créatininémie la sous-estime.
- Discordance inexplicquée entre la créatininémie et la clinique.

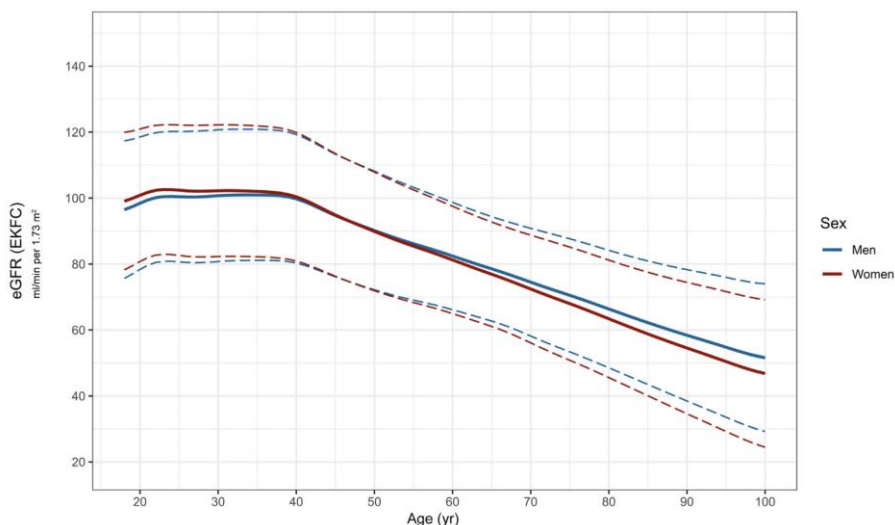


Figure 1 : Distribution des valeurs de DFG estimé (équation EKFC) selon l'âge et le sexe dans une population européenne saine (n=1,5 million). La ligne pleine représente la médiane. Les lignes pointillées représentent les 5^{ème} et 95^{ème} percentiles. On note que la limite inférieure de la normale (5^{ème}

percentile) passe sous les 60 ml/min/1,73m² après 70-75 ans. (Source : Astley ME et al., Kidney Int. 2025).

L'interprétation des examens biologiques est fortement dépendante du stade de la maladie rénale chronique. Si de nombreux marqueurs sont informatifs aux stades précoces à modérés, leur valeur d'orientation étiologique diminue considérablement au stade terminal, où les anomalies sont souvent la conséquence non spécifique de l'urémie et/ou de la dialyse.

Tableau 2. Anomalies biologiques et orientations génétiques

Anomalie biologique	Orientations génétiques principales (non exhaustif)	Points de vigilance/Limites
Hématurie microscopique (persistante)	Collagénopathies (COL4A3, COL4A4, COL4A5)	• Le piège de la "Néphropathie à IgA" : ne pas s'arrêter au diagnostic de Berger s'il y a une histoire familiale. Les dépôts d'IgA peuvent être secondaires. • Présente souvent dès l'enfance.
Diabète précoce (surtout si non obèse / familial)	Gènes <i>HNF1B</i> (MODY5) Maladies mitochondriales (ex : m.3243A>G)	• Souvent étiqueté à tort "Diabète de type 2" ou "Type 1 lent". Absence d'auto-anticorps (anti-GAD, anti-IA2). • Sensibilité aux sulfamides (oriente vers HNF1A). • Atrophie pancréatique au scanner (oriente vers HNF1B) • Rechercher une surdité associée (Mitochondrie). • Aspécifique : comorbidité fréquente des patients avec néphropathie • Phénotype variable même au sein d'une famille
Hypomagnésémie	HNF1B ; SLC12A3 (syndrome de Gitelman) ; CLDN16, CLDN19 (hypomagnésémie familiale avec hypercalciurie et néphrocalcinose) ; TRPM6 (hypomagnésémie primitive avec hypocalcémie secondaire) ; CNNM2 (hypomagnésémie dominante) ; KCNJ10 (syndrome EAST/SeSAME) ; FXYD2 (hypomagnésémie rénale dominante)	• Hypomagnésémie nécessitant souvent une supplémentation chronique ou des doses élevées de magnésium. • Éliminer les causes acquises, notamment médicamenteuses (IPP, diurétiques). • Évoquer une tubulopathie en cas de perte sodée associée ou de décompensation lors de l'application des mesures de néphroprotection (IEC/ARA2, restriction sodée). • Expressivité variable, pouvant être isolée et asymptomatique. • Penser également aux syndromes 22q11.2 et HDR (GATA3), en particulier

		si la PTH est inadaptée (plus basse qu'attendu au stade de la MRC), suggérant une tendance à l'hypoparathyroïdie.
Hypokaliémie chronique	Gitelman (<i>SLC12A3</i>) ; Bartter (<i>SLC12A1, KCNJ1, CLCNKB, BSND, MAGED2</i> , etc.)	• Rechercher une alcalose métabolique et une perte rénale de potassium. • Le syndrome de Gitelman est fréquemment associé à une hypomagnésémie et une hypocalciurie, contrairement au syndrome de Bartter, où l'hypomagnésémie est absente ou modérée dans la plupart des cas. • Une décompensation peut survenir lors de l'instauration de mesures de néphroprotection (IEC/ARA2, restriction sodée) en raison d'une perte sodée sous-jacente.
Hyperuricémie / Goutte précoce (< 30-40 ans)	ADTKD (UMOD, MUC1, REN) HNF1β	• FEUA abaissée (< 4-5%) : signe très évocateur d'une tubulopathie proximale (contrairement à la goutte de surcharge). • L'hyperuricémie est fréquente en IRC avancée : le caractère précoce ou disproportionné est le vrai signe d'appel. • MUC1 ne donne aucun autre signe spécifique. • Anémie et hyperkaliémie dissociée par rapport au degré d'IRC (REN)
Acidose métabolique (hyperchlorémie)	Acidose rénale tubulaire distale (<i>SLC4A1, ATP6V0A4, ATP6V1B1</i>) Acidose rénale tubulaire proximale (<i>SLC4A4</i>)	• Souvent associée à une néphrocalcinose, des calculs (ATRd) ou une surdité. • Peut se révéler tardivement.
Hypercalciurie / Néphrocalcinose	Maladie de Dent (<i>CLCN5, OCRL</i>) <i>CYP24A1</i> (Hypercalcémie infantile, mais lithiase/néphrocalcinose adulte) <i>SLC34A1, SLC34A3, NPT2a/c</i> , Hyperoxalurie primitive, syndrome de Williams Beuren.	• Rechercher une protéinurie de bas poids moléculaire (Bêta-2 microglobuline) associée (Dent). • <i>CYP24A1</i> peut se révéler tardivement par une MRC avec néphrocalcinose.
Hypophosphatémie (avec TmP/GFR abaissé)	Rachitisme Hypophosphatémique lié à l'X (<i>PHEX</i>) Syndrome de Fanconi (Mitochondrial, <i>HNF4A</i> , Cystinose juvénile/adulte) <i>NPT2a/c, SLC34A1/A3</i>	• Souvent étiquetée "carence d'apport" ou "déficit en Vitamine D". • Signe clé : petite taille, antécédents de jambes arquées dans l'enfance, fissure osseuse, ostéomalacie, enthésopathies, douleurs musculaires • TmP/GFR : effondré.

Anomalies du bilan hépatique (cholestase, cytolysé)	<i>HNF1β</i> (Cholestase anictérique) <i>PKD1, PKD2, PKHD1</i> (Kystes, Fibrose) Ciliopathies (<i>NPHP, TTC21B, WDR19</i>) Syndrome d'Alagille (<i>JAG1, NOTCH2</i>)	• Peut être modérée et non spécifique • Peut être intermittente
Anémie hémolytique mécanique + thrombopénie (MAT)	Mutations du complément (principalement <i>CFH, CFI, CFB, C3, CD46</i>) Mutations <i>DGKE</i> Mutations <i>MMACHC</i> Autres mutations dont <i>TTC21B, TSEN2, INF2, EXOSC, SOX18</i>	• Peut être déclenchée par des facteurs acquis • Aspécifique : nombreuses causes de MAT, dont HTA maligne qui peut être fréquente en contexte d'IRC sévère • Pénétrance incomplète variants complément
Polyglobulie	Maladie de Von Hippel-Lindau (VHL)	• À évoquer devant des kystes rénaux atypiques ou des tumeurs rénales multiples. • Mécanisme : production tumorale ou kystique d'EPO.
Profil lipidique atypique (HDL effondré)	Déficit en <i>LCAT</i> (Lecithin-Cholesterol Acyltransferase)	• Protéinurie glomérulaire + insuffisance rénale + dépôts cornéennes, arc juvénile (sclérotique bleue, mégacornée ou aniridie) + anémie hémolytique. • Le HDL-cholestérol est souvent indétectable ou très bas.
Cristallurie spécifique (Sédiment urinaire)	Déficit en <i>APRT</i> (Cristaux de 2,8-dihydroxyadénine - DHA) Hyperoxalurie Primitive (Cristaux d'oxalate de calcium whewellite) Cystinurie (Cristaux hexagonaux de cystine)	• APRT : Cristaux ronds, brunâtres, réfringents. Cause d'MRC récidivant sur greffon. Traitable par Allopurinol. • L'analyse infrarouge des calculs (si disponibles) est plus sensible. • HP 1, 2 et 3 : un calcul de type Ic devra faire évoquer immédiatement le diagnostic, traitement par Lumasiran pour les HP1 • l'analyse du calcul permettra de diagnostiquer une cystinurie.

ADTKD : Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease ; CAKUT : Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract ; FEUA : Fraction d'Excrétion de l'Acide Urique ; MAT : Microangiopathie Thrombotique.

Analyses urinaires :

L'analyse urinaire est un élément du diagnostic étiologique, mais sa réalisation et son interprétation dépendent de la persistance d'une

diurèse conservée. Chez le patient anurique en dialyse, ces examens ne sont plus réalisables. Il devient alors important de rechercher dans le dossier médical les résultats d'analyses d'urine antérieures pour caractériser le syndrome urinaire initial (présence, nature et abondance de la protéinurie, présence et type d'hématurie).

Quantification de la protéinurie/albuminurie : le calcul du rapport Protéinurie/Créatininurie (RPC) ou Albuminurie/Créatininurie (RAC) est recommandé car il corrige les variations de dilution des urines.

Le moment du recueil : il est préférable de réaliser ce dosage sur les premières urines du matin au lever. Ces urines, produites en position couchée (décubitus), permettent d'éliminer une protéinurie orthostatique (fréquente chez l'adulte jeune) et offrent la meilleure corrélation avec la protéinurie des 24 heures. Chez les patients se levant plusieurs fois la nuit (nycturie), les urines du lever ne représentent pas une accumulation de 8 à 10 heures. Le recueil reste valide, mais l'interprétation doit tenir compte de cette fragmentation des mictions. La comparaison entre l'albuminurie et la protéinurie totale est très informative.

- Si l'albuminurie représente > 60% de la protéinurie totale : l'atteinte est glomérulaire.
- Si l'albuminurie représente < 40-50% de la protéinurie totale : cela signe, en général, une protéinurie de bas poids moléculaire, orientant vers une atteinte tubulaire proximale (ex : Maladie de Dent, Syndrome de Fanconi, toxicité médicamenteuse).

Sédiment urinaire : l'analyse microscopique du sédiment urinaire est un temps fondamental, bien que souvent sous-utilisé. Elle permet de distinguer une hématurie d'origine glomérulaire (présence d'hématies dysmorphiques et/ou de cylindres hématiques) d'une hématurie urologique, et peut révéler des cylindres leucocytaires ou granuleux orientant vers une atteinte tubulo-interstitielle.

L'examen du sédiment peut également rechercher **une cristallurie**, utile pour orienter vers certaines maladies héréditaires (hyperoxalurie primitive, cystinurie, maladie liée à APRT, etc.). Cette analyse doit être réalisée sur un échantillon d'urines fraîches spécifiquement destiné à cet examen et non sur un ECBU, le processus de cristallisation se poursuivant après le prélèvement, ce qui peut entraîner la formation de cristaux in vitro et rendre l'interprétation difficile.

Point de vigilance pré-analytique : distinguer l'ECBU de la cytologie urinaire.

En France, la prescription standard d'un "ECBU" répond aux exigences du référentiel en microbiologie (REMIC) pour le diagnostic des infections urinaires. Dans ce cadre, l'utilisation de tubes avec conservateurs (acide borique) et l'analyse automatisée (cytométrie de flux) sont la norme. Ces conditions ne permettent pas une analyse morphologique fiable des éléments fragiles (cylindres, hématies).

Pour obtenir une analyse pertinente dans le cadre d'une néphropathie, le néphrologue doit prescrire spécifiquement : "Cytologie urinaire quantitative sur urines fraîches avec recherche manuelle de cylindres et de dysmorphie érythrocytaire".

Protocole de recueil recommandé : conformément aux bonnes pratiques, la fiabilité de cet examen repose sur le respect strict des conditions pré-analytiques :

- Fraîcheur de l'échantillon : l'analyse doit être réalisée impérativement dans les 2 heures suivant la miction pour éviter la lyse des cylindres et des cellules. Le recueil doit donc être effectué au laboratoire ou en consultation, et non au domicile du patient.
- Modalités de recueil :
 - Recueil du "milieu de jet" (après élimination du premier jet) pour éviter la contamination urétrale et cellulaire superficielle.
 - Après toilette locale soigneuse à l'eau ou au sérum physiologique (éviter les antiseptiques moussants qui peuvent altérer les membranes cellulaires).
 - À distance (> 72h) d'un effort physique intense ou des menstruations.

3.4.1.3 Imagerie rénale

L'échographie rénale et des voies urinaires est l'examen d'imagerie de première intention, non invasif et très informatif. Avec l'ordonnance de prescription exhaustive sur les signes à rechercher pour avoir un compte rendu informatif, elle permet d'évaluer :

- **La taille et l'échostructure** : des reins de petite taille (à interpréter en fonction de la taille du patient) avec un cortex aminci signent la chronicité. Une taille normale ou augmentée peut orienter vers certaines causes (amylose, diabète, etc.). Une hyperéchogénicité du parenchyme est aspécifique mais peut être marquée dans certaines pathologies héréditaire (néphropathies interstitielles chroniques, néphronoptose, etc.). La présence d'une

néphrocalcinose (calcifications souvent médullaire) est très évocatrice de certaines tubulopathies génétiques (maladie de Dent, hyperoxalurie primaire).

➤ **La morphologie et la recherche d'anomalies congénitales:** l'échographie est l'examen clé pour le diagnostic des **Anomalies Congénitales du Rein et des Voies Urinaires** (acronyme anglais **CAKUT**). Elle recherche systématiquement :

- Une hypoplasie ou une dysplasie rénale, un rein unique.
- Des anomalies de structure comme un système pyélocaliciel double (duplicité).
- Des cicatrices corticales pouvant témoigner d'un reflux vésico-urétéral ancien.
- Des anomalies des organes génitaux internes : kyste des vésicules séminales, utérus bicorné (retrouvés dans les anomalies du gène *HNF1β*).

➤ **La présence de kystes :** la découverte de kystes rénaux ne doit pas se limiter au diagnostic de "polykystose". L'analyse de leur nombre, de leur taille et surtout de leur localisation est un élément d'orientation étiologique majeur :

- Des kystes corticaux diffus bilatéraux avec néphromégalie orientent vers une Polykystose Rénale Autosomique Dominante (PKD) classique.
- Des kystes situés spécifiquement à la jonction cortico-médullaire, sur des reins de taille normale ou réduite, sont très évocateurs d'une néphronoptose (chez l'adulte jeune) ou d'une Néphropathie Tubulo-Interstitielle Autosomique Dominante (ADTKD).
- De multiples microkystes corticaux et médullaires peuvent également être observés dans certaines néphropathies acquises, notamment en cas de traitement prolongé par lithium.

➤ L'entité de Cacchi-Ricci (éctasie canaliculaire précalicielle) : elle constitue un diagnostic différentiel important des maladies kystiques. Il ne s'agit pas de kystes corticaux, mais d'une dilatation des tubes collecteurs dans la médullaire. Aujourd'hui, le diagnostic repose sur l'uroscanner (avec un temps excrétoire tardif) qui permet de visualiser l'opacification des tubes dilatés et les calcifications papillaires associées. L'urétéroscopie souple, souvent réalisée pour le traitement des calculs associés, permet également de visualiser directement les orifices des tubes collecteurs dilatés sur la papille, confirmant le diagnostic *in situ*.

- L'extension extra-rénale : la recherche de kystes dans d'autres organes est indispensable pour le diagnostic syndromique :
 - Au niveau hépatique : Il faut distinguer la polykystose hépatique simple (associée aux formes dominantes *PKD1/2*, *ALG8*, *GANAB*) des anomalies des voies biliaires ou de la fibrose hépatique congénitale (associées aux ciliopathies récessives *PKHD1* ou à la maladie de Caroli).
 - Au niveau pancréatique : la présence de kystes pancréatiques (ou d'une atrophie du corps/queue du pancréas) est un signe d'appel majeur pour une mutation du gène *HNF1β* ou une maladie de Von Hippel-Lindau.
- Place **de l'IRM** : l'IRM rénale et abdominale (séquences pondérées en T2) est l'examen de référence pour le phénotypage précis. Elle est supérieure à l'échographie et au scanner pour détecter des micro-kystes, caractériser l'architecture rénale (perte de différenciation), et analyser finement le parenchyme hépatique et pancréatique. Elle est recommandée en cas de phénotype kystique atypique ou discordant ou d'anomalies des organes génitaux internes.
- **L'absence d'obstacle** sur les voies urinaires ou abouchement urétéral ectopique,

3.5 Place et interprétation de la biopsie

La biopsie rénale a longtemps été considérée comme l'examen de référence ("gold standard") pour le diagnostic des néphropathies. Si elle demeure indispensable pour identifier et caractériser les maladies acquises, notamment les glomérulonéphrites à médiation immunologique, sa place est aujourd'hui redéfinie dans le cadre des néphropathies indéterminées de l'adulte. L'analyse génétique s'impose désormais comme une alternative de première intention en cas de suspicion clinique de maladie héréditaire, en particulier en cas d'antécédents familiaux ou de contre-indication à la biopsie, inscrivant la démarche diagnostique dans une nouvelle ère de complémentarité entre histologie et génomique.

3.5.1 Place de la biopsie dans la démarche diagnostique

La décision de réaliser une biopsie rénale doit être discutée au cas par cas. Elle est particulièrement justifiée lorsque :

- Les explorations non invasives n'ont pas permis d'établir un diagnostic et qu'une **maladie rénale acquise et traitable** est

suspectée (ex : glomérulonéphrite rapidement progressive, syndrome néphrotique franc de l'adulte).

- Il est nécessaire d'évaluer le **degré d'activité et de chronicité** des lésions pour établir un pronostic et guider l'intensité d'un éventuel traitement immunosuppresseur.

Cependant, la biopsie est un geste invasif, non dénué de risques, et ses indications doivent être pesées, notamment chez les patients avec des reins de petite taille, des troubles de l'hémostase ou une HTA non contrôlée.

3.5.2 Interprétation de la biopsie : de l'étiquette diagnostique au phénotype histologique

Dans le contexte d'une suspicion de maladie héréditaire, la qualité de l'échantillon biopsique est un préalable indispensable à une interprétation fiable. Un prélèvement de taille suffisante, comportant un nombre adéquat de glomérules ainsi qu'un cortex représentatif, est nécessaire afin de permettre une analyse complète en microscopie optique, immunofluorescence et, lorsque nécessaire, en microscopie électronique. L'interprétation de la biopsie doit dépasser la simple recherche d'une étiquette diagnostique. Le résultat histologique doit être considéré comme un **phénotype profond** qui, combiné aux données cliniques et génétiques, participe au diagnostic final.

- **Quand la biopsie est jugée "non spécifique" ou "non contributive"** : il est fondamental de comprendre qu'un résultat de biopsie rapporté comme "non spécifique" (ex : lésions de néphroangiosclérose, fibrose interstitielle modérée) ou "non contributif" n'est pas une fin en soi, mais constitue au contraire un **argument majeur en faveur d'une exploration génétique**. Une étude menée sur une cohorte de 52 patients avec une néphropathie indéterminée prouvée par biopsie a montré que le rendement diagnostique de l'analyse de l'exome était particulièrement élevé dans ce groupe, atteignant **72,7% chez les patients avec des lésions histologiques non spécifiques**. Une biopsie "blanche" ou aspécifique doit donc faire systématiquement discuter une analyse génétique.
- **Quand la biopsie oriente vers une grande catégorie de lésion** : même en l'absence de signe pathognomonique, l'analyse histologique peut révéler des patrons lésionnels très évocateurs de certaines catégories de maladies génétiques. Il a été démontré

une **excellente concordance (92,3%) entre le type de lésion histologique dominant et la catégorie de la maladie génétique** identifiée.

- **Lésions glomérulaires** : La mise en évidence d'une **Hyalinose Segmentaire et Focale (HSF)** sans dépôts immuns significatifs est un phénotype histologique commun à de nombreuses podocytopathies génétiques, y compris des collagénopathies. De même, la présence de **macrophages spumeux** dans l'interstitium peut être un indice orientant vers une collagénopathie. L'analyse en microscopie électronique reste un élément important permettant de rechercher un amincissement, une irrégularité ou une lamellation de la membrane basale glomérulaire, évocateurs d'une **collagénopathie**.
- **Lésions tubulo-interstitielles** : fibrose interstitielle avec un **infiltrat inflammatoire dépourvu de tubulite significative** ("infiltrat interstitiel sans tubulite") est un patron lésionnel qui a été observé chez des patients atteints de tubulopathies ou de ciliopathies héréditaires dans une cohorte publiée. Ce signe discret a une forte valeur d'orientation.
- La présence de dépôts mésangiaux d'IgA à la biopsie rénale oriente habituellement vers le diagnostic de néphropathie à IgA. Toutefois, ces dépôts ne sont pas nécessairement à l'origine de l'ensemble du phénotype rénal et peuvent notamment coexister avec une maladie rénale génétique. Cette situation doit en particulier être évoquée lorsque certains éléments du tableau clinique, de l'histoire familiale ou des constatations histologiques sont atypiques pour une néphropathie à IgA isolée.

Ainsi, la présence de dépôts mésangiaux d'IgA ne permet pas d'exclure une maladie rénale héréditaire. Plusieurs études ont montré qu'une maladie monogénique, notamment liée à *COL4A3*, *COL4A4* ou *COL4A5*, pouvait être diagnostiquée chez des patients initialement considérés comme porteurs d'une néphropathie à IgA.

À l'inverse, l'identification d'un variant pathogène de *COL4A3*, *COL4A4* ou *COL4A5* chez un patient présentant des dépôts mésangiaux d'IgA ne permet pas, à elle seule, d'attribuer l'ensemble du phénotype à une anomalie du collagène IV. Une collagénopathie de type IV peut en effet coexister avec une authentique néphropathie à IgA ou avec une autre glomérulopathie acquise. L'interprétation doit donc reposer sur

une analyse intégrée des données cliniques, familiales, génétiques et anatomopathologiques.

L'interprétation doit toujours intégrer l'ensemble des données cliniques, histologiques et génétiques. Une biopsie rénale reste particulièrement utile lorsque les lésions histologiques sont évocatrices d'une glomérulopathie acquise ou lorsque la présentation clinique apparaît disproportionnée par rapport au phénotype habituellement observé chez les porteurs hétérozygotes d'un variant *COL4A3*/*COL4A4*. De même, un diagnostic histologique de néphropathie à IgA mérite d'être réévalué lorsqu'il repose sur des critères incomplets (dépôts mésangiaux minimes sans prolifération, ou discordance entre les lésions observées et la sévérité du tableau clinique).

En pratique, une exploration génétique des gènes *COL4A3*, *COL4A4* et *COL4A5* est justifiée devant une néphropathie à IgA présentant des éléments atypiques (antécédents familiaux de maladie rénale, hématurie familiale, surdité, anomalies de la membrane basale glomérulaire, évolution inhabituelle ou résistance aux traitements). À l'inverse, chez un patient porteur d'un variant pathogène de *COL4A3* ou *COL4A4*, il convient de rechercher systématiquement une éventuelle maladie glomérulaire associée avant d'attribuer l'ensemble du phénotype à ce seul variant.

En conclusion, la biopsie rénale et l'analyse génétique ne doivent plus être vues comme des démarches concurrentes ou séquentielles, mais comme des **outils complémentaires** dont la place respective dépend du contexte clinique. Dans certaines situations fortement évocatrices d'une maladie monogénique, comme un syndrome d'Alport typique, l'analyse génétique constitue l'examen de première intention et peut rendre la biopsie rénale inutile. À l'inverse, en cas de néphropathie indéterminée ou de présentation atypique, la biopsie rénale, en fournissant un phénotype histologique précis, représente un élément majeur d'orientation diagnostique et facilite l'interprétation des variants génétiques, notamment des variants de signification incertaine (VSI). Réciproquement, l'identification d'un variant pathogène ou d'un VSI peut conduire à une réanalyse ciblée des prélèvements histologiques (« rétro-phénotypage »). Cette approche intégrée, fondée sur un dialogue étroit entre cliniciens, anatomopathologistes et généticiens,

est aujourd'hui essentielle au diagnostic des maladies rénales héréditaires.

3.6 Sous-catégories des néphropathies d'origine indéterminée

Les néphropathies dites "d'origine indéterminée" regroupent un ensemble hétérogène de patients chez lesquels aucune étiologie claire n'a pu être identifiée après l'investigation clinique, biologique, d'imagerie et parfois histologique. L'objectif de cette section est de proposer une classification pragmatique et fonctionnelle de ces situations cliniques, qui sont autant de points d'appel à une possible exploration génétique.

3.6.1.1 Atteintes rénales étiquetées "néphroangiosclérose" avec critères d'alerte

Il s'agit de patients suivis pour une maladie rénale chronique attribuée à une hypertension artérielle (HTA), mais présentant des discordances qui doivent faire réévaluer le diagnostic :

- Absence de rétinopathie hypertensive sévère ou d'hypertrophie ventriculaire gauche malgré une HTA décrite comme ancienne et sévère.
- Protéinurie jugée disproportionnée par rapport au degré d'HTA ou à l'ancienneté de l'insuffisance rénale.
- Progression rapide vers l'insuffisance rénale terminale malgré un bon contrôle tensionnel.
- Contexte familial de néphropathie ou origine géographique spécifique (ex : ascendants africains, faisant discuter une néphropathie liée aux variants du gène **APOL1**).

3.6.1.2 Atteintes glomérulaires non immunologiques

- **Hyalinose Segmentaire et Focale (HSF)** à la biopsie, sans dépôts immuns significatifs en immunofluorescence. Le diagnostic de HSF "primitive" (supposée immunologique) est fortement suggéré par un début brutal, une sensibilité au traitement par corticoïdes et/ou immunosuppresseur ou une récurrence rapide de la protéinurie après transplantation rénale. En l'absence de ces critères, une cause monogénique doit être systématiquement suspectée. Les formes génétiques de HSF (ex : **NPHS1**, **NPHS2**, **INF2**, **TRPC6**)

présentent souvent un syndrome néphrotique cortico-résistant et incomplet.

- **Hématurie microscopique persistante**, surtout si elle est associée à un épaississement ou une lamellation de la membrane basale glomérulaire (MBG) en microscopie électronique, sans dépôts d'IgA, doit faire suspecter un syndrome d'Alport lié à un variant pathogène des gènes *COL4A3*, *COL4A4* ou *COL4A5*.

3.6.1.3 Néphropathies tubulo-interstitielles chroniques sans cause évidente

- Insuffisance rénale chronique d'évolution lente avec une protéinurie absente ou de faible débit (< 1 g/g).
- Absence de cause toxique (médicaments), obstructive ou auto-immune évidente.
- Présence de signes d'orientation comme une hyperuricémie avec goutte précoce ou une hypomagnésémie, ou des antécédents familiaux similaires. Ces tableaux sont très évocateurs d'une néphropathie tubulo-interstitielle héréditaire (ex : *UMOD*, *MUC1*, *HNF1B*, *REN*).

3.6.1.4 Néphropathies kystiques atypiques

Il s'agit de formes suggérant une polykystose rénale mais ne répondant pas aux critères diagnostiques classiques (critères de Pei-Ravine) ou présentant des éléments discordants :

- Début tardif de l'insuffisance rénale ou tableau familial incomplet.
- Absence de mutation des gènes *PKD1* ou *PKD2* après analyse.
- Présence de kystes rénaux multiples mais avec des reins de taille normale ou peu augmentée. Ce phénotype est évocateur de mutations sur d'autres gènes comme *DNAJB11*.

3.6.1.5 Atteintes rénales syndromiques non diagnostiquées

La présence d'atteintes extra-rénales constitue un argument fort en faveur d'une étiologie génétique. Chez l'adulte, ces manifestations peuvent être incomplètes ou discrètes, rendant le diagnostic plus difficile. Dans ce contexte, une analyse génétique reposant sur un séquençage à large spectre (exome ou génome) est à privilégier, le génome pouvant être particulièrement indiqué dans les formes syndromiques d'origine indéterminée en raison de sa capacité à détecter certains réarrangements génomiques. En pratique, toutefois, l'interprétation des données est le plus souvent réalisée au moyen d'un

panel virtuel de gènes adapté au contexte clinique, avec un élargissement secondaire si nécessaire.

4 Prescription d'une exploration génétique

La prescription d'une analyse génétique dans le cadre d'une néphropathie indéterminée (CKDx) de l'adulte a évolué d'une approche ciblée par panel de gènes vers une **stratégie pangénomique** (séquençage d'exome ou de génome) en première intention. Cette évolution est justifiée par la grande hétérogénéité génétique et phénotypiques des néphropathies de l'adulte et la fréquence des phénocopies. Contrairement à la pédiatrie, l'approche « phénotype-centrée » montre ses limites chez l'adulte en raison d'une présentation clinique souvent moins spécifique et de l'intrication avec des comorbidités acquises. Toutefois, lorsque l'accès au séquençage pangénomique est limité, l'utilisation d'un panel de gènes élargi, couvrant l'ensemble des gènes impliqués dans les maladies rénales, (plus de 600 gènes, tel que décrit dans les cohortes de référence de Groopman et al.) constitue une alternative acceptable.

La prescription d'un examen génétique nécessite une **formation spécifique du prescripteur**, tant sur les indications que sur les modalités d'information du patient, les limites du test et l'interprétation des résultats. Le rôle du néphrologue prescripteur est d'identifier les patients éligibles selon les indications ci-dessous et de constituer un **dossier de synthèse clinique et paraclinique** et de délivrer une information claire sur l'objet du test et ses implications. Ce dossier est la condition indispensable à une interprétation pertinente des données génomiques lors des discussions clinico-biologiques qui suivront l'analyse (cf 4.3). En cas de doute sur l'indication, le choix de la stratégie génétique ou l'interprétation des résultats, il est recommandé de solliciter l'avis d'un **centre de compétence (CCMR) ou d'un centre de référence (CRMR)**, notamment via les dispositifs de télé-expertise et les réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) dédiées aux maladies rénales héréditaires.

4.1 Indications d'une exploration génétique

Une exploration génétique, reposant sur un panel de gènes adapté à la présentation clinique, un exome ou un génome selon le contexte clinique et les ressources disponibles, doit être discutée chez tout

patient adulte présentant une maladie rénale chronique sans étiologie évidente après une première évaluation. L'indication devient formelle en présence d'au moins un des critères suivants :

- **Contexte familial évocateur** : au moins un apparenté au 1^{er} ou 2^{ème} degré présentant une maladie rénale chronique d'origine indéterminée ou une maladie rénale héréditaire avérée.
- **Présentation clinique et phénotypique suggestive** :
 - Maladie rénale chronique diagnostiquée **avant l'âge de 60 ans** sans cause évidente. Au-delà de 60 ans, une exploration génétique reste indiquée lorsqu'un bénéfice est attendu pour le patient ou ses apparentés.
 - Présence d'au moins une **atteinte extra-rénale**, évoquant un syndrome génétique (voir exemples détaillés dans le Tableau 1).
 - Tableau clinique ou évolution **discordante** avec les néphropathies acquises communes :
 - Syndrome néphrotique cortico-résistant de l'adulte : indication formelle.
 - Progression rapide de l'insuffisance rénale (exemple : néphropathie à IgA avec des lésions histologiques discordantes)
- **Lésions histopathologiques non spécifiques à la biopsie** : Résultat de biopsie rénale jugé "**non spécifique**", "non contributif" ou ne montrant que des lésions chroniques.
- **Contexte du don d'organe** : dans le cadre de l'évaluation d'un **donneur vivant apparenté**, si le receveur présente une néphropathie d'origine indéterminée, un test génétique chez le receveur voire le donneur apparenté est indiqué pour écarter une maladie héréditaire qui pourrait contre-indiquer le don ou affecter le donneur à l'avenir (Agence de la biomédecine. Recommandations d'aide à la pratique clinique pour le don de rein du vivant. Décembre 2023. Disponible sur : https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/recommandations_dv_rein_argumentaire_vfinale_14-12-2023.pdf).

4.2 Chez qui un test génétique n'est généralement pas indiqué alors que le patient a une néphropathie indéterminée

La prescription d'un test génétique dans l'exploration d'une néphropathie de l'adulte doit être justifiée par un bénéfice clinique ou familial potentiel. À l'inverse, certaines situations ne justifient pas cette démarche, soit parce qu'un diagnostic est déjà suffisamment établi, soit parce que le résultat n'aura pas d'impact sur la prise en charge.

Un test génétique n'est donc généralement pas indiqué dans les situations suivantes :

➤ **Absence de bénéfice clinique attendu pour le patient ou sa famille :**

- Chez un patient en **situation palliative, en fin de vie** ou **âgé** et polypathologique, lorsque le diagnostic génétique n'entraînerait aucune modification de la prise en charge et qu'il n'y a pas d'enjeu de dépistage familial (ex : pas de descendants ou apparentés jeunes à risque).
- En l'absence d'impact pour le patient lui-même et pour ses apparentés au premier et second degré.

➤ **Demande du patient en dehors de toute indication médicale :**

- Une demande motivée par la simple curiosité personnelle, l'anxiété ou la pression d'un tiers, en l'absence de tout symptôme, signe clinique ou antécédent familial pertinent, ne constitue pas une indication médicale à réaliser un test génétique dans le cadre du soin et doit faire orienter le patient vers un suivi psychologique.
- Le patient n'est pas favorable à un test (droit de ne pas savoir).

En résumé, la décision de ne pas tester repose sur la certitude d'un autre diagnostic ou sur l'absence d'utilité clinique du résultat pour le patient et sa famille, toujours en tenant compte de la volonté du patient.

4.3 Informations à donner aux patients

Avant toute prescription d'un test génétique, une consultation d'information préalable est obligatoire. Elle vise à garantir un consentement libre, éclairé et spécifique, conformément aux articles L1131-1 et R1131-1-1 du code de la santé publique.

L'analyse génétique peut avoir des conséquences médicales, psychologiques et familiales importantes. Elle nécessite donc une démarche structurée, s'appuyant sur les recommandations de bonnes pratiques, celle de la HAS, de la filière ORKiD, et des pratiques encadrées par l'agence de la biomédecine.

4.3.1 Objectifs de l'information

- Expliquer l'indication du test : établir une étiologie génétique à une néphropathie d'origine indéterminée.
- Préciser la méthodologie utilisée : séquençage d'un panel de gènes, d'exome ou de génome entier.
- Détailler les types de résultats possibles :
 - Positif : un variant pathogène est identifié en relation avec le phénotype du patient
 - Négatif : aucun variant identifié (n'exclut pas une origine génétique).
 - VSI (variant de signification incertaine) : un variant peut être identifié sans que les connaissances disponibles permettent d'établir son caractère pathogène ou bénin. **Un VSI ne constitue pas un diagnostic moléculaire et ne doit pas, à lui seul, conduire à modifier la prise en charge du patient.** Son interprétation et les modalités de restitution éventuelle au patient doivent être discutées avec l'équipe de génétique ou un centre expert, en tenant compte du contexte clinique et familial. Une réévaluation ultérieure peut être nécessaire en fonction de l'évolution des connaissances.
 - Facteur de risque (variant de susceptibilité : certaines variations génétiques augmentent le risque de développer une maladie rénale sans être, à elles seules, responsables de la maladie).
- Gestion des résultats sans lien avec la néphropathie (Découvertes incidentes et secondaires) :

Dans le cadre d'un séquençage élargi, des anomalies génétiques sans rapport avec la maladie rénale peuvent être identifiées. Bien que distinctes sur le plan technique, elles obéissent au même cadre légal en France.

- Résultats incidents (ou découvertes fortuites) : il s'agit de la découverte non intentionnelle d'une anomalie génétique lors de l'analyse ciblée sur l'indication néphrologique.
- Résultats secondaires (ou données additionnelles) ne sont pour l'instant pas autorisés en France : il s'agirait en l'espèce d'une recherche active et délibérée (si proposée par le laboratoire) de variants pathogènes dans une liste prédéfinie de gènes dits "actionnables" (ex : prédispositions aux cancers ou aux maladies cardiaques), sans lien avec le motif de consultation.

La gestion de ces résultats est strictement encadrée par la Loi n° 2021-1017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique et l'Article L1131-1 (I) du code de la santé publique.

Cet article stipule que lors d'un examen génétique, le médecin doit informer le patient de la possibilité de révéler des caractéristiques génétiques sans relation avec l'indication initiale, mais dont la connaissance pourrait permettre :

- Des mesures de prévention (ex : dépistage de cancer).
- Des mesures de soins (ex : traitement d'une maladie cardiaque).
- Ou un conseil génétique pour le patient ou sa famille.

Conformément à l'Article L1131-1 (I) du Code de la santé publique : la loi française impose que le patient donne son consentement exprès pour être informé de ces résultats.

- Avant l'examen, le patient doit choisir s'il souhaite ou non être informé d'éventuels résultats incidents.
- S'il refuse de savoir les découvertes incidentes ("droit de ne pas savoir"), le médecin ne pourra pas lui communiquer ces informations, même si elles sont graves, sauf obligation légale spécifique (très rare).
- Droit d'opposition ou de rétractation : le patient peut à tout moment révoquer son consentement à recevoir ces informations.

Ne peuvent être communiqués que les résultats concernant des anomalies génétiques dont la connaissance permet des mesures de prévention ou de soins pour le patient ou sa famille.

Si une découverte incidente révèle une anomalie grave et actionnable, le patient est soumis à la même obligation légale que pour sa maladie rénale (Article Art. L1131-1 du CSP) : il doit en informer ses apparentés ou demander au médecin de le faire via la procédure d'information médicale à caractère familial.

4.3.2 Thèmes fondamentaux à aborder avec le patient

Nature médicale du test

Il s'agit d'un examen diagnostique réalisé dans un but médical, prescrit par un spécialiste ou un conseiller(e) en génétique. Il est encadré par un consentement écrit spécifique.

Caractère évolutif des connaissances

L'interprétation des données peut évoluer dans le temps. Une relecture ou reclassification peut être proposée (notamment pour les VSI).

Notion de pénétrance incomplète et d'expressivité variable

Un variant dit pathogène peut ne pas s'exprimer chez tous les porteurs (pénétrance incomplète). L'intensité des signes peut varier d'un individu à l'autre au sein d'une même famille (expressivité variable). Ces éléments sont essentiels à transmettre pour prévenir les attentes erronées sur le déterminisme génétique.

Implications familiales, « information à la parentèle »

Les résultats peuvent concerner les apparentés de 1^{er} et 2^{ème} degré. Le patient est légalement tenu d'informer ses proches en cas de diagnostic moléculaire confirmé (loi de bioéthique, art. L1131-1 (I) du CSP). Le médecin peut aider à cette information à la demande du patient.

Données incidentes d'action médicale avérée

Lors de l'analyse pangénomique (séquençage de l'exome ou du génome), il peut arriver que soit identifiée de manière fortuite une anomalie génétique sans lien avec la néphropathie, mais justifiant une action médicale spécifique (surveillance ou traitement préventif). Ce type de découverte est appelé résultat incident. Il ne fait pas l'objet d'une recherche systématique dans le cadre du soin.

Le patient peut choisir d'être informé ou non de ces résultats lors de la signature du consentement. En cas de refus, aucune restitution ne sera faite. Le patient peut changer d'avis à tout moment.

Ces résultats concernent principalement des gènes figurant sur la liste de l'ACMG (American College of Medical Genetics), tels que *BRCA1/2*, *TP53*, *LDLR*, *RYR1*, *KCNQ1*, etc. liste consultée *a posteriori* après la découverte incidente, en effet la recherche active à partir d'une liste préétablie de gènes telle la liste ACMG est interdite en France. Cette

information sur la possibilité de découvertes incidentales est importante en raison de son bénéfice potentiel pour la santé du patient ou de ses proches.

Confidentialité, Révocabilité et Protection vis-à-vis des Assurances

Sécurité et Révocabilité du consentement :

Les données génétiques sont des données sensibles, conservées dans des bases sécurisées soumises au secret médical strict.

- Liberté du patient : La signature du consentement n'est pas un engagement irréversible. Le patient peut à tout moment, et sans avoir à se justifier, révoquer son consentement. Dans ce cas, l'analyse est arrêtée et, selon le souhait du patient, l'échantillon d'ADN peut être détruit.
- Pas d'obligation de suivi : La réalisation du test n'oblige pas le patient à poursuivre une prise en charge médicale ou un suivi génétique s'il ne le souhaite pas.

Protection vis-à-vis des assurances (Loi de Bioéthique) : C'est une inquiétude fréquente qu'il faut lever immédiatement. En France, la législation offre une protection forte contre la discrimination génétique. Conformément aux articles L.1141-1 et L.1141-2 du Code de la santé publique :

- Il est interdit aux compagnies d'assurance (assurance emprunteur/prêt immobilier, complémentaire santé, prévoyance) de demander à un candidat de réaliser des tests génétiques.
- Il est interdit de demander les résultats de tests génétiques déjà réalisés, même si le patient souhaite les communiquer spontanément.
- Le patient n'a pas à déclarer les résultats d'un examen génétique dans un questionnaire de santé. En revanche, les maladies déjà cliniquement documentées (symptômes, traitements en cours, arrêts de travail) restent soumises à l'obligation de déclaration habituelle. Seule l'information génétique prédictive (variant pathogène identifié, prédisposition, porteur asymptomatique) est exclue des questionnaires et ne peut être prise en compte par les assureurs.

À titre pratique, la Convention AERAS (S'Assurer et Emprunter avec un Risque Aggravé de Santé (<https://www.aeras-infos.fr/sites/aeras/accueil.html>), révisée en janvier 2022) constitue le cadre pratique complémentaire facilitant l'accès à l'assurance emprunteur pour les patients porteurs d'une pathologie chronique. L'association AIRG-France peut orienter les patients vers les ressources appropriées

Partage encadré des données (RGPD – CNIL)

L'interprétation des résultats repose souvent sur la comparaison avec d'autres cas cliniques. Le patient est informé de la possibilité que ses données anonymisées (génomiques, cliniques) soient partagées à des fins d'amélioration du diagnostic, dans le respect :

- Du Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD),
- Des avis de la CNIL,
- Et sans transfert vers des structures commerciales.

Ce partage permet de réduire les inégalités d'accès au diagnostic génétique, notamment dans les populations sous-représentées. Le patient doit être informé que, dans le cadre de sa prise en charge au sein d'un centre expert (Centre de Référence ou de Compétence), un set minimal de données médicales le concernant (diagnostic, âge, sexe, etc.) sera enregistré dans l'application nationale BaMaRa avec un droit d'opposition et une notice d'information remise au patient lors du test.

Ces données sont transmises de manière sécurisée et pseudo-anonymisée à la BNDMR, afin de mieux connaître l'épidémiologie des maladies rares en France et d'améliorer l'offre de soins.

Conformément à la loi Informatique et Libertés et au RGPD :

- Ce recueil ne nécessite pas de consentement écrit spécifique, mais une information individuelle.
- Le patient dispose d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition. Il peut s'opposer à la transmission de ses données à la BNDMR à tout moment, sans avoir à se justifier et sans conséquence sur sa prise en charge, en s'adressant au médecin qui le suit ou au Délégué à la Protection des Données de l'établissement de santé.
- Le patient peut **refuser ce partage** sans que cela n'impacte sa prise en charge.

Impact émotionnel possible

Le résultat peut provoquer anxiété, culpabilité, soulagement ou incertitude. Une orientation vers un soutien psychologique peut être proposée selon les besoins.

4.3.3 Modalités pratiques

L'information est délivrée par le médecin prescripteur, ou en lien avec un généticien clinicien ou avec un conseiller en génétique. Un consentement écrit est recueilli, signé en double exemplaire. Un délai de réflexion est toujours possible à la demande du patient.

Comment expliquer l'intérêt du test au patient ? (Verbatim)

"Même si nous n'avons pas aujourd'hui de médicament pour 'réparer' le gène, ce test est très important pour 3 raisons :

1. ***Pour guider votre prise en charge :*** Cela nous permet d'éviter de vous donner des médicaments inefficaces (comme la cortisone), de surveiller d'autres organes (cœur, yeux) si nécessaire et d'avoir un pronostic plus précis pour votre fonction rénale.
2. ***Pour guider votre greffe future :*** Cela nous aide à savoir si la maladie risque de revenir sur le greffon et à choisir le meilleur donneur possible.
3. ***Pour dépister votre famille et mettre en place des mesures de prévention :*** Cela nous permettra de dépister très tôt les apparentés à risques et mettre en place précocement une néphroprotection chez ceux qui sont porteurs.

Ressources à remettre au patient

Afin de compléter l'information orale délivrée lors de la consultation et d'accompagner le patient dans sa réflexion, il est recommandé de lui remettre les documents suivants (format papier ou numérique) :

➤ Documents relatifs à l'examen génétique :

- La note d'information spécifique du laboratoire de génétique qui réalisera l'analyse.
- Le formulaire de consentement (un exemplaire signé doit être conservé par le patient).
- La notice d'information BNDMR voire Registre Européen ERKNET lorsque ces dispositifs sont mis en œuvre dans le centre.

➤ Soutien et Associations de patients :

- Les coordonnées de l'AIRG-France (Association pour l'Information et la Recherche sur les maladies Rénales Génétiques), association

de référence pour les patients atteints de maladies rénales héréditaires (www.airg-france.fr), ou autre association en regard d'une pathologie spécifique (voir liste en Annexe 2). Le lien vers l'annuaire complet des associations partenaires de la Filière de Santé Maladies Rares ORKiD (www.filiereorkid.com, rubrique "Patients & Proches").

➤ **Information sur la maladie (si orientation diagnostique):**

- Les fiches d'information "Grand Public" disponibles sur le portail Orphanet (www.orpha.net).
- Les guides patients de la Haute Autorité de Santé (HAS) s'ils existent pour la pathologie suspectée. (https://www.has-sante.fr/jcms/c_1340879/fr/protocoles-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-pnds)
- Le livret d'accueil ou d'information du Centre de Référence/Compétence (si disponible localement).

4.4 Pourquoi prescrire un test génétique en l'absence de traitement curatif spécifique ?

Il peut paraître contre-intuitif de prescrire un test génétique lorsqu'aucune thérapie ciblée n'est disponible pour la pathologie suspectée. Pourtant, en néphrologie, l'identification du défaut moléculaire a un impact concret sur la prise en charge dans une proportion significative des cas où un diagnostic est établi : elle permet d'éviter des traitements immunosuppresseurs inutiles et toxiques en cas de forme génétique de hyalinose segmentaire et focale ou de syndrome d'Alport, de sécuriser un projet de transplantation avec donneur vivant apparenté, d'identifier les apparentés à risque pour un dépistage précoce, et la mise en place rapide de mesures de néphroprotection et d'affiner l'évaluation pronostique. Elle ouvre également l'accès à des essais thérapeutiques innovants dont le critère d'inclusion est conditionné par le génotype.

En transplantation rénale, le diagnostic génétique peut également fournir des informations utiles à la personnalisation de la prise en charge. En particulier, certains variants pharmacogénétiques (par exemple **CYP3A5**) influencent le métabolisme du tacrolimus et peuvent contribuer à l'adaptation du traitement immunosuppresseur, même si leur utilisation en pratique courante reste variable selon les centres. Par ailleurs, des travaux récents, notamment ceux de Ma *et al.*, suggèrent qu'une analyse génétique élargie des receveurs de transplantation rénale pourrait identifier des comorbidités génétiques

susceptibles d'influencer le suivi, les stratégies de prévention ou certaines décisions thérapeutiques.

Enfin, pour les patients en âge de procréer, le diagnostic permet d'engager une réflexion sur le projet parental, le risque de transmission et la possibilité d'un diagnostic prénatal. L'ensemble de ces bénéfices est détaillé dans le **chapitre 7 (Enjeu d'un diagnostic)**.

5 Interprétation des résultats des explorations génétiques

L'interprétation des résultats issus d'un test génétique repose sur une collaboration étroite entre le médecin prescripteur (néphrologue) et le laboratoire de biologie moléculaire. Chacun apporte une compétence complémentaire : le biologiste analyse la variation à l'échelle populationnelle, bio-informatique et fonctionnelle, tandis que le clinicien apporte un phénotype précis, évolutif, et un contexte familial. Ce dialogue itératif constitue le cœur de la co-interprétation clinique et génétique.

5.1 Diagnostic d'une pathologie génétique

Un variant est dit pathogène (classe 5) ou probablement pathogène (classe 4) selon les critères ACMG-AMP lorsque les éléments de pathogénicité sont suffisamment convergents, selon une combinaison pondérée de critères standardisés (nature nulle du variant, données fonctionnelles, données de ségrégation, fréquence populationnelle dans gnomAD, données computationnelles). (Réseau NGS-Diag / ANPGM. Recommandations de bonnes pratiques : Interprétation des variants issus du séquençage NGS. BP-NGSDiag 001 v2. Association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire (ANPGM). Disponible sur : https://anpgm.fr/media/documents/BP-NGSDiag_001_Interpretation_Variants_v2.pdf)

La restitution d'un tel diagnostic nécessite :

- Une forte concordance entre le variant identifié et le phénotype rénal et/ou extra-rénal du patient, en particulier lorsque celui-ci est évocateur ou spécifique de la maladie.
- L'exclusion de variants concurrents ou explicatifs.
- La confirmation en RCP spécialisée ou après un avis au centre de référence en cas de doute.

5.2 Exploration d'un variant de signification incertaine

Les VSI (variants de signification incertaine, classe 3) sont fréquents. Ils ne doivent pas être considérés comme diagnostiques, mais peuvent faire l'objet d'une réévaluation (investigations complémentaires et surveillance périodique de la littérature).

5.2.1 Apport du rétro-phénotypage sur l'interprétation d'un VSI

Le rétro-phénotypage consiste, après l'identification d'un variant, à rechercher activement des signes cliniques, biologiques, radiologiques ou histologiques attendus, afin d'identifier un phénotype spécifique ou syndromique compatible avec la maladie génétique suspectée et de renforcer l'interprétation du variant.

Cette démarche repose sur une relecture ciblée du dossier médical et sur une approche multidisciplinaire associant notamment néphrologue, généticien clinicien, biologiste, radiologue, pathologiste, ORL et ophtalmologue. Elle peut permettre de reclassifier un VSI en mettant en évidence des éléments phénotypiques jusqu'alors non reconnus. Toutefois, elle expose à un risque de surinterprétation de signes cliniques ou paracliniques peu spécifiques lorsqu'ils sont réévalués à la lumière d'un résultat génétique. Le rétro-phénotypage doit donc rester guidé par la cohérence entre le phénotype et le gène impliqué, la première étape consistant à s'assurer de la cohérence phénotypique, c'est-à-dire de l'absence d'hétérogénéité clinique susceptible de brouiller l'interprétation du variant. Son intérêt est maximal lorsque l'évaluation clinique initiale n'a pas identifié de signe spécifique ou d'association syndromique, et qu'une recherche orientée après révélation du variant permet de les mettre en évidence..

Exemples d'investigations pertinentes (confère tableau biologie, clinique, radiologique) :

Selon l'orientation phénotypique, les investigations ciblées peuvent inclure :

- Un examen ophtalmologique avec lampe à fente et OCT (collagénopathies, Fabry),
- Un audiogramme (collagénopathies, MYH9),
- Un dosage de l'acide urique et de la fraction d'excrétion urinaire (ADTKD, HNF1β),
- Une imagerie complémentaire (IRM rénale/abdominale, IRM cérébrale en cas de suspicion mitochondriale ou COL4A1/A2),

- Une étude en microscopie électronique de la biopsie rénale (anomalies de la membrane basale glomérulaire),
- Des tests fonctionnels biologiques spécifiques (homocystéine et acide méthylmalonique pour les défauts de cobalamine, par exemple).

Vignette clinique : apport des tests fonctionnels dans la reclassification d'un variant de signification incertaine.

Un patient de 40 ans se présente à la consultation avec un DFG à 50ml/min/1,73m² et une HTA sans autre orientation clinique. La biopsie rénale retrouve des signes de microangiopathie thrombotique (MAT). Un exome est alors réalisé et identifie deux variants hétérozygotes composites : *MMACHC* (NM_015506.3 : c.566G>A), pathogénique, et *PRDX1* (NM_002574.3 : c.515-1G>T), initialement classé variant de signification indéterminée. L'allèle muté *PRDX1* étant susceptible d'induire une épi-mutation secondaire de *MMACHC*. Des examens biologiques complémentaires ont été réalisés et révèlent une hyperhomocystéinémie majeure à 346 µmol/L (N < 15) et une élévation de l'acide méthylmalonique plasmatique et urinaire, permettant de reclasser le variant *PRDX1* en probablement pathogène et de poser le diagnostic d'acidurie méthylmalonique par déficit en cobalamine C. Ce cas illustre le rôle décisif des tests fonctionnels pour reclasser un variant incertain et aboutir à un diagnostic étiologique précis.

Cette démarche augmente la précision diagnostique tout en renforçant la collaboration clinico-biologique.

5.2.2 Impact de l'analyse de ségrégation familiale sur un VSI

L'étude de ségrégation familiale consiste à rechercher la présence ou l'absence du variant identifié chez des apparentés atteints et non atteints. Réalisée, lorsque cela est possible, sur plusieurs individus d'une même famille, idéalement répartis sur au moins trois générations, elle permet d'évaluer la co-ségrégation du variant avec le phénotype. Cette analyse peut renforcer l'argument en faveur de la pathogénicité d'un variant (critère PP1, dont la force dépend du nombre de méioses informatives, ou PS2 en cas de variant *de novo*) ou, à l'inverse, l'affaiblir (critère BS4 en cas d'absence de ségrégation). Les données de ségrégation peuvent ainsi contribuer à la reclassification d'un variant de signification incertaine (VSI) vers un

variant probablement pathogène (classe 4) ou probablement bénin (classe 2).

Modalités pratiques :

- Le test est proposé en priorité aux apparentés de premier degré (parents, fratrie, enfants majeurs). Le cas index prévient ses apparentés, et ceux ayant donné leur accord seront contactés pour réaliser la ségrégation du variant. Idéalement une plaquette d'information qui a été remise au cas index est également remise à l'apparenté à titre d'information par le cas index.
- Il est **essentiel de documenter précisément le phénotype rénal** des apparentés (sains ou atteints) :
 - Créatininémie avec calcul du DFG estimé
 - Rapport protéinurie/créatininurie (PCR) ou albuminurie/créatininurie (ACR) sur échantillon urinaire
 - Cytologie urinaire quantitative (confirmation hématurie microscopique > 5 GR/mm³)
 - Échographie rénale (recherche de kystes, anomalie de taille ou d'échogénicité rénale, malformation des voies urinaires).
- Le consentement écrit et éclairé (Art. L1131-1 CSP) est obligatoire pour chaque membre de la famille testé.
- Chez un apparenté mineur asymptomatique, un test génétique présymptomatique ne doit pas être réalisé de manière systématique. Conformément à la réglementation, il ne peut être proposé que si le résultat est susceptible d'entraîner un bénéfice médical direct et immédiat pour l'enfant, notamment par la mise en œuvre de mesures préventives (dont la néphroprotection précoce fait partie), diagnostiques ou thérapeutiques. Le consentement des titulaires de l'autorité parentale est requis et une consultation de génétique préalable est indispensable.
- Chez un apparenté asymptomatique, l'étude de ségrégation familiale s'inscrit dans le cadre du test génétique présymptomatique. Elle doit être réalisée au décours d'une consultation spécialisée, par un néphrologue formé à la génétique, un médecin généticien ou, selon l'organisation du centre, un conseiller en génétique sous responsabilité médicale. Chez un apparenté symptomatique, la prescription peut être réalisée par le médecin prenant en charge la maladie rénale (notamment le néphrologue) dans le cadre de la démarche diagnostique.

- L'analyse génétique de l'apparenté doit idéalement être réalisée par le laboratoire du cas index.

► **En cas d'éloignement géographique des apparentés :**

- Le patient peut se rendre dans un **laboratoire de proximité** ou un **centre hospitalier local** pour réaliser la prise de sang prescrite et l'envoi sécurisé vers le laboratoire de référence du cas index qui sera le seul à pouvoir réaliser l'analyse génétique.

L'interprétation de l'enquête se fait lors d'un staff entre le néphrologue et le biologiste généticien pour permettre d'aboutir à un CR de biologie moléculaire à rendre au cas index.

5.3 Place des variations de signification indéterminées dans les comptes rendus de résultat de biologie moléculaires

Dans le cadre du diagnostic génétique d'une néphropathie indéterminée de l'adulte, l'identification d'une variation de signification incertaine est possible. Un VSI correspond à une variation dont l'impact pathogène ne peut être affirmé ou infirmé en l'état actuel des connaissances, en raison d'un manque de données fonctionnelles, populationnelles ou cliniques. La mention d'un VSI dans un compte rendu de biologie moléculaire n'est jamais anodine. Elle résulte d'une sélection rigoureuse par le biologiste et le clinicien, et **est toujours en lien avec le phénotype du patient**. Elle peut constituer un enjeu pour le résultat et la prise en charge du patient et implique une démarche active de la part du clinicien.

Critères de sélection et de rendu des VSI

Les VSI ne sont pas rapportés de manière exhaustive. Ils sont rendus avec parcimonie après une analyse multicritère incluant :

- La cohérence phénotypique : le gène doit être en lien avec le tableau clinique du patient et avec le mode de transmission observé (dominant/récessif)
- Les données bioinformatiques : fréquence allélique faible en population générale (gnomAD), prédictions *in silico* en faveur d'un effet délétère (SIFT, REVEL, SpliceAI, etc.).

- Le mécanisme génétique : cohérence avec le mode de transmission et le type de variants pathogènes connus pour ce gène (hotspot)

Situations justifiant la mention d'un VSI et conduite à tenir

La présence d'un VSI sur le compte rendu est un appel à la collaboration clinico-biologique. Trois situations principales peuvent se présenter :

1. Manque de données cliniques (phénotypage incomplet) : le variant est plausible mais il manque un élément clinique clé pour le confirmer.
 - Action : réaliser un "rétro-phénotypage".
 - Exemple : devant un VSI du gène *UMOD*, rechercher activement une goutte précoce ou une hyperuricémie familiale. La présence de ces signes peut permettre de reclasser le variant en "Probablement Pathogène".
2. Manque de données fonctionnelles ou familiales : le variant n'est pas décrit dans les bases de données et ses conséquences biologiques sont inconnues.
 - Action : proposer une enquête de ségrégation familiale (le variant ségrège-t-il avec la maladie dans la famille ?) ou, si disponible, une étude fonctionnelle (ex: minigène).
3. Gène candidat ou données littératures limitées : le variant touche un gène pertinent mais très peu décrit dans la littérature.
 - Action : se rapprocher d'un centre expert.

Précautions d'interprétation et information au patient

Il est impératif de rappeler au patient qu'un VSI ne constitue pas un diagnostic formel.

- **Interprétation spécialisée** : l'interprétation d'un VSI doit être réalisée dans un contexte multidisciplinaire, en confrontant les données cliniques, histologiques, familiales et génétiques. En cas de doute sur la signification du variant ou sur ses conséquences en termes de prise en charge, il est recommandé de solliciter l'avis d'un **centre de compétence (CCMR)** ou d'un **centre de référence (CRMR)** des maladies rénales héréditaires, notamment dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ou d'une télé-expertise, avant toute restitution ou décision clinique.
- Pas d'étiquetage définitif : le patient ne doit pas être considéré comme atteint de la maladie génétique sur la seule base d'un VSI.

- Pas de décision irréversible : un VSI ne doit pas conduire à des décisions médicales ou familiales majeures (prise en charge spécifique, sélection d'un donneur vivant apparenté, dépistage ciblé des apparentés, etc.) sans éléments complémentaires permettant son reclassement.
- Diagnostic prénatal (DPN) et diagnostic préimplantatoire (DPI) : conformément à la réglementation en vigueur, un VSI (classe 3 de l'ACMG) ne peut pas être utilisé comme base d'un diagnostic prénatal ou d'un diagnostic préimplantatoire.
- Information évolutive : le néphrologue doit expliquer au patient que ce résultat est une "zone grise" temporaire. Une réévaluation périodique (en pratique tous les 3 à 5 ans ou selon les procédures du laboratoire) ou à la lumière de nouveaux éléments cliniques est indispensable, car l'évolution des connaissances permettra souvent de reclasser le variant en bénin ou en pathogène.

6 Rendu des résultats d'une analyse génétique positive au patient

La prescription peut être réalisée par tout médecin ou, sous conditions réglementaires, par un conseiller en génétique habilité (Art. L1132-1 al.3, R1132-5 CSP — Décret n° 2023-1426). Conformément aux règles de bonnes pratiques (arrêté du 27 mai 2013), le prescripteur doit connaître la situation clinique et les conséquences familiales de la maladie, et être capable d'interpréter le résultat ; s'il n'est pas médecin généticien, il doit travailler en relation avec une équipe de génétique clinique. En cas de doute sur l'indication, le choix du test ou l'interprétation des résultats, il est recommandé de solliciter un avis auprès d'un **expert de la pathologie**, d'un **centre de compétence (CCMR)** ou d'un **centre de référence (CRMR)**, notamment dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ou d'une télé-expertise. Idéalement, la prescription est réalisée par le néphrologue référent en lien avec une équipe pluridisciplinaire impliquée dans la prise en charge des maladies rénales héréditaires. La communication des résultats revient exclusivement au médecin prescripteur (Art. L1131-1-3 I CSP).

Le rendu du résultat d'une analyse génétique doit se faire par le médecin prescripteur, qui a délivré l'information auprès du patient lors de la première consultation et qui a recueilli un consentement éclairé

par écrit. Le rendu d'une analyse génétique se fait en consultation, avec ménagement d'un temps dédié, car il est important de pouvoir délivrer une information complète et adaptée et de préparer à la suite de la prise en charge. En effet, il s'agit non seulement d'annoncer une néphropathie chronique avec parfois des atteintes extra-rénales associées, mais aussi d'effectuer l'annonce sur le caractère familial de cette atteinte, et donc la possibilité que des apparentés soient également atteints.

Plusieurs points sont abordés durant cette consultation :

- La signification du résultat moléculaire, la pathologie associée et les éventuelles autres atteintes qu'il faudra dépister chez le cas index en effectuant un rétrophénotypage
- Établir les apparentés à risque afin d'organiser l'information à ces derniers. Il pourra leur être proposé un dépistage néphrologique afin d'établir leur statut phénotypique et d'initier une prise en charge suffisamment précoce le cas échéant. La néphroprotection précoce est un des piliers majeurs pour limiter le risque d'atteindre un stade sévère d'insuffisance rénale.

Tableau 3. Répartition des rôles et responsabilités légales

Étape du parcours	Professionnel habilité	Note de pratique
Information pré-test	Médecin ou Conseiller en génétique	Doit inclure l'information sur la parentèle et les découvertes incidentes.
Recueil du consentement	Médecin prescripteur ou conseiller en génétique	Obligatoirement par écrit pour une visée médicale.
Prescription (1ère intention)	Médecin ou Conseiller en génétique	Le néphrologue doit être en lien avec une équipe de génétique.
Prescription (Dépistage familial)	Médecin ou Conseiller en génétique	Par délégation et sous responsabilité médicale.
Analyse et Interprétation	Biologiste médical agréé	Signe le compte rendu avec le praticien responsable.
Envoi des résultats	Le biologiste adresse au médecin prescripteur	Pas de communication directe au patient

Communication du résultat	Médecin prescripteur ou Conseiller en génétique	Principe d'exclusivité médicale pour le rendu initial.
Accompagnement au rendu	Conseiller en génétique ou médecin	Peut assurer la communication sous supervision médicale.
Conseil génétique familial	Conseiller ou Médecin généticien	Organisation de la cascade familiale et aide à l'information de la parentèle.

6.1 Résultat positif

Lorsqu'un diagnostic moléculaire est établi chez un patient, celui-ci doit être informé qu'il lui incombe de prévenir ses apparentés de l'existence d'un variant pathogène identifié dans la famille, et de la possibilité pour ces derniers, s'ils sont majeurs (sauf cas particuliers), de déterminer s'ils sont également porteurs de ce variant. Si le patient ne souhaite pas délivrer lui-même l'information à ses proches, il peut demander au médecin de diffuser l'information à sa place après lui avoir remis les coordonnées des personnes concernées. Cependant, cette situation n'est pas optimale pour les apparentés, qui risquent d'être moins bien préparés à l'accueil de cette information. Le médecin délivrant le rendu de résultat doit également informer le patient de l'existence d'associations de patients (AIRG) et/ou de filière maladie rare (ORKID).

A l'issue de la consultation de rendu, une attestation de rendu de résultat est signée par le patient. Le résultat de l'analyse moléculaire lui est remis, et idéalement avec une fiche d'information à destination des apparentés. **Cf Annexe 3**

Le médecin doit aussi s'assurer comme au moment de la prescription que le patient n'est pas ou a été un donneur de gamètes (don de sperme, don d'ovocyte).

6.2 Résultat négatif

C'est une situation dans laquelle l'analyse génétique ne retrouve ni variant pathogène, ni VSI pertinent.

Ce résultat ne permet pas d'exclure formellement une cause génétique, car les connaissances actuelles sont encore incomplètes et

certaines zones du génome ne sont pas explorées par les techniques standards.

Il est essentiel de pouvoir expliquer cela clairement au patient afin d'éviter la fausse impression que l'hypothèse génétique est définitivement écartée.

► **Conduite à tenir :**

- Informer le patient que l'analyse n'a pas identifié d'anomalie interprétable à ce jour, mais que cela ne signifie pas qu'il n'existe pas une cause génétique.
- Expliquer les limites techniques du test (zones non couvertes, variations non détectables, lacunes des bases de données actuelles).
- Mentionner que dans certains cas, un diagnostic est établi des années après la première analyse grâce à l'évolution des connaissances.
- Proposer une réévaluation génétique dans 2 à 3 ans ou en cas de modification phénotypique en cas de forte suspicion de maladie génétique.
- Les apparentés du premier degré d'un patient présentant une néphropathie d'origine indéterminée devraient bénéficier d'un bilan néphrologique comprenant au minimum une mesure de la créatininémie avec estimation du DFG, un rapport albumine/créatinine urinaire, un examen du sédiment urinaire et, selon le contexte, une échographie rénale. Chez les apparentés jeunes dont le bilan initial est normal, cette évaluation doit être renouvelée périodiquement, selon une fréquence adaptée à l'âge, au phénotype du cas index et au niveau de suspicion d'une maladie rénale héréditaire.

6.3 Résultat non conclusif après ségrégation familiale et rétro-phénotypage

Ce chapitre concerne les situations dans lesquelles un variant de signification incertaine (VSI) avait été initialement identifié, et où des investigations complémentaires ont été menées — notamment une étude de ségrégation familiale et un rétrophénotypage ciblé — sans permettre de conclure à la pathogénicité du variant.

Il est essentiel de distinguer l'absence de confirmation génétique de l'absence de diagnostic clinique. Certains patients présentent un

phénotype clinique et biologique suffisamment évocateur pour retenir un diagnostic syndromique ou nosologique (par exemple un syndrome de Gitelman), malgré l'absence d'anomalie génétique identifiée à ce jour. Ces situations ne doivent pas être considérées comme une « impasse diagnostique », mais comme des diagnostics cliniques sans confirmation moléculaire, susceptibles d'être résolus ultérieurement grâce à l'évolution des connaissances ou des techniques d'analyse.

À l'inverse, on parle d'impasse diagnostique lorsqu'aucun diagnostic clinique ou moléculaire ne peut être retenu malgré un bilan spécialisé complet. Ces situations peuvent être identifiées et suivies dans la Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR) à l'aide du code spécifique dédié aux impasses diagnostiques.

Dans ce cas, il est important que le néphrologue sache comment restituer l'information au patient de manière claire, apaisée et adaptée au contexte familial.

► **Conduite à tenir :**

- Expliquer au patient que, malgré les investigations réalisées, le variant identifié ne peut actuellement pas être considéré comme responsable de la maladie.
- Préciser que ce résultat ne remet pas en cause la réalité de sa maladie ou de son phénotype clinique; il signifie uniquement que la cause moléculaire n'a pas encore pu être démontrée.
- Poursuivre la prise en charge sur la base du diagnostic clinique.
- Insister sur le fait que cette situation n'est pas rare et que la variation pourrait être reclassée (que ce soit en variant bénin ou pathogène) à l'avenir.
- Documenter dans le compte-rendu que le variant reste classé comme VSI et qu'aucun changement immédiat dans la prise en charge familiale n'est recommandé.
- Rappeler la possibilité de contact ultérieur du centre de génétique si de nouvelles informations venaient à émerger.

6.4 Rendu de résultat génétique d'une donnée incidente (de découverte fortuite)

Lors d'un examen génétique (panel, exome ou génome) réalisé dans le cadre d'une suspicion de néphropathie héréditaire, il est possible d'identifier une **découverte fortuite** sans lien avec l'indication initiale, mais présentant un **impact clinique significatif**, individuel ou familial. La gestion de ces résultats repose sur des bases éthiques, réglementaires et cliniques spécifiques.

6.4.1 Définition

Une donnée incidente (ou découverte fortuite) correspond à la mise en évidence non intentionnelle, lors d'un examen réalisé pour une indication médicale précise, d'une variation génétique classée pathogène ou probablement pathogène (classes ACMG 4 ou 5), dans un gène associé à une pathologie grave pour laquelle une intervention préventive, de dépistage ou thérapeutique est disponible.

Note : En droit français, les "données incidentes" se distinguent des "résultats secondaires" résultant d'une recherche délibérée et systématique hors indication — ces derniers n'étant pas autorisés dans le cadre clinique actuel (PFMG 2025).

En France, le cadre juridique et éthique est régi par :

- Art. L1131-1 (I) du CSP (cadre général) et Art. L1130-5 (II) du CSP (contexte recherche), tels que modifiés par la loi n°2021-1017 du 2 août 2021 ;
- L'avis du CCNE n°124 (janvier 2016) "Réflexion éthique sur l'évolution des tests génétiques liée au séquençage de l'ADN humain à très haut débit" référence principale pour les données incidentes en NGS clinique ; et les avis n°129 (2018) et n°130 (2019) ;
- Les recommandations de l'ACMG (liste SF v3.2, 2023), adaptées au contexte français par l'ABM (PFMG 2025) et les recommandations EuroGentest/ESHG (van El et al., 2013) ;
- La loi bioéthique de 2021, qui permet — sans l'imposer — la communication au patient d'une découverte incidente fortuite correspondant à une anomalie grave actionnable, sous réserve du consentement préalable et éclairé recueilli avant l'examen (Art. L1131-1 I CSP) ;

- L'absence d'autorisation en France de toute recherche active et systématique de variants secondaires hors indication clinique (PFMG 2025, ABM, ANPGM).

6.4.2 Conditions de rendu

- Le **consentement éclairé du patient**, recueilli avant le test, doit comporter une information sur la possibilité de telles découvertes et la **volonté explicite du patient d'en être informé**. Il est recommandé de documenter systématiquement le recueil du consentement, la décision de restitution, et les éléments transmis au patient, dans le dossier médical, afin d'assurer une traçabilité conforme aux exigences légales et déontologiques.
- En l'absence de consentement explicite ou en cas de refus, ces résultats **ne doivent pas être rendus**.

► Étapes recommandées en cas de découverte fortuite

Lorsqu'un variant pathogène ou probablement pathogène (classe ACMG 4 ou 5) est identifié fortuitement dans un gène associé à une pathologie pour laquelle une action médicale est possible, plusieurs étapes doivent être respectées pour assurer un rendu éthique, encadré et cliniquement pertinent :

1. **Communication** par le prescripteur : un entretien structuré et empathique avec le patient est indispensable. Il doit être conduit par le médecin prescripteur formé à la génétique, en s'appuyant sur une information claire, non anxiogène, respectueuse de l'autonomie du patient et conforme au consentement exprimé.
2. **Orientation** : le patient doit être adressé à un spécialiste du domaine concerné (oncogénétique, cardiogénétique, etc.) pour confirmer le phénotype, évaluer le risque clinique, proposer les mesures de surveillance ou de prévention appropriées, et organiser un conseil génétique familial si nécessaire.

Ces étapes permettent de transformer une information génétique potentiellement anxiogène en **bénéfice clinique encadré**, en cohérence avec la loi française (opt-in) et les bonnes pratiques de restitution.

7 Enjeu d'un diagnostic

L'identification d'une cause monogénique à une néphropathie jusqu'alors indéterminée peut mettre fin à une errance diagnostique souvent longue et anxiogène. Au-delà de nommer la maladie, ce diagnostic de précision est un événement médical majeur qui peut modifier la prise en charge du patient, le conseil à sa famille et la compréhension de sa pathologie. Les enjeux sont multiples et interdépendants.

7.1 Thérapeutique appropriée

Le diagnostic génétique est au cœur de la médecine de précision en néphrologie.

- **Initier un traitement spécifique** : dans un nombre croissant de maladies, le diagnostic moléculaire conditionne l'accès à une thérapie ciblée. C'est le cas par exemple de :
 - Maladie de Fabry (*GLA*) : enzymothérapie substitutive ou chaperon pharmacologique (Migalastat) pour les variants sensibles.
 - Hyperoxalurie primitive de type 1 (*AGXT*) : thérapies par ARN interférent (lumasiran) qui révolutionnent le pronostic.
 - Microangiopathies thrombotiques atypiques et glomérulopathies à C3 liées à une dérégulation génétique de la voie alterne du complément (*CFH*, *CFI*, *C3*, *CFB*, *MCP/CD46*, etc.) : inhibiteurs du complément (éculizumab, ravulizumab, pegcetacoplan, iptacopan selon l'indication).
 - Acidémie méthylmalonique avec homocystinurie de type cblC (*MMACHC*) : supplémentation parentérale en hydroxocobalamine (vitamine B12), bétaïne et acide folinique.
 - Cystinose (*CTNS*) : traitement par cystéamine.
 - Syndrome néphrotique lié à un déficit en *COQ8B* : traitement par coenzyme Q10.
- **Arrêter un traitement inapproprié** : de nombreux patients atteints de maladie rénale glomérulaire génétiques (ex : syndrome d'Alport, HSF monogénique) sont initialement diagnostiqués à tort comme ayant une maladie glomérulaire "immunologique" et reçoivent des traitements immunosuppresseurs. Le diagnostic en confirmant sa nature génétique permet de **stopper ces traitements inutiles**.

7.2 Donner accès à des essais thérapeutiques innovants

La néphrologie entre dans l'ère de la médecine de précision. Pour de nombreuses pathologies (Syndrome d'Alport, néphropathie à APOL1, polykystose hépato-rénale, etc.), le développement de nouvelles molécules cible désormais spécifiquement les mécanismes moléculaires de la maladie.

Le diagnostic génétique comme prérequis : l'identification formelle du gène et du type de variant est presque systématiquement un critère d'inclusion indispensable pour accéder aux essais cliniques de phase 2 ou 3.

Comment trouver un essai ? Le néphrologue et le patient peuvent s'informer des protocoles en cours :

- En consultant le site internet de la Filière de Santé Maladies Rares ORKiD (www.filiereorkid.com), qui recense les essais ouverts en France.
- En se rapprochant du Centre de Référence (CRMR) ou de Compétences (CCMR) le plus proche, qui sont les investigateurs naturels de ces études.
- En consultant les registres internationaux (ex : ClinicalTrials.gov).

7.3 Recherche ciblée des atteintes extra-rénales après le diagnostic moléculaire

Le diagnostic moléculaire agit comme une feuille de route pour la prise en charge clinique. Une fois le gène identifié, il permet d'orienter la recherche et la surveillance des manifestations extra-rénales connues pour être associées à la maladie, y compris lorsqu'elles sont encore asymptomatiques ou peu marquées (Tableau 1).

Bénéfice : cette démarche permet une prise en charge globale, personnalisée et multidisciplinaire du patient, favorise le dépistage précoce des atteintes extra-rénales, la prévention de leurs complications et, dans certaines situations, peut éviter la réalisation d'examens diagnostiques invasifs..

7.4 Précision pronostique

Au-delà des aspects thérapeutiques, le diagnostic génétique permet d'affiner le pronostic rénal. Contrairement aux néphropathies acquises

dont l'évolution peut être fluctuante, certaines maladies génétiques suivent une histoire naturelle plus prévisible. Connaître le gène (et parfois le type de variant, ex : PKD1 tronquant vs PKD2) permet d'affiner le pronostic rénal et de mieux anticiper la suppléance (PROPKD score).

7.5 Bénéficier d'un suivi personnalisé par un centre de référence de sa pathologie

Le diagnostic d'une maladie génétique rare justifie l'orientation du patient vers le réseau spécialisé labellisé (Filière ORKiD), constitué des Centres de Référence des maladies rares (CRMR) et de Compétences (CCMR).

Cette orientation permet au patient de bénéficier :

- D'une expertise pointue : suivi conforme aux derniers PNDS et recommandations internationales, gestion des complications spécifiques extra-rénales.
- D'une approche pluridisciplinaire : accès facilité aux autres spécialistes (ORL, ophtalmologue, cardiologue) sensibilisés à la pathologie.
- D'une inclusion dans les registres et cohortes maladies rares.
- Des avancées thérapeutiques et inclusion dans les essais cliniques.
- D'éducation thérapeutique du patient (ETP) : programmes dédiés pour mieux comprendre la maladie, la transmission et le traitement.
- D'un soutien médico-social : Accompagnement par des assistantes sociales et psychologues familiaux avec les problématiques des maladies chroniques héréditaires.

7.6 Éclairer le don vivant

Le diagnostic génétique est un élément de sécurité dans le cadre d'un projet de transplantation avec donneur vivant apparenté.

- **Informé le donneur potentiel** : Un apparenté souhaitant donner un rein peut être porteur du variant pathogène familial tout en étant asymptomatique (pénétrance incomplète, maladie à révélation tardive). Le dépistage génétique permet de l'identifier, et d'informer le donneur sur les **risques potentiels de son don** (la réduction néphronique pouvant accélérer sa propre maladie rénale) et de l'orienter vers un suivi néphrologique. A l'inverse, l'absence du variant familial pathogène chez le donneur sécuriser le don. En

complément, le diagnostic génétique permet d'établir un passeport de pharmacogénomique (variant *CYP3A5* pour le tacrolimus) et d'identifier les comorbidités monogéniques associées aux complications post-greffe pour le receveur.

- **Informé sur le pronostic du greffon** : Dans certains cas, comme pour les variants à risque du gène **APOL1**, le génotype du donneur a un impact direct sur la survie à long terme du greffon.

7.7 Dépistage des apparentés

L'identification d'un variant pathogène chez un patient (le cas index) ouvre la possibilité d'un **dépistage en cascade ciblé** chez ses apparentés à risque. Cette démarche est l'un des bénéfices les plus importants du diagnostic génétique des maladies rénales.

- **Principe** : une fois le variant familial connu, un test génétique ciblé peut être proposé aux membres de la famille (parents, fratrie, enfants).
- **Bénéfice** : identifier les porteurs du variant avant même l'apparition des symptômes (voir 7.5) ou à un stade très précoce de la maladie permet d'initier des **mesures de néphroprotection** qui ont prouvé leur efficacité pour ralentir la progression de la maladie rénale chronique et retarder, voire éviter, le recours à la dialyse.
- **Cas particulier des mineurs** : conformément à la législation française, un test génétique prédictif ne doit pas être réalisé chez un mineur asymptomatique en l'absence de bénéfice médical direct pendant l'enfance. En revanche, il est recommandé lorsqu'il existe un bénéfice direct pour l'enfant, notamment si le résultat est susceptible de modifier la surveillance, d'orienter la prise en charge ou de permettre l'instauration d'un traitement dès l'âge pédiatrique (par exemple dans certaines maladies rénales héréditaires pour lesquelles une prise en charge précoce améliore le pronostic).

7.8 Conseil génétique en vue d'un projet parental

Chez les couples à risque de transmettre une maladie rénale héréditaire, une consultation préconceptionnelle avec un médecin généticien (idéalement en lien avec un généticien pédiatre lorsque la maladie est susceptible de se révéler dès l'enfance) et/ou un conseiller en génétique est recommandée avant tout projet de

grossesse. Cette consultation permet de préciser le risque de transmission, de discuter les différentes possibilités diagnostiques et d'orienter le couple vers un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN).

Le diagnostic prénatal (DPN) (art. L2131-1 du Code de la santé publique) regroupe les différentes modalités permettant de rechercher chez l'embryon ou le fœtus une affection génétique connue dans la famille.

Deux modalités principales peuvent être proposées :

- **Diagnostic prénatal sur grossesse en cours (DPN)** : réalisé par biopsie de trophoblaste (11–13 SA) ou amniocentèse (15–17 SA). Il nécessite l'identification préalable du variant pathogène ou probablement pathogène familial et est envisagé lorsque la maladie est susceptible d'être d'une particulière gravité.
- **Diagnostic préimplantatoire (DPI)** (art. L2131-4 CSP) : le DPI constitue une modalité particulière du DPN réalisée dans le cadre d'une fécondation in vitro. Après accord du CPDPN, le couple peut, s'il le souhaite, être orienté vers un Centre de Diagnostic Préimplantatoire (CDPI). L'indication est ensuite réévaluée par l'équipe multidisciplinaire du centre de DPI, qui valide la faisabilité technique et médicale. Le DPI nécessite l'identification préalable du variant pathogène ou probablement pathogène responsable de la maladie familiale et n'est proposé que pour des maladies répondant aux critères légaux de particulière gravité. Cette prise en charge est actuellement réalisée dans cinq centres autorisés en France, avec des délais pouvant dépasser 12 à 18 mois en raison de la mise au point technique et des listes d'attente. Le recours au DPI est par ailleurs soumis aux conditions d'accès à l'assistance médicale à la procréation, notamment en tenant compte de l'âge de la femme et des critères de l'AMP.
- **Diagnostic prénatal non invasif (DPNI)** : le recours au DPNI pour les maladies monogéniques reste limité à certaines indications et n'est disponible que dans des centres spécialisés.

Note : En France, toute demande de diagnostic prénatal (DPN) ou de diagnostic préimplantatoire (DPI) est évaluée au cas par cas par le CPDPN, conformément à l'article L2131-4 du Code de la santé publique. L'autorisation repose notamment sur l'appréciation de la

particulière gravité de l'affection dans la situation considérée ; elle n'est jamais systématique.

Il est fortement recommandé d'orienter précocement le couple vers une consultation de génétique médicale (médecin qualifié en génétique et/ou conseiller en génétique habilité) dès l'annonce du diagnostic, et avant tout projet de grossesse, afin de :

- évaluer le risque de transmission et les conséquences pour la descendance ;
- présenter les différentes possibilités de DPN, y compris le DPI lorsqu'il est envisageable ;
- préparer, si nécessaire, le dossier destiné au CPDPN ;
- anticiper les délais parfois importants de prise en charge dans un centre de DPI

7.9 Référer aux associations de patients

Poser un diagnostic précis permet de rompre l'isolement du patient et de sa famille. Il est fortement recommandé d'orienter le patient vers les associations de patients spécifiques à sa pathologie (ex : AIRG-France, Association Polykystose France, etc.) ou vers la filière de santé maladies rares ORKiD.

Ces structures offrent un soutien indispensable : partage d'expérience, éducation thérapeutique, information validée sur la recherche en cours et soutien psychologique. Elles permettent au patient de devenir un véritable acteur de sa prise en charge.

7.10 Impact psychologique

L'annonce d'un résultat génétique dans le cadre d'une néphropathie d'étiologie indéterminée constitue un moment clé dont les répercussions psychologiques ne doivent pas être sous-estimées. Si l'identification d'une cause génétique peut représenter un soulagement majeur pour le patient en offrant une explication à sa maladie et en le déculpabilisant d'une affection longtemps attribuée à tort à une mauvaise observance ou à un contrôle insuffisant des facteurs de risque modifiables, ce résultat n'est jamais psychologiquement neutre. Il peut bouleverser les dynamiques familiales en soulevant la question du risque de transmission à la descendance et en faisant émerger des sentiments complexes de culpabilité vis-à-vis des enfants ou des apparentés. À l'inverse, un résultat non contributif ou d'interprétation incertaine peut engendrer frustration et incompréhension. Pour toutes

ces raisons, le rendu du résultat génétique doit s'inscrire dans un cadre structuré, et un accompagnement psychologique adapté doit être systématiquement proposé au patient et, si nécessaire, à ses proches.

8 Suivi des patients suspects de néphropathies héréditaires avec des tests génétiques négatifs

Un résultat de test génétique ne révélant aucune variation pathogène ou probablement pathogène ne permet pas d'exclure formellement une cause monogénique, surtout lorsque la suspicion clinique est forte. Un tel résultat doit être considéré comme **"non conclusif"** à un instant donné, et non comme une exclusion définitive. Cette situation justifie la mise en place d'une stratégie de suivi et de réévaluation structurée, basée sur plusieurs axes.

8.1 Réévaluation clinique et familiale longitudinale

La surveillance clinique reste la pierre angulaire de la prise en charge.

- **Phénotypage longitudinal** : Le patient doit bénéficier d'un suivi néphrologique régulier. L'apparition retardée de nouvelles manifestations, notamment **extra-rénales** (auditives, ophtalmologiques, neurologiques, métaboliques), peut réorienter le diagnostic et justifier une nouvelle analyse des données génomiques.
- **Actualisation de l'arbre généalogique** : L'histoire familiale est dynamique. L'émergence de nouveaux cas chez les apparentés ou la précision d'un diagnostic chez un membre de la famille sont des informations capitales qui doivent être collectées et qui peuvent justifier une ré-analyse.

8.2 Réinterprétation périodique des données génomiques existantes

Les connaissances en génétique évoluent très rapidement. Il est donc recommandé de programmer une **ré-analyse bio-informatique des données brutes** du séquençage à intervalle régulier.

Cette démarche peut aboutir à un diagnostic par plusieurs mécanismes :

- **Découverte de nouveaux gènes** impliqués dans les néphropathies.
- **Reclassification de variant.**
- **Amélioration des outils bio-informatiques.**

8.3 Escalade vers des technologies génomiques avancées

Si un séquençage large de première intention est non conclusif, une discussion en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire peut mener à la prescription de technologies plus avancées, notamment :

- **Le séquençage de génome entier par technologie « short-read »**
- **Les technologies de séquençage « long-read » (ex : Nanopore, PacBio) :** Ces techniques sont particulièrement performantes pour résoudre des régions du génome notoirement difficiles à analyser par les techniques "short-read" classiques. Leur intérêt est important en cas de suspicion de :
 - Pathologies liées à des **régions à séquences répétées**, comme la néphropathie à **MUC1**.
 - Réarrangements complexes impliquant des pseudogènes, comme pour le gène **PKD1**.
 - Gènes de fusion, comme certains variants des gènes **CFH/CFHR** dans les microangiopathies thrombotiques.

8.4 Intégration dans des réseaux d'expertise et de recherche

Pour ces cas non résolus, l'intégration du patient dans des filières de soins et des projets de recherche est fondamentale.

- **Discussion en RCP spécialisée :** La présentation du cas en RCP de néphrogénétique est systématique pour décider de la stratégie de suivi et d'exploration.
- **Inclusion dans des cohortes et bases de données :** L'inclusion des données phénotypiques et génomiques (anonymisées) dans des bases de données nationales ou internationales (ex : GeneMatcher) permet de connecter des cas similaires à travers le monde, une approche qui a prouvé son efficacité pour identifier de nouvelles causes de maladies rares.

En attendant un éventuel diagnostic, le suivi clinique du patient doit rester optimal, avec un contrôle strict des facteurs de progression de la maladie rénale et une information claire et loyale donnée au patient et à sa famille sur l'incertitude diagnostique et la démarche de réévaluation en cours.

9 Orientation post-diagnostic et Focus sur la néphropathie liée à *APOL1*

Ce protocole a pour vocation de guider la démarche diagnostique jusqu'à l'identification de la cause. Lorsqu'un diagnostic génétique est établi, la prise en charge thérapeutique et le suivi spécifique du patient sortent du cadre de ce document.

9.1 Renvoi vers les PNDs et recommandations spécifiques :

Pour les pathologies héréditaires fréquentes identifiées au terme de l'enquête diagnostique, le praticien est invité à se référer aux Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins dédiés. Ces documents détaillent la prise en charge, le suivi et le conseil génétique spécifique. Ils sont disponibles sur le site de la Haute Autorité de Santé et de la filière de santé maladies rares ORKiD (www.filiereorkid.com).

Maladies glomérulaires et des membranes basales :

- Syndrome d'Alport (et hématuries familiales).
- Syndrome Néphrotique Idiopathique (incluant les formes génétiques de HSF/Syndrome néphrotique cortico-résistant).
- Syndrome Hémolytique et Urémique (SHU) (incluant le SHU atypique).
- Glomérulopathie à dépôts de C3 (C3G).

Maladies kystiques et ciliopathies :

- Polykystose Rénale Autosomique Dominante (PKD).
- Sclérose Tubéreuse de Bourneville (TSC).
- Néphronophtise.
- Syndrome de Bardet-Biedl.

Tubulopathies héréditaires :

- Syndrome de Gitelman.
- Syndrome de Bartter.
- Acidose Tubulaire Distale.
- Rachitisme Hypophosphatémique lié à l'X (XLH).
- Diabète Insipide Néphrogénique.

Maladies métaboliques et de surcharge :

- Maladie de Fabry.
- Hyperoxalurie Primitive (Types 1, 2 et 3).
- Cystinurie.
- Cystinose.

Autres : Syndrome Nail-Patella, néphrocalcinose.

9.2 Néphropathie/facteur de risque liée à *APOL1*

Le gène *APOL1* (Apolipoprotein L1) constitue une entité particulière dans le spectre des néphropathies. Il ne s'agit pas d'une maladie mendélienne classique, mais d'un **facteur de risque génétique majeur**, fréquent dans les populations d'ascendance africaine. Les variants d'*APOL1* sont impliqués dans des tableaux cliniques phénocopiant des "néphropathies hypertensives", "néphroangioscléroses" ou "HSF".

En l'absence de PNDS dédié à ce jour, et compte tenu de l'évolution rapide des connaissances, quelques éléments clés sont détaillés ci-dessous.

9.2.1 Définition et populations à risque

Deux variants du gène *APOL1*, nommés **G1** (p.S342G et p.I384M) et **G2** (délétion de 6 pb), confèrent une résistance à la trypanosomiase humaine africaine (maladie du sommeil). Cette pression de sélection explique leur forte prévalence chez les individus ayant une ascendance africaine subsaharienne :

- Populations d'Afrique de l'Ouest et Centrale.
- Afro-américains, Afro-caribéens (Antilles, Guyane).
- Afro-descendants d'Amérique du Sud (Brésil, Colombie).

Tableau 4. Définition moléculaire des variants à risque APOL1 (G1, G2).

Variant	Définition moléculaire	rsID
G1	Haplotype de deux variants non-synonymes : p.Ser342Gly (S342G) et p.Ile384Met (I384M)	rs73885319, rs60910145
G2	Délétion de 6 paires de bases : p.Asn388_Tyr389del	rs71785313

Les variants G1 et G2 sont quasi-absents des populations d'origine européenne, asiatique ou amérindienne. Leur distribution suit le gradient des migrations humaines depuis l'Afrique de l'Ouest.

9.2.2 Stratification du risque génétique :

Le risque rénal associé aux variants *APOL1* a longtemps été considéré comme suivant un **modèle récessif strict** (deux allèles à risque nécessaires). Les données récentes issues de larges cohortes et la découverte du **modifier M1** nuancent désormais cette vision.

Risque Biallélique : La présence de **deux allèles à risque** (G1/G1, G2/G2 ou G1/G2) confère un risque majeur de développer une insuffisance rénale terminale et une progression plus rapide de la maladie rénale chronique. La **pénétrance** du risque biallélique est estimée à **~15 %** de risque de développer une néphropathie au cours de la vie, ce qui signifie qu'environ **85 % des porteurs bialléliques ne développeront jamais de maladie rénale**. Cette pénétrance partielle s'explique par la nécessité de facteurs déclenchants (« *second hit* » : infection virale, état inflammatoire, interféron).

Risque Monoallélique : Le paradigme d'un modèle récessif strict a été récemment remis en question par une étude cas-témoins menée au Ghana et au Nigeria incluant plus de 4 900 participants d'ascendance africaine. Cette étude a montré que près d'un tiers des individus de ces deux pays portent des variants *APOL1* augmentant le risque de néphropathie. Un seul allèle à risque est associé à un risque accru de maladie rénale chronique, avec un odds ratio de 1,18 (IC 95 % 1,04-1,33). Le risque de glomérulosclérose segmentaire et focale était également augmenté chez les porteurs monoalléliques, avec un odds ratio ajusté de 1,61 (IC 95 % 1,04-2,48).

Tableau 5. Risques associés aux variants APOL1

Évènement mesuré	Phénotype spécifique	Génotype à risque	Odds Ratio	Source
Apparition d'une lésion rénale	HSF	Biallélique	17	Genovese 2010
	HSF	Monoallélique	1,61	Gbadegesin 2025
	HSF collapsante / HIVAN	Biallélique	29 – 89	Kopp 2011
	Glomérulopathie collapsante lupique	Biallélique	5,4	Larsen 2013
Progression vers une IRC sévère	IRC terminale « hypertensive »	Biallélique	7 – 10	Genovese 2010
	Néphrite lupique terminale	Biallélique	2,72	Freedman 2014
	Progression accélérée vers IRCT	Biallélique	HR 2,3	Kopp 2011
Prévalence populationnelle	MRC (DFG < 60)	Monoallélique	1,18	Gbadegesin 2025
	MRC (DFG < 60)	Biallélique	1,25	Gbadegesin 2025

L'allèle M1 (p.N264K) : un modificateur protecteur

La découverte la plus récente concerne l'allèle M1 (p.Asn264Lys, rs73885316), un variant faux-sens situé dans le domaine d'adressage membranaire de la protéine *APOL1*. Contrairement à G1 et G2, M1 n'est pas un allèle de risque mais un modificateur protecteur intragénique : il bloque la fonction de pore cationique d'*APOL1* en occluant physiquement le canal ionique, neutralisant ainsi la toxicité cellulaire des variants à risque. M1 ne protège que lorsqu'il est présent sur le même allèle que G2 (formant l'haplotype G2-M1). Il n'a aucun effet protecteur en configuration trans, ni chez les porteurs de G1 seuls.

Ce cadre remplace la classification binaire traditionnelle (haut risque vs faible risque) par **quatre catégories descriptives** :

Nomenclature M0/M1 utilisée ci-dessous : « M1 » désigne l'allèle modificateur protecteur (p.Asn264Lys) lorsqu'il est porté en cis avec G2 (haplotype G2-M1) ; « M0 » désigne l'absence de M1 sur l'allèle considéré. L'effet protecteur de M1 n'est documenté qu'en cis avec G2

; l'haplotype G0-M1 (M1 sur un allèle non à risque) est considéré comme équivalent à G0 pour le risque rénal.

Tableau 6. Classification des catégories de risque AMKD

Catégorie AMKD	Génotypes inclus	Interprétation clinique
Non-risque	G0/G0	Risque populationnel de base
Faible risque	G2-M1/G0, G2-M1/G2-M1, G2-M1/G0-M1	Risque comparable aux porteurs G0/G0
Risque indéterminé	G1/G0, G2-M0/G0, G1/G2-M1, G2-M0/G2-M1	Risque intermédiaire entre G0/G0 et haut risque
Haut risque	G1/G1, G1/G2-M0, G2-M0/G2-M0	Risque élevé de développer une AMKD (OR 7-17)

AMKD, *APOL1* kidney disease

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Thomas ROBERT et le Pr Laurent MESNARD, Centre de référence MARHEA, sous l'égide de la filière santé maladies rares ORKiD.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- D^r Ilias Bensouna, néphrologue, Paris
- D^r Marine Dancer, généticienne biologiste, Lyon
- D^r Alice Doreille, néphrologue, Montréal
- P^r François Glowacki, néphrologue, Lille,
- D^r Claire Goursaud, généticienne biologiste, Lyon
- P^r Dominique Guerrot, néphrologue, Rouen
- D^r Floriane Hemery, néphrologue pédiatre, référente PNDS
- D^r Romain Larrue, généticien biologiste, Lille
- P^r Laurent Mesnard, néphrologue, Paris
- D^r Laurence Michel, généticienne biologiste, Lyon
- D^r Laure Raymond, généticienne biologiste, Lyon
- D^r Thomas Robert, néphrologue, Marseille
- M. Tarik Attout, chargé de mission de coordination, Paris

Relecteurs

- P^r Aurélia Bertholet-Thomas, néphropédiatre, Lyon
- P^r Emilie Cornec-Le Gall, néphrologue, Brest
- D^r Guillaume Dorval, néphropédiatre, Paris
- D^r Philippe Giaime, néphrologue, Marseille
- P^r Sandrine Lemoine, néphrologue, Lyon
- P^r Sébastien Rubin, néphrologue, Bordeaux
- D^r Benjamin Savenkoff, néphrologue, Metz
- D^r Aude Servais, néphrologue, Paris
- Mme Sandra Lawton, Présidente AIRG-France

Groupe de relecture pour société Francophone de Néphrologie, Dialyse et Transplantation (Commission de néphrologie clinique)

- D^r Claire Cartery, néphrologue, Valenciennes
- P^r Christophe Mariat, néphrologue, Saint Etienne
- D^r Hélène Lazareth, néphrologue, Paris
- D^r Valentine Gillion, néphrologue, Bruxelles
- D^r Julien Dang, néphrologue, Boulogne Billancourt
- D^r Aymeric Couturier, néphrologue, Neuilly-sur-seine

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

Annexe 2. Coordonnées des associations de patients

Associations	Nom complet	Pathologies couvertes	Contact
AIRG-France	Association pour l'Information et la Recherche sur les maladies Rénales Génétiques	PKD · Syndrome d'Alport · Cystinose · SHUa · IgAN · HNF1β · Néphronophtise · Bartter/Gitelman · Cystinurie · Hyperoxalurie primitive · Toutes maladies rénales génétiques	https://airg-france.fr/
PolyKystose France	Association PolyKystose France	Polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD/ADPKD — PKD1, PKD2) · Polykystose rénale autosomique récessive (PKR — PKHD1)	https://www.polykystose.org/
APMF	Association des Patients de la Maladie de Fabry	Maladie de Fabry (GLA) · Cardiomyopathie HCM · Néphropathie · AVC cryptogénique de l'adulte jeune	https://apmf-fabry.org/
VML	Vaincre les Maladies Lysosomales	Maladie de Fabry · Cystinose (CTNS) · Mucopolysaccharidoses · Gaucher · Niemann-Pick	https://www.vml-asso.org/

AMSN	Association des Malades d'un Syndrome Néphrotique	Syndrome néphrotique idiopathique · FSGS / Hyalinose segmentaire et focale · Glomérulonéphrite extramembraneuse	https://amsn.ambitionrecherche.fr/
VHL France	Association Von Hippel-Lindau France	Maladie de Von Hippel-Lindau · Carcinome rénal héréditaire · Hémangioblastomes · Phéochromocytome	https://vhlfrance.org/
ASTB	Association Sclérose Tubéreuse de Bourneville	Sclérose tubéreuse de Bourneville (TSC1/TSC2) · Angiomyolipomes rénaux · Kyste rénal · Lymphangioliéomyomatose (LAM)	https://astb.asso.fr/
ASL	Association française du Syndrome de Lowe	Syndrome oculocérébro-rénal de Lowe (OCRL1) · Tubulopathie de Fanconi sévère · Cataracte congénitale	https://www.syndrome-lowe.org/
BBS France	Association Bardet-Biedl France	Syndrome de Bardet-Biedl	https://www.bardet-biedl.com/

Annexe 3. Modèles de courriers pour l'information de la parentèle

Conformément à l'article L.1131-1 (I) du Code de la santé publique, le patient chez qui une anomalie génétique grave a été diagnostiquée est invité à informer les membres de sa famille potentiellement concernés, dès lors que des mesures de prévention ou de soins sont possibles et peut demander au médecin de le faire à sa place (L.1131-1 II).

Deux modalités sont possibles :

1. **Information directe** : Le patient transmet lui-même l'information.
2. **Information indirecte** : Le patient demande au médecin prescripteur de procéder à l'information. Dans ce cas, le courrier ne doit dévoiler ni l'identité du patient (cas index), ni le nom précis de la maladie, mais inviter à une consultation.

► **Modèle A : Lettre du médecin avec accord du patient (information directe — nominative)**

(Ce courrier est remis au patient lors de la consultation de rendu. Le patient peut le donner ou l'envoyer à ses apparentés).

Objet : Information médicale importante vous concernant

Madame, Monsieur,

Je suis le Dr Nom, néphrologue au service de Nom du Service, Nom de l'Hôpital.

Votre proche, M./Mme Prénom NOM du patient, actuellement suivi(e) dans notre service pour une maladie rénale, m'a expressément autorisé(e) à vous contacter afin de vous transmettre une information médicale susceptible de vous concerner.

Un examen génétique a en effet mis en évidence l'origine héréditaire de sa maladie. En raison des règles de transmission de cette anomalie, il est possible que vous soyez également concerné(e), même en l'absence de tout symptôme actuel.

Il existe des examens de dépistage et des mesures de surveillance médicale adaptées à cette situation. C'est pourquoi votre proche a souhaité que vous soyez informé(e).

Je vous invite à consulter votre médecin traitant muni(e) de ce courrier, ou à prendre directement rendez-vous en consultation de génétique médicale ou de néphrologie. Vous trouverez ci-joint une fiche d'information rédigée à l'intention de votre médecin.

Cette démarche ne vous engage à rien : vous resterez libre de décider, après information, si vous souhaitez ou non réaliser un test.

Je reste à votre disposition pour tout renseignement complémentaire.

Veuillez agréer, Madame, Monsieur, l'expression de mes salutations distinguées.

Dr Prénom NOM
Fonction — Service
Coordonnées du service

► **Modèle B : Lettre du médecin sans mention du patient (information indirecte — anonyme)**

*(Ce courrier est envoyé par le médecin aux apparentés dont les coordonnées ont été fournies par le patient. **Attention : Ce courrier ne doit jamais mentionner le nom du patient index.**)*

En-tête du Service Hospitalier / Centre de Référence

Mention : "CONFIDENTIEL - SECRET MÉDICAL"

Objet : Information médicale à caractère familial

Madame, Monsieur,

Je me permets de vous contacter en ma qualité de médecin au sein du service de Nom du Service de l'hôpital Nom.

Un membre de votre famille m'a demandé de vous adresser ce courrier (Art. L.1131-1 II CSP) pour vous informer qu'une anomalie génétique a été identifiée chez l'un de vos membres de famille. L'identité de cette personne est couverte par le secret médical et ne peut vous être révélée dans ce courrier.

Compte tenu des règles de transmission de cette anomalie, vous pourriez être porteur(se) de cette même prédisposition, qui concerne une maladie rénale.

Il est important de vous préciser que :

1 - Être porteur de l'anomalie ne signifie pas obligatoirement être malade.

2 - Il existe des mesures de prévention et de prise en charge médicale efficaces qui justifient cette information.

Je vous invite par conséquent à prendre rendez-vous pour une consultation de conseil génétique, soit dans notre service, soit dans le service de génétique médicale le plus proche de votre domicile (la liste des services de génétique médicale est disponible sur le site Orphanet (www.orpha.net) ou auprès de l'Agence de la biomédecine (www.agence-biomedecine.fr). Votre médecin traitant peut également vous orienter).

Lors de cette consultation, un médecin vous expliquera les enjeux et vous pourrez décider librement, après information, si vous souhaitez ou non réaliser un test.

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de mes salutations distinguées.

Dr Nom du Médecin

Signature

► **Modèle C : Fiche de liaison génétique (joint à A ou B)**

(Document neutre remis au patient pour ses proches)

FICHE D'INFORMATION FAMILIALE

Néphropathie Héritaire

Référence du dossier (Cas Index) : Numéro anonymisé ou Code Famille

Gène concerné : Ex: COL4A3

Mode de transmission : Ex: Autosomique Dominant

Message pour le médecin du proche : Un variant pathogène du gène cité ci-dessus a été identifiée dans la famille de votre patient(e).

Compte tenu du mode de transmission, votre patient(e) présente un risque *a priori* de 50% / 25% d'être porteur(se).

Conduite à tenir recommandée :

- 1 Réaliser un bilan néphrologique de base : Pression artérielle, Créatininémie, Rapport Protéinurie/Créatininurie, Sédiment urinaire.**
- 2 Adresser le patient en consultation de Génétique Médicale ou de Néphrologie pour un conseil génétique et discuter d'un test ciblé (recherche de la mutation familiale connue).**

Coordonnées du laboratoire disposant de l'ADN familial :

Nom du Laboratoire

Adresse et Contact

Références bibliographiques

1. Astley ME, Chesnaye NC, Hallan S, et al. Age- 1. Astley ME, Chesnaye NC, Hallan S, et al. Age- and sex-specific reference values of estimated glomerular filtration rate for European adults. *Kidney Int.* 2025.107:1076–1087.
2. Bensouna I, Doreille A, Dancer M, et al. Nephrogenomics, precision medicine and the role of genetic testing in adult kidney disease management. *Nat Rev Nephrol.* 2025.21(9):597-612.
3. Bensouna I, Robert T, Vanhoye X, et al. Systematic screening of autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease-MUC1 27dupC pathogenic variant through exome sequencing. *J Am Soc Nephrol.* 2025.36(2):256-263.
4. Bogyo K, Vena N, May H, et al. Incorporating genetics services into adult kidney disease care. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2022.190(3):289-301.
5. Cambier A, Robert T, Hogan J, et al. Rare collagenous heterozygote variants in children with IgA nephropathy. *Kidney Int Rep.* 2021.6(5):1326-1335.
6. Connaughton DM, Kennedy C, Shril S, et al. Monogenic causes of chronic kidney disease in adults. *Kidney Int.* 2019.95(4):914-928.
7. Cornec-Le Gall E, van Eerde AM, Figueres L, et al. 10 tips on how to take a proper family history in CKD patient care. *Clin Kidney J.* 2025.18(9):sfaf253.
8. Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K. Preterm birth and risk of chronic kidney disease from childhood into mid-adulthood: national cohort study. *BMJ.* 2019.365:11346.
9. de Haan A, Eijgelsheim M, Vogt L, et al. Diagnostic yield of next-generation sequencing in patients with chronic kidney disease of unknown etiology. *Front Genet.* 2019.10:1264.
10. de Saint Gilles D, Quirin N, Lombardi Y, Lamy T, Butté Y, Biron A, Dancer M, Raymond L, Mesnard L, Doreille A. Exome Sequencing in Pacific Islanders With Nephropathies of Unknown Origin. *Kidney Int Rep.* 2025.10(6):2054-2057.
11. De Vriese AS, Wetzels JFM, Glasscock RJ, et al. Glomerular diseases in the era of precision medicine:

- identification of novel monogenic causes and targeted therapeutics. *Nat Rev Nephrol.* 2021.17(4):205-216.
12. Devuyst O, Olinger E, Weber S, et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2019.5(1):60.
 13. Doreille A, Lombardi Y, Dancer M, et al. Exome-first strategy in adult patients with CKD: a cohort study. *Kidney Int Rep.* 2023.8(3):596-605.
 14. Eckardt KU, Alper SL, Antignac C, et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: diagnosis, classification, and management--A KDIGO consensus report. *Kidney Int.* 2015.88(4):676-683.
 15. Egbuna O, Zimmerman B, Manos G, et al. Inaxaplin for proteinuric kidney disease in persons with two APOL1 variants. *N Engl J Med.* 2023.388(11):969-979.
 16. Freedman BI, Langefeld CD, Lu L, Palmer ND, Smith SC, Bagwell BM, et al. APOL1 associations with nephropathy, atherosclerosis, and all-cause mortality in African Americans with type 2 diabetes. *Kidney Int.* 2015.87(1):176-81.
 17. Fujimaru T, Mori T, Chiga M, et al. Genetic diagnosis of adult hemodialysis patients with unknown etiology. *Kidney Int Rep.* 2024.9(4):994-1004.
 18. Gao M, Yu F, Dong R, et al. Diagnostic application of exome sequencing in Chinese children with suspected inherited kidney diseases. *Front Genet.* 2022.13:933636.
 19. Gbadegesin R, Martinelli E, Gupta Y, et al. Genotyping Is Incomplete without Testing for the Protective M1 Modifier p.N264K Variant. *Glomerular Dis.* 2024.4(1):43-48.
 20. Gbadegesin RA, Ulas I, Ajayi S, et al. APOL1 bi- and monoallelic variants and chronic kidney disease in West Africans. *N Engl J Med.* 2025.392(3):228-238.
 21. Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, Lecordier L, Uzureau P, Freedman BI, et al. Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science.* 2010.329(5993):841-5.
 22. Groopman EE, Marasa M, Cameron-Christie S, et al. Diagnostic utility of exome sequencing for kidney disease. *N Engl J Med.* 2019.380(2):142-151.

23. Gupta Y, Friedman DJ, McNulty MT, et al. Strong protective effect of the APOL1 p.N264K variant against G2-associated focal segmental glomerulosclerosis and kidney disease. *Nat Commun.* 2023.14(1):7836.
24. Halbritter J, Figueres L, Van Eerde AM, Capasso G, Hoorn EJ, Nijenhuis T, Perez-Gomez MV, Sayer JA, Simons M, Walsh S, Zagorec N, Müller RU, Cornec-Le Gall E. Chronic kidney disease of unexplained cause (CKDx): a consensus statement by the Genes & Kidney Working Group of the ERA. *Nephrol Dial Transplant.* 2025.40(12):2390-2400.
25. Hung AM, Assimon VA, Chen HC, et al. Genetic inhibition of APOL1 pore-forming function prevents APOL1-mediated kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2023.34(11):1889-1899.
26. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, et al. New creatinine- and cystatin C-based equations to estimate GFR without race. *N Engl J Med.* 2021.385(19):1737-1749.
27. Kashtan CE, Ding J, Garosi G, et al. Alport syndrome: a unified classification of genetic disorders of collagen IV alpha345: a report from the Alport Syndrome Classification Working Group. *Kidney Int* 93(5):1045-1051; 10.1016/j.kint.2017.12.018.
28. KDIGO Conference Report on Genetics in CKD. *Kidney Int.* 2023.104(4):650-665.
29. Kopp JB, Nelson GW, Sampath K, Johnson RC, Genovese G, An P, et al. APOL1 genetic variants in focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011.22(11):2129-37.
30. Larsen CP, Beggs ML, Saeed M, Walker PD. Apolipoprotein L1 risk variants associate with systemic lupus erythematosus-associated collapsing glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol.* 2013.24(5):722-5.
31. Li Y, Groopman EE, D'Agati V, et al. Type IV collagen mutations in familial IgA nephropathy. *Kidney Int Rep.* 2020.5(7):1075-1078.
32. Luyckx VA, Brenner BM. Birth weight, malnutrition and kidney-associated outcomes- a global concern. *Nat Rev Nephrol.* 2015.11(3):135-149.
33. Ma BM, Elefant N, Tedesco M, et al. Developing a genetic testing panel for evaluation of

- morbidities in kidney transplant recipients. *Kidney International*. 2024.106(1):115-125. PMID 38521406
34. Mammen C, Al Abbas A, Skippen P, et al. Long-term risk of CKD in children surviving episodes of acute kidney injury in the intensive care unit: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2012.59(4):523-530.
 35. Migneault F, Kim H, Doreille A, et al. Endothelial extracellular vesicle miR-423-5p regulates microvascular homeostasis and renal function after ischemia-reperfusion injury. *JCI Insight*. 2025.10(10):e181937.
 36. Nadkarni GN, Gohil SK, Alkebulan A, et al. APOL1 Bi- and Monoallelic Variants and Chronic Kidney Disease in the Million Veteran Program. *N Engl J Med*. 2024.391(21):2027-2040.
 37. Olinger E, Hofmann P, Kidd K, et al. Clinical and genetic spectra of autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease due to mutations in UMOD and MUC1. *Kidney Int*. 2020.98(3):717-731.
 38. Pagniez MS, Fages V, Gatinois C, et al. Exon location of glycine substitutions impacts kidney survival in autosomal dominant Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2025.40(8):1522-1530.
 39. Pagniez MS, Lombardi Y, Fages V, et al. Challenging the narrative of Alport syndrome spectrum: no link with cystic phenotype. *Nephrol Dial Transplant*. 2025.40(7):1408-1415.
 40. Pottel H, Björk J, Courbebaisse M, et al. Development and validation of a modified full age spectrum creatinine-based equation to estimate glomerular filtration rate: a cross-sectional analysis of pooled data. *Ann Intern Med*. 2021.174(2):183-191.
 41. Preston R, Stuart HM, Lennon R. Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: why, who, when and how? *Pediatr Nephrol*. 2018.33(11):1969-1981.
 42. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015.17(5):405-424.

43. Robert T, Georget M, Lombardi Y, Mesnard L. CKDx: a necessary step—but can we go further? *Nephrol Dial Transplant*. 2025.40(12):2217-2221.
44. Robert T, Greillier S, Torrents J, et al. Diagnosis of kidney diseases of unknown etiology through biopsy-genetic analysis. *Kidney Int Rep*. 2023.8(10):2077-2087.
45. Robert T, Raymond L, Dancer M, et al. Beyond the kidney biopsy: genomic approach to undetermined kidney diseases. *Clin Kidney J*. 2024.17(1):sfad099.
46. Robert T, Savenkoff B, Legris T, et al. Exome data reanalysis solved case in undetermined nephropathy with detection of TULP3-truncating variant. *Nephrol Dial Transplant*. 2023.38(4):1057-1060.
47. Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017.12(3):502-517.
48. Saha A, Kapadia SF, Vala KB, et al. Clinical utility of genetic testing in Indian children with kidney diseases. *BMC Nephrol*. 2023.24:263.
49. Salhi S, Doreille A, Dancer MS, et al. Monoallelic loss-of-function IFT140 pathogenic variants cause autosomal dominant polycystic kidney disease: a confirmatory study with suspicion of an additional cardiac phenotype. *Am J Kidney Dis*. 2024.83(5):688-691.
50. Savige J, Lipska-Zietkiewicz BS, Watson E, et al. Guidelines for genetic testing and management of Alport syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022.17(1):143-154.
51. Schaeffer C, Devuyst O, Rampoldi L. Uromodulin: roles in health and disease. *Annu Rev Physiol*. 2021.83:477-501.
52. Schiano G, Lake J, Mariniello M, et al. Allelic effects on uromodulin aggregates drive autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *EMBO Mol Med*. 2023.15(12):e18242.
53. Schmidt RJ, Steeves M, Bayrak-Toydemir P, Benson KA, Coe BP, Conlin LK, et al. Recommendations for risk allele evidence curation, classification, and reporting from the ClinGen Low Penetrance/Risk Allele Working Group. *Genet Med*. 2024.26(3):101036.
54. Schrezenmeier E, Kremerskothen E, Halleck F, et al. The underestimated burden of monogenic kidney

- disease in adults waitlisted for kidney transplantation. *Genet Med*. 2021.23(7):1219-1224.
55. Schwotzer N, Fakhouri F, Martins PV, et al. Hot spot of complement factor I rare variant p.Ile357Met in patients with hemolytic uremic syndrome. *Am J Kidney Dis*. 2024.84(2):244-249.
 56. Serre J, Doreille A, Raymond L, et al. Diagnostic yield of exome sequencing in early-onset hypertensive nephropathy in adults. *Am J Nephrol*. 2024.55(4):468-471.
 57. Testard Q, Vanhoye X, Yaou K, et al. Exome sequencing as a first-tier test for copy number variant detection: retrospective evaluation and prospective screening in 2418 cases. *J Med Genet*. 2022.30(11):1268-1276.
 58. Vivante A, Hildebrandt F. Exploring the genetic basis of early-onset chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2016.12(3):133-146.
 59. Vujović A, Sellier-Leclerc AL, Mancuso MC, et al. Real-world use of complement inhibitors for haemolytic uraemic syndrome: an analysis of the European Rare Kidney Disease Registry cohort. *EClinicalMedicine*. 2025.82:103159.
 60. White SL, Perkovic V, Cass A, et al. Is low birth weight an antecedent of CKD in later life? A systematic review of observational studies. *Am J Kidney Dis*. 2009.54(2):248-261.
 61. Wilson JD, Caza TN, Haun RS, Larsen CP. Framework for Apolipoprotein 1-Mediated Kidney Disease Classification. *Kidney Int Rep*. 2026.11(5):106408.
 62. Yen FS, Wei JC, Cheng WY, et al. Low birth weight and chronic kidney disease with progression to kidney failure in children. *Nephrol Dial Transplant*. 2025.40(8):1550-1558.
 63. Yo JH, Yang Y, Caldinelli A, et al. Laboratory signs of CKD after preeclampsia. *J Am Soc Nephrol*. 2026.37(1):ASN.0000001001.
 64. Yuan X, Su Q, Wang H, et al. Genetic variants of the COL4A3, COL4A4, and COL4A5 genes contribute to thinned glomerular basement membrane lesions in sporadic IgA nephropathy patients. *J Am Soc Nephrol*. 2023.34(1):132-144.