

**Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)
Approche diagnostique des néphropathies
indéterminées de l'adulte**

Argumentaire

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

Septembre 2026

Cet argumentaire a été élaboré par les centres de référence MARHEA et MaReGe. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS Approche diagnostique des néphropathies indéterminées de l'adulte.

Le PNDS est téléchargeable sur le site de la filière ORKiD
www.filiereorkid.com.

Sommaire

Liste des abréviations	4
Préambule	7
1 Argumentaire	8
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles	81
Annexe 2. Liste des participants	82
Annexe 3. Autre	Erreur ! Signet non défini.
Références bibliographiques	83

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
ALD	Affection de Longue Durée
AMKD	APOL1-Mediated Kidney Disease
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
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
CPEO	Chronic Progressive External Ophthalmoplegia
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
ERA	European Renal Association
ERKNET	European Rare Kidney Disease Reference Network
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
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LAM	Lymphangioléiomyomatose
LCAT	Lecithin-Cholesterol Acyltransferase
MAT	MicroAngiopathie Thrombotique
MBG	Membrane Basale Glomérulaire
MELAS	Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like episodes
MODY	Maturity-Onset Diabetes of the Young
MRC	Maladie Rénale Chronique

NGS	Next-Generation Sequencing
OCT	Optical Coherence Tomography (Tomographie en cohérence optique)
PFMG	Plan France Médecine Génomique
PKD	Polycystic Kidney Disease (Polykystose Rénale)
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PROPKD	Predicting Renal Outcomes in ADPKD (score pronostique)
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
XLH	X-linked Hypophosphatemia (Rachitisme Hypophosphatémique lié à l'X)

Préambule

Le PNDS sur l'approche diagnostique des néphropathies indéterminées de l'adulte 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). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Argumentaire

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
KDIGO, 2023 {28}, international	Définir la place de la génétique dans la prise en charge des maladies rénales chroniques (CKD), notamment les indications du test génétique, son interprétation et son intégration dans la pratique clinique	Non (revue narrative de la littérature, non systématique)	Oui : panel international multidisciplinaire (néphrologues, généticiens, biologistes, experts en médecine génomique)	Non (pas de recueil structuré rapporté)	Patients adultes et pédiatriques atteints de CKD ; techniques de génétique (séquençage d'exome, panels ciblés, génomique), interprétation des variants, intégration clinique du diagnostic génétique	Forte proportion de CKD d'origine génétique, particulièrement dans les formes précoces, familiales ou d'étiologie indéterminée. Recommande d'intégrer le test génétique dans la démarche diagnostique dans ces situations. Le diagnostic génétique permet une reclassification des maladies, une adaptation de la prise en charge (notamment éviter les traitements inappropriés), et un conseil génétique familial. Insiste sur la nécessité d'une interprétation experte multidisciplinaire. Absence de grading formel des recommandations (conference report), mais consensus fort sur l'utilité clinique de la génétique dans la CKD.

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Kashtan CE 2018 {27} Pays	Proposer une classification unifiée des maladies liées aux variants COL4A3 , COL4A4 , COL4A5 , en regroupant sous le terme syndrome d'Alport des situations auparavant séparées : syndrome d'Alport, hématurie familiale bénigne, néphropathie à membrane basale fine, formes autosomiques dominantes ou récessives, formes liées à l'X et formes digéniques. Objectif pratique majeur : éviter les diagnostics faussement rassurants et favoriser le suivi, le conseil génétique et le traitement néphroprotecteur précoce.	Non. Il s'agit d'un position paper / meeting report , pas d'une revue systématique.	Oui. Avis d'un groupe international d'experts : <i>Alport Syndrome Classification Working Group</i> . Les auteurs sont néphrologues, pédiatres néphrologues, généticiens et spécialistes des maladies rénales héréditaires, issus notamment des États-Unis, Chine, Italie, France, Japon, Allemagne. Le texte fait suite aux discussions du workshop international Alport 2015.	Non direct. L'article mentionne les associations de patients et registres Alport, ainsi que l'impact psychologique du diagnostic, mais ne rapporte pas de méthode formalisée de recueil de l'avis des patients.	Population concernée : patients adultes ou pédiatriques présentant hématurie glomérulaire, protéinurie, insuffisance rénale progressive, FSGS familiale ou sporadique, membrane basale glomérulaire fine, ou suspicion de néphropathie héréditaire. Techniques discutées : biopsie rénale avec microscopie électronique, immunomarquage du collagène IV, analyse familiale, séquençage ciblé / NGS / exome des gènes COL4A3 , COL4A4 , COL4A5 . Produits thérapeutiques évoqués : blocage du SRAA, surtout IEC, puis ARA2/antialdostérone/autres en cas de progression.	Les variants de COL4A3 , COL4A4 , COL4A5 forment un spectre continu de maladies du collagène IV α 345 et ne doivent plus être artificiellement séparés en entités « bénignes » ou « sévères ». La notion de néphropathie à membrane basale fine doit être considérée comme une description histologique, non comme un diagnostic rassurant. Des néphropathies adultes dites « indéterminées » — hématurie isolée, protéinurie modérée, FSGS, insuffisance rénale familiale ou membrane basale fine — peuvent correspondre à une maladie génétique du collagène IV.

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année,	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique	Recueil de l'avis des professionnels (non,	Recueil de l'avis des	Populations et techniques (ou	Résultats (avec grade des recommandations si

référence, pays		renseignée (oui/non)*	oui, lesquels)	patients (non, oui)	produits) étudiées	disponible)
Savigne et al. 2022 {50} Groupe international (Europe, Amérique du Nord, Australie).	Élaborer des recommandations internationales actualisées concernant le diagnostic génétique , le dépistage familial, l'interprétation des variants et la prise en charge des maladies associées aux variants COL4A3, COL4A4 et COL4A5 (syndrome d'Alport et apparentés). L'objectif est d'améliorer le diagnostic précoce des néphropathies héréditaires et de réduire les retards diagnostiques.	Oui , mais il ne s'agit pas d'une revue systématique. Les auteurs décrivent explicitement leur méthode d'élaboration des recommandations (Box 1) : réunion internationale d'experts en février 2020, revue des recommandations antérieures, discussion structurée, circulation des propositions, validation lorsque >70 % des experts étaient d'accord. Les auteurs précisent que les recommandations reposent essentiellement sur un consensus d'experts et non sur des essais randomisés	Oui . 47 experts internationaux impliqués dans le diagnostic ou la prise en charge du syndrome d'Alport : néphrologues adultes (n=12), néphrologues pédiatres (n=6), généticiens (n=17), anatomopathologistes (n=2), biologistes (n=4), chercheurs (n=2), représentants industriels (n=3). Consensus validé si accord >70 %.	Oui . Présence d'un représentant de l'association de patients Alport UK Patient Support Group ayant participé aux discussions.	Patients présentant une suspicion de maladie liée aux gènes COL4A3-COL4A5 : hématurie persistante, protéinurie, syndrome néphrotique corticorésistant, FSGS, insuffisance rénale inexpliquée, néphropathie à IgA familiale, surdité neurosensorielle associée à une atteinte rénale, anomalies de la membrane basale glomérulaire. Techniques : séquençage génétique (NGS, panels ciblés, exome), biopsie rénale, microscopie électronique, immunomarquage du collagène IV, audiométrie, OCT rétinien, photographie rétinienne	1) Le test génétique COL4A3-COL4A5 est recommandé devant toute hématurie glomérulaire persistante >6 mois , même isolée, surtout si antécédents familiaux d'hématurie ou d'insuffisance rénale. 2) Les auteurs recommandent également le test génétique en cas de protéinurie persistante >0,5 g/l , syndrome néphrotique corticorésistant, FSGS , insuffisance rénale sans cause identifiée, néphropathie à IgA familiale ou anomalies de membrane basale glomérulaire. 3) Les variants COL4A3-COL4A5 sont identifiés dans une proportion importante des adultes ayant une maladie rénale héréditaire présumée : jusqu'à 80 % des sujets avec hématurie familiale , environ 9 % des adultes adressés pour maladie rénale héréditaire suspectée , et 10–35 % des insuffisances rénales de cause inconnue . 4) Les auteurs soulignent que les variants COL4A3-COL4A5 sont une cause fréquente de FSGS familiale ou supposée primitive , parfois sans hématurie marquée. Ils indiquent même que ces

						variants représentent la cause génétique la plus fréquente de FSGS dans plusieurs séries. 5) Les gènes COL4A3-COL4A5 doivent être inclus dans les panels diagnostiques de : hématurie persistante, glomérulonéphrites, FSGS et insuffisance rénale inexpliquée. 6) Les auteurs insistent sur l'intérêt du diagnostic génétique pour éviter des examens invasifs inutiles (biopsie rénale, cystoscopie) et préciser le mode de transmission. 7) Concernant la prise en charge, ils recommandent un traitement par blocage du SRAA (IEC/ARA2) chez tous les patients à haut risque (Alport lié à l'X, autosomique récessif, formes digéniques) et dès l'apparition d'une microalbuminurie, HTA ou altération rénale chez les hétérozygotes COL4A3/COL4A4. 8) Ils recommandent un dépistage familial en cascade systématique des apparentés du premier degré. 9) Les auteurs recommandent que les porteurs hétérozygotes COL4A3/COL4A4 et les patients porteurs de variants COL4A5 ne soient pas retenus comme donneurs rénaux vivants en raison du risque de déclin de la fonction rénale.
--	--	--	--	--	--	---

						Les variants COL4A3-COL4A5 doivent être recherchés devant de nombreuses situations actuellement classées comme « néphropathies indéterminées » chez l'adulte (hématurie isolée, FSGS, protéinurie inexpliquée, insuffisance rénale de cause inconnue, néphropathie à IgA familiale)
--	--	--	--	--	--	---

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Richards S. et al. 2015 {42} Etats-unis	Élaborer un cadre standardisé international pour l'interprétation et la classification des variants de séquence identifiés par les tests génétiques (gènes, uniques, panels, exomes, génomes). L'objectif est d'harmoniser les pratiques des laboratoires de génétique moléculaire et de réduire les divergences d'interprétation des variants.	Oui. Méthodologie explicitement décrite : constitution en 2013 d'un groupe de travail ACMG/AMP/CAP, analyse des protocoles de laboratoires, revue de la littérature, enquêtes auprès de plus de 100 laboratoires nord-américains, ateliers de consensus, consultations de la communauté professionnelle et validation progressive des critères proposés.	Oui. Groupe d'experts composé de directeurs de laboratoires de génétique moléculaire, généticiens cliniques, pathologistes moléculaires et représentants des sociétés savantes ACMG, AMP et CAP.	Non	Variants identifiés dans le cadre des analyses génétiques de maladies mendéliennes. Techniques concernées : génotypage, séquençage Sanger, panels NGS, exome, génome entier, transcriptome. Évaluation des variants basée sur les données populationnelles, ségrégation familiale, études fonctionnelles, données bioinformatiques, fréquence allélique	Les auteurs recommandent l'utilisation de 5 classes standardisées : 1) Pathogène ; 2) Probablement pathogène ; 3) Signification clinique incertaine (VUS) ; 4) Probablement bénin ; 5) Bénin. Les recommandations introduisent un système semi-quantitatif reposant sur différents niveaux de preuve : Very Strong (PVS), Strong (PS), Moderate (PM), Supporting (PP) pour la pathogénicité, et Stand-alone (BA), Strong (BS), Supporting (BP) pour la bénignité. Les critères prennent en compte : données de fréquence populationnelle, variants de perte de fonction, études fonctionnelles, variants de

					et littérature scientifique.	novo, ségrégation familiale, analyses in silico et cohérence phénotypique. L'article recommande explicitement que les variants soient interprétés selon l'ensemble des preuves disponibles et non sur un critère isolé. Les auteurs soulignent que l'absence de variant dans les bases populationnelles constitue seulement un argument modéré de pathogénicité, tandis qu'une fréquence élevée dans la population générale constitue un argument fort ou autonome de bénignité. Concernant les VUS, l'article insiste sur le fait qu'ils ne doivent pas être utilisés pour orienter seuls les décisions cliniques. Les auteurs recommandent également la réévaluation périodique des variants au fur et à mesure de l'accumulation des connaissances et encouragent le partage des données dans les bases collaboratives telles que ClinVar.
--	--	--	--	--	------------------------------	---

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Eckardt KU et al. 2015	Établir un consensus international sur la	Non. Il s'agit d'un rapport de consensus	Oui. Consensus multidisciplinaire	Non	Revue des connaissances	Adoption de la terminologie unique ADTKD (Autosomal

{14} Allemagne, États-Unis, France, Belgique, Chypre, République tchèque, Italie, Suisse (Consensus international KDIGO)	définition, la classification, les critères diagnostiques et la prise en charge des néphropathies tubulo-interstitielles autosomiques dominantes (ADTKD), afin d'unifier la terminologie et d'améliorer leur reconnaissance clinique.	d'experts KDIGO, sans description d'une revue systématique de la littérature.	réunissant des experts internationaux en néphrologie adulte et pédiatrique, génétique, physiopathologie et maladies rénales héréditaires lors d'une conférence KDIGO (Boston, septembre 2014).		disponibles concernant les formes monogéniques d'ADTKD liées aux mutations UMOD, MUC1, REN et HNF1B. Élaboration de recommandations portant sur la terminologie, les critères diagnostiques, le recours aux examens génétiques, le suivi clinique et la prise en charge thérapeutique. Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease) avec une classification selon le gène causal (ADTKD-UMOD, ADTKD-MUC1, ADTKD-REN, ADTKD-HNF1B) afin d'abandonner les anciennes dénominations (MCKD, FJHN, etc.). Définition de critères de suspicion diagnostique : insuffisance rénale chronique familiale à transmission autosomique dominante, sédiment urinaire pauvre, protéinurie absente ou faible, reins de taille normale ou diminuée, absence d'autre cause identifiée ; possibilité d'un diagnostic sans antécédent familial uniquement si histologie compatible ou manifestations évocatrices. Le diagnostic de certitude repose préférentiellement sur l'identification d'un variant pathogène ; à défaut, il peut être retenu devant un contexte familial compatible associé à une histologie évocatrice chez au moins un membre atteint. Recommandation du test génétique pour confirmer le diagnostic, guider le conseil génétique, sélectionner les donneurs vivants apparentés et permettre un diagnostic préimplantatoire lorsque souhaité. Les auteurs soulignent cependant les
---	---	---	---	--	---

						limites techniques persistantes du séquençage de MUC1. Recommandations de prise en charge : suivi annuel de la fonction rénale, contrôle des facteurs de risque de progression de la MRC, traitement selon les recommandations KDIGO générales en l'absence d'essais spécifiques. Utilisation prudente des diurétiques ; hydratation suffisante ; éviter les AINS, notamment dans ADTKD-REN ; traitement de la goutte par allopurinol (ou fébuxostat si intolérance) chez les patients ADTKD-UMOD ; prudence avec les régimes hyposodés dans ADTKD-UMOD et ADTKD-REN. La transplantation rénale est le traitement de référence au stade terminal ; absence de récurrence de la maladie sur le greffon.
--	--	--	--	--	--	--

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Halbritter J. et al 2025 {24}	Proposer une définition consensuelle de la maladie rénale	Non. Aucune stratégie de recherche bibliographique	Oui. Consensus élaboré par le Genes & Kidney Working Group de	non	Adultes et enfants atteints de MRC de cause inexpliquée	Le consensus définit pour la première fois le concept de CKDx (Chronic Kidney Disease

Europe (ERA)	chronique de cause inexpliquée (CKDx), standardiser sa démarche diagnostique, son compte-rendu et la place des investigations génétiques afin d'améliorer le diagnostic étiologique et la prise en charge des patients.	systématique n'est décrite. Il s'agit d'un document de consensus d'experts s'appuyant sur la littérature disponible.	l'European Renal Association (ERA) , réunissant des néphrologues, généticiens et experts européens des maladies rénales rares.		(CKDx). Recommandations concernant la démarche diagnostique clinique, biologique, histologique, l'imagerie, le recours aux examens génétiques (panel, exome, génome), l'interprétation des variants et le compte-rendu standardisé du diagnostic	of unexplained cause) comme une maladie rénale chronique dont l'étiologie reste inconnue après une démarche diagnostique complète et adaptée aux ressources disponibles. La CKDx est ainsi reconnue comme un diagnostic d'exclusion. Les auteurs recommandent d'abandonner les diagnostics imprécis ou de convenance (« hypertensive nephropathy », « vascular nephropathy », « nephrosclerosis », « chronic interstitial nephritis », « familial hematuria », etc.) lorsqu'aucune preuve ne permet d'affirmer ces diagnostics. Ces termes peuvent masquer une maladie rénale rare, notamment génétique, retarder les investigations complémentaires et conduire à des erreurs thérapeutiques. La classification KDIGO CGA (Cause–GFR–Albuminurie) est rappelée comme le cadre de référence. Le consensus insiste sur le fait que la composante « Cause » doit faire l'objet d'une démarche diagnostique aussi rigoureuse que les deux autres dimensions, alors qu'elle est souvent négligée en pratique clinique. Les auteurs proposent un algorithme standardisé d'évaluation diagnostique de
--------------	---	--	---	--	--	---

						la CKDx comprenant : • réévaluation complète de l'histoire clinique ; • antécédents périnataux ; • histoire familiale sur au moins trois générations ; • examen clinique orienté vers les manifestations extrarénales ; • examens biologiques et immunologiques ciblés ; • imagerie adaptée ; • discussion systématique de l'indication d'une biopsie rénale et/ou d'un examen génétique. Une consultation diagnostique dédiée de réévaluation est recommandée chez tout patient classé CKDx afin de reprendre chronologiquement l'ensemble des données cliniques, biologiques, histologiques et d'imagerie, directement à partir des documents sources, et de rechercher des éléments passés inaperçus (reverse phenotyping). Les auteurs soulignent l'importance d'une recherche systématique de manifestations extrarénales,
--	--	--	--	--	--	--

					présentées sous forme d'un schéma synthétique (Figure 2), pouvant orienter vers une maladie génétique (atteintes auditives, oculaires, neurologiques, osseuses, hépatiques, endocriniennes, cutanées, vasculaires, etc.). Une histoire familiale structurée est recommandée chez tous les patients, idéalement à l'aide d'un arbre généalogique incluant les apparentés du premier et du deuxième degré, les âges de survenue de l'insuffisance rénale, les manifestations extrarénales et les décès précoces. Une histoire familiale négative n'exclut pas une maladie génétique. Le consensus propose un nouveau système standardisé de compte-rendu du diagnostic CKDx, précisant si une biopsie rénale (h+/h-) et/ou une analyse génétique (g+/g-) ont été réalisées, avec l'année de réalisation (ex. : CKDx G3bA2 h+g- (2022)). Ce système vise à améliorer la traçabilité des investigations et à faciliter les réévaluations ultérieures. Les auteurs considèrent que l'analyse génétique doit être envisagée chez tous les patients atteints de CKDx, et qu'elle constitue désormais un élément standard du bilan chez les patients de moins de 60
--	--	--	--	--	--

					ans, sauf justification explicite de son absence. Le rendement diagnostique rapporté dans la littérature est généralement compris entre 11 % et plus de 30 % selon les populations étudiées. Le minimum recommandé est un panel étendu de gènes rénaux (environ 600 gènes), avec recours à l'exome ou au génome lorsque le contexte clinique le justifie ou lorsque le panel est négatif malgré une forte suspicion de maladie génétique. Les auteurs rappellent que les variants de signification incertaine (VUS) ne doivent jamais être considérés comme diagnostiques. Ils recommandent leur discussion en réunion multidisciplinaire, la réalisation d'un reverse phenotyping, d'études de ségrégation familiale ou d'études fonctionnelles lorsque cela est possible, ainsi qu'une réévaluation régulière (tous les 2 à 3 ans) en raison de l'évolution des connaissances. Un résultat génétique négatif n'exclut pas une maladie génétique. Les auteurs recommandent de documenter précisément la technique utilisée (panel, exome, génome, recherche de CNV, étude du VNTR de MUC1, ADN mitochondrial, etc.) et de
--	--	--	--	--	---

						réévaluer périodiquement les dossiers afin de bénéficier des progrès des technologies de séquençage. Le consensus insiste enfin sur le fait qu'une approche diagnostique étiologique ("cause-directed approach") est désormais indispensable en néphrologie afin d'améliorer le pronostic, le conseil génétique, les indications thérapeutiques, les décisions de transplantation et le dépistage familial.
--	--	--	--	--	--	--

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Cornec-Le Gall E. 2025 {7} Europe (ERA)	Proposer des recommandations pratiques pour améliorer le recueil, la documentation et l'interprétation de l'histoire familiale chez les patients atteints de maladie rénale chronique, afin d'optimiser l'identification des maladies rénales héréditaires, d'orienter les indications des examens génétiques et le dépistage des apparentés.	Non. Aucune stratégie de recherche bibliographique systématique n'est décrite. Il s'agit d'une revue pratique fondée sur l'expertise du Genes & Kidney Working Group et sur la littérature disponible.	Oui. Recommandations élaborées par le Genes & Kidney Working Group de l'European Renal Association (ERA), réunissant des néphrologues, généticiens, pédiatres néphrologues et spécialistes européens des maladies rénales rares.	non	Patients adultes et pédiatriques atteints de MRC, en particulier de CKD d'origine génétique ou inexpliquée (CKDx). Recommandations concernant le recueil de l'histoire familiale, la réalisation d'un arbre généalogique, l'identification du mode de transmission, le dépistage familial et l'orientation vers les examens	10 recommandations pratiques sont proposées : (1) préparer la consultation en informant le patient et en lui demandant de recueillir les antécédents familiaux avant la visite ; (2) consacrer un temps suffisant au recueil de l'histoire familiale ; (3) interroger chaque apparenté individuellement plutôt que globalement ; (4) utiliser des questions simples, ciblées et reformulées selon le contexte clinique ; (5) tenir compte de la variabilité d'expressivité et de la pénétrance incomplète des maladies génétiques ; (6)

					généétiques.	rechercher avec tact une éventuelle consanguinité ; (7) réaliser systématiquement un arbre généalogique standardisé comportant au minimum deux générations (idéalement trois), en notant les atteintes rénales, les manifestations extrarénales, les décès, les fausses couches et l'origine géographique ; (8) analyser le pedigree afin d'identifier le mode de transmission (autosomique dominant, récessif, lié à l'X ou mitochondrial) ; (9) organiser le dépistage des apparentés (créatininémie, rapport protéinurie/créatininurie, échographie rénale) et vérifier les informations rapportées lorsque cela est possible ; (10) réactualiser régulièrement l'histoire familiale, qui évolue au cours du temps. Les auteurs rappellent qu'environ 10 à 30 % des adultes atteints de MRC présentent une maladie rénale monogénique, que 30 % rapportent un antécédent familial de maladie rénale et qu'une histoire familiale positive constitue l'un des meilleurs arguments en faveur d'une exploration génétique, notamment en cas de CKDx .
--	--	--	--	--	--------------	--

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
De Vriese AS 2021 {11} revue internationale (principalement Europe/USA)	Repenser la classification et la prise en charge des maladies glomérulaires à l'ère de la médecine de précision, en identifiant les causes monogéniques et les thérapies ciblées associées	non	Non explicités (revue narrative basée sur littérature récente, études génétiques, séries cliniques et essais thérapeutiques)	Patients adultes et pédiatriques atteints de maladies glomérulaires ; techniques de génétique (WES, panels ciblés), analyses mécanistiques (podocyte, complément), données thérapeutiques ciblées	Non applicable (synthèse qualitative)	Les maladies glomérulaires présentent une hétérogénéité étiologique majeure, avec une proportion significative de formes monogéniques (≈10 % chez l'adulte, jusqu'à 30 % chez l'enfant). Certaines entités cliniques comme la FSGS regroupent en réalité plusieurs mécanismes distincts (génétiques, immunologiques, secondaires). Le diagnostic génétique permet une reclassification diagnostique fréquente, notamment dans les formes dites idiopathiques ou résistantes aux traitements. Il a un impact clinique important : éviction d'immunosuppresseurs inefficaces (ex : formes génétiques podocytaires cortico-résistantes), amélioration de la stratification pronostique et orientation du suivi familial. L'identification de mécanismes physiopathologiques précis ouvre la voie à des thérapies ciblées (ex : supplémentation en coenzyme Q10 dans certaines atteintes mitochondriales, inhibiteurs du complément dans les maladies du complément). Ces données soutiennent une évolution vers une classification mécanistique des maladies glomérulaires et une approche de médecine personnalisée.

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Vivante A, Hildebrandt F, 2016 {58}, revue internationale (USA/Europe)	Synthétiser les connaissances sur les bases génétiques des maladies rénales chroniques à début précoce et leur impact diagnostique	non	Non explicités (revue narrative basée sur littérature génétique et clinique récente)	Enfants et jeunes adultes avec maladie rénale chronique précoce ; études génétiques (WES, panels ciblés), analyses des ciliopathies, anomalies du développement (CAKUT), maladies podocytaires	Non applicable (synthèse qualitative)	Une proportion importante des maladies rénales chroniques à début précoce est d'origine monogénique (jusqu'à environ 30 %). Les principales étiologies incluent les ciliopathies, les anomalies du développement rénal (CAKUT) et les maladies podocytaires. Le recours aux techniques de séquençage (notamment WES) permet d'identifier ces causes, d'améliorer la précision diagnostique et de reclasser de nombreuses formes auparavant considérées comme idiopathiques. Ces diagnostics ont des implications majeures pour le pronostic, le conseil génétique et la prise en charge familiale, et soutiennent l'intégration de la génétique dans la stratégie diagnostique des maladies rénales précoces.

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Rosenberg AZ 2017 {47} Etats-Unis	Faire une synthèse actualisée des connaissances sur la glomérulosclérose segmentaire et focale (FSGS), incluant : - les mécanismes physiopathologiques - les différentes formes étiologiques - les approches diagnostiques - les stratégies thérapeutiques	Non Revue narrative, sans description formalisée d'une stratégie de recherche bibliographique	Non explicités Sélection basée sur l'expertise des auteurs Inclusion d'études cliniques, expérimentales et génétiques jugées pertinentes	Patients adultes et pédiatriques atteints de FSGS Différentes formes : - FSGS primitive (idiopathique) - FSGS secondaire (hyperfiltration, obésité, toxiques, infections) - FSGS génétique (mutations podocytaires, APOL1) Techniques abordées : - biopsie rénale (classification histologique) - analyses génétiques - approches thérapeutiques (immunosuppression, traitement néphroprotecteur)	Analyse qualitative portant sur : - classification diagnostique - mécanismes physiopathologiques - réponse aux traitements - évolution rénale (protéinurie, progression vers IRCT)	La FSGS correspond à une lésion histologique commune à des mécanismes multiples, et non à une maladie unique Importance majeure de la distinction entre formes primitives et secondaires : - formes primitives → souvent associées à un syndrome néphrotique et potentiellement sensibles à l'immunosuppression - formes secondaires → liées à des mécanismes adaptatifs ou toxiques, ne relevant pas d'un traitement immunosuppresseur Rôle central du podocyte dans la physiopathologie : altérations structurales et fonctionnelles conduisant à la sclérose glomérulaire Émergence des formes génétiques : - mutations de gènes podocytaires - rôle d'APOL1 dans les populations d'ascendance africaine, associé à des formes plus sévères et évolutives Pronostic : - évolution fréquente vers la

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						maladie rénale chronique • progression vers l'insuffisance rénale terminale dans une proportion importante de cas, surtout en cas de protéinurie persistante Prise en charge : • nécessité d'une approche diagnostique rigoureuse pour éviter les traitements inadaptés • traitement basé sur : ○ immunosuppression (formes primitives) ○ correction des facteurs causaux + traitement néphroprotecteur (formes secondaires).

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Bensouna I. 2025	Faire une synthèse des connaissances sur la place de la	Oui. Revue narrative structurée s'appuyant sur la	Maladies rénales génétiques de l'adulte, les maladies	Adultes atteints de maladie rénale chronique,	Rendement diagnostique du séquençage,	La revue montre qu'environ 20 % des maladies rénales chroniques d'étiologie

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
{2} France/Canada	génomique dans la prise en charge des maladies rénales de l'adulte, en particulier le rôle du séquençage génétique dans le diagnostic, la reclassification des néphropathies, la médecine de précision et l'organisation des parcours de soins.	littérature récente, les recommandations internationales (ACMG, ESHG, KDIGO), les études de rendement diagnostique, les données médico-économiques et les développements technologiques en néphrogénomique. Les auteurs citent de nombreuses cohortes internationales et documents de consensus.	rénales chroniques d'étiologie indéterminée, les performances du séquençage d'exome (WES) et du génome (WGS), les recommandations ACMG/ESHG/KDIGO, les études de coût-efficacité, les bases de données de variants (ClinVar, ClinGen, PanelApp) et les nouvelles technologies de séquençage.	notamment de néphropathie d'origine inconnue. Techniques étudiées : séquençage Sanger, panels ciblés, séquençage de l'exome (WES), séquençage du génome (WGS), séquençage longue lecture (long-read sequencing), analyses bioinformatiques, études de ségrégation familiale, bases de données génétiques collaboratives (ClinVar, ClinGen, PanelApp, GeneMatcher).	capacité de reclassification diagnostique, impact thérapeutique, pertinence clinique des variants, interprétation des VUS, détection des variants complexes, délai diagnostique, impact médico-économique, place des approches multidisciplinaires et enjeux éthiques liés aux découvertes incidentes.	indéterminée sont attribuables à une maladie mendélienne jusque-là non reconnue. Le rendement diagnostique du WES varie généralement entre 10 % et 25 % selon les cohortes étudiées. Les analyses génomiques permettent une reclassification diagnostique fréquente, la mise en évidence de phénocopies et parfois de diagnostics multiples. L'intégration des résultats génétiques modifie la prise en charge thérapeutique dans une proportion significative de patients, notamment en évitant certaines immunosuppressions inutiles ou en permettant l'accès à des traitements ciblés. Les auteurs soulignent l'importance des approches multidisciplinaires (néphrologues, généticiens, biologistes, anatomopathologistes) pour améliorer l'interprétation des variants et la gestion des VUS. Le séquençage longue lecture apparaît prometteur pour l'identification de variants complexes difficiles à détecter par les méthodes conventionnelles, notamment dans MUC1 , CFH ou PKD1 . Les données économiques suggèrent que les stratégies génomiques

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						précoces peuvent être coûteuses et parfois réduire les coûts diagnostiques globaux. Enfin, la revue met en avant les défis persistants liés à la standardisation des comptes rendus génétiques, à la représentation insuffisante de certaines populations dans les bases de données génomiques et à la gestion éthique des découvertes incidentes.

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Schaeffer C., Devuyst O., Rampoldi L. 2021 {51}	Réaliser une synthèse actualisée des connaissances sur l'uromoduline (UMOD), ses fonctions physiologiques, son implication dans les maladies rénales héréditaires et communes, ainsi que son intérêt comme biomarqueur et	Non. Revue narrative sans méthodologie systématique explicite de recherche bibliographique.	Non précisés. Les auteurs sélectionnent les principales études fondamentales, translationnelles, génétiques, expérimentales et cliniques publiées jusqu'en 2020 concernant l'uromoduline.	Données issues d'études in vitro, modèles animaux (souris knock-out, knock-in et transgéniques), études génétiques (GWAS), cohortes observationnelles, études pronostiques, études physiopathologiques et travaux sur les patients atteints d'ADTKD-UMOD.	Fonctions physiologiques de l'uromoduline, rôle dans le transport tubulaire, infections urinaires, lithiases, hypertension, maladie rénale chronique, ADTKD-UMOD, valeur diagnostique et pronostique des concentrations urinaires et sériques d'uromoduline.	Cette revue montre que l'uromoduline est une protéine multifonctionnelle exclusivement produite par le rein. Elle participe à la défense contre les infections urinaires, limite la formation des calculs rénaux, régule le transport du sodium, du calcium et du magnésium et intervient dans les réponses immunitaires. Les mutations du gène UMOD sont responsables de l'ADTKD-UMOD par rétention intracellulaire de la protéine, stress du réticulum endoplasmique, inflammation et

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
	cible thérapeutique potentielle.					fibrose tubulo-interstitielle. Les polymorphismes fréquents du promoteur UMOD influencent le risque de maladie rénale chronique, d'hypertension et de maladies cardiovasculaires. Les concentrations urinaires et sériques d'uromoduline apparaissent comme des biomarqueurs prometteurs de la masse néphronique fonctionnelle, du pronostic rénal, cardiovasculaire et de la mortalité. Enfin, plusieurs pistes thérapeutiques émergent (modulation de l'expression d'UMOD, correction du repliement protéique, modulation des voies inflammatoires), mais elles restent à confirmer par des essais cliniques.

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
de Haan A 2019 {9}	Synthétiser les données disponibles sur l'intérêt diagnostique du séquençage nouvelle	Non	Non formalisés. Les auteurs discutent les principales études publiées sur le rendement diagnostique du NGS dans la MRC	Patients pédiatriques et adultes avec MRC, en particulier MRC inexpliquée , MRC familiale, atteintes atypiques ou diagnostics cliniques	Rendement diagnostique du NGS ; capacité à établir une étiologie moléculaire ; reclassification du diagnostic rénal initial	La revue rapporte qu'environ 17 % des patients en insuffisance rénale terminale n'ont pas de diagnostic rénal primaire établi. Elle souligne que le NGS est particulièrement utile dans les MRC inexpliquées, familiales ou

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
	génération (NGS) — panels de gènes, exome, génome — chez les patients atteints de MRC d'étiologie inconnue ou de présentation atypique, chez l'enfant et l'adulte.		inexpliquée, familiale, pédiatrique ou adulte, ainsi que dans les situations de reclassification diagnostique.	incertains. Techniques étudiées : panels NGS, WES, WGS, targeted WES ; discussion des limites techniques, notamment CNV, régions GC-rich, pseudogènes, MUC1 et PKD1.	; conséquences cliniques : traitement, transplantation, dépistage familial, conseil génétique, surveillance extrarénale.	atypiques. Les études citées montrent des rendements variables selon la sélection des patients : 56 % dans une petite cohorte de MRC inexpliquées enrichie en formes suspectes génétiques, 17,1 % dans une large cohorte de MRC d'origine inconnue, 47 % dans des familles avec MRC inexpliquée, et 12 % chez des patients en attente de greffe avec insuffisance rénale indéterminée. Les diagnostics retrouvés incluent notamment syndrome d'Alport, HNF1β, Dent, ADTKD, néphronophytose, FSGS familiale, CAKUT et néphrolithiase/néphrocalcinose génétiques. La revue conclut que le NGS peut résoudre une proportion importante de MRC indéterminées, permettre une reclassification diagnostique et modifier la prise en charge, notamment en évitant certains traitements inadaptés, en guidant le choix des donneurs vivants apparentés et en organisant le dépistage familial.

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Luyckx VA, Brenner BM. 2015 {32}	Synthétiser les données disponibles concernant l'influence du poids de naissance, de la prématurité, de la malnutrition foétale, maternelle et infantile sur le développement rénal, le nombre de néphrons et le risque ultérieur d'hypertension artérielle et de maladie rénale chronique (MRC), en particulier dans les pays à ressources limitées.	non	Non précisés. Aucune stratégie de recherche documentaire, période de recherche, bases de données consultées ou critères d'inclusion/exclusion ne sont rapportés. Il s'agit d'une revue narrative d'experts.	Études expérimentales animales, études anatomopathologiques, études épidémiologiques, cohortes observationnelles et études interventionnelles portant sur les effets de l'environnement foetal, de la nutrition maternelle, du poids de naissance, de la prématurité, du retard de croissance intra-utérin, du diabète maternel et de la croissance postnatale sur le développement rénal et le risque de MRC.	Aucun critère d'évaluation prédéfini. Synthèse narrative des données concernant les associations entre expositions précoces (nutrition, croissance, poids de naissance) et développement rénal, nombre de néphrons, hypertension artérielle et MRC.	Les auteurs rappellent que la réduction du nombre de néphrons constitue un mécanisme central reliant un environnement intra-utérin défavorable au développement ultérieur d'une hypertension artérielle et d'une MRC. Les facteurs de risque incluent le faible poids de naissance, la prématurité, le retard de croissance intra-utérin, mais également le poids de naissance élevé, le diabète maternel et la croissance rapide durant l'enfance. Les pays à faibles ressources sont particulièrement exposés en raison de la succession d'une dénutrition foétale et infantile puis d'une surnutrition, susceptible de majorer le risque de maladies chroniques. Les auteurs soulignent que plusieurs interventions nutritionnelles pendant la grossesse réduisent le risque de faible poids de naissance et de prématurité, mais que leurs bénéfices à long terme sur la prévention de la MRC restent insuffisamment documentés. Ils concluent que l'amélioration de la santé maternelle, de la nutrition périnatale et de la prise en

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						charge des 1 000 premiers jours de vie constitue un levier majeur de prévention de la maladie rénale chronique à l'échelle mondiale.

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
White SL 2009 {60}	Évaluer de façon systématique l'association entre un faible poids de naissance et le risque ultérieur de maladie rénale chronique (MRC), d'insuffisance rénale terminale (IRT), d'albuminurie/protéinurie ou de diminution de la fonction rénale chez l'enfant et l'adulte.	Oui. Revue systématique réalisée selon une stratégie de recherche explicite dans MEDLINE (1966–2008) et EMBASE (1988–2008) , complétée par une recherche manuelle des références bibliographiques. Les mots-clés, la période de recherche et les modalités de sélection sont décrits.	Inclusion des études observationnelles (cohortes, études cas-témoins et études transversales) rapportant une mesure du poids de naissance et au moins un critère de jugement rénal (MRC, IRT, DFG, albuminurie/protéinurie). Exclusion des études sans groupe comparateur, des cas cliniques, des revues et des études ne rapportant pas de données exploitables.	31 études observationnelles totalisant plusieurs millions de participants, incluant des enfants et des adultes issus de populations générales ou de groupes spécifiques. Exposition étudiée : faible poids de naissance , prématurité ou retard de croissance intra-utérin. Critères rénaux évalués : MRC, insuffisance rénale terminale, DFG, albuminurie/protéinurie.	Présence d'une association entre faible poids de naissance et : MRC, insuffisance rénale terminale, albuminurie/protéinurie, diminution du DFG. Analyse qualitative de la force, de la cohérence et de la robustesse des associations observées.	Sur les 31 études incluses, 25 rapportaient une association significative entre faible poids de naissance et atteinte rénale ultérieure. Le faible poids de naissance était associé à un risque accru d'insuffisance rénale terminale, de MRC, d'albuminurie/protéinurie et de diminution du DFG. Malgré une hétérogénéité des définitions du faible poids de naissance et des critères rénaux, l'ensemble des données soutient l'hypothèse d'une programmation néphronique fœtale , selon laquelle un nombre réduit de néphrons à la naissance prédispose à la MRC à l'âge

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						adulte. Les auteurs soulignent toutefois le caractère exclusivement observationnel des études et l'absence de démonstration d'un lien causal. Cette revue constitue une référence majeure en faveur de la prise en compte des antécédents périnataux dans l'évaluation étiologique d'une MRC d'origine indéterminée.

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Groopman EE 2019 {22}	Evaluer la valeur diagnostique du séquençage d'exome (WES) chez des patients atteints de maladie rénale chronique	Etude observationnelle multicentrique Analyse de cohorte avec séquençage d'exome (WES)	3315 patients avec maladie rénale chronique Adultes majoritaires (mais incluant aussi pédiatrie) Recrutement dans plusieurs centres spécialisés Sous-groupe analysé en détail : 2187 patients avec phénotype bien caractérisé	WES	Taux de diagnostic génétique (variant pathogène/likely pathogène expliquant la maladie) + critères secondaires : • impact sur la prise en charge • découvertes incidentes cliniquement pertinentes	Rendement global : 307 diagnostics génétiques sur 3315 patients soit 9,3 % (IC95% ≈ 8,3–10,3) Dans la sous-cohorte phénotypée (n ≈ 2187) : 10,1 % ≈ 1 patient sur 10 a une cause génétique identifiée par WES Rendement par type de néphropathie : Maladies tubulo-interstitielles : Rendement élevé (≈ 15–20

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						%) Malformations / anomalies du développement (CAKUT) : rendement modéré (≈ 10–15 %) Glomérulopathies : rendement plus faible (≈ 5–10 %) Néphropathies d'origine indéterminée : rendement non négligeable (~10 %) Impact : Reclassification diagnostique fréquente Découverte de maladies inattendues Chez 40–50 % des patients diagnostiqués selon les analyses secondaires : modification de la prise en charge : arrêt d'immunosuppresseurs inutiles/adaptation du suivi /orientation vers thérapies spécifiques dépistage familial ciblé /conseil génétique /identification de porteurs asymptomatiques Découvertes incidentes 1,6 % des patients avec variants “actionnables” (ACMG) Exemples : cancers héréditaires/maladies

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						cardiovasculaires

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Connaughton DM et al., 2019 {6}, Irlande / multicentrique international	Déterminer la fréquence et le spectre des causes monogéniques chez des adultes atteints de maladie rénale chronique et évaluer l'utilité du séquençage génétique en pratique clinique	Étude observationnelle de cohorte rétrospective ; niveau de preuve intermédiaire ; analyse génétique ciblée (exome/panels)	114 patients adultes avec maladie rénale chronique, sélectionnés pour suspicion d'étiologie génétique (âge de début précoce, histoire familiale, phénotype atypique ou inexpliqué)	Séquençage génétique (principalement exome ou panels ciblés) avec interprétation des variants selon critères standardisés	Taux de diagnostic génétique (variant pathogène/likely pathogène), type de gènes identifiés, impact diagnostique et clinique	Diagnostic génétique établi chez 37 % des patients, reflétant un enrichissement de la cohorte (sélection sur suspicion génétique). Large hétérogénéité des gènes impliqués (notamment maladies glomérulaires, tubulo-interstitielles et ciliopathies). Le diagnostic génétique a permis une reclassification diagnostique fréquente, en particulier chez des patients initialement considérés comme ayant une néphropathie indéterminée. Impact clinique significatif : adaptation de la prise en charge, arrêt d'immunosuppresseurs inutiles dans certaines formes génétiques, amélioration du conseil génétique familial. Ces résultats confirment la place du séquençage génétique dans les formes atypiques ou inexpliquées de maladie rénale chez l'adulte.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Nadkarni GN 2024 {36} Etats-Unis	Évaluer l'association entre les variants bi-alléliques et mono-alléliques du gène APOL1 et le risque de maladie rénale chronique (MRC) dans une large cohorte issue du Million Veteran Program.	Étude de cohorte observationnelle rétrospective Analyse d'association génétique (étude pangénomique ciblée APOL1) Grande base de données nationale (Million Veteran Program) Ajustement sur facteurs de confusion (âge, sexe, comorbidités, ascendance génétique) Niveau de preuve : II–III (HAS) / élevé pour étude observationnelle	Participants du Million Veteran Program (États-Unis) Adultes, majoritairement hommes Large échantillon (plusieurs centaines de milliers de participants) Diversité d'origines génétiques, avec focus sur populations d'ascendance africaine	Pas d'intervention (étude observationnelle) Comparaison selon statut génétique : - porteurs de 2 variants APOL1 (bi-allélique) - porteurs de 1 variant (mono-allélique) - non porteurs	Survenue ou présence de maladie rénale chronique (MRC) Déclin du DFG Éventuellement insuffisance rénale terminale (selon analyses secondaires)	Les porteurs de deux variants APOL1 (génotype à haut risque) présentent une augmentation marquée du risque de MRC : OR : 1,7 à 2,0 pour la MRC selon les modèles ajustés Risque encore plus élevé pour les formes sévères et l'insuffisance rénale terminale (OR pouvant dépasser 2,5) Les porteurs mono-alléliques présentent également un sur-risque significatif, mais plus modéré : OR : 1,1 à 1,3, suggérant un effet dose du nombre d'allèles à risque Mise en évidence d'un gradient de risque génétique : 0 allèle → risque de référence 1 allèle → augmentation modérée 2 allèles → augmentation importante L'association est particulièrement marquée chez les individus d'ascendance africaine, chez qui la fréquence des variants

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						APOL1 est plus élevée. Sur le plan populationnel, la contribution des variants APOL1 explique une part significative du sur-risque de MRC dans ces populations. Confirme le rôle majeur d'APOL1 dans les néphropathies non étiquetées. Suggère un intérêt du test génétique ciblé dans l'exploration des néphropathies d'origine indéterminée. Ouvre la voie à une stratification du risque et à une médecine plus personnalisée.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Egbuna 2023 {15}	O Évaluer l'efficacité et la tolérance de l'inaxaplin (inhibiteur ciblant APOL1) chez des patients atteints de néphropathie protéinurique associée à deux variants APOL1.	Essai clinique interventionnel, Étude de phase 2 (preuve de concept), Ouvert (non randomisé, sans groupe contrôle), Suivi longitudinal sous traitement.	Adultes avec : - deux variants APOL1 (génotype à haut risque) - maladie rénale protéinurique Environ 15 à 20 patients	Administration orale d'inaxaplin (VX-147), inhibiteur d'APOL1 Traitement sur plusieurs semaines (13 semaines dans l'analyse principale)	Critère principal : variation de la protéinurie (rapport albumine/créatinine urinaire) Critères secondaires : tolérance et effets indésirables - évolution du DFG	Réduction importante de la protéinurie sous traitement : diminution moyenne de 47 % du rapport albumine/créatinine urinaire Réponse observée chez la majorité des patients Effet rapide : réduction notable dès les premières semaines, maintenue jusqu'à la fin du

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
		Niveau de preuve : II (limité par absence de groupe contrôle)	DFG altéré et protéinurie significative à l'inclusion			suivi Fonction rénale : DFG globalement stable sur la durée de l'étude Tolérance : traitement globalement bien toléré peu d'effets indésirables sévères rapportés. Première démonstration d'un effet thérapeutique ciblé sur APOL1 Validation du rôle pathogénique d'APOL1 (approche mécanistique) Résultats prometteurs mais : • effectif limité • absence de groupe contrôle nécessitent confirmation par essais randomisés de phase 3 Implication majeure pour les néphropathies d'origine indéterminée associées à APOL1.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Robert T	Évaluer	Étude	52 patients	Pas d'intervention	Critère principal :	Rendement diagnostique

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
2023 {44} France	l'apport du séquençage d'exome dans le diagnostic des néphropathies d'étiologie indéterminée (UKD) chez des patients ayant déjà bénéficié d'une biopsie rénale, et analyser la concordance entre données histologiques et génétiques.	observationnelle de cohorte Recueil rétrospectif/prospectif dans le cadre du soin courant (2020–2021) Analyse génétique par exome sequencing avec panel de gènes rénaux in silico Relecture centralisée des biopsies rénales Analyse de rendement diagnostique et concordance clinico-histologique Niveau de preuve : II–III (HAS)	adultes avec néphropathie d'origine indéterminée confirmée par biopsie Âge médian : 39,5 ans - 61,5 % hommes - 51,9 % avec antécédents familiaux de maladie rénale - 63,5 % début < 35 ans Stade avancé fréquent : - 65,4 % stade IV–V au moment de l'exome - 58 % évolués vers IRCT	thérapeutique. Réalisation d'un séquençage d'exome. Analyse couplée : - données cliniques - histologie rénale - génétique	rendement diagnostique du séquençage d'exome (diagnostic génétique établi) Critères secondaires : - concordance génotype / histologie / phénotype - impact clinique (reclassification, modification prise en charge) - rendement selon indication de biopsie et type de lésion	- Diagnostic génétique posé chez 21/52 patients (40,4 %) 13 maladies monogéniques identifiées Types de néphropathies génétiques - Glomérulopathies : 57,1 % (12/21) - dont collagénopathies majoritaires (COL4A3/COL4A4 ≈ 80 % des cas) - Ciliopathies + tubulopathies : 38 % - Vasculopathies : cas rares (~5 %) Facteurs associés au diagnostic - Antécédents familiaux : 71,4 % dans le groupe diagnostiqué vs 38,7 % (p = 0,026) - Sexe féminin : 57,1 % vs 25,8 % (p = 0,04) Performance selon présentation clinique - Rendement maximal pour : - IRC isolée : 54,6 % (6/11) - IRC + protéinurie/hématurie : 52,6 % (10/19) - protéinurie/hématurie isolée : 42,9 % (3/7) - Plus faible pour syndrome néphrotique : 28,6 % Apport par rapport à la biopsie - Concordance : - clinique ↔ génétique : 72,7 % - histologie ↔ génétique : 92,3 % - Très forte concordance si lésion

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						dominante identifiée (>90 %) - Rendement élevé en cas de lésions peu spécifiques : - lésions non spécifiques : 72,7 % - lésions tubulo-interstitielles : 75 % Impact clinique Modification du diagnostic : - reclassification clinique : 27,3 % Impact thérapeutique : - évite immunosuppression inutile : ≈10 % - identifie traitements inappropriés déjà donnés : ≈10 % Impact familial : - dépistage familial : 57 % - information génétique : 71 % Signification Rendement diagnostique élevé (40 %) confirmant la forte prévalence sous-estimée des néphropathies génétiques chez l'adulte Complémentarité majeure : - biopsie → phénotype - génétique → étiologie Intérêt particulier : - patients avec lésions non spécifiques ou UKD - patients avec antécédents familiaux

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Robert 2023 {46} France	T Illustrer l'intérêt de la réanalyse des données de séquençage d'exome dans le diagnostic des néphropathies d'origine indéterminée, à travers l'identification secondaire d'une mutation pathogène du gène TULP3.	Étude observationnelle descriptive de type cas (case report) Réanalyse secondaire de données d'exome initialement non contributives Approche diagnostique intégrant données cliniques, histologiques et génétiques	1 patient adulte avec néphropathie d'origine indéterminée Présentation clinique initiale non spécifique Biopsie rénale non spécifique Premier séquençage d'exome : négatif	Réanalyse du séquençage d'exome avec : • mise à jour des bases de données génétiques • réinterprétation des variants Identification d'un variant tronquant pathogène du gène TULP3	Capacité de la réanalyse à : • établir un diagnostic génétique • reclassifier la néphropathie Concordance avec données cliniques et histologiques	Identification secondaire d'un variant tronquant de TULP3, gène impliqué dans les ciliopathies rénales Diagnostic posé après réanalyse, alors que l'analyse initiale était négative Reclassification diagnostique : • passage d'une néphropathie indéterminée à une néphropathie génétique (ciliopathie) Cohérence clinico-biologique : • phénotype compatible avec atteinte tubulo-interstitielle • concordance avec données histologiques non spécifiques mais compatibles Illustration du concept de en génétique : • amélioration des connaissances sur les gènes • évolution des bases de données • meilleure

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						interprétation des variants

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Robert 2024 {45} France	T Évaluer, en pratique courante, l'apport du séquençage d'exome (ES) dans le diagnostic des néphropathies d'origine indéterminée (UKD) chez l'adulte, y compris lorsque la biopsie rénale est non concluante ou impossible, et mesurer son impact diagnostique..	Étude observationnelle de cohorte, monocentrique / centre expert recevant aussi des patients adressés par d'autres centres tertiaires. Inclusion de patients adultes avec UKD explorés par séquençage d'exome entre janvier 2019 et décembre 2021. Analyse bio-informatique par panel rénal in silico de 675 gènes à partir des données d'exome. Interprétation des variants selon les critères ACMG. Les patients explorés par exome avant biopsie étaient analysés comme stratégie "exome first".	230 patients adultes inclus. Âge médian : 47,5 ans. 25 patients avec consanguinité rapportée. 115/230 (50,0 %) avaient des antécédents familiaux de maladie rénale. La biopsie rénale était : • non concluante chez 69/230 (30,1 %), • impossible chez 71/230 (30,9 %).	Pas d'intervention thérapeutique. Réalisation d'un séquençage d'exome dans le cadre du soin courant, avec recherche de variants pathogènes rénaux. Dans une sous-population, stratégie exome en première intention avant biopsie.	Critère principal : rendement diagnostique de l'exome, défini par l'identification d'un diagnostic génétique monogénique. Critères secondaires • répartition des diagnostics génétiques par catégories, • influence des antécédents familiaux et du sexe sur le rendement diagnostique, • intérêt de la stratégie exome first, • fréquence des phénocopies parmi les	Un diagnostic génétique monogénique a été obtenu chez 75/230 patients, soit un rendement diagnostique global de 32,6 %. Les auteurs ont identifié 28 maladies rénales monogéniques distinctes. La catégorie la plus fréquente était celle des collagénopathies, représentant 46,7 % des diagnostics génétiques ; parmi elles, COL4A3 et COL4A4 représentaient 80 % des collagénopathies diagnostiquées. Les tubulopathies représentaient 16,0 % des diagnostics et les ciliopathies 14,7 % ; parmi les tubulopathies, la néphropathie liée à UMOD était la plus fréquente avec 7/11 cas. Chez les patients pris en charge selon une stratégie

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
					néphropathies cliniquement classées.	“exome first”, 10/22 ont eu un diagnostic positif, ce qui a permis d’éviter 11 biopsies rénales. Parmi les 44 patients ayant une néphropathie cliniquement classée comme glomérulaire, tubulo-interstitielle ou vasculaire, 13 (29,5 %) étaient en réalité des phénocopies, c’est-à-dire avec un mécanisme génétique différent de celui suggéré cliniquement. Le rendement diagnostique de l’exome était plus élevé chez les femmes ($P = 0,02$) et surtout chez les patients avec antécédents familiaux de maladie rénale ($P < 0,0001$). Il atteignait 56,8 % lorsqu’il existait des antécédents familiaux rénaux aux 1er et 2e degrés.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Pagniez MS 2025 {38} France	Étudier les facteurs pronostiques de survie rénale chez des patients atteints de	Étude observationnelle rétrospective multicentrique. Les auteurs ont inclus des adultes orientés pour suspicion clinique ou	97 patients issus de 82 familles, avec un variant pathogène hétérozygote unique de	L’étude compare les phénotypes rénaux selon le gène atteint (COL4A3 vs COL4A4), selon le caractère sévère ou	Critère principal : survie rénale, définie par l’âge de survenue de l’IRCT/ESKD. Critères secondaires : pente du DFGe,	L’étude confirme d’abord que l’ADAS n’est pas une forme bénigne : la prévalence de l’IRCT au cours du suivi était de 28,7 %, avec un âge médian de survie rénale de

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	syndrome d'Alport autosomique dominant (ADAS) porteurs d'un variant pathogène hétérozygote unique de COL4A3 ou COL4A4, en particulier l'impact du type de variant et, parmi les substitutions glycine, de sa localisation exonique proximale ou distale.	histologique d'Alport, puis ont analysé la survie rénale par courbes de Kaplan-Meier et modèle de Cox. La pente du DFG _e a aussi été étudiée par modèles mixtes. Le diagnostic génétique avait été obtenu par WES chez 36 patients, par panel NGS de gènes rénaux chez 48 patients, et par séquençage Sanger chez 7 patients. Il s'agit d'un niveau de preuve II–III (HAS), cohorte pronostique observationnelle.	COL4A3 pour 47 patients et de COL4A4 pour 50 patients. La cohorte comportait 68 femmes (70,1 %). L'âge moyen à la première consultation néphrologique était de 38,5 ± 14,1 ans et l'âge moyen au diagnostic génétique de 46,3 ± 13,8 ans. Le suivi néphrologique médian était de 4,1 ans [IQR 1,0–7,9]. Des antécédents familiaux d'IRCT étaient présents chez 48/92 patients renseignés, soit 52,2 %. Au plan clinique, une hématurie microscopique était présente chez 76/86 patients renseignés (88,4 %), une	non du variant, puis, chez les patients ayant une substitution glycine sur le domaine collagénique, selon la localisation proximale ou distale de l'exon. Définition utilisée : - variant "sévere" = frameshift, stop gain, grande délétion ou anomalie d'épissage ; - exons distaux : COL4A3 exons 27–52 et COL4A4 exons 25–48 ; - exons proximaux : segments en amont correspondants.	comparaison selon le gène, le type de variant et la localisation des substitutions glycine ; description des données histologiques et extrarénales.	47,5 ans [39,1–55,8]. Sur le plan génétique, 23 patients portaient un variant dit sévère et 65 un variant faux-sens ; parmi ces derniers, 61 avaient une substitution glycine, dont 60 localisées dans le domaine collagénique et analysables pour la comparaison proximal/distal. Il n'y avait pas de différence significative de survie rénale entre COL4A3 et COL4A4 (= 0,28). Il n'y avait pas non plus de différence significative entre variants tronquants et non tronquants : survie rénale médiane 48,4 ans [41,6–53,8] versus 47,5 ans [38,8–56,1], P = 0,95. Les pentes moyennes de DFG _e étaient également superposables, -2,1 ± 1,77 versus -2,1 ± 1,10 ml/min/1,73 m ² /an, P = 0,98. En revanche, chez les patients avec substitution glycine du domaine collagénique (n = 60), la localisation distale du variant était associée à une moins bonne survie rénale que la localisation proximale, avec une différence significative sur les courbes de survie (P = 0,03). La survie rénale médiane était de 61,5

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
			protéinurie au cours du suivi chez 68/92 (73,9 %), un syndrome néphrotique initial chez 10/82 (12,2 %) et une HTA au premier contact chez 34/87 (39,1 %). Le DFGe moyen initial était de $80,9 \pm 37,6$ ml/min/1,73 m ² .			ans [47,3–69] pour les variants proximaux contre 46,5 ans [37,7–55,4] pour les variants distaux, soit environ 15 ans d'écart. La pente moyenne de DFGe allait dans le même sens, bien que sans significativité statistique : $-1,8 \pm 0,9$ ml/min/1,73 m²/an pour les variants proximaux contre $-2,4 \pm 1,2$ pour les variants distaux (P = 0,12). En analyse multivariée, une localisation distale restait associée à une moins bonne survie rénale avec un HR de 3,0 [IC95 % 1,0–8,6], p = 0,04. Le sexe, le gène concerné, la protéinurie et l'usage d'inhibiteurs du SRAA n'étaient pas associés significativement à la survie rénale dans ce modèle. Sur le plan histologique, 41 patients ont eu une biopsie rénale, à un âge moyen de $35,6 \pm 12,4$ ans. Les lésions de FSGS étaient fréquentes, observées chez 16/41 (41,0 %). Des lésions vasculaires étaient rapportées chez 13/38–41 (~34,2 %) selon les données disponibles. La microscopie électronique n'était disponible que chez 9 patients ; elle montrait une

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						membrane basale fine dans 6/9 et épaisse dans 3/9. Les manifestations extrarénales restaient peu fréquentes : 15 patients présentaient une surdité de perception, d'âge médian 35,7 ans [22,1–53,9] ; 2 nécessitaient des aides auditives. Une rétinopathie périphérique était notée chez 2 patients, sans lenticone antérieur.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Pagniez MS 2025 {39} France	Évaluer : - la prévalence des kystes rénaux multiples (MKC) chez les patients avec syndrome d'Alport génétiquement confirmé - l'existence d'une association entre Alport et phénotype kystique	Etude observationnelle rétrospective multicentrique Inclusion : patients avec variants pathogènes COL4A3, COL4A4, COL4A5 (ACMG 4–5) entre 2011 et 2023 Définition MKC : ≥ 3 kystes par rein Comparaison : - AS avec kystes vs AS sans kystes - AS vs cohorte contrôle ES-UKD (exome négatif) Analyse statistique :	257 patients avec syndrome d'Alport génétiquement confirmé Cohorte contrôle : 990 patients UKD avec exome négatif Groupe MKC : - 38/257 patients (14,8 %) avec kystes multiples Caractéristiques : MKC : - 65,8 % hommes vs 39,3 % ($p =$	Pas d'intervention thérapeutique Analyse observationnelle : • clinique • histologique • génétique • imagerie Tous les patients MKC ont eu : • séquençage d'exome → exclusion formelle d'une autre néphropathie	Critère principal : Association entre : • syndrome d'Alport • et présence de kystes multiples (MKC) Critères secondaires : • Facteurs associés aux kystes : ○ âge ○ sexe ○ facte	Prévalence et caractéristiques des kystes : • 38/257 patients (14,8 %) présentent des MKC • Kystes : ○ petits (< 20 mm) ○ corticaux prédominants ○ pas de néphromégalie • Complications rares : ○ 3/38 (7,9 %) (hémorragie/i

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
		- tests univariés - régression logistique multivariée (OR ajustés) Cohorte contrôle robuste : 990 patients UKD avec exome négatif	0,004) Antécédents familiaux de kystes rares : 5/38 seulement Fonction rénale : - DFGe moyen MKC : $\approx$ 49 ml/min/1,73 m² 31,6 % déjà en IRCT au diagnostic d'imagerie	kystique génétique	urs cardi ovas culair es o géno type • Impact sur : - histol ogie - survi e rénal e	nfection) Aspect non spécifique, différent des maladies kystiques héréditaires Facteurs associés aux kystes (analyse interne AS) Significativement associés : - Sexe masculin : 65,8 % vs 39,3 % (p = 0,004) - Facteurs CV : - obésité (p = 0,006) - dyslipidémie (p = 0,0003) - HTA (p = 0,008) - Variants loss of function : 47,4 % vs 26,5 % (p = 0,012) - Âge plus élevé : 51 vs 34 ans (p < 0,0001) Moins fréquent : - Hématurie : 66,7 % vs 87,2 % (p = 0,0075) Profil différent du phénotype classique d'Alport

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						Données histologiques - Fibrose interstitielle >30 % : 68,7 % vs 37,8 % (p = 0,02) - Atrophie tubulaire : 68,7 % vs 34,3 % (p = 0,02) - Athérosclérose : 50 % vs 15,9 % (p = 0,01) - Endartérite fibreuse : 30 % vs 6,3 % (p = 0,02) Phénotype proche de néphroangiosclérose plutôt que glomérulopathie pure Survie rénale IRCT : 56,7 % MKC vs 38,2 % non MKC (p = 0,04) MAIS : Survenue plus tardive : 62 ans vs 56 ans, soit +6 ans (p = 0,035) Comparaison avec cohorte contrôle (n = 990) - Prévalence MKC : - AS : 15 % - contrôle : 16 % - p = 0,5 (ns) Analyse multivariée :

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						- Alport : - OR = 1,05 [0,68–1,59], p = 0,83 → non significatif - Facteurs significatifs : - âge : OR 1,06/an (p < 0,001) - sexe masculin : OR 1,69 (p < 0,001) Aucune association entre Alport et kystes

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Doreille A 2023 {13} France	Évaluer le rendement diagnostique du séquençage de l'exome (ES) utilisé en première intention chez des adultes atteints de maladie rénale chronique (MRC), analyser l'impact clinique du	Étude de cohorte prospective monocentrique réalisée dans un centre de néphrologie adulte (Hôpital Tenon, Paris) entre septembre 2018 et février 2021. Niveau de preuve : niveau III (étude observationnelle prospective) . Tous les patients ont bénéficié d'un séquençage de	538 patients adultes présentant soit une MRC d'étiologie inconnue, soit des arguments cliniques évocateurs d'une maladie rénale génétique (âge jeune, histoire familiale, consanguinité,	Séquençage de l'exome (ES) réalisé en première intention, associé à une analyse des CNV et, lorsque nécessaire, à des études de ségrégation familiale (duo, trio ou analyses ciblées chez les apparentés).	Critère principal : rendement diagnostique (identification d'un variant pathogène ou probablement pathogène expliquant la néphropathie). Critères secondaires : impact clinique du diagnostic génétique, conséquences thérapeutiques, dépistage familial,	Un diagnostic moléculaire a été obtenu chez 127 patients sur 538 , soit un rendement diagnostique de 24 % . Les diagnostics concernaient 47 maladies monogéniques différentes , illustrant une forte hétérogénéité génétique. Huit maladies seulement représentaient 52 % des diagnostics, principalement les anomalies de COL4A3/COL4A4/COL4A5 , les ciliopathies (<i>PKD1</i> ,

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	diagnostic moléculaire et développer un score prédictif permettant d'estimer la probabilité d'obtenir un diagnostic génétique.	l'exome comme test génétique de première intention, avec analyse complémentaire des variations du nombre de copies (CNV). Les résultats étaient discutés en réunion multidisciplinaire de génomique.	atteinte syndromique, anomalies congénitales, projet de don rénal apparenté). Âge moyen : 42,6 ans ; 46 % au stade terminal de la maladie rénale.		aide à la transplantation et développement d'un score prédictif de positivité du test.	<i>PKHD1</i> , <i>TTC21B</i>), les maladies tubulo-interstitielles liées à UMOD et les anomalies de PAX2 . L'information génétique a eu une implication clinique majeure dans 98 % des cas diagnostiqués : clarification du mode de transmission (78 %), dépistage familial (64 %), prescription d'examens complémentaires (35 %), prévention de la récurrence après transplantation (20 %), modification thérapeutique (13 %) et aide à la sélection d'un donneur vivant apparenté (8 %). L'étude montre également que de nombreux patients présentaient des phénotypes atypiques ne permettant pas de suspecter le diagnostic génétique avant le séquençage. Les auteurs ont développé un score prédictif de diagnostic génétique avec une AUC de 0,726 , les principaux facteurs associés à un résultat positif étant l'histoire familiale de MRC, un âge plus jeune et certaines présentations cliniques (notamment les maladies développementales ou kystiques atypiques). Les auteurs concluent que le séquençage de l'exome doit

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						être envisagé comme examen de première intention chez les adultes présentant une néphropathie inexpliquée , en raison de son rendement diagnostique élevé et de son impact clinique important.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Serre J, Doreille A. 2024 {56} France	Évaluer le rendement diagnostique du séquençage de l'exome (ES) chez des adultes présentant une néphropathie hypertensive précoce et déterminer dans quelle mesure cette étiquette diagnostique recouvre en réalité des maladies rénales génétiques méconnues.	Étude observationnelle rétrospective monocentrique réalisée à partir des données de séquençage de l'exome effectués en pratique clinique entre septembre 2018 et février 2021 dans un centre de néphrologie adulte. Niveau de preuve : niveau IV (cohorte rétrospective) . Les auteurs ont analysé les résultats génétiques de patients ayant reçu un diagnostic clinique de néphropathie hypertensive à début précoce (<45 ans).	128 patients adultes ayant une maladie rénale chronique attribuée cliniquement à une néphropathie hypertensive précoce. Les principales indications du séquençage étaient : début précoce de la MRC (47 %), antécédents familiaux de maladie rénale (8 %) ou association des deux (18 %).	Séquençage de l'exome (ES) réalisé dans le cadre du bilan diagnostique d'une néphropathie hypertensive présumée. Les variants identifiés étaient interprétés selon les standards génétiques habituels afin d'identifier une maladie monogénique expliquant la néphropathie.	Critère principal : rendement diagnostique moléculaire , défini par l'identification d'un variant pathogène ou probablement pathogène expliquant la maladie rénale. Critères secondaires : caractérisation des maladies génétiques identifiées et analyse des facteurs associés à la positivité du test.	Un diagnostic génétique a été établi chez 19 des 128 patients , soit un rendement diagnostique de 15 % . Ces diagnostics correspondaient à 13 maladies monogéniques différentes , montrant une importante hétérogénéité génétique. Le rendement était très différent selon l'ascendance : 30 % chez les patients non africains contre 7 % chez les patients d'ascendance africaine (p < 0,001). Les maladies identifiées comprenaient notamment des néphropathies glomérulaires liées à COL4A3, COL4A4 et COL4A5 , des maladies tubulo-interstitielles (UMOD, HNF1B), des maladies

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						kystiques (PKD1 , PKD2 , IFT140) et des maladies métaboliques. Les auteurs soulignent que ces diagnostics remettaient en cause l'attribution initiale à une « néphropathie hypertensive », suggérant que cette catégorie diagnostique masque fréquemment des maladies rénales héréditaires. Ils concluent que le rendement élevé de l'exome dans cette population jette un doute supplémentaire sur la validité des critères cliniques et histologiques traditionnellement utilisés pour diagnostiquer la néphroangiosclérose hypertensive chez l'adulte jeune.

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Salhi S. 2024 {49} France	Confirmer l'association entre les variants pathogènes hétérozygotes perte de fonction (loss-of-function) du	Étude observationnelle descriptive , fondée sur l'analyse génétique et phénotypique de patients identifiés par séquençage de l'exome. Niveau de preuve : niveau IV (série de cas	Patients adultes porteurs d'un variant pathogène hétérozygote de IFT140 , identifiés dans le cadre d'une exploration génétique de	Séquençage de l'exome avec analyse des variants de IFT140 et corrélation génotype-phénotype rénale et extrarénale.	Confirmation du diagnostic moléculaire, caractérisation du phénotype rénal (kystes, fonction rénale, évolution) et recherche d'atteintes	L'étude confirme que les variants hétérozygotes perte de fonction de IFT140 sont une cause de maladie polykystique rénale autosomique dominante atypique , généralement moins sévère que les formes

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	gène IFT140 et une forme autosomique dominante de maladie polykystique rénale (ADPKD atypique), et explorer l'existence d'un éventuel phénotype cardiaque associé.	Étude observationnelle).	maladie rénale kystique ou de MRC inexpliquée.		extrarénales, notamment cardiaques.	liées à PKD1 ou PKD2 . Les auteurs observent un phénotype rénal variable, souvent compatible avec une découverte tardive à l'âge adulte. Ils rapportent également des éléments suggérant une possible association avec des anomalies cardiaques, nécessitant des études complémentaires pour confirmer ce lien. Cette étude renforce l'intégration de IFT140 dans les panels diagnostiques des maladies kystiques rénales et des néphropathies d'origine indéterminée.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Bensouna I. 2025 {3} France	Développer et valider une méthode bioinformatique (SharkVNTyper) permettant la détection systématique du variant pathogène MUC1 27dupC à partir des	Étude diagnostique observationnelle , comportant : (1) une cohorte de validation (« proof-of-concept »), (2) une cohorte rétrospective de patients avec néphropathie inexpliquée, et (3) une cohorte prospective. Niveau de preuve :	4670 participants au total : 333 patients avec suspicion clinique d'ADTKD-MUC1 pour la phase de validation ; 3 512 adultes avec néphropathie d'origine inconnue pour l'analyse	Développement puis application systématique de l'outil SharkVNTyper sur les données de séquençage de l'exome afin de détecter le variant MUC1 27dupC , avec confirmation des résultats positifs par	Sensibilité, spécificité et valeur prédictive positive de l'algorithme ; nombre de diagnostics additionnels identifiés ; description clinique des patients diagnostiqués ADTKD-MUC1.	Dans la cohorte de validation, SharkVNTyper identifie 32/33 cas connus (sensibilité 97 %) et exclut correctement tous les témoins négatifs (spécificité 100 %). L'intégration de Shark réduit considérablement le temps d'analyse, passant de 6–12 heures à moins de 10 minutes par échantillon . Dans la cohorte rétrospective

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	données de séquençage de l'exome (ES), afin d'améliorer le diagnostic de l'ADTKD-MUC1 chez les patients présentant une néphropathie d'origine indéterminée.	niveau III (étude diagnostique de validation avec cohortes rétrospective et prospective).	rétrospective ; 825 patients avec MRC pour la validation prospective.	Snapshot PCR.		de 3 512 patients avec néphropathie inexpliquée, 23 cas positifs sont détectés, dont 18 confirmés par PCR. Dans la cohorte prospective de 825 patients, 13 cas positifs sont identifiés, dont 12 confirmés . Au total, 63 patients porteurs d'un ADTKD-MUC1 moléculairement confirmé sont identifiés. Parmi les cas caractérisés cliniquement, l'âge médian de survenue de l'insuffisance rénale terminale est de 50 ans , 38 % présentent des kystes rénaux bilatéraux, 58 % une HTA et seulement 8 % une goutte précoce. Les présentations cliniques sont très hétérogènes : certaines avaient été classées comme néphropathie indéterminée, maladie kystique, syndrome d'Alport, FSGS ou néphropathie vasculaire. L'étude montre que des diagnostics d'ADTKD-MUC1 sont régulièrement manqués par les pipelines standards d'exome et peuvent être retrouvés grâce à une analyse bioinformatique dédiée.

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Olinger et al. 2020 {37}	Décrire les spectres clinique et génétique des ADTKD liées à UMOD et MUC1 , causes possibles de néphropathies chroniques indéterminées/familiales, et proposer un score pratique pour orienter les tests génétiques.	Étude observationnelle multicentrique rétrospective sur 2 registres ADTKD, européen belgo-suisse et américain. Niveau de preuve faible à modéré pour le diagnostic/prognostic : grande cohorte, mais non randomisée, rétrospective, données manquantes possibles.	726 patients issus de 585 familles avec suspicion d'ADTKD : 451 patients/429 familles du registre US et 275 patients/156 familles du registre belgo-suisse. Critères : MRC progressive, sédiment urinaire pauvre, protéinurie normale à modérée, reins de taille normale, histoire familiale compatible ou goutte/hyperuricémie précoce/biopsie tubulo-interstitielle. Exclusions : autre diagnostic génétique, grands reins kystiques, protéinurie >1 g/24 h ou hématurie persistante, diabète/HTA ancienne ou non contrôlée.	Dépistage génétique UMOD chez la majorité des familles, puis recherche de mutations MUC1 chez les familles UMOD négatives ; recueil de données cliniques, biologiques, radiologiques ; dosage de l'uromoduline urinaire ; élaboration puis validation d'un UMOD-score clinique $\pm$ biologique.	Fréquence des mutations UMOD/MUC1 ; âge de survenue de l'IRT ; survie rénale ; fréquence et âge de début de la goutte ; taux d'uromoduline urinaire ; performances diagnostiques du score : AUC, sensibilité, spécificité, VPP, VPN.	Mutations UMOD retrouvées dans 216/562 familles testées (38,4 %) et 303/703 patients testés (43,1 %) ; mutations MUC1 retrouvées dans 72/205 familles UMOD négatives (35,1 %) et 83/218 patients UMOD négatifs (38,1 %). Au total, ADTKD-UMOD était plus fréquente qu'ADTKD-MUC1 dans cette cohorte. L'ADTKD-MUC1 était associée à une atteinte rénale plus sévère : survie rénale médiane 46 ans versus 54 ans pour ADTKD-UMOD ; IRT plus fréquente et plus précoce. À l'inverse, la goutte était beaucoup plus fréquente et plus précoce dans ADTKD-UMOD : survie sans goutte médiane 30 ans versus 67 ans dans ADTKD-MUC1. L'uromoduline urinaire était fortement diminuée dans ADTKD-UMOD, mais normale dans ADTKD-MUC1. Le score clinique seul avait une discrimination modérée ; l'ajout du dosage d'uromoduline urinaire améliorait nettement la performance : AUC 0,89, sensibilité 94,1 %, spécificité 74,3 %, VPP 84,2 % pour une mutation UMOD au seuil ≥ 5 . Signification pour les

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						néphropathies indéterminées : devant une MRC tubulo-interstitielle familiale, peu protéinurique, avec sédiment pauvre, l'article soutient l'intégration d'une démarche génétique ciblée UMOD/MUC1, guidée par l'âge de début, la goutte, l'uricémie, l'imagerie et l'uromoduline urinaire.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Vujovic A. et al. 2025 {59}	Évaluer en conditions réelles l'utilisation des inhibiteurs du complément C5 (éculizumab, ravulizumab, crovalimab) chez les patients atteints de syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa) ou infectieux (SHUi), analyser les pratiques européennes du	Étude de cohorte rétrospective multicentrique observationnelle utilisant les données longitudinales du registre européen ERKReg entre janvier 2019 et janvier 2024. Données issues de 76 centres de néphrologie spécialisés dans 24 pays européens . Analyses statistiques descriptives, Kaplan-Meier pour la durée du traitement et le risque de reprise, régression de Cox multivariée pour les	710 patients inclus : 238 SHUa et 472 SHUi . Parmi les SHUa : 85 formes génétiques, 48 formes médiées par les anticorps anti-CFH et 105 formes sans cause identifiée. Population majoritairement pédiatrique, suivie médianement pendant 5 ans pour le SHUa.	Administration d'un inhibiteur du complément C5 (principalement éculizumab , plus rarement ravulizumab ou crovalimab), avec comparaison des patients traités ou non, durée du traitement, arrêt thérapeutique, reprise éventuelle du traitement après rechute et évolution de la fonction rénale.	Critères principaux : fréquence d'utilisation des inhibiteurs C5 ; durée du traitement ; fréquence de l'arrêt ; risque de reprise du traitement après arrêt ; rechutes post-arrêt ; évolution de la fonction rénale (DFG, stades de MRC, insuffisance rénale terminale), survie des patients et variabilité des pratiques selon les pays européens.	Les inhibiteurs C5 ont été utilisés chez 76,5 % des patients SHUa et 18,4 % des SHUi . La durée médiane du traitement était de 16,1 mois dans le SHUa et 9 jours dans le SHUi. Après cinq ans, 56 % des formes génétiques restaient sous traitement contre 28 % des formes anti-CFH et 23 % des formes sans cause identifiée. Après arrêt du traitement, 87,9 % des patients sont restés sans traitement pendant un suivi médian de 3,5 ans. La probabilité de reprise du traitement était de 35 % dans les formes génétiques, 15 %

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	traitement, le risque de rechute après arrêt et les conséquences sur la fonction rénale à long terme.	facteurs associés à l'arrêt du traitement. Niveau de preuve : III (étude de cohorte rétrospective).				dans les formes sans cause identifiée et 0 % dans les formes médiées par les anticorps anti-CFH. Les rechutes après arrêt étaient généralement peu sévères, répondaient rapidement à la reprise de l'écuzumab et n'entraînaient pas d'altération permanente de la fonction rénale. Finalement, 92,5 % des patients ayant interrompu le traitement restaient définitivement sans inhibiteur C5 au dernier suivi. La survie dépassait 99 %, et seulement 11,7 % des patients développaient une insuffisance rénale terminale. Les auteurs concluent que l'arrêt programmé des inhibiteurs du complément est généralement sûr, sous réserve d'une surveillance étroite, mais que le risque de rechute demeure plus élevé chez les patients présentant une mutation génétique du complément. Ils soulignent également une forte hétérogénéité des pratiques thérapeutiques entre les pays européens, indépendamment des caractéristiques cliniques des patients.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Testard Q. et al. 2022 {57}	Évaluer la capacité du séquençage de l'exome (WES) à détecter simultanément les variations du nombre de copies (CNV) , afin de déterminer si le WES peut constituer un examen génétique de première intention remplaçant l'association classique WES + CGH-array (ou CMA).	Étude méthodologique diagnostique comprenant deux phases : (1) validation rétrospective sur des patients porteurs de CNV déjà connus, puis (2) cohorte prospective de patients adressés pour diagnostic génétique. Comparaison des performances du pipeline de détection de CNV à partir des données WES avec les méthodes de référence. Niveau de preuve : II-III (étude diagnostique de validation multicentrique).	2 418 patients adressés pour une exploration diagnostique génétique toutes indications confondues. La cohorte de validation comprenait des patients présentant des CNV déjà identifiés par les méthodes conventionnelles. La cohorte prospective regroupait les patients bénéficiant d'un WES diagnostique de routine.	Séquençage de l'exome associé à une analyse bioinformatique systématique des CNV (pipeline GATK-gCNV) permettant la détection simultanée des variants nucléotidiques (SNV), des petits indels et des CNV, sans examen cytogénétique complémentaire systématique. Confirmation des résultats lorsque nécessaire par les techniques conventionnelles.	Sensibilité de détection des CNV ; taux de faux positifs ; rendement diagnostique supplémentaire obtenu par l'analyse des CNV ; faisabilité en pratique diagnostique ; capacité du WES à remplacer une stratégie séquentielle comportant une CGH-array.	Lors de la phase de validation, tous les CNV pathogènes connus ont été détectés , démontrant une excellente sensibilité de la méthode pour les délétions et duplications couvertes par le WES. Dans la cohorte prospective de 2 418 patients , l'analyse systématique des CNV a permis d'identifier 30 diagnostics moléculaires supplémentaires , représentant un gain diagnostique d'environ 1,2 % par rapport à l'analyse classique limitée aux SNV/indels. La majorité des CNV détectés étaient directement responsables du phénotype clinique. Les auteurs concluent que l'analyse des CNV devrait être intégrée systématiquement au pipeline d'interprétation du WES , permettant de réaliser un examen génétique complet en première intention sans recourir d'emblée à une CGH-array. Signification pour les néphropathies indéterminées : cette étude constitue un argument fort en faveur de l'utilisation du WES comme examen de première

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						intention dans les néphropathies chroniques de cause indéterminée. Elle montre qu'un exome interprété uniquement pour les variants ponctuels est incomplet et risque de méconnaître des délétions ou duplications pathogènes impliquant des gènes de maladies rénales (HNF1B, NPHP1, COL4A5, PAX2, etc.). Les recommandations récentes de l'ERA (Halbritter et al., 2025) s'appuient d'ailleurs sur ce type de travaux pour souligner que les comptes rendus génétiques doivent préciser si la recherche de CNV a bien été réalisée, un résultat négatif n'étant interprétable qu'en connaissant les limites techniques de l'analyse.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Bogyo K 2022 {4}	Décrire la mise en place d'une consultation spécialisée de génétique rénale pour adultes , évaluer	Étude observationnelle rétrospective monocentrique portant sur l'ensemble des patients adressés à la consultation entre juin 2019 et décembre 2021.	363 patients adultes adressés à une consultation de génétique rénale. 304 patients (84 %) ont obtenu un rendez-vous, 279	Consultation multidisciplinaire associant néphrologues spécialisés et conseillers en génétique , avec	Rendement diagnostique des tests génétiques ; fréquence des variants pathogènes ; impact sur le diagnostic initial ;	Le rendement diagnostique a été élevé. Parmi les 210 patients disposant d'un résultat complet , une cause génétique certaine (variant pathogène ou probablement pathogène expliquant le

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	son fonctionnement, son rendement diagnostique, son impact sur la prise en charge clinique et démontrer la valeur de l'intégration de la génétique dans la prise en charge des maladies rénales chroniques, notamment lorsque l'étiologie est inconnue.	Analyse descriptive des modalités de recours à la consultation, des indications, des tests réalisés, du rendement diagnostique et des conséquences cliniques des résultats génétiques. Niveau de preuve III (cohorte rétrospective observationnelle).	consultations initiales ont été réalisées et 231 patients ont bénéficié d'un test génétique . Les principales indications étaient : clarification diagnostique (186 patients), bilan pré-greffe ou donneur vivant (53), dépistage familial (39), interprétation de biopsie rénale (20). Les pathologies représentées étaient variées : syndrome d'Alport, protéinurie/hématurie, FSGS, maladies kystiques, tubulopathies, néphropathies tubulo-interstitielles, anomalies du complément, CAKUT et MRC d'étiologie inconnue (29 patients) . La population était diversifiée (âge moyen 44 ans, 18–87 ans ; 37 % avec antécédents familiaux de maladie rénale).	recueil systématique des antécédents personnels et familiaux, évaluation du risque génétique, choix individualisé des examens (panel multigénique, exome, analyse ciblée, CGH-array, test familial), interprétation collégiale des résultats et restitution accompagnée d'un conseil génétique. Le recours massif à la télémédecine a permis d'étendre l'accès aux patients de plusieurs États américains.	modifications de la prise en charge ; conséquences pour la transplantation, le conseil génétique familial, l'accès aux traitements et aux essais thérapeutiques ; faisabilité organisationnelle d'une consultation de génétique rénale intégrée.	phénotype) a été identifiée chez 57 patients (27,1 %) . 14 patients (6,7 %) présentaient un diagnostic candidat (variant de signification incertaine fortement compatible avec le phénotype). Des résultats génétiques cliniquement pertinents non diagnostiques (APOL1 à haut risque, variants secondaires ou statut de porteur) étaient retrouvés chez 18 patients (8,6 %) . Le rendement global de résultats génétiques cliniquement utiles atteignait ainsi 42,4 % . Le rendement était particulièrement élevé chez les patients présentant une maladie kystique rénale , une suspicion clinique ou histologique de syndrome d'Alport , mais également dans plusieurs situations de néphropathie chronique de cause indéterminée , confirmant que ces patients constituent une population prioritaire pour le diagnostic moléculaire. Les résultats ont eu un impact clinique direct :

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						orientation vers d'autres spécialistes (ORL, ophtalmologie, cardiologie, hépatologie...) chez 40 patients ; modification du choix des donneurs vivants chez 15 des 53 patients évalués pour transplantation ; réalisation d'études de ségrégation familiale pour reclassifier certains VUS ; accès à des essais thérapeutiques ciblés (Alport, ADPKD) ; obtention d'un traitement spécifique (tolvaptan) après confirmation moléculaire d'une ADPKD. Les auteurs soulignent également qu'un résultat génétique négatif ne clôt pas la démarche diagnostique : chez les patients avec forte suspicion clinique, des examens complémentaires (exome, tests spécifiques tels que MUC1) ont permis d'établir secondairement le diagnostic, illustrant les limites des panels standards. Cette étude constitue l'un des meilleurs arguments organisationnels en faveur de l'intégration d'une consultation spécialisée de

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						génétique rénale dans le parcours diagnostique des adultes présentant une MRC inexpliquée. Elle montre qu'une stratégie structurée, associant expertise néphrologique, conseil génétique et choix raisonné des examens moléculaires, permet d'obtenir un rendement diagnostique élevé (>40 % de résultats cliniquement utiles), modifie fréquemment la prise en charge, sécurise le conseil familial et optimise la transplantation rénale. Elle met également en évidence l'importance d'une réévaluation génétique itérative chez les patients dont le premier test est négatif mais dont le phénotype reste fortement évocateur d'une maladie monogénique (par exemple ADTKD-MUC1). Cette étude est aujourd'hui considérée comme une référence soutenant les recommandations récentes de l'ERA et de KDIGO sur l'intégration de la génétique dans les néphropathies chroniques de cause indéterminée.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Fujimaru T. 2024 {17}	Déterminer la proportion de maladies rénales héréditaires non diagnostiquées chez les adultes ayant développé une insuffisance rénale terminale (IRT) d'étiologie inconnue et ayant débuté un traitement de suppléance à l'âge adulte, afin d'évaluer l'intérêt du dépistage génétique systématique dans cette population.	Étude multicentrique observationnelle, transversale (cross-sectional cohort study) réalisée dans 4 centres de dialyse japonais . Les patients ont été sélectionnés selon des critères cliniques stricts puis ont bénéficié d'un séquençage ciblé de gènes impliqués dans les maladies rénales héréditaires. Les variants ont été interprétés selon les recommandations ACMG. Niveau de preuve : III (étude diagnostique observationnelle multicentrique).	Parmi 1 164 patients hémodialysés , les auteurs ont sélectionné les patients ayant débuté une suppléance rénale entre 20 et 49 ans . Après exclusion des causes évidentes de MRC (néphropathie diabétique, glomérulopathie prouvée par biopsie, polykystose familiale, pyélonéphrite chronique, tumeur rénale, amylose...), 114 patients répondaient aux critères d'inclusion ; 93 ont accepté l'analyse génétique. Après réévaluation des antécédents familiaux, 3 patients porteurs d'une mutation PKD1 ont été exclus , laissant une cohorte finale de 90 patients présentant une MRC d'étiologie inconnue.	Réalisation d'un panel NGS ciblant 298 gènes impliqués dans les maladies rénales héréditaires (ADTKD, syndrome d'Alport, NPHP, PKD, FSGS, SHUa, tubulopathies...). Analyse complémentaire des CNV et recherche spécifique de délétion homozygote de NPHP1 . Classification des variants selon les critères ACMG (pathogène, probablement pathogène, VUS). Comparaison entre diagnostic clinique initial et diagnostic moléculaire.	Critère principal : proportion de patients présentant une cause génétique pathogène expliquant l'IRT. Critères secondaires : fréquence des VUS, nature des gènes impliqués, concordance entre diagnostic clinique et diagnostic génétique, répartition des maladies génétiques selon les diagnostics initiaux et l'âge de début de l'IRT.	10 des 90 patients (11,1 %) présentaient un variant pathogène ou probablement pathogène expliquant leur maladie rénale ; 17 patients (18,9 %) avaient un variant de signification incertaine (VUS) et 4 patients (4,4 %) étaient porteurs d'un variant tronquant hétérozygote dans un gène autosomique récessif. Les maladies identifiées étaient : ADPKD (4 patients) , syndrome d'Alport (2 patients) , SHUa/C3 glomérulopathie (2 patients ; variants C3 ou CFHR5) , néphronophthie (NPHP1) , maladie de Fabry et ADTKD-UMOD (UMOD) . La concordance entre le diagnostic clinique et le diagnostic moléculaire était excellente uniquement pour les patients atteints d'ADPKD . Tous les autres diagnostics génétiques avaient été méconnus cliniquement : les patients porteurs d'une mutation UMOD, GLA, COL4A3/COL4A4, NPHP1, C3 ou CFHR5 avaient été initialement classés comme glomérulonéphrite chronique,

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
			Les diagnostics cliniques initiaux étaient principalement : glomérulonéphrite chronique sans biopsie (51 %), néphroangiosclérose hypertensive (22 %), maladie rénale liée à la grossesse (11 %), polykystose sporadique (8 %) ou cause totalement inconnue (4 %).			néphroangiosclérose hypertensive, maladie rénale de la grossesse ou néphropathie uratique. Les auteurs montrent également que le taux de maladies génétiques ne variait pas significativement selon l'âge de début de la dialyse entre 20 et 49 ans, ce qui suggère qu'il n'existe pas de seuil d'âge permettant d'exclure une étiologie monogénique dans cette tranche d'âge. L'étude souligne plusieurs situations où le diagnostic moléculaire aurait eu un impact thérapeutique direct : maladie de Fabry (enzymothérapie/chaperons), SHUa (inhibiteurs du complément), syndrome d'Alport (mise sous IEC précoce), ADTKD-UMOD (conseil génétique, dépistage familial), ainsi que sur la prise en charge des apparentés et la transplantation. Les auteurs rappellent néanmoins que certaines maladies restent probablement sous-estimées, notamment ADTKD-MUC1, non explorée en raison des limites techniques du panel utilisé, ainsi que les variants

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						introniques et certaines anomalies structurales. cette étude constitue l'une des preuves cliniques les plus solides justifiant l'intégration d'un test génétique dans le bilan des adultes présentant une MRC d'étiologie indéterminée, en particulier chez ceux ayant développé une IRT avant 50 ans. Elle montre qu'environ 1 patient sur 9 présente une maladie monogénique jusqu'à méconnue, le plus souvent non suspectée cliniquement, conduisant à une reclassification diagnostique susceptible de modifier la prise en charge, le conseil génétique familial, le choix des donneurs vivants et l'accès à des traitements spécifiques. Elle soutient directement les recommandations récentes de l'ERA et de KDIGO en faveur d'une démarche diagnostique génétique systématique dans les néphropathies chroniques inexplicées.

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Gao M. 2023 {18}	Évaluer les performances diagnostiques du séquençage de l'exome (ES) chez des enfants présentant une suspicion de maladie rénale héréditaire (Inherited Kidney Disease, IKD) et déterminer son impact sur le diagnostic clinique, la classification des maladies et la prise en charge.	Étude observationnelle monocentrique , réalisée au Children's Hospital affiliated to Shandong University (2017–2021). Tous les patients ont bénéficié d'un séquençage de l'exome (Whole Exome Sequencing) avec confirmation des variants par séquençage de Sanger. Les variants ont été interprétés selon les recommandations de l'ACMG. Niveau de preuve : III (étude observationnelle).	149 enfants issus de 149 familles non apparentées , présentant une suspicion clinique de maladie rénale héréditaire, définie par une protéinurie et/ou une hématurie inexplicée ou une anomalie morphologique rénale à l'échographie. L'âge médian était de 3 ans (extrêmes : 4 jours à 13 ans), 63,8 % étaient des garçons et 29,5 % présentaient des antécédents familiaux de maladie rénale.	Réalisation d'un séquençage de l'exome complet chez tous les probands, complété par une analyse bio-informatique, une interprétation selon les critères ACMG et une validation des variants potentiellement pathogènes par séquençage de Sanger chez les patients et leurs parents afin d'établir le mode de transmission.	Critère principal : rendement diagnostique du séquençage de l'exome (identification de variants pathogènes ou probablement pathogènes expliquant le phénotype). Critères secondaires : impact sur la confirmation diagnostique, la reclassification clinique, l'identification des sous-types moléculaires, la découverte de nouveaux variants et les conséquences pour la prise en charge.	Un diagnostic moléculaire a été obtenu chez 55 des 149 patients , soit un rendement diagnostique de 36,9 % . Au total, 70 variants pathogènes ou probablement pathogènes répartis dans 15 gènes ont été identifiés, dont 25 variants jamais décrits auparavant et 45 variants déjà rapportés . Les maladies diagnostiquées comprenaient principalement le syndrome d'Alport (32 cas), les polykystoses rénales autosomiques dominante et récessive (7 cas), le syndrome néphrotique congénital lié à NPHS1 , les maladies de Dent, les glomérulosclérose segmentaires et focales génétiques (TRPC6, INF2, PAX2, CRB2), la dysplasie immuno-osseuse de Schimke, les anomalies d' OCRL , de NUP93 et de NBAS . L'apport diagnostique du séquençage de l'exome a été majeur : 21,8 % des patients ont vu leur diagnostic clinique confirmé , 47,3 % ont bénéficié d'une caractérisation précise du sous-type moléculaire , tandis que 30,9 % des patients ont été totalement reclassés , leur diagnostic

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						initial étant erroné ou insuffisant en raison de manifestations cliniques atypiques. Le rendement diagnostique était significativement supérieur chez les enfants présentant des antécédents familiaux de maladie rénale (62,5 %) comparativement aux cas sporadiques (29,9 %), confirmant la forte valeur prédictive de l'histoire familiale. Les auteurs soulignent que le diagnostic moléculaire permet d'éviter des examens invasifs (notamment certaines biopsies rénales), d'orienter les traitements, d'organiser le conseil génétique familial, d'anticiper les complications extra-rénales (surdité, atteintes oculaires, anomalies neurologiques, etc.) et d'améliorer le suivi pronostique. L'identification de 25 nouveaux variants élargit également le spectre mutationnel des maladies rénales héréditaires. cette étude confirme la très forte valeur diagnostique du séquençage de l'exome

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						comme examen de première intention chez les patients présentant une maladie rénale chronique inexpliquée ou des anomalies urinaires évocatrices d'une maladie héréditaire. Avec un rendement diagnostique proche de 37 %, elle montre que le test génétique modifie fréquemment le diagnostic clinique, permet une reclassification nosologique, influence directement la prise en charge thérapeutique et facilite le dépistage familial. Ces résultats renforcent les recommandations actuelles de recours précoce au séquençage génétique dans les néphropathies héréditaires suspectées.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Saha et al. 2023 {48}	Évaluer l'utilité clinique des analyses génétiques pour le diagnostic et la prise en charge d'enfants présentant une	Étude observationnelle rétrospective, monocentrique , réalisée dans un centre tertiaire public de néphrologie pédiatrique en Inde. Analyse des dossiers des patients	76 enfants index âgés de ≤18 ans chez lesquels une étiologie génétique était suspectée et une analyse génétique prescrite. Âge médian au	Analyse génétique choisie selon le contexte clinique : principalement exome clinique , réalisé sur 72 échantillons et limité à l'interprétation des	Critère principal : rendement diagnostique, défini par l'identification d'un variant pathogène ou probablement pathogène	Un diagnostic moléculaire a été retenu chez 35/76 enfants, soit 46,1 % : 24 enfants avec un variant pathogène et 11 avec un variant probablement pathogène. Un ou plusieurs VSI ont été rapportés chez

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	maladie rénale pour laquelle une origine génétique était suspectée.	testés entre septembre 2016 et janvier 2021. Étude descriptive sans groupe comparateur ni analyse statistique comparative. Classification des variants selon les critères ACMG. Niveau de preuve faible, correspondant à une série de cas rétrospective sélectionnée, exposée à un biais de recrutement.	moment de l'étude : 72 mois (IQR 24–120) ; âge médian au début de la maladie : 48 mois (IQR 12–96) ; 40 garçons (52,6 %). Consanguinité rapportée dans 7 familles, soit 10,5 % des données disponibles ; antécédent familial similaire dans 4 familles. Indications : maladies glomérulaires, dont syndrome néphrotique corticorésistant, n=34 ; tubulopathies, n=13 ; lithiase et/ou néphrocalcinose, n=11 ; maladies kystiques/ciliopathies, n=10 ; MRC d'étiologie indéterminée, n=4 ; CAKUT, n=2 ; autres indications, n=2 . Au total, 86 prélèvements ont été analysés : 76 enfants index, 8 parents et 2 fœtus.	régions codantes de 8 332 gènes ; panel ciblé du syndrome néphrotique sur 2 échantillons ; séquençage Sanger sur 14 échantillons, notamment pour confirmation ou étude de ségrégation ; MLPA dans un cas ; caryotype chez 3 enfants. Recherche de SNV, petits indels et CNV à partir des données d'exome. Études de ségrégation réalisées lorsque cela était possible.	compatible avec le phénotype et le mode de transmission. Critères secondaires : rendement selon la catégorie de maladie ; proportion de diagnostics nouveaux ou révisés ; confirmation du diagnostic clinique ; conséquences sur le traitement, les explorations complémentaires, l'évaluation du risque de récurrence après transplantation, le dépistage familial et le conseil génétique.	24/76 enfants (31,6 %) et aucun variant chez 17/76 (22,4 %) . Le rendement variait selon l'indication : maladies glomérulaires 10/34 (29,4 %) ; tubulopathies 7/13 (53,8 %) ; lithiase/néphrocalcinose 9/11 (81,8 % ; arrondi à 81 % dans l'article) ; maladies kystiques/ciliopathies 6/10 (60 %) ; MRC d'étiologie indéterminée 2/4 (50 %) ; CAKUT 0/2 ; autres indications 1/2 . Les diagnostics les plus fréquents étaient l'hyperoxalurie primitive, n=6 , et le syndrome d'Alport, n=5 . L'analyse génétique a établi un diagnostic nouveau ou modifié le diagnostic initial chez 15/76 enfants (19,7 %) . Elle a notamment permis d'interrompre un traitement immunosuppresseur chez 5 enfants, d'éviter une biopsie hépatique dans un cas, de préciser le risque de récurrence après transplantation, d'orienter les explorations extra-rénales et de permettre des études familiales ou prénatales.

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
de Saint Gilles et al. 2025 {10}	Évaluer le rendement diagnostique du séquençage de l'exome réalisé en première intention chez des adultes présentant une néphropathie d'origine indéterminée avec suspicion de maladie rénale génétique, et décrire son impact clinique dans une population océanienne.	Étude observationnelle de cohorte, rétrospective, multicentrique , réalisée dans les structures de néphrologie de Nouvelle-Calédonie et de Wallis-et-Futuna entre novembre 2019 et janvier 2022. Les données cliniques, génétiques et familiales ont été analysées de manière descriptive. Les variants étaient interprétés selon les recommandations ACMG. Les dossiers étaient discutés en réunion multidisciplinaire associant généticiens et néphrologues.	88 patients adultes non apparentés présentant une maladie rénale chronique (MRC) d'origine indéterminée avec au moins un « red flag » évocateur d'une maladie rénale génétique (antécédent familial de MRC terminale, consanguinité, présentation syndromique ou début précoce de la MRC <35 ans). Âge médian : 44 ans (IQR 37–54), 45 femmes (51 %). Origine ethnique : 59 % Mélanésiens, 31 % Polynésiens, 8 % Européens, 3 % Asiatiques. Un antécédent familial de MRC au premier degré était présent chez 59 % des patients. La majorité des patients (70 %) étaient au stade 5 de MRC (dialysés	Séquençage de l'exome (ES) réalisé en première intention chez tous les patients. Analyse de l'ensemble des régions codantes (RefSeq), avec recherche des SNV, indels et CNV (à partir des données d'exome). Études de ségrégation ciblées chez les apparentés lorsqu'elles étaient réalisables. Les variants pathogènes ou probablement pathogènes compatibles avec le phénotype étaient considérés diagnostiques. Les variants de signification incertaine proches du seuil de pathogénicité (VUS+) étaient analysés séparément.	Critère principal : rendement diagnostique du séquençage de l'exome (identification d'un variant pathogène ou probablement pathogène expliquant le phénotype). Critères secondaires : fréquence des VUS+, impact clinique (dépistage familial, transplantation avec donneur vivant, évitement de biopsies rénales), description des gènes identifiés et recherche de facteurs associés à un diagnostic moléculaire.	Un diagnostic moléculaire a été obtenu chez 14/88 patients (15,9 %) . 33/88 patients (37,5 %) présentaient au moins un VUS+ , dont 10 dans HNF1B , 3 dans COL4A4 et 4 dans COL4A5 . Onze des 14 diagnostics concernaient des patients d'origine océanienne. Les principaux gènes impliqués étaient COL4A4 (4 cas), UMOD (2 cas), PAX2 (2 cas), ainsi que CLCN5 , CFI , ELN , SCN4A , MT-TL1/TG et GUCY1A3 . Aucun allèle à risque APOL1 n'a été identifié. Aucune variable clinique (âge, sexe, origine ethnique, antécédent familial, consanguinité ou présentation clinique) n'était significativement associée à l'obtention d'un diagnostic moléculaire en analyse multivariée. Le séquençage a permis le dépistage familial en cascade , l'identification de plusieurs apparentés atteints, la sécurisation de projets de transplantation rénale avec donneur vivant par exclusion du variant familial chez les donneurs potentiels et l' évitement de biopsies rénales chez certains apparentés. Les auteurs soulignent également l'intérêt

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
			ou transplantés) au moment du séquençage.			médico-économique potentiel de cette stratégie dans un territoire où les biopsies rénales nécessitent un envoi des prélèvements en Australie et où la transplantation permet une réduction importante des coûts par rapport à la dialyse.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Schrezenmeier et al. 2021 {54}	Déterminer la fréquence des maladies rénales monogéniques chez les adultes inscrits sur liste d'attente de transplantation rénale présentant une maladie rénale chronique terminale (MRC stade 5) d'étiologie indéterminée et évaluer l'intérêt diagnostique d'un panel génétique rénal large dans cette population.	Étude observationnelle transversale, monocentrique. Tous les adultes inscrits sur la liste d'attente Eurotransplant de la Charité (Berlin) ont été analysés. Les patients présentant une étiologie indéterminée de l'insuffisance rénale terminale ont été sélectionnés selon un algorithme prédéfini puis orientés vers une analyse génétique selon des critères cliniques (début <40 ans, FSGS ou suspicion de microangiopathie thrombotique). Analyse des variants selon les	635 adultes inscrits sur liste d'attente de transplantation rénale (394 hommes, 241 femmes), âge médian 58 ans . Parmi eux, 245 (38,5 %) présentaient une cause connue de maladie rénale, dont 119 maladies génétiques déjà diagnostiquées (104 polykystoses rénales autosomiques dominantes, 8 syndromes	Panel NGS ciblé de plus de 600 gènes impliqués dans les maladies rénales et syndromes apparentés, comprenant les régions codantes, certaines régions introniques d'intérêt et la détection des SNV, indels et CNV. Couverture moyenne >300x. Confirmation par séquençage Sanger lorsque nécessaire et étude de ségrégation familiale si possible.	Critère principal : rendement diagnostique (identification d'un variant pathogène ou probablement pathogène expliquant le phénotype). Critères secondaires : fréquence des VSI, nature des gènes impliqués, reclassification diagnostique de la liste d'attente de transplantation et conséquences potentielles sur la prise en charge (pronostic, risque de récurrence, choix du	Parmi les 126 patients testés , un diagnostic moléculaire a été obtenu chez 26 (20,6 %) : 14/126 (11,1 %) portaient un variant pathogène ou probablement pathogène , tandis que 12/126 (9,5 %) présentaient un VSI considéré comme possiblement contributif . Les anomalies les plus fréquentes concernaient les gènes COL4A3, COL4A4 et COL4A5 (8/14 diagnostics , soit 57 % des diagnostics moléculaires), suivis de INF2 (2 cas), TTC21B (2 cas), CD46 (1 cas) et NPHP4 (1 cas) . Trois diagnostics COL4 ont été portés chez des patients initialement classés comme FSGS. La majorité

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
		recommandations ACMG/AMP.	d'Alport et 7 autres maladies génétiques). Les 340 patients (53,5 %) restants étaient considérés comme ayant une insuffisance rénale d'étiologie indéterminée. Parmi eux, 137 remplissaient les critères d'éligibilité à une analyse génétique (âge <40 ans au début de l'insuffisance rénale terminale, FSGS ou suspicion de SHUa). 126 patients ont finalement été testés (11 refus).		donneur vivant, conseil génétique).	des patients porteurs d'un variant COL4 ne présentaient pas le phénotype complet du syndrome d'Alport , illustrant la faible spécificité du tableau clinique. Chez les patients ayant bénéficié d'une biopsie rénale non concluante, la stratégie génétique a permis d'établir un diagnostic chez 6 patients (4,2 %) . À l'issue de l'étude, le nombre de maladies rénales monogéniques identifiées sur la liste d'attente est passé de 119 à 133 , soit 20,9 % de l'ensemble des candidats à la transplantation.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Mammen C. 2012 {34}	Déterminer l'incidence de la maladie rénale chronique (MRC) 1 à 3 ans après un épisode d'insuffisance	Étude de cohorte prospective monocentrique. Niveau de preuve : II (cohorte prospective). Patients admis en unité de soins intensifs	126 enfants survivants d'un épisode d'IRA en réanimation pédiatrique (British Columbia Children's	Aucune intervention thérapeutique. Suivi clinique et biologique comprenant mesure de la pression artérielle, estimation du DFG, recherche	Critère principal : présence d'une MRC définie par une diminution persistante du DFG (<90 mL/min/1,73 m²), une albuminurie/protéinurie	13/126 enfants (10,3 %) présentaient une MRC 1 à 3 ans après l'IRA. 59/126 (46,8 %) étaient considérés à risque de MRC (HTA, hyperfiltration, diminution modérée du DFG ou

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	rénale aiguë (IRA) chez des enfants hospitalisés en réanimation pédiatrique, identifier les patients à risque de MRC et rechercher les facteurs associés à cette évolution.	pédiatriques entre 2006 et 2008 avec une IRA définie selon les critères AKIN. Les survivants ont bénéficié d'une évaluation néphrologique standardisée 1 à 3 ans après l'épisode aigu.	Hospital). Âge : 0–18 ans. La majorité présentait une récupération apparente de la fonction rénale avant la sortie d'hospitalisation.	d'albuminurie/protéinurie et évaluation des critères de MRC.	persistante ou une hypertension artérielle 1 à 3 ans après l'IRA. Critères secondaires : proportion de patients « à risque » de MRC et facteurs associés au développement d'une atteinte rénale chronique.	protéinurie). La sévérité initiale de l'IRA ne permettait pas d'identifier de façon fiable les enfants qui développeraient une MRC, suggérant que même les formes apparemment résolutes nécessitent un suivi néphrologique prolongé . Cette étude est l'une des premières à démontrer prospectivement le lien entre IRA pédiatrique et risque ultérieur de MRC, justifiant une surveillance à long terme des survivants d'IRA.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Crump C. 2019 {8}	Évaluer l'association entre la prématurité (naissance <37 SA) et le risque de maladie rénale chronique (MRC) de l'enfance jusqu'au milieu de l'âge adulte, en tenant compte des facteurs périnataux, maternels et	Étude de cohorte nationale prospective basée sur les registres suédois. Niveau de preuve : II (cohorte prospective de grande ampleur). Analyse par régression de Cox ajustée sur les principaux facteurs de confusion, avec analyses intrafamiliales (« co-sibling analyses ») afin d'évaluer l'influence des	4 186 615 naissances vivantes uniques en Suède entre 1973 et 2014 . Suivi jusqu'en 2015 (âge maximal 43 ans). 4 305 participants ont développé une MRC au cours de 87 millions de personnes-années de suivi.	Aucune intervention thérapeutique. Étude observationnelle évaluant l'impact de l'âge gestationnel (extrême prématurité, grande prématurité, prématurité modérée, naissance à terme précoce, terme et post-terme) sur le risque ultérieur de MRC.	Critère principal : diagnostic de MRC identifié à partir des registres nationaux hospitaliers et ambulatoires (CIM-9/CIM-10). Critères secondaires : insuffisance rénale terminale, influence du sexe, du retard de croissance intra-utérin, des facteurs	La prématurité était associée à une augmentation significative du risque de MRC sur l'ensemble du suivi (HR ajusté 1,94 ; IC95 % 1,74–2,16). L'extrême prématurité (<28 SA) multipliait ce risque par 3 (HR 3,01 ; IC95 % 1,67–5,45). Une augmentation du risque était également observée chez les enfants nés à terme précoce (37–38 SA) (HR 1,30 ; IC95 % 1,20–1,40). Le risque était

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	familiaux.	facteurs génétiques et environnementaux partagés.			maternels et analyses intrafamiliales.	maximal pendant l'enfance (0–9 ans : HR 5,09), mais persistait à l'adolescence (HR 1,97) et à l'âge adulte (20–43 ans : HR 1,34). Les analyses entre fratries confirmaient que cette association persistait après prise en compte des facteurs familiaux, suggérant un effet propre de la prématurité. Les auteurs concluent que la prématurité constitue un facteur de risque indépendant de MRC et justifie une surveillance néphrologique prolongée jusqu'à l'âge adulte.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Yen FS. 2025 {62}	Évaluer l'impact individuel et combiné du faible poids de naissance (LBW), de la prématurité et du retard de croissance intra-utérin (RCIU) sur le risque de maladie rénale chronique (MRC) et d'insuffisance	Étude de cohorte nationale rétrospective issue de la <i>Taiwan Maternal and Child Health Database</i> . Niveau de preuve : II (cohorte observationnelle de grande ampleur). Analyse par modèles de Cox multivariés ajustés sur les caractéristiques néonatales et	1 477 118 nouveau-nés nés à Taïwan entre 2009 et 2016 , suivis jusqu'au 31 décembre 2018 (suivi moyen 5,78 ans). Répartition : 92,1 % ≥2500 g, 7,1 % faible poids de naissance (1500–2499 g), 0,46 % très faible	Aucune intervention thérapeutique. Comparaison du risque de MRC et d'IRT selon le poids de naissance, la prématurité et le statut RCIU, avec ajustement sur les facteurs périnataux et maternels (âge maternel, diabète gestationnel, HTA,	Critères principaux : apparition d'une MRC (codes CIM) et d'une insuffisance rénale terminale (dialyse ou diagnostic spécifique d'ESKD). Critères secondaires : effet dose-réponse selon le poids de naissance, interaction entre LBW,	Le faible poids de naissance était associé à une augmentation significative du risque de MRC (garçons : aHR 1,20 ; IC95 % 1,08–1,32 ; filles : aHR 1,18 ; IC95 % 1,06–1,32) et d' IRT (garçons : aHR 1,64 ; IC95 % 1,37–1,97 ; filles : aHR 1,31 ; IC95 % 1,09–1,58). Les enfants prématurés ou RCIU présentaient également un risque accru de MRC et d'IRT.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	rénale terminale (IRT/ESKD) chez l'enfant.	maternelles, avec analyse des effets indépendants et synergiques du faible poids de naissance, de la prématurité et du RCIU.	poids de naissance (1000–1499 g) et 0,29 % extrêmement faible poids de naissance (<1000 g).	prééclampsie, médicaments,	prématurité et RCIU, influence des facteurs maternels.	Les associations étaient dose-dépendantes, avec un risque plus élevé chez les enfants de très faible (<1500 g) ou d'extrêmement faible poids de naissance (<1000 g). L'association était synergique lorsque plusieurs facteurs coexistaient (LBW + prématurité ou prématurité + RCIU), par exemple LBW + prématurité : aHR 1,46 pour la MRC et 1,93 pour l'IRT. Les auteurs concluent que le faible poids de naissance, la prématurité et le RCIU constituent des facteurs de risque indépendants et additifs de MRC et d'IRT dès l'enfance, justifiant une surveillance néphrologique prolongée chez ces enfants.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Cambier A. 2021 {5}	Déterminer la fréquence des variants pathogènes de COL4A3, COL4A4 et COL4A5 chez les enfants atteints	Étude multicentrique prospective longitudinale réalisée dans trois centres universitaires pédiatriques parisiens (Robert-Debré, Necker, Trousseau). Séquençage	36 enfants (<18 ans) ayant une néphropathie à IgA primitive confirmée histologiquement parmi une cohorte de 82 patients.	Aucune intervention expérimentale. Tous les patients ont bénéficié du traitement adapté à leur présentation clinique (blocage du SRA, corticothérapie,	Critère principal : caractérisation clinique, histologique et évolutive des IgAN associées à un variant pathogène COL4A3. Critères	Des variants pathogènes COL4A3 ont été identifiés chez 4/36 patients (11,1 %) . Trois présentaient une forme sévère d'IgAN (syndrome néphrotique, prolifération endocapillaire/extracapillaire, parfois insuffisance rénale

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	de néphropathie à IgA (IgAN), étudier leur impact clinique, histologique et évolutif, et évaluer s'ils correspondent à une véritable maladie d'Alport ou à un facteur de prédisposition à une forme sévère d'IgAN.	ciblé de COL4A3, COL4A4 et COL4A5, classification des variants selon les recommandations ACMG/AMP, analyse clinique, histologique (classification d'Oxford) et biologique avec suivi longitudinal. Niveau de preuve : II (cohorte prospective observationnelle).	Suivi médian d'environ 5,5 à 6,9 ans selon les groupes. Quatre patients (11,1 %) étaient porteurs d'un variant pathogène ou probablement pathogène hétérozygote de COL4A3 ; aucun variant pathogène de COL4A4 ou COL4A5 n'a été identifié.	bolus de méthylprednisolone, cyclophosphamide et échanges plasmatiques selon la sévérité). Comparaison entre les patients porteurs d'un variant COL4A3 et ceux sans variant.	secondaires : comparaison avec les autres IgAN pédiatriques concernant la protéinurie, le DFG, les lésions d'Oxford, la réponse au traitement immunosuppresseur et l'évolution rénale.	aiguë), répondant favorablement au traitement immunosuppresseur avec régression des lésions inflammatoires, diminution de la protéinurie et stabilisation du DFG. Malgré cette réponse, les patients porteurs d'un variant COL4A3 développaient davantage de lésions chroniques (glomérulosclérose) et avaient un DFG plus faible au suivi que les autres enfants atteints d'IgAN. Une patiente a évolué vers l'insuffisance rénale terminale avec récurrence de l'IgAN après transplantation. Les auteurs concluent que les variants hétérozygotes pathogènes de COL4A3 constituent vraisemblablement un facteur de susceptibilité à une IgAN sévère , plutôt qu'une maladie d'Alport dominante authentique, et qu'ils ne doivent pas conduire à renoncer au traitement immunosuppresseur lorsqu'une véritable IgAN est présente. Ils proposent d'intégrer le statut génétique COL4A3 à la stratification pronostique, en complément de la classification d'Oxford.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Li Y. 2020 {31}	Déterminer la fréquence des variants pathogènes des gènes COL4A3, COL4A4 et COL4A5 chez des familles présentant une néphropathie à IgA familiale et explorer le lien physiopathologique entre néphropathie à IgA familiale et néphropathies liées au collagène IV (syndrome d'Alport et maladie des membranes basales minces).	Étude observationnelle multicentrique rétrospective. Analyse des données d'exome (Whole Exome Sequencing) chez des familles atteintes d'IgAN familiale, avec étude de ségrégation intrafamiliale et classification des variants selon les recommandations ACMG spécifiques aux gènes COL4A3-5.	46 familles présentant une néphropathie à IgA familiale (au moins un cas d'IgAN histologiquement prouvée associé à un apparenté atteint d'IgAN, d'hématurie ou d'insuffisance rénale chronique d'étiologie indéterminée). Les analyses détaillées ont porté sur 12 familles porteuses de variants rares des gènes COL4A3-5.	Aucune intervention thérapeutique. Séquençage de l'exome avec analyse ciblée des gènes COL4A3, COL4A4 et COL4A5, étude de ségrégation familiale, analyse des données histologiques disponibles et corrélation génotype-phénotype.	Critère principal : identification de variants pathogènes ou probablement pathogènes de COL4A3-5 chez les familles atteintes d'IgAN familiale. Critères secondaires : mode de transmission, pénétrance, caractéristiques histologiques, recouvrement phénotypique avec le syndrome d'Alport et maladie des membranes basales minces.	Des variants pathogènes ou probablement pathogènes de COL4A3, COL4A4 ou COL4A5 ont été identifiés dans 9 des 46 familles (20 %) . Parmi ces familles, 67 % présentaient une transmission autosomique dominante (variants COL4A3/COL4A4) et 33 % une transmission liée à l'X (COL4A5). Sept des neuf variants (78 %) correspondaient à des substitutions glycine du domaine collagénique, deux à des variants tronquants. Les variants de COL4A3/COL4A4 présentaient une pénétrance incomplète, contrairement aux variants COL4A5. Les biopsies disponibles montraient un amincissement de la membrane basale glomérulaire sans aspect typique d'Alport. Les auteurs soulignent que ces variants peuvent représenter des facteurs de susceptibilité ou des phénocopies d'IgAN plutôt qu'un syndrome d'Alport classique. Ils recommandent de rechercher une anomalie de COL4A3-5 devant une IgAN familiale, particulièrement lorsqu'il

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						existe une hématurie familiale ou une insuffisance rénale inexpliquée, afin d'améliorer le diagnostic, le conseil génétique et la prise en charge.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Yuan X. 2023 {64}	Déterminer la contribution des variants pathogènes de COL4A3, COL4A4 et COL4A5 aux lésions de membrane basale glomérulaire amincie (tGBM) chez les patients atteints de néphropathie à IgA sporadique (IgAN) et caractériser leurs corrélations génotype-phénotype.	Étude observationnelle monocentrique avec analyses cliniques, histologiques, ultrastructurales et génétiques. Les patients ont bénéficié d'un séquençage de l'exome (WES), d'une classification des variants selon les recommandations ACMG et des recommandations spécifiques aux gènes COL4A3-5, d'une mesure quantitative de l'épaisseur de la membrane basale glomérulaire en microscopie électronique et du dosage du Gd-IgA1	Parmi 10 167 patients atteints d'IgAN sporadique, 161 (1,58 %) présentaient une membrane basale glomérulaire amincie (IgAN-tGBM). Une analyse génétique a été réalisée chez 122 patients disposant d'un ADN exploitable. Deux groupes contrôles ont été constitués : 64 patients IgAN sans tGBM et 72	Aucune intervention thérapeutique. Comparaison des caractéristiques cliniques, histologiques, ultrastructurales et biologiques selon la présence ou non de variants pathogènes COL4A3/COL4A4/COL4A5.	Critère principal : fréquence des variants pathogènes COL4A3/COL4A4/COL4A5 chez les patients présentant une IgAN avec tGBM. Critères secondaires : épaisseur de la membrane basale glomérulaire, lésions histologiques (classification d'Oxford), intensité des dépôts mésangiaux d'IgA et de C3, taux circulant de Gd-IgA1, comparaison avec les patients IgAN sans tGBM et les patients TBMN.	Des variants pathogènes ou probablement pathogènes de COL4A3/COL4A4/COL4A5 ont été identifiés chez 38/122 patients (31,1 %) présentant une IgAN avec tGBM, contre 1,6 % des patients IgAN sans tGBM et 47,2 % des patients atteints de TBMN. La majorité des variants concernait COL4A4 (67,6 %) , suivie de COL4A5 (18,9 %) et COL4A3 (13,5 %) . Les patients porteurs de variants présentaient une membrane basale significativement plus fine (épaisseur médiane 273 nm versus 322 nm , $p<0,001$), une proportion plus importante de segments <250 nm, des lésions

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
		circulant.	patients présentant une maladie des membranes basales minces (TBMN).			glomérulaires plus discrètes (scores d'Oxford M, E et S plus faibles), des dépôts mésangiaux d'IgA et de C3 moins intenses ainsi que des concentrations circulantes de Gd-IgA1 comparables aux témoins sains. À l'inverse, les patients sans variant avaient des taux élevés de Gd-IgA1 et un phénotype plus typique d'IgAN, suggérant deux mécanismes physiopathologiques distincts. Les auteurs concluent que le dépistage des variants <i>COL4A3/COL4A4/COL4A5</i> est indiqué chez les patients présentant une IgAN sporadique avec membrane basale glomérulaire amincie afin d'améliorer le diagnostic, le conseil génétique et la prise en charge.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Yo JH et al. 2026 {63}	Évaluer l'association entre la survenue	Étude de cohorte rétrospective, populationnelle, fondée	171 693 grossesses chez 170 192 femmes	Aucune intervention thérapeutique. Exposition étudiée	Critères principaux : 1. Albuminurie incidente persistante	Au cours du suivi, une albuminurie >300 mg/g est survenue après 775

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	d'une prééclampsie et le risque ultérieur de développer des signes biologiques précoces de maladie rénale chronique, définis par une albuminurie sévère et/ou une diminution persistante du DFG estimé. Évaluer également la fréquence du suivi rénal après la grossesse.	sur les bases médico-administratives et biologiques du projet SCREAM et du registre suédois des naissances. Inclusion des grossesses entre le 1er janvier 2006 et le 31 décembre 2020 ; suivi jusqu'au 31 décembre 2021. La prééclampsie était considérée comme une exposition dépendante du temps. Comparaison entre grossesses avec et sans prééclampsie. Réduction du biais de confusion par pondération sur l'inverse de la probabilité de traitement, fondée sur un score de propension. Modèles de Cox pondérés, erreurs standards robustes tenant compte des grossesses multiples chez une même femme, imputation multiple des données manquantes et analyses de sensibilité. Niveau de preuve : étude observationnelle analytique de grande ampleur	nullipares , âgées en moyenne de 29 ± 5 ans. Parmi elles, 10 538 grossesses, soit 6 % , étaient complicquées de prééclampsie . Étaient exclues les femmes présentant avant la grossesse une maladie rénale connue, une affection héréditaire associée à une néphropathie, une hypertension artérielle, un diabète, un lupus, un DFG estimé <60 ml/min/1,73 m ² ou une albuminurie >300 mg/g dans les deux années précédant la conception. Durée médiane de suivi : 7,0 ans , IQR 3,3–10,5 ans.	: prééclampsie , incluant les formes associées à une éclampsie ou à un syndrome HELLP. Comparaison à des grossesses non compliquées de prééclampsie.	>300 mg/g, définie par au moins deux mesures ambulatoires anormales espacées d'au moins 3 mois ; les rapports protéinurie/créatinurie et bandelettes étaient convertis en équivalents d'albuminurie. 2. DFG estimé incident persistant <60 ml/min/1,73 m ² , défini par au moins deux mesures espacées d'au moins 3 mois. 3. Critère composite : albuminurie >300 mg/g et/ou DFG estimé <60 ml/min/1,73 m ² . Critères secondaires : consultation néphrologique, diagnostic codé de MRC, insuffisance rénale terminale nécessitant dialyse chronique ou transplantation. Évaluation complémentaire du taux de dosage de créatinine et d'albuminurie après l'accouchement.	grossesses, soit 0,5 % , un DFG estimé <60 ml/min/1,73 m ² après 248 grossesses, soit 0,1 % , et le critère composite après 985 grossesses, soit 0,6 % . Après prééclampsie, l'incidence de l'albuminurie sévère était de 1,53 contre 0,57 pour 1 000 personnes-années , avec un HR pondéré de 2,53 ; IC95 % 2,04–3,13 . L'incidence d'un DFG estimé <60 ml/min/1,73 m ² était de 0,52 contre 0,18 pour 1 000 personnes-années , avec un HR pondéré de 2,18 ; IC95 % 1,49–3,19 . Pour le critère composite, le HR pondéré était de 2,43 ; IC95 % 2,01–2,95 . La prééclampsie était également associée à une augmentation des consultations néphrologiques, HR 4,71 ; IC95 % 3,85–5,77 , et des diagnostics cliniques de MRC, HR 3,11 ; IC95 % 2,40–4,04 . Aucune association statistiquement significative n'était observée avec l'insuffisance rénale terminale, HR 1,36 ; IC95 % 0,51–3,64 , probablement en raison du faible nombre d'événements et de la durée limitée du suivi. Les associations étaient globalement homogènes

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						selon l'âge, l'IMC et le terme de la grossesse et restaient comparables dans les analyses de sensibilité. Malgré ce sur-risque, le suivi rénal était faible : durant la première année post-partum, seules 20 % des femmes ayant présenté une prééclampsie avaient eu un dosage de créatinine, 10 % une recherche d'albuminurie et 5 % les deux examens. Signification : un antécédent de prééclampsie constitue un facteur de risque de néphropathie ultérieure et doit être recherché lors de l'enquête étiologique d'une MRC ou d'une albuminurie inexpliquée chez une femme. Cette étude soutient la réalisation d'une évaluation rénale après prééclampsie et la surveillance prolongée des patientes, tout en ne permettant pas d'affirmer un lien causal ni de déterminer le calendrier optimal du dépistage. Les risques absolus demeurent faibles à moyen terme.

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : PubMed/MEDLINE (source principale), consultation des références bibliographiques des articles sélectionnés (recherche manuelle en cascade). Sites internet : Haute Autorité de Santé (HAS), KDIGO, European Renal Association (ERA), ERKNet, American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), ClinGen, ClinVar, PanelApp, GeneMatcher, Plan France Médecine Génomique (PFMG), Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR), Filière ORKiD.
Période de recherche	1990-2026
Langues retenues	Anglais - Français
Mots clés utilisés	<i>Chronic kidney disease of unknown etiology (CKDu/CKDx)</i> , unexplained kidney disease, undetermined nephropathy, genetic kidney disease, nephrogenetics, exome sequencing, genome sequencing, whole exome sequencing (WES), whole genome sequencing (WGS), genetic testing, monogenic kidney disease, Alport syndrome, COL4A3, COL4A4, COL4A5, ADTKD, UMOD, MUC1, HNF1B, nephronophthisis, ciliopathy, CAKUT, focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), APOL1, kidney biopsy, variant interpretation, ACMG, precision medicine, diagnostic yield.
Nombre d'études recensées	180–220 références identifiées lors de la recherche bibliographique initiale et des recherches complémentaires
Nombre d'études retenues	64

Critères de sélection des articles

Selon le type de la publication et le thème traité.

Annexe 2. 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

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

Relecteurs

- Pr Aurélia Bertholet-Thomas, néphropédiatre, Lyon
- Pr Emilie Cornec-Le Gall, néphrologue, Brest
- Dr Guillaume Dorval, néphropédiatre, Paris
- Dr Philippe Giaime, néphrologue, Marseille
- Pr Sandrine Lemoine, néphrologue, Lyon
- Pr Sébastien Rubin, néphrologue, Bordeaux
- Dr Benjamin Savenkoff, néphrologue, Metz
- Dr 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)

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

Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur l'approche diagnostique des néphropathies indéterminées de l'adulte ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le site internet de la Filière ORKiD (www.filiereorkid.com).

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Visioconférences : 7, les 28/02/2025, 21/05/2025, 10/09/2025, 19/12/2025, 25/03/2026, 22/04/2026, 25/06/2026.

Références bibliographiques

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:l1346.
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, Ulasi 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.

