



# Activité du colloque des Maladies Rénales Génétiques du CHUV

Travail de Master  
Alexandre Ketterer

Tuteur : Prof. Olivier Bonny  
Expert : Prof. Andrea Superti-Furga

## Abstract

À l'exception de la polykystose rénale dominante, les maladies rénales génétiques sont des maladies rares qui posent souvent problème quand il s'agit de les diagnostiquer et de les prendre en charge. Prises ensemble, elles comptent pour une part non négligeable des insuffisances rénales terminales, notamment dans la population pédiatrique. L'avènement de la génétique ces dernières années a permis une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans certaines de ces pathologies héréditaires et fait partie de l'arsenal à disposition dans l'évaluation diagnostic. Afin de discuter de ces cas complexes, un groupe multidisciplinaire comprenant néphrologues, généticiens, pédiatres et médecins du centre de transplantation d'organe s'est formé en 2007 au CHUV. Ce travail revient sur l'activité de ce colloque des maladies rénales génétiques et rend compte du nombre et de la variété des pathologies abordées de façon mensuelle sur plus d'une décennie. Avec l'aide du laboratoire de génétique médicale du CHUV, une partie de l'activité des investigations moléculaires entreprises pour ces patients suspectés d'être atteints d'une néphropathie génétique est également relevée.

## Remerciements

Je tiens à remercier Monsieur Olivier Bonny, Professeur associé de la faculté de Biologie et de Médecine de l'UNIL et médecin associé du Service de Néphrologie du CHUV, à l'origine de l'idée du travail de Master et superviseur tout au long de sa conception. Je profite également de faire part de ma gratitude quant à sa disponibilité malgré son emploi du temps chargé.

Mes remerciements à Monsieur Andrea Superti-Furga, Professeur ordinaire de la faculté de Biologie et de médecine de l'UNIL et médecin chef du Service de médecine génétique du CHUV, expert du travail, qui a pris le temps de prendre connaissance de son contenu et de juger de sa qualité.

Je remercie Madame Sofia Hermida, secrétaire du Prof. Bonny, à qui a grandement facilité mon travail. En effet, elle a été responsable de l'extraction des informations des procès-verbaux pour les intégrer à la base de données sur laquelle j'ai travaillé.

Je profite également d'exprimer ma reconnaissance envers Madame Heidi Fodstad, Docteur et responsable de laboratoire du Service de médecine génétique, qui m'a transmis une source d'informations très intéressante quant à l'activité des analyses génétiques de son laboratoire dans le domaine de la néphrologie ces 5 dernières années.

## Table des matières

<b>1</b>	<b>INTRODUCTION</b>	<b>5</b>
1.1	DIMENSION EPIDEMIOLOGIQUE	5
1.2	GENETIQUE ET NEPHROLOGIE	6
1.3	PERTINENCE CLINIQUE DES ANALYSES GENETIQUES	6
1.4	DES REFERENCES POUR LES MALADIES RARES ET LES MALADIES RENALES GENETIQUES	7
<b>2</b>	<b>METHODOLOGIE</b>	<b>8</b>
<b>3</b>	<b>PRESENTATION DES RESULTATS</b>	<b>10</b>
3.1	DIAGNOSTICS	10
3.1.1	REPARTITION DES 9 CATEGORIES DE MALADIES RENALES GENETIQUES	10
3.1.2	REPARTITION DES MALADIES RENALES GENETIQUES AU SEIN DE LEUR CATEGORIE	11
3.2	PROVENANCE DES PATIENTS	14
3.3	ÉTAT DES ANALYSES GENETIQUES	15
3.3.1	ÉTAT DES ANALYSES GENETIQUES DOCUMENTES DANS LA BASE DE DONNEES	15
3.3.2	ÉTAT DES ANALYSES GENETIQUES DU LABORATOIRE DE GENETIQUE MEDICAL DU CHUV	17
<b>4</b>	<b>DISCUSSION DES RESULTATS</b>	<b>19</b>
4.1	DIAGNOSTICS	19
4.2	PROVENANCE DES PATIENTS	20
4.3	ÉTAT DES ANALYSES GENETIQUES	20
<b>5</b>	<b>DISCUSSION</b>	<b>21</b>
<b>6</b>	<b>LIMITES ET PERSPECTIVES</b>	<b>22</b>
<b>7</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>23</b>

# 1 Introduction

## 1.1 Dimension épidémiologique

La plupart des maladies rénales génétiques font partie de la classe des maladies rares, définies par une maladie touchant moins de 1 patient sur 2000. Elles représentent un challenge dans l'établissement d'un diagnostic. Leur rareté rend difficile la mise en place d'études avec un grand nombre de sujets et les évidences scientifiques pour guider les prises en charge manquent souvent [1]. En effet, mis à part la polykystose rénale autosomique dominante qui est la néphropathie héréditaire la plus fréquente, les autres entités sont souvent mal connues des praticiens qui n'en rencontreront que quelques-unes durant l'ensemble de leur carrière. Les patients se retrouvent souvent dans une situation inconfortable d'errance diagnostic et l'administration d'un traitement adéquat se voit souvent retardée. Il est donc important de reconnaître au plus vite les personnes atteintes de ces maladies génétiques rares et de les référer à des centres spécialisés. La prise en charge actuelle d'un grand nombre des pathologies rénales génétiques est multidisciplinaire et principalement orientée au cas par cas.

Pourtant, bien que rare, les maladies rénales génétiques représentent une part non négligeable des causes d'insuffisance rénale terminale. Chez l'adulte, elles se classent en 5<sup>ème</sup> position des causes d'IRT, derrière notamment la néphropathie diabétique et la **néphropathie** hypertensive. [2] En se penchant sur le cas de la polykystose rénale dominante, on constate qu'elle est en 4<sup>ème</sup> position des causes de recours à la dialyse ou la transplantation rénale en Suisse, avec 7.52% des cas [3]. Concernant la population pédiatrique, une grande partie des enfants avec une thérapie de remplacement rénale (TRR) sont affectés par une maladie rénale héréditaire [4]. Par exemple, les malformations congénitales du rein et des voies urinaires (abrégié CAKUT en anglais) comptent à elles seules pour 40-50% des causes d'insuffisance rénale chronique en pédiatrie [5]. Les pédiatres doivent en effet être vigilants car un diagnostic précoce reste indispensable afin de limiter la péjoration de la fonction rénale d'une population fragile et de repousser au maximum le recours à une TRR (dialyse, transplantation). Qu'il s'agisse des enfants ou des adultes, la nécessité d'un diagnostic précoce est d'autant plus importante qu'une dysfonction rénale se répercute directement sur le compartiment extracellulaire. Elle perturbe la balance hydro-sodée, l'équilibre acido-basique, la tension artérielle, le métabolisme minéral et vitaminique ou encore la clairance d'une grande partie des médicaments [2]. Dans la population pédiatrique, les manifestations extra-rénales associées affectent également la croissance et le développement de l'enfant, pouvant conduire à des conséquences irréversibles [6]. L'hypercalcémie infantile idiopathique est un autre exemple de condition qui se manifeste dans la population infantile. Elle se caractérise par une hypersensibilité à la vitamine D en raison d'une mutation dans le gène *CYP24A1* impliqué dans la dégradation du calcitriol. Le retard de croissance, la polyurie et la néphrocalcinose sont des présentations cliniques typiques qui font de cette maladie rare une maladie à ne pas manquer [7]. En résumé, **la rareté de ces maladies** n'en font pas pour autant des entités à négliger, mais renforce le challenge de leur diagnostic et de leur prise en charge.

## 1.2 Génétique et néphrologie

Heureusement, avec l'avènement de la génétique et les progrès continuels dans ce domaine, la néphrologie, au même titre que le reste de la médecine bien qu'avec un temps de retard, a pu augmenter son niveau de compréhension d'un certain nombre de maladies héréditaires et améliorer son rendement diagnostique. L'origine de la néphrogénétique remonte à 1985, où le premier emplacement d'un gène impliqué dans la polykystose rénale autosomique dominante est localisé sur le chromosome 16. Il faudra ensuite attendre 5 ans pour identifier une mutation ponctuelle dans un gène du collagène 4 responsable du syndrome d'Alport et de la maladie des membranes basales fines. Viendront ensuite l'identification de gènes impliqués dans le diabète insipide néphrogénique, dans la sclérose tubéreuse de Bourneville, dans le syndrome de Liddle et bien d'autres encore. Le début du 21<sup>ème</sup> siècle sera marqué par le développement d'une méthode qui permet de séquencer à haut débit plusieurs gènes en parallèle : la next-generation sequencing (NGS) en anglais. Cette nouvelle méthode remplace gentiment les anciennes qui séquençaient les brins d'ADN individuellement (dite méthode de Sanger) [8]. Cela rend bien plus rapide l'analyse et la comparaison des données génétiques obtenues chez un patient [9]. Elle a donc rapidement été adoptée dans les laboratoires cliniques afin d'identifier d'avantages de mutations pouvant être à l'origine de phénotypes cliniques. De plus, il est à présent possible de cibler des panels de gènes en fonction de la clinique, et non plus l'ensemble du génome ou de l'exome. L'analyse des résultats s'en voit simplifiée par le fait qu'il faille interpréter moins d'anomalies non liées au phénotype clinique [10]. Au même titre que pour d'autres spécialités (pédiatrie, oncologie, hématologie, neurologie), la néphrologie possède des panels de gènes à tester en fonction de la suspicion clinique. Par exemple, les gènes à analyser ne seront pas les mêmes si nous nous trouvons face à un rein polykystique ou un syndrome néphrotique cortico-résistant. À l'inverse, il est parfois intéressant d'étendre le panel des gènes testés face à un phénotype clinique, cela pouvant dans certains cas réorienter le diagnostic. Cette méthode se nomme « reverse phenotyping » en anglais. C'est notamment ce qu'a tenté de montrer une étude publiée en janvier 2020 dans le journal clinique de la société américaine de néphrologie (CJASN). Dans cette étude, 101 patients présentant un syndrome néphrotique idiopathique ont eu une analyse de leur génome qui allait au-delà des gènes classiquement testés en cas de syndrome néphrotique. Chez certains patients présentant la forme résistante aux corticostéroïdes, des variant de gènes non communément impliqués dans cette podocytopathie ont permis d'identifier des signes cliniques non reconnus et ainsi de se réorienter vers une néphropathie initialement non suspectée [11].

## 1.3 Pertinence clinique des analyses génétiques

La transposition de nouvelles découvertes émanant de la recherche en laboratoire à la pratique clinique reste souvent difficile, d'autant plus si les méthodes sont coûteuses. Il s'agit dans un premier temps de définir la supériorité des bénéfices par rapport aux risques ou inconvénients pour le patient. Établir un diagnostic de certitude à l'aide d'un test génétique est une étape importante. Cependant, sa pertinence se voit réduite si elle ne modifie pas la prise en charge proposée au malade ou à sa famille. La validité analytique de ces tests est souvent bonne tandis que l'utilité clinique, qui s'intéresse à l'impact sur la prise en charge ainsi qu'à la réduction de la morbidité et mortalité, est plus incertaine. Une étude réalisée en Espagne tentait justement de répondre à cette question pour des personnes

atteintes de syndrome néphrotique cortico-résistant [12]. Ces patients, dont un des gènes podocytaires est muté, répondent moins bien aux traitements immunosuppresseurs et la transplantation rénale peut représenter le traitement de choix dans ces cas-là, car la maladie primaire ne récidive à priori pas. Dans ce cas, le recours aux tests génétiques se révèle cliniquement utile car à même d'influencer la prise en charge. Un autre exemple est celui du syndrome urémique hémolytique atypique. Cette maladie est caractérisée par des mutations qui touchent le système de régulation de la voie alterne de complément, dont l'activation devient incontrôlée en cas de dysfonctionnement. Il en résulte typiquement une atteinte rénale ainsi qu'une anémie hémolytique et une thrombocytopénie. Le pronostic des patients touchés par cette maladie est réservé. Pour ces patients, le risque de décès ou d'évolution vers une insuffisance rénale terminale de même que le risque de développer une récurrence post-transplantation est directement corrélé avec le type de mutation dans les gènes impliqués dans la régulation du système du complément. Une mutation affectant les protéines circulantes (facteur H ou I) est de bien moins bon pronostic qu'une mutation affectant une protéine cofacteur membranaire (MCP) [13]. On pourra encore évoquer une étude espagnole publiée en août 2018 qui s'est intéressée à 207 patients atteints de néphropathies kystiques et 98 patients atteints de néphropathies glomérulaires, chez qui une origine génétique était suspectée [14]. Le but était de développer une approche diagnostic génétique de ces cas, en utilisant le NGS de façon ciblée sur 140 gènes connus pour être à l'origine de maladies rénales héréditaires kystiques et glomérulaires. Dans leur étude, une cause génétique a pu être identifiée chez 78% des patients suspectés d'être atteint d'une maladie rénale kystique héréditaire et 62% des patients suspectés d'être atteint d'une maladie rénale glomérulaire héréditaire. Autrement dit, un diagnostic étiologique a pu être posé chez près de trois quarts des patients. Au-delà de cette performance diagnostique, une estimation plus précise du pronostic à long terme et du risque d'atteinte extra-rénale a pu être faite.

Obtenir un diagnostic moléculaire présente un grand nombre d'avantages. Cela permet de déterminer une étiologie, parfois d'orienter la prise en charge, de donner des indications quant au pronostic, de prédire une atteinte d'autres organes ou encore de donner l'indication à un dépistage familial. D'un autre côté, il ne faut pas négliger la retombée psychologique d'une annonce de résultat positif pour un patient, mais également pour le reste de la famille. Il n'est pas rare d'observer une augmentation de l'anxiété et de la détresse chez une personne se sentant en bonne santé (ou pas) à qui il est annoncé un risque de développer une maladie en lien avec une anomalie génétique qu'elle ou un de ses proches porte [15]. Le rôle de l'équipe du Service de médecine génétique (médecins, conseillère en génétique, psychologue...) dans l'encadrement de ces analyses génétiques et l'accompagnement des patients est donc primordial.

#### 1.4 Des références pour les maladies rares et les maladies rénales génétiques

Il existe à l'heure actuelle un certain nombre de structures qui s'intéressent aux maladies rares dont font partie la quasi-totalité des maladies rénales héréditaires. Nous pouvons par exemple mentionner Orphanet, une plateforme européenne d'informations dédiées aux maladies rares. On y trouve notamment un inventaire, une classification et un descriptif d'un grand nombre de maladies rares, de même qu'un répertoire de professionnels ou institutions de référence, spécialisés dans la prise en charge de différentes pathologies rares. Cela en fait un lieu à la fois accessible aux médecins et aux

patients. Au niveau mondial, l'IRDiRC (International Rare Disease Research Consortium) est un groupe de différents d'acteurs provenant de pays d'Asie, d'Afrique, d'Europe, d'Amérique du Nord et d'Océanie, qui favorisent la collaboration dans la recherche internationale, afin de soutenir le développement de nouvelles thérapies et de nouvelles méthodes diagnostics pour les maladies rares. Il existe également des groupes spécialisés dans le domaine des maladies rénales héréditaires. Que ce soit au niveau européen avec l'Association Européenne de Néphrologie (*ERA-EDTA*) ou au niveau Suisse avec la Société Suisse de Néphrologie (*SSN*), des groupes de travail des maladies rénales génétiques (*Working Group of Inherited Kidney Disease, WGIKD*) se sont développées avec pour objectifs principaux de faciliter le partage de connaissances d'aspects cliniques, génétiques et sociaux des maladies rénales génétiques, de développer des registres de données épidémiologiques, d'organiser des meeting spécifiques et d'encourager la recherche.

Pour en revenir au CHUV, il s'est créé il y a plus de 10 ans un groupe de travail multidisciplinaire centré sur les maladies rénales génétiques. Celui-ci comprend des spécialistes du service de Néphrologie, du service de Pédiatrie Néphrologique, des spécialistes du service de Génétique Médicale (y.c. du laboratoire), ainsi que des spécialistes du Centre de Transplantation d'Organes. Durant ces colloques MRG (maladies rénales génétiques), le groupe de travail discute des investigations diagnostiques ainsi que de la prise en charge de patients individuels et/ou de familles suspectés d'être atteints des pathologies rénales héréditaires. À l'heure actuelle, l'activité de ce colloque n'a pas été étudiée.

## 2 Méthodologie

Le but du travail est d'analyser l'activité du colloque MRG-CHUV depuis sa création en 2007, en s'intéressant aux diagnostics discutés et à leur nombre, aux services ayant référés les cas à ce colloque et à l'activité des analyses génétiques réalisées dans ce cadre.

La première partie du travail s'est focalisée sur une recherche de littérature qui aura comme objectif de se familiariser avec le domaine de la génétique, notamment ses progrès, son utilisation actuelle en clinique puis plus spécifiquement son utilisation dans le domaine de la néphrologie. Cette documentation aura comme deuxième intention de trouver une façon de classier les différentes maladies rénales génétiques discutées lors des colloques multidisciplinaires afin de mieux organiser la présentation des résultats. Afin d'accéder à des articles scientifiques de qualité parfois bloqués pour des raisons de licence ou de sécurité, la plateforme Crypto, permettant de se connecter sur le réseau de l'Université de Lausanne à distance, sera installée sur l'outil de recherche du travail. La plateforme « orphanet », qui s'intéresse aux maladies rares, sera utilisée en seconde intention pour les maladies dont la littérature scientifique à disposition n'offre pas de classification. En effet, pour grand nombre de pathologies, cette plateforme propose des modèles de groupements, notamment pour les maladies rénales rares.

Ce travail est une étude rétrospective du colloque des maladies rénales génétiques qui se base sur les données contenues dans les procès-verbaux rédigés lors de chacun de ces entretiens multidisciplinaires entre 2007 et août 2019. Une première compilation de ces données a été effectuée par un case manager du service de néphrologie à partir de 2018 pour gérer le suivi longitudinal clinique

du dossier des patients. Cette base de données contient les informations suivantes : le nom, l'IPP, la date de naissance, le diagnostic, le service ou médecin qui a amené le patient dans la discussion et l'état d'avancement des analyses génétiques. Ce document est placé sur le serveur à accès protégé SHARE du CHUV, accessible uniquement aux responsables de cette étude, à savoir le Professeur Olivier Bonny, la case manager Madame Hermida et l'étudiant en médecine Alexandre Ketterer. Le nombre de cas abordés lors de la discussion multidisciplinaire s'élève à approximativement 550 individus. Tous les patients discutés lors du colloque des maladies rénales génétiques entre les dates susmentionnées, que leur diagnostic soit connu ou non, qu'il s'agisse d'une femme, d'un homme ou d'un enfant sont retenus dans l'étude. À savoir que chacun de ces patients a donné son accord verbal à son médecin pour être discuté lors du colloque MRG.

La deuxième partie du travail se basera uniquement sur la base de données colligée par la case manager et se concentrera sur les diagnostics, le service ayant référé le patient et l'état des analyses génétiques. Les différents diagnostics seront identifiés, dénombrés et référés à l'un des 9 groupes de maladies rénales génétiques suivant : les ciliopathies, les glomérulopathies, les tubulopathies, les maladies métaboliques, les CAKUT (congenital anomalies of the kidney and the urinary tract), les précancérose, les néphrolithiases, les microangiopathies thrombotiques ainsi que les « divers ». Le groupe « divers » englobe l'ensemble des patients dont les informations à disposition dans la banque de donnée ne permettent pas de les attribuer à l'une des 8 catégories citées au-dessus. En effet, les procès-verbaux n'ayant pas toujours été documentés avec la rigueur actuelle, il en résulte parfois un manque d'information quant au diagnostic de certains cas. Le groupe « divers » comprend également les quelques cas de pathologies extra-rénales. Il est important de noter que les patients pour lesquels le diagnostic est suspecté, mais pas posé de façon absolue de même que les cas de dépistage familial seront attribués au groupe de la maladie concernée et non dans le groupe « divers ».

Viendra ensuite l'identification du service ou de la personne ayant adressé le malade dans la discussion. Effectivement, ces différents patients discutés lors des consultations multidisciplinaires ont à chaque fois été adressés par l'un des services spécialisés présents lors du colloque (service de néphrologie, service de génétique médicale, centre de transplantation d'organe et service de pédiatrie), par un médecin installé ou par un autre service/établissement médical. Il sera donc relevé la proportion des patients référés par ces différents acteurs de leur prise en charge. De nouveau, l'information n'a pas été documentée pour l'ensemble des patients et n'est disponible que pour approximativement 350 cas.

Le troisième et dernier élément étudié est l'état des analyses génétiques. Il sera regardé, par groupe de maladie, combien d'analyses génétiques ont été demandées, combien de ces demandes ont été refusées par les assurances et combien de ces analyses ont abouti à un résultat positif (identification d'un variant pathogène). Il s'agit de l'information la moins bien documentée dans la banque de données. Lorsque connue, cette dernière sera recensée, mais il faut s'attendre à une sous-estimation du nombre d'analyses demandées. Pour pallier ce manque de documentation et se faire une meilleure idée de la proportion de résultats positifs parmi les analyses génétiques nous avons approché la Dre. Fodstad, responsable du laboratoire de génétique médicale. Une source de données agglomérées nous a été transmises et rend compte des panels de gènes testés dans le contexte de la néphrologie ainsi que du nombre de fois que ces panels ont été testés et du nombre de résultats positifs et négatifs.

Ce travail a fait l'objet d'une soumission à la commission cantonale d'éthique sur la recherche humaine (CER-VD). Celle-ci a estimé qu'au vu du but principalement descriptif du travail, qui peut par ailleurs être considéré comme un travail effectué dans le cadre du contrôle et de l'amélioration de la qualité de la prise en charge des patients MRG, il n'entrait pas dans le cadre de la loi sur la recherche sur l'être humain.

### 3 Présentation des résultats

La présentation des résultats sera divisée en trois parties. La première rendra compte de l'ensemble des pathologies rénales discutées et leur répartition dans les différents groupes présentés lors de la méthodologie. La deuxième partie rendra compte de la provenance des patients, autrement dit du service qui a référé le cas au sein de la discussion du colloque MRG. Enfin, la troisième partie présentera, à partir de 2 sources de données différentes, l'état des analyses génétiques faites dans le contexte d'une suspicion de maladie rénale héréditaire.

#### 3.1 Diagnostics

##### 3.1.1 Répartition des 9 catégories de maladies rénales génétiques

Au total, 533 patients ont été discutés lors du colloque MRG et rapportés dans les procès-verbaux entre 2007 et août 2019. Chaque patient a été attribué à l'une des catégories de maladies discutées plus haut. Nous rappelons qu'un patient dont le diagnostic n'est que suspecté, mais non confirmé sera tout de même attribué au groupe correspondant. De même, une famille dépistée pour une pathologie dont un proche est atteint sera référée au même groupe que leur proche malade, indépendamment du résultat du dépistage.

Ceci dit, voici la répartition globale des catégories de pathologies rénales retrouvées chez les patients discutés lors du colloque MRG. Nous retrouvons 138 personnes dans le groupe des « ciliopathies », 101 dans le groupe des « glomérulopathies », 71 dans le groupe des « maladies tubulaires », 62 dans le groupe des « précancérose ou cancers rénaux », 61 dans le groupe des « anomalies congénitales du rein ou des voies urinaires », 27 dans le groupe des « néphrolithiases », 10 dans le groupe des « microangiopathies » et finalement 6 personnes dans le groupe des « maladies métaboliques ». La 9<sup>ème</sup> et dernière catégorie des « divers » regroupe les 57 patients dont le diagnostic est inconnu ou n'est pas attribuable à l'une des 8 classes de maladie rénale génétique détaillée ci-dessus.

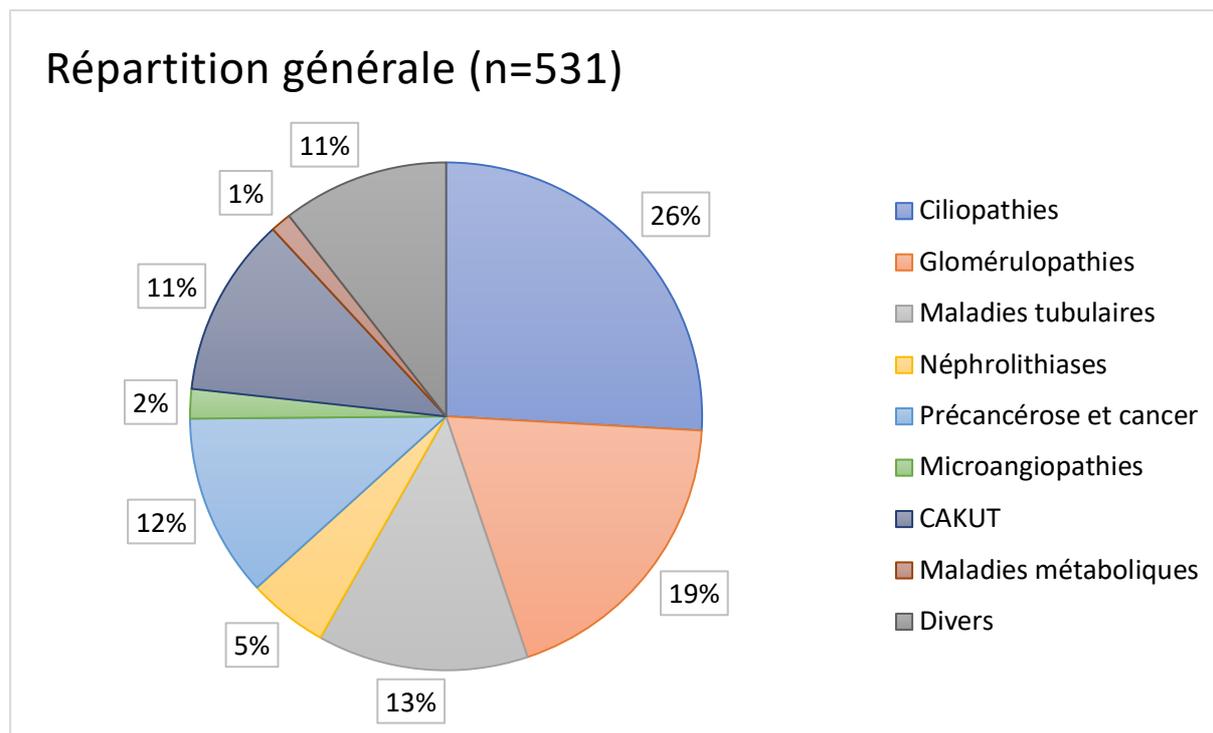


Figure 1 | Proportion des 9 groupes de pathologies rénales génétiques discutées lors du colloque MRG.  
**CAKUT: Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract**

### 3.1.2 Répartition des maladies rénales génétiques au sein de leur catégorie

Dans la deuxième partie de ce chapitre, nous détaillons les différentes pathologies rénales génétiques rencontrées dans chacune des catégories présentées ci-dessus.

Parmi le groupe des 138 patients atteints de « ciliopathies », nous retrouvons 125 cas de polykystose rénale autosomique dominante (90%), 9 cas de néphronophtises (7%), parmi lesquelles 4 cas de syndrome de Joubert et 1 cas de syndrome de Senior Loken, 3 cas de polykystose rénale autosomique récessive (2%), et 1 cas de syndrome de Bardet-Biedl (<1%).

Parmi le groupe des 101 « glomérulopathies », nous retrouvons 74 cas de syndrome d'Alport ou d'hématuries familiales (73%), 18 cas de syndrome néphrotique (18%, comprenant le syndrome néphrotique cortico-résistant, le syndrome néphrotique congénital et la glomérulosclérose focale segmentaire), 2 cas de glomérulonéphrite à lésions minimales (2%), 2 cas de néphropathie à IgA (2%), 2 cas de maladie de Henoch-Schönlein (2%), 1 cas de glomérulonéphrite membraneuse (1%), 1 cas de glomérulonéphrite à dépôt de fibronectine (1%) et 1 cas de syndrome de Pierson (1%).

Parmi les 71 patients atteints de « maladies tubulaires », 15 sont touchés par la néphropathie tubulo-interstiel autosomique dominante (ADTKD) (21%), 11 sont touchés par un syndrome de Gitelman (15%), 8 par un rachitisme hypophosphatémique (11%), 5 par une goutte sans précision (7%), 4 par une acidose rénale tubulaire distale (6%), 4 par un syndrome de Bartter (6%), 4 par un diabète insipide néphrogénique (6%), 4 par une glucosurie normoglycémique (6%), 4 par une hypercalcémie hypocalciurique familiale (6%), 4 par une hypomagnésémie familiale (6%), 3 par l'hypercalcémie

infantile idiopathique 4%), 1 par le syndrome de Fanconi (1%), 1 par la paralysie périodique hypokaliémique (1%), et 2 par une tubulopathie non précisée (2%).

Parmi le groupe des 62 « cancers ou précancérose », nous retrouvons 30 cas de sclérose tubéreuse de Bourneville et/ou de syndrome contigu (48%), 8 cas de syndrome de Birt-Hogg-Dubé (13%), 6 cas de maladie de von Hippel-Lindau (10%), 6 cas de léiomyomatose héréditaire et cancer rénal (10%), 5 cas de néoplasie endocrinienne multiple type 1 (8%), 2 cas de cancer à cellules claires (3%), 2 cas de cancer rénal non spécifié (3%), 1 cas de syndrome Proteus-like (2%), 1 cas de syndrome de Bohring-Opitz (2%), 1 cas de néphrome kystique (2%).

Parmi le groupe des 61 « malformations congénitales des reins et des voies urinaires », nous retrouvons 17 cas de dysplasie rénale multikystique (28%), 14 cas de rein unique (23%), 7 cas de reflux vésico-urétéral (11%), 4 cas d'hypodysplasie rénale (7%), 4 cas de syndrome d'Alagille (7%), 3 cas de syndrome de rein-colobome (5%), 2 cas de duplication pyélo-urétérale (3%), 1 cas de rein en fer à cheval (2%) et 9 cas sans plus de précisions données (14%).

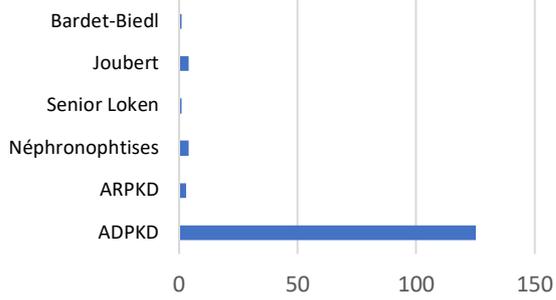
Parmi les 27 patients atteints de « maladies lithiasiques », 12 sont classés dans hyperoxalurie primaire (44%), 5 dans cystinurie (19%), 1 dans pseudohypoparathyroïdie de type 1a (4%) et 9 par une maladie lithiasique non précisée (33%).

Parmi le groupe des « microangiopathies », nous retrouvons 6 cas de syndrome urémique et hémolytique atypique (60%) et 4 cas de syndrome urémique et hémolytique typique (40%).

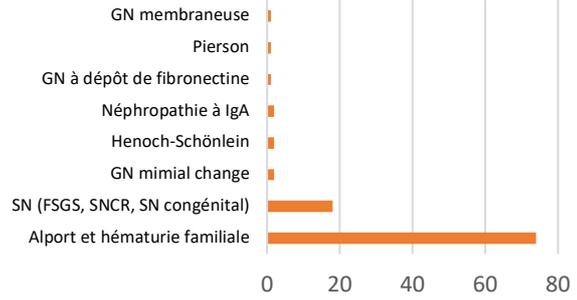
Le groupe des 7 « maladies métaboliques » regroupe 3 cas de cystinose (43%), 2 cas de fièvre méditerranéenne familiale (28.5%) et 2 cas de maladie de Fabry (28.5%).

Les 56 derniers patients, regroupés dans la catégorie « divers », englobent l'ensemble des cas n'ayant pas pu être attribué aux 8 groupes mentionnés ci-dessous. Nous retrouvons 14 cas de maladie non rénale (25%), 12 cas de patients avec des kystes rénaux d'origine indéterminée (21%), 5 cas de néphropathies sans précision (9%), 4 cas de néphrites tubulo-interstitielles sans précision (7%), 2 cas de pyélonéphrite à répétition sans précision (4%), 1 cas de syndrome de Nutcracker (2%), 1 cas de syndrome polymalformatif avec insuffisance rénale aiguë (2%), 1 cas de lupus érythémateux disséminé avec atteinte rénale (2%), 1 cas d'hypertension artérielle sans précision (2%) puis pour finir 15 cas avec absence totale d'information dans la base de données (27%). À titre d'exemple, nous retrouvons dans la case des maladies non rénale un syndrome de Cushing sur cortico-thérapie au long cours, une hypertriglycéridémie familiale, une hépatopathie cholestatique ou une tétralogie de Fallot.

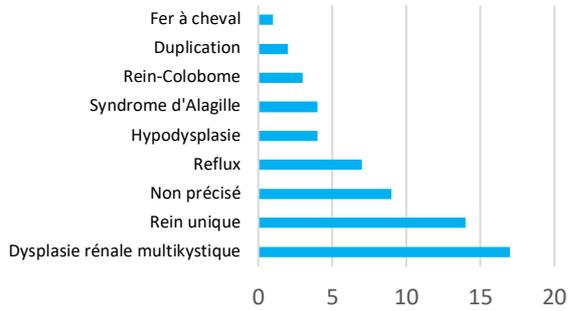
Ciliopathies (N=138)



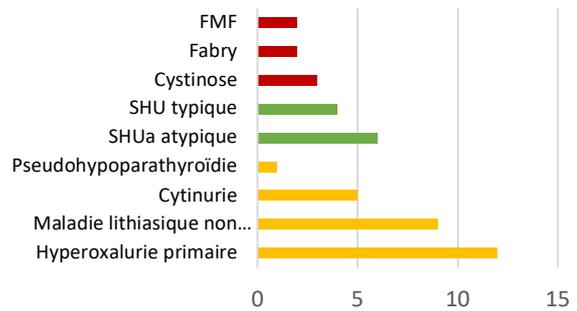
Glomérulopathies (N=101)



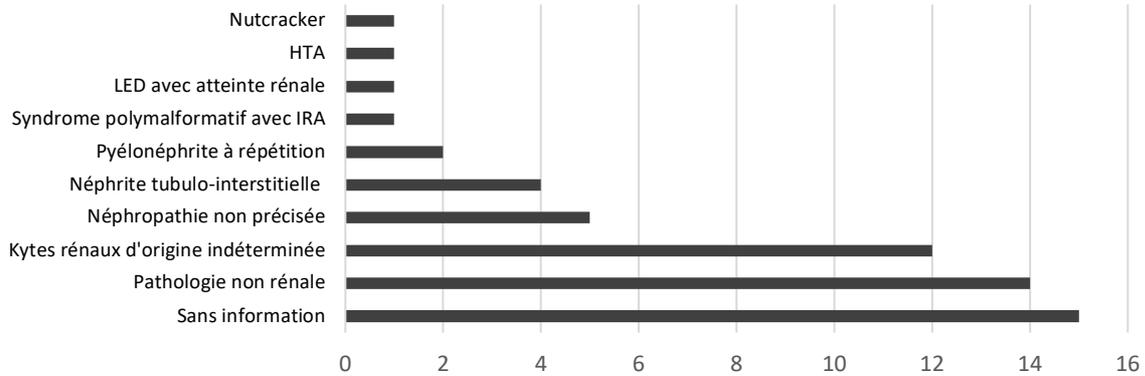
CAKUT (N=61)



Maladie métabolique (7),  
microangiopathie (10), néphrolithiase (27)



Divers (N=56)



## Précancérose et cancer (N=62)

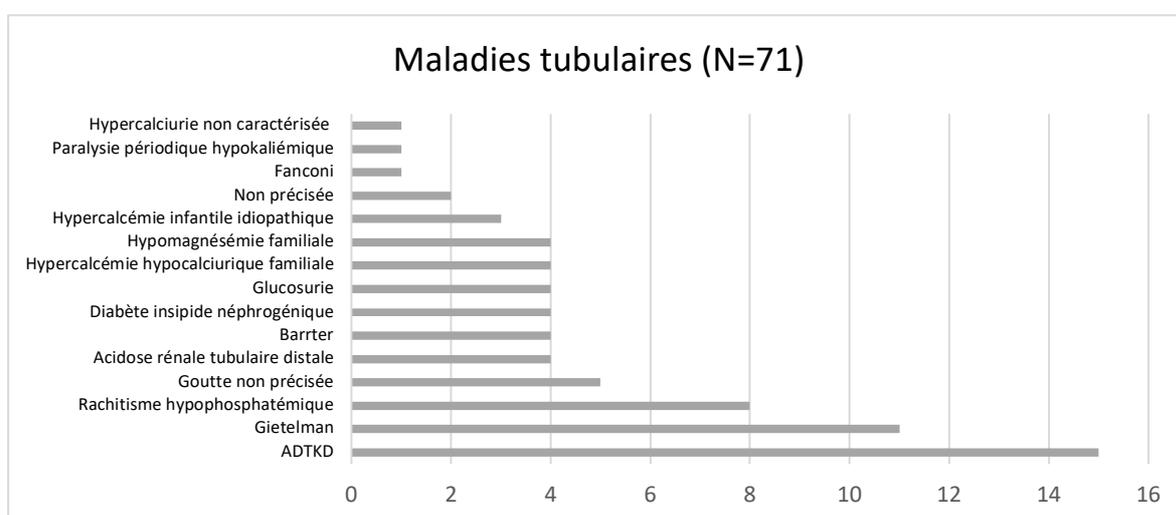
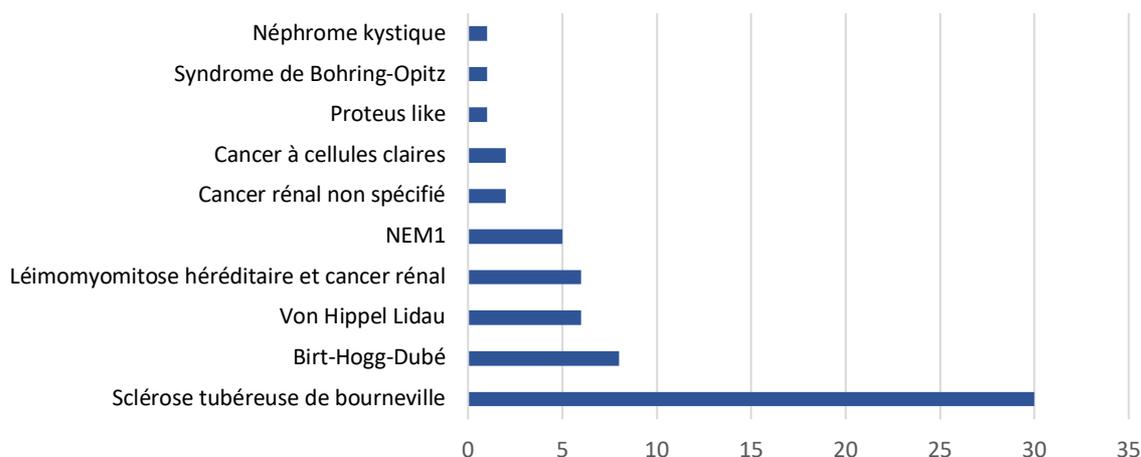


Figure 2 | Répartition des différentes pathologies rénales génétiques au sein des 9 classes d'atteinte rénale. **ADPKD** : Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, **ARPKD** : Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease, **FMF** : Fièvre Méditerranéenne Familiale, **FSGS** : Focal Segmental Glomerulosclerose, **NEM** : Néoplasie Endocrinienne Multiple, **SN** : Syndrome Néphrotique, **SNCR** : Syndrome Néphrotique Cortico-Résistant

### 3.2 Provenance des patients

L'information n'est recensée que pour 69% des patients discutés lors du colloques des maladies rénales génétiques, autrement dit pour 367 personnes sur les 533 au total. La majorité des cas ont été amenés dans la discussion par le service de néphrologie du CHUV, avec un total de 210 patients (57%). Viennent ensuite le service de néphrologie pédiatrique avec 77 cas (21%), le centre de transplantation d'organe avec 30 cas (8%) et le service de génétique médicale avec 18 cas (5%). Les 32 patients restant (9%) ont été référés soit par des médecins installés (souvent des néphrologues), soit par d'autres services du CHUV.

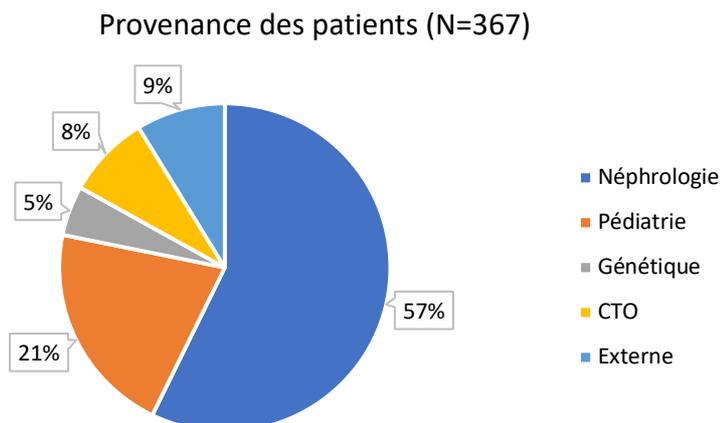


Figure 3 | Provenance des patients discutés lors du colloque MRG. CTO : Centre de Transplantation d'Organe

Parmi le groupe des 32 patients externes, 25 ont été référés par des néphrologues installés, 4 par d'autres services du CHUV (immunologie, neurologie, gastroentérologie et pneumologie), 1 par un médecin généraliste et 2 de provenance inconnue.

Parmi les patients adressés par d'autres services du CHUV, on notera un cas de polykystose rénale dominante avec kystes hépatiques référé par le service de gastroentérologie, un autre cas de polykystose rénale dominante après transplantation référé par le service d'immunologie, un cas de lymphangioliomyomatose référé par le service de pneumologie et un cas de sclérose tubéreuse de Bourneville adressée par le service de neurologie.

### 3.3 État des analyses génétiques

#### 3.3.1 État des analyses génétiques documentés dans la base de données

Est exposé dans un premier temps sur le *tableau 1* l'état des analyses génétiques par groupe de maladies rénales. Les colonnes correspondent aux différentes classes de pathologies rénales (mis à part pour les « kystes rénaux d'origine indéterminée », seule sous-classe du groupe « divers » à avoir une activité génétique recensée) tandis que les lignes correspondent à l'état des analyses génétiques ; nombre de résultat d'analyse positif, nombre de résultat d'analyse négatif, analyse en attente ou sans nouvelle, refus de prise en charge par l'assurance et refus de l'analyse par le patient ou les parents de patient pour la population pédiatrique. Il est à préciser que pour un grand nombre des patients, l'information concernant de possibles investigations génétiques n'est pas documentée dans la base de données bâtie sur les procès-verbaux du colloque MRG.

Dans le *tableau 2*, nous nous intéressons aux cas chez qui une mutation pathogène a été identifiée et précisons, lorsque l'information est connue, le gène incriminé. Certaines pathologies rénales rencontrées lors du colloque MRG ne se trouvent pas dans le tableau, signifiant qu'aucune mutation pathogène n'a été documentée. Seules les maladies pour lesquelles un gène muté identifié est documenté dans la base de données y sont exposées. Cette fois-ci nous précisons les informations par pathologie et non par groupe de pathologies. La colonne de gauche correspond aux classes de maladies rénales génétiques et la colonne du milieu aux maladies de chaque classe. Elles sont classées par ordre

décroissant de fréquence. La colonne de droite, quant à elle, présente le nom des gènes mutés. Est à chaque fois indiqué entre parenthèse le nombre de fois que la mutation du gène est identifiée.

État des analyses génétiques	Résultat positif	Résultat négatif	En cours/sans nouvelle des résultats	Refus de prise en charge par l'assurance	Refus par le patient/les parents
<b>Classe de maladie rénale génétiques</b>					
Ciliopathies (138)	18	2	5	-	-
Glomérulopathies (101)	36	6	5	1	1
Tubulopathies (71)	17	9	3	1	2
Néphrolithiases (27)	6	-	5	-	1
Cancer et précancérose (61)	14	3	2	-	-
Microangiopathie (10)	4	2	1	-	-
CAKUT (61)	4	7	4	2	-
Maladies métaboliques (7)	1	1	1	-	-
Kystes rénaux d'origine indéterminée (12)	-	7	1	-	-

Tableau 1 | États des analyses génétiques par classe de maladie rénale génétique

Classe de MRG	Maladie rénales génétiques	Gènes incriminés	
Ciliopathies (138)	ADPKD (125)	<i>PKD1</i> (12), <i>PKD2</i> (2)	
	Senior-Loken (1)	<i>IQCB1</i> (1)	
Glomérulopathies (101)	Aloprt et Hématurie familiale (74)	<i>COL4A3</i> (13), <i>COL4A5</i> (12), <i>COL4A4</i> (7)	
	Syndrome néphrotique (18)	<i>NPHS2</i> (3), <i>NPHS1</i> (1), <i>NPHS1 + NPHS2</i> (1)	
Tubulopathie (71)	ADTKD (15)	<i>UMOD</i> (3), <i>REN</i> (1)	
	Gitelman (11)	<i>SLC12A3</i> (2)	
	Rachitisme hypophosphatémique (8)	<i>PHEX</i> (1), <i>SLC34A3</i> (1)	
	Acidose rénale tubulaire distale (4)	<i>SLC4A1</i> (2)	
	Syndrome de Bartter (4)	<i>CLCNKB</i> (2), <i>SLC12A1</i> (1)	
	Diabète insipide néphrogénique (4)	<i>AQP2</i> (1)	
	Hypercalcémie hypoalcalurique familiale (4)	<i>CASR</i> (1)	
	Hypercalcémie infantile idiopathique (3)	<i>CYP24A1</i> (1)	
	Précancérose et cancer (62)	Sclérose tubéreuse de Bourneville (30)	<i>TSC2</i> (4), <i>TSC1</i> (1), <i>TSC2-PKD1</i> (1)
		Birt-Hogg-Dubé (8)	<i>FLCN</i> (2)
Léiomyomatose héréditaire et cancer rénal (6)		<i>FH</i> (1)	
Von Hippel-Lindau (6)		<i>VHL</i> (3)	
CAKUT (61)	Néoplasie endocrinienne multiple type 1 (5)	<i>MEN1</i> (3)	
	Hypodysplasie rénale (4)	<i>EYA</i> (1)	
Néphrolithiases (27)	Syndrome d'Alagille (4)	<i>JAG1</i> (2)	
	Hyperoxalurie primaire (12)	<i>AGTX</i> (3)	
	Cystinurie (5)	<i>SLC3A1</i> (2)	
Microangiopathies (10)	Pseudohypoparathyroïdie (1)	<i>GNAS1</i> (1)	
	Syndrome urémique hémolytique atypique (6)	<i>C3</i> (2), <i>CD46</i> (1), <i>SCR20</i> (1)	

Tableau 2 | Gènes incriminés dans les différents cas où les analyses génétiques sont revenues positives pour des mutations pathogènes

Une nouvelle fois, il est à préciser que le *tableau 1* et le *tableau 2* témoignent des informations documentées dans les procès-verbaux qui sont malheureusement incomplets. Il est donc difficile d'analyser ces résultats qui auront tendance à sous-estimer l'activité génétique résultant du colloque

MRG ces 12 dernières années. Cette analyse sera basée sur une autre source de données détaillée ci-dessous.

### 3.3.2 État des analyses génétiques du laboratoire de génétique médicale du CHUV

Cette deuxième source de données du travail nous a été transmise par la Dre Fodstad, responsable du laboratoire de génétique médicale du CHUV. Il s'agit de données agglomérées qui concernent l'ensemble des analyses génétiques faites dans le contexte d'une suspicion de maladie rénale génétique sur une période de 5 ans, entre novembre 2014 et novembre 2019. Il s'agit d'une source de données objectives qui rend compte de la proportion des résultats positifs des panels testés lorsqu'une pathologie rénale génétique est suspectée. Les résultats sont exposés dans le *tableau 3* et le *tableau 4* de la façon dont ils nous ont été transmis.

14 panels de gènes différents et concernant la néphrologie ont été testés durant les 5 dernières années. Nous distinguons 6 panels « principaux », plus fréquemment testés, de 8 panels « divers ». Les panels principaux comprennent un panel « Alport », un panel « hyperoxalurie », un panel « PKD », un panel « FSGS », un panel « CAKUT » et un panel « aHUS ». Les panels « divers » comprennent un panel « Gitelman et Bartter », un panel « hypercalcémie », un panel « néphronophtise », un panel « lithiase », un panel « cystinurie », un panel « glomérulonéphrite », un panel « diabète phosphaté » et un panel « hypermagnésurie et hypercalcémie ». L'ensemble des gènes compris dans chacun de ces panels est précisé au *tableau 4*.

127 analyses de panels ont été faites sur cette période de 5 ans, avec 116 résultats connus. Sur ces 116 panels testés dont le résultat est connu, 57 analyses reviennent positives et 62 négatives, soit un pourcentage de 47% de résultats positifs. Les résultats des analyses génétiques des panels sont présentés dans l'ordre décroissant du nombre de fois qu'ils ont été testés. Le panel PKD compte 19 résultats positifs pour 17 négatifs (53%), le panel CAKUT compte 3 résultats positifs pour 15 négatifs (17%), le panel aHUS compte 3 résultats positifs pour 17 négatifs (15%), le panel Alport compte 14 résultats positifs pour 1 négatif (93%), le panel FSGS compte 5 résultats positifs pour 5 négatifs (50%), le panel hyperoxalurie compte 3 résultats positifs pour 2 négatifs (60%). À noter qu'un même patient peut avoir eu plusieurs panels testés et que le nombre de cas ne correspond pas au nombre de patient mais bien au nombre de fois que le panel de gènes en question a été testé. Le détail des résultats des panels « divers » est présenté au *tableau 3*.

Panels principaux	Nombre de cas	Positif	Négatif	Ratio
Alport	15	14	1	0,93
Hyperoxalurie	5	3	2	0,60
PKD	40	19	17	0,53
FSGS	11	5	5	0,50
CAKUT	23	3	15	0,17
aHUS	21	3	17	0,15
Panels divers				
Gitelman et Bartter	3	3	0	1,00
Hypercalcémie	2	1	1	0,50
Nephronophtise	2	0	2	0,00
Lithiase	1	1	0	1,00
Cystinurie	1	1	0	1,00
Glomerulonéphrite	1	0	1	0,00
Diabète Phosphaté	1	1	0	1,00
Hypermagnésiurie, hypercalcémie	1	0	1	0,00
<b>Total</b>	<b>127</b>	<b>54</b>	<b>62</b>	<b>0.47</b>

Tableau 3 | Données agglomérées du laboratoire de génétique médicale du CHUV rendant compte de la proportion des panels testés positivement entre novembre 2014 et novembre 2019 lors de la recherche d'une maladie rénale génétique. PKD : polycystic kidney disease, FSGS : focal segmental glomerulosclerosis, CAKUT : congenital anomalies of kidney and urinary tract, aHUS : atypical hemolytic uremic syndrome

Panels principaux	Nombre de gènes	Liste gènes
Alport	3	COL4A3, COL4A4, COL4A5
PKD	7	HNF1B, MUC1, PKD1, PKD2, PKHD1, REN, UMOD
CAKUT	67	ABCG2, ACE, AGT, AGTR1, ALDH1A2, BICC1, BMP4, BMP7, BSND, CDC5L, CHD1L, COX10, DACH1, DLG3, DSTYK, EYA1, FGF20, FN1, FOXC1, FOXC2, FRAS1, FREM1, FREM2, GATA2, GATA3, GDNF, GLI3, GREM1, GRIP1, HNF1B, HPRT1, ITGA8, KIF14, KIT, MUC1, NEK8, NPHP3, OCRL, OSR1, PAX2, REN, RET, ROBO2, RPGRIPL1, RRM2B, SALL1, SDCCAG8, SHH, SIX1, SIX2, SIX5, SMARCA4, SOX17, TBC1D1, TBX18, TFAP2A, TNS3, TNXB, TRAP1, UMOD, UPF3B, UPK3A, VIPAS39, VPS33B, WNT4, WNT5A, WT1,
aHUS	16	ADAMTS13, C3, CD46, CFB, CFD, CFH, CFHR1, CFHR2, CFHR3, CFHR4, CFHR5, CFI, CFP, HOXA2, MMACHC, THBD,
FSGS	36	ACTN4, ALDH1A2, APOL1, ARHGAP24, CD2AP, CFH, COL4A3, COL4A4, COL4A5, COL4A6, COQ2, COQ6, CUBN, INF2, ITGA3, ITGB4, KANK1, KIAA2022, LAMB2, LMX1B, MYH9, MYO1E, NEIL1, NPHS1, NPHS2, NXF5, PAX2, PDSS2, PLCE1, PTPRO, SCARB2, SMARCAL1, TRPC6, TTC21B, VCL, WT1
Hyperoxalurie	3	AGXT, GRHPR, HOGA1
Divers		
Gitelman et Bartter	7	BSND, CASR, CLCNKA, CLCNKB, KCNJ1, SLC12A1, SLC12A3
Hypercalcémie	8	AP2S1, CASR, CDC73, CDKN1B, GCM2, GNA11, MEN1, RET,
Néphronopthise	30	ADCY10, AGXT, APRT, ATP6V0A4, ATP6V1B1, CA2, CASR, CLCN5, CLCNKB, CLDN16, CLDN19, CYP24A1, FAM20A, GRHPR, HNF4A, HOGA1, HPRT1, KCNJ1, OCRL, SLC12A1, SLC22A12, SLC2A9, SLC34A1, SLC34A3, SLC3A1, SLC4A1, SLC7A9, SLC9A3R1, VDR, XDH
Lithiase	7	ANKS6, CEP83, INVS, NEK8, NPHP3, TTC21B, ZNF423,
Cystinurie	2	SLC3A1 / SLC7A9
Glomérulonephrite	9	C3, CD46, CFB, CFH, CFHR1, CFHR5, CFHR3, CFI, DGKE
Diabète phosphaté	4	SLC34A1, SLC34A3, CYP24A1, CLCN5
Hypermagnésurie, hypercalcémie	16	BSND, ALPL, CASR, CDC73, CDKN1C, CLCNKB, CLDN14, CLDN16, CLDN19, CYP24A1, KCNJ1, MEN1, PTH1R, SLC12A1, SLC34A1, TRPM6

Tableau 4 | Différents gènes testés dans les panels analysés.

## 4 Discussion des résultats

### 4.1 Diagnostics

Il n'est pas surprenant de retrouver en tête des pathologies les plus fréquemment discutées lors du colloque MRG la PKD, qui compte pour près d'un quart (23%) de l'ensemble des maladies abordées. S'agissant d'une des maladies génétiques les plus fréquentes, cette dernière a une prévalence estimée à 1/1000 [16]. Suit le syndrome d'Alport et l'hématurie familiale (ou maladie des membranes basales fines) qui ne représentent pas moins de 14% des diagnostics. Leur forte représentation est expliquée par l'hématurie familiale (ou maladie des membranes basales fines) qui touche près de 1% de la population [17]. Considérée comme une forme moins sévère mais plus fréquente du syndrome d'Alport, elle y a été associée dans le cadre de ce travail. En 3<sup>ème</sup> position et représentant 5.4% des cas du colloque, nous retrouvons la sclérose tubéreuse de Bourneville dont la prévalence varie sensiblement selon les études. Une publication dans journal de génétique médicale en 1984 estime une prévalence supérieure à 1/15'000 dans la région d'Oxford [18]. Viennent ensuite les syndromes néphrotiques (3.4%), la dysplasie rénale multikystique (3.2%), l'ADTKD (2.8%), l'agénésie rénale (2.6%), l'hyperoxalurie primaire (2.3%) et le syndrome de Gitelman (2.1%), tous comptant entre une dizaine et un vingtaine de cas. La prévalence précise de ces maladies est difficile à trouver. Selon la plateforme orphanet, on estime des prévalences à 1-9/100'000 pour le syndrome de Gitelman et 1-9/1'000'000 pour l'hyperoxalurie primaire. Le reste et la grande majorité des pathologies rénales génétiques

abordées ne sont pas rencontrées plus de cinq fois, même dans le cadre d'un colloque dédié à ces maladies et sur une période de plus de 10 ans. Cela témoigne de l'importance de maintenir un lieu qui mobilise des compétences spécialisées dans le domaine, afin de prendre en charge au cas par cas ces personnes atteintes de conditions rarissimes. La prise en charge appropriée de ces personnes n'est pas la seule difficulté. En effet, ouvrir un diagnostic différentiel, mener les bonnes investigations et finalement établir un diagnostic n'est pas chose aisée. En témoigne un grand nombre de patients dont la présentation clinique et les investigations complémentaires (notamment analyses génétiques) ne suffisent pas à établir avec certitude un diagnostic. Malheureusement, les détails de la banque de données et des procès-verbaux n'étaient pas suffisamment complets pour rendre compte précisément de la proportion des diagnostics suspectés par rapport aux diagnostics formellement posés. Il est donc à garder à l'esprit que les cas présentés au *tableau 2* englobent une grande partie de diagnostics incertains.

#### 4.2 Provenance des patients

En ce qui concerne la provenance des patients, ils sont en grande partie adressés au colloque MRG par le service de néphrologie (57%) et le service de pédiatrie (21%). Ces résultats comportent certainement un biais et surestiment la part des patients adressés par ces deux services. En effet, un certain nombre des cas ont probablement été identifiés par d'autres services, puis adressés en néphrologie pour la prise en charge. Pour cette raison, ils apparaissent ainsi dans la base de données. Indépendamment de cela, il est clair qu'un problème rénal est généralement identifié avant qu'une origine génétique au trouble soit suspectée. On peut donc s'attendre à ce qu'une partie importante des patients soient vu dans un premier temps par le néphrologue. La part importante des cas référés par le service de pédiatrie témoigne de toute une population jeune concernée par ces maladies. L'identification précoce de ces êtres vulnérables est indispensable pour retarder la péjoration d'un organe sensé travailler toute une vie. Le centre de transplantation d'organe de même que le service de génétique médicale comptent pour respectivement 8% et 5% des cas discutés au colloque. Comme dit plus haut, ces résultats sous-estiment probablement la réalité des faits. Tout de même, cette plus petite part de cas référés par ces services peut être expliquée par un rôle, un peu différent de celui des néphrologues et des pédiatres. En effet, le CTO est d'avantage un partenaire de la prise en charge, lorsque cette dernière implique une intervention chirurgicale et une transplantation rénale. Ces patients sont pour la plupart déjà connus et suivis (pour un certain nombre même dialysé). Le rôle du CTO intervient donc globalement plus tardivement dans l'histoire médicale du patient. Le service de génétique médicale aura quant à lui un rôle prépondérant dans le processus diagnostique, l'indication à des analyses génétiques, l'interprétation des résultats et la nécessité ou non d'un dépistage familial.

#### 4.3 État des analyses génétiques

Les résultats des analyses génétiques sont particulièrement intéressants quant au contraste qu'il existe dans la proportion des analyses positives entre les différents panels. D'un côté, les panels du syndrome d'Alport, de l'hyperoxalurie et de la polykystose rénale dominante avec plus de 50% des analyses génétiques revenant positives, et de l'autre côté, les panels CAKUT et du SUHa avec respectivement 17% et 15% des analyses positives. Dans le cadre des trois premières pathologies évoquées, ce haut taux de résultat positif peut s'expliquer par le fait que leur présentation clinique, leur physiopathologie

de même que les gènes impliqués sont bien connus. Il n'est donc pas surprenant que le rendement des analyses moléculaires soit meilleur.

Le rendement bien plus faible du panel des CAKUT n'est pas non plus tout à fait inexplicable. En effet, l'ensemble des gènes pouvant être impliqués dans les CAKUT n'est à l'heure actuelle probablement pas encore été identifié. De plus, une partie des malformations congénitales des reins et des voies urinaires ne peut être expliquée par une cause monogénétique. Elles résultent parfois de facteurs environnementaux et gestationnels qui ensemble perturbent le bon déroulement de la morphogénèse du rein et des voies urinaires [19]. L'hétérogénéité clinique et génétique des CAKUT complexifient encore d'avantage la corrélation phénotype-génotype. Il est par ailleurs intéressant de comparer ce résultat de 17% à une étude publiée en 2013, qui s'intéressait à 749 individus de 650 familles atteints d'une CAKUT. Dans cette étude, 17 gènes ont été analysés chez ces 749 patients pour n'identifier des mutations que chez 47 d'entre eux dont 41 familles différentes, soit 6.3% des personnes [20]. En résumé, les analyses génétiques doivent encore être affinées pour ce groupe de maladies rénales précoces, mais des progrès semblent être en cours avec notamment l'identification de nouveaux gènes impliqués dans les CAKUT et l'avènement de l'analyse des CNV (copy number variation) [21].

Le panel du syndrome urémique hémolytique atypique a également une proportion faible de résultat positif. Ce dernier est divisé en une forme typique et une forme atypique. Bien plus fréquente et comptant pour approximativement 90% des cas, la forme typique est causée par des bactéries produisant la toxine de Shiga. La forme moins fréquente, atypique, compte pour le reste des 10% des cas. Parmi cette deuxième forme plus rare, la moitié est causée par des mutations dans le système de régulation du complément [20]. Autrement dit, face à la triade classique du syndrome urémique hémolytique associant insuffisance rénale, anémie hémolytique et thrombocytopenie, l'identification d'une mutation n'est pas assurée, expliquant en partie le faible taux d'analyse génétique positive du panel aHUS. D'autre part, avec l'existence actuel d'un traitement spécifique de cette maladie qu'est l'eculizumab, ce panel est volontiers effectué car influence la prise en charge en cas de résultat positif. Il en va de même pour la polykystose rénale dominante et le tolvaptan.

## 5 Discussion

En ce qui concerne l'ensemble des pathologies rénales génétiques discutées et de leur répartition, les résultats correspondent de manière générale à ce qui était attendu. En effet, sans aller dans les détails pour chaque maladie, on se rend bien compte que les pathologies les plus fréquentes sont également celles qui ont été plus souvent abordées lors du colloque multidisciplinaire, à l'image de la PKD et de l'hématurie familiale/syndrome d'Alport. Quant à la provenance des patients, bien que non connue pour un certain nombre d'entre eux, elle permet de rendre compte de la proportion importante des cas adressés par les néphrologues et des pédiatres et de leur rôle dans le repérage des patients. À souligner que les résultats obtenus surestiment le nombre de cas détectés par ces deux services, un certain nombre des patients leur ayant été référé dans un premier temps par le service de génétique médicale et le centre de transplantation d'organe. L'évaluation de l'activité des analyses génétiques du colloque MRG reste quant à elle difficile à estimer. La limitation des informations disponibles dans les procès-verbaux se répercutent principalement sur cette partie des résultats. Il est cependant possible de prendre connaissance des panels de gènes testés au CHUV ces 5 dernières années dans le domaine de la néphrologie grâce aux données agglomérées transmises par le laboratoire de génétique.

## 6 Limites et perspectives

La principale limitation du travail vient d'une documentation parfois insuffisante des procès-verbaux et ainsi d'une base de données incomplètes. Actuellement, ils sont remplis avec soins par madame Hermida et relus par le professeur Bonny afin qu'un maximum d'informations pertinentes y soient incluses. Avec cette rigueur et en continuant de documenter soigneusement les diagnostics, la provenance des patients ainsi que l'état des analyses génétiques, il serait intéressant de rédiger un travail similaire d'ici quelques années. Les données, plus complètes, permettraient d'analyser plus finement l'activité du colloque MRG et de mieux les comparer à la littérature. Pour augmenter la pertinence des résultats, une possibilité est d'élargir la population documentée à d'autres centres universitaires ou d'autres centres de compétence dans le domaine des maladies rénales génétiques. On peut évidemment penser au registre national des cancers, où les médecins et hôpitaux se voient depuis cette année soumis à l'obligation de déclarer les nouveaux cas oncologiques. Il se crée en ce moment un registre des maladies rares en Suisse. Le bénéfice de ces répertoires de cas sont multiples. Ils offrent des informations épidémiologiques indispensables, rendent ces maladies visibles et permettent d'observer leur évolution. Le but est de contribuer à une meilleure prise en charge des patients en instaurant notamment des mesures de dépistage et de prévention [21,22]. Dans le même ordre d'idée, la documentation plus large des néphropathies héréditaires et la création d'un registre basé sur plusieurs centres permettrait une meilleure vue d'ensemble notamment de leur incidence.

Un autre point dont il était question au lancement du travail de master mais qui n'a finalement pas abouti était d'évaluer le bénéfice, pour les patients, d'avoir été présenté au sein du colloque. L'idée était d'évaluer si leur prise en charge en avait été améliorée, mais les données actuelles ne permettent pas de conclure sur ce point.

Malgré cela, il reste le constat que la quasi-totalité des pathologies discutées au sein de ce colloque sont rares et, comme évoqué plus tôt, mal connues des professionnelles de la santé. Dans ce contexte, il n'est pas exagéré de souligner l'importance d'un lieu de partage de connaissance pointue dans le domaine afin que ces patients et leur famille aient une chance d'être pris en charge correctement.

## 7 Bibliographie

<sup>1</sup> Bolignano, Davide, Evi V. Nagler, Wim Van Biesen, and Carmine Zoccali. "Providing Guidance in the Dark: Rare Renal Diseases and the Challenge to Improve the Quality of Evidence." *Nephrology Dialysis Transplantation* 29, no. 9 (September 1, 2014): 1628–32.

<sup>2</sup> "USRDS." Accessed August 7, 2019.

<sup>3</sup> *swiss renal registry and quality assessment program*

<sup>4</sup> Devuyst, Olivier, Nine V A M Knoers, Giuseppe Remuzzi, and Franz Schaefer. "Rare Inherited Kidney Diseases: Challenges, Opportunities, and Perspectives." *The Lancet* 383, no. 9931 (May 24, 2014): 1844–59.

<sup>5</sup> Vivante, Asaf, Stefan Kohl, Daw-Yang Hwang, Gabriel C. Dworschak, and Friedhelm Hildebrandt. "Single-Gene Causes of Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT) in Humans." *Pediatric Nephrology* 29, no. 4 (April 1, 2014): 695–704.

<sup>6</sup> Warady, Bradley A., and Vimal Chadha. "Chronic Kidney Disease in Children: The Global Perspective." *Pediatric Nephrology* 22, no. 12 (December 1, 2007): 1999–2009.

<sup>7</sup> « CYP24A1 gene - Genetics Home Reference - NIH ». <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/CYP24A1#conditions>.

<sup>8</sup> Harris, Peter C. "The Time for Next-Generation Molecular Genetic Diagnostics in Nephrology Is Now!" *Kidney International* 94, no. 2 (August 1, 2018): 237–39.

<sup>9</sup> Yohe, Sophia, and Bharat Thyagarajan. "Review of Clinical Next-Generation Sequencing." *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 141, no. 11 (August 7, 2017): 1544–57.

<sup>10</sup> Harris, Peter C. "The Time for Next-Generation Molecular Genetic Diagnostics in Nephrology Is Now!" *Kidney International* 94, no. 2 (August 1, 2018).

<sup>11</sup> Landini, Samuela, Benedetta Mazzinghi, Francesca Becherucci, Marco Allinovi, Aldesia Provenzano, Viviana Palazzo, Fiammetta Ravaglia, et al. « Reverse Phenotyping after Whole-Exome Sequencing in Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome ». *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 15, n° 1 (7 janvier 2020): 89-100.

<sup>12</sup> Santín, Sheila, Gemma Bullich, Bárbara Tazón-Vega, Rafael García-Maset, Isabel Giménez, Irene Silva, Patricia Ruíz, José Ballarín, Roser Torra, and Elisabet Ars. "Clinical Utility of Genetic Testing in Children and Adults with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome." *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 6, no. 5 (May 2011): 1139–48.

<sup>13</sup> Noris, Marina, and Giuseppe Remuzzi. "Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome." *New England Journal of Medicine* 361, no. 17 (October 22, 2009): 1676–87.

<sup>14</sup> Bullich, Gemma, Andrea Domingo-Gallego, Iván Vargas, Patricia Ruiz, Laura Lorente-Grandoso, Mónica Furlano, Gloria Fraga, et al. « A Kidney-Disease Gene Panel Allows a Comprehensive Genetic Diagnosis of Cystic and Glomerular Inherited Kidney Diseases ». *Kidney International* 94, n° 2 (1 août 2018): 363-71.

<sup>15</sup> Rogowski, Wolf H., Scott D. Grosse, and Muin J. Khoury. "Challenges of Translating Genetic Tests into Clinical and Public Health Practice." *Nature Reviews Genetics* 10, no. 7 (July 2009): 489–95.

<sup>16</sup> [www.orpha.net](http://www.orpha.net)

<sup>17</sup> Savige, Judy, Kesha Rana, Stephen Tonna, Mark Buzza, Hayat Dagher, and Yan Yan Wang. "Thin Basement Membrane Nephropathy." *Kidney International* 64, no. 4 (October 1, 2003): 1169–78.

<sup>18</sup> “Tuberous Sclerosis: A New Estimate of Prevalence within the Oxford Region. | Journal of Medical Genetics.” Accessed January 5, 2020.

<sup>19</sup> Nicolaou, Nayia, Kirsten Y. Renkema, Ernie M. H. F. Bongers, Rachel H. Giles, and Nine V. A. M. Knoers. “Genetic, Environmental, and Epigenetic Factors Involved in CAKUT.” *Nature Reviews Nephrology* 11, no. 12 (December 2015): 720–31.

<sup>20</sup> Hwang, Daw-Yang, Gabriel C. Dworschak, Stefan Kohl, Pawaree Saisawat, Asaf Vivante, Alina C. Hilger, Heiko M. Reutter, et al. “Mutations in 12 Known Dominant Disease-Causing Genes Clarify Many Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract.” *Kidney International* 85, no. 6 (June 1, 2014): 1429–33.

<sup>21</sup> Verbitsky, Miguel, Rik Westland, Alejandra Perez, Krzysztof Kiryluk, Qingxue Liu, Priya Krithivasan, Adele Mitrotti, et al. “The Copy Number Variation Landscape of Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract.” *Nature Genetics* 51, no. 1 (January 2019): 117–27.

<sup>22</sup> Delvaeye, Mieke, Marina Noris, Astrid De Vriese, Charles T. Esmon, Naomi L. Esmon, Gary Ferrell, Jurgen Del-Favero, et al. “Thrombomodulin Mutations in Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome.” *New England Journal of Medicine* 361, no. 4 (July 23, 2009): 345–57.

<sup>23</sup> Droit & Nouvelles Technologies. « NTIC - Projet de loi pour un registre national des cancers », 2 novembre 2014. <https://ntic.ch/registre-national-des-cancers/>.

<sup>24</sup> Gesundheit, Spectra / Bundesamt für. « Établissement d’un Registre suisse des maladies rares (RSMR) ». Spectra – Gesundheitsförderung und Prävention. Consulté le 11 janvier 2020. [http://www.spectra-online.ch/spectra/themes/etablissement-drun-registre-suisse-des-maladies-rares-\(rsmr\)-695-10.html](http://www.spectra-online.ch/spectra/themes/etablissement-drun-registre-suisse-des-maladies-rares-(rsmr)-695-10.html).