



Les Jeunes et Étudiants en Néphrologie Pédiatrique (JENP) ont lu pour vous.
Veille bibliographique **Mars 2024**

Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease: An Emerging Cause of Genetic CKD

Laura Econimo, Celine Schaeffer, Letizia Zeni, Roberta Cortinovia, Federico Alberici, Luca Rampoldi, Francesco Scolari, Claudia Izzi ; *Kidney International Reports*, 2022; doi: 10.1016/j.ekir.2022.08.012

Résumé par : Chloé Grosyeux (chloe.grosyeux@gmail.com)

La néphropathie tubulo-interstitielle autosomique dominante (ADTKD) : une cause génétique émergente d'insuffisance rénale chronique

Introduction

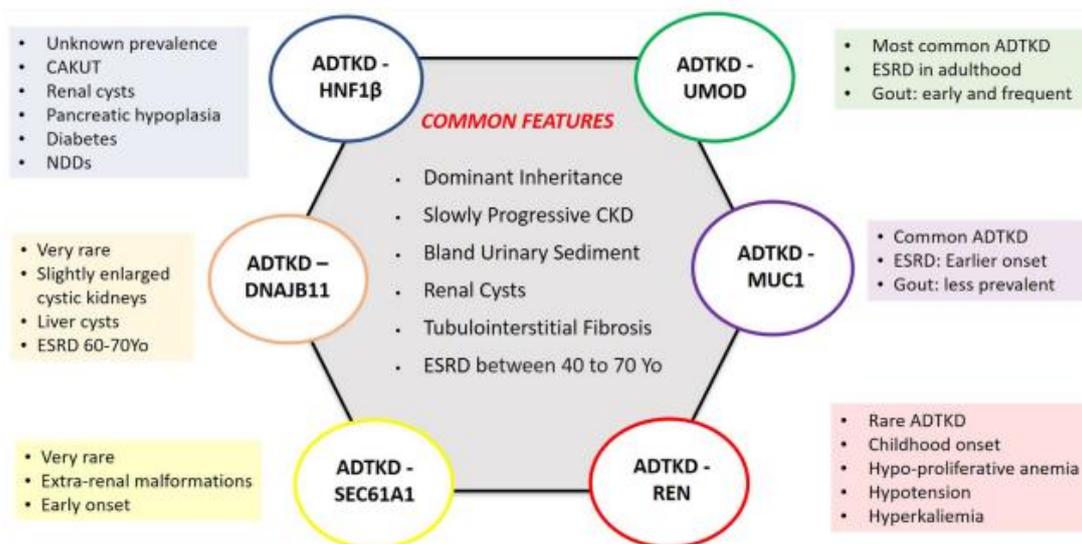
La néphropathie tubulo-interstitielle autosomique dominante (ADTKD) est une pathologie rare dont la prévalence est inconnue. Elle représente 2 à 5% des causes monogéniques de maladies rénales chroniques. Elle est caractérisée par une fibrose tubulo interstielle sans sédiment urinaire actif, sans lésions glomérulaires significatives et menant à l'insuffisance rénale terminale à l'âge adulte ; elle dépend du gène impliqué : *UMOD*, *MUC1*, *REN*, *HNF1B*, *SEC61A1* et *DNAJB11*. Historiquement les ADTKD ont d'abord été nommées par le terme « MCKD » pour *Medullar Cystic Kidney Disease*, et identifiées comme faisant parties des néphronophthises avant d'être séparées en deux entités distinctes à la suite de la découverte du gène *NPHP1* codant pour des protéines du cil primaire comme pour toutes les néphronophthises contrairement aux ADTKD. Les MCKD ont ensuite étaient rattachées au « FJHN » ou néphropathie juvénile hyperuricémique familiale car les loci présentaient le même phénotype. C'est en 2001 que le variant *UMOD* a été identifié sur FJHN1 et MCKD2 signant ainsi un désordre et une hétérogénéité allélique et non de locus. D'autres variants ont ensuite été identifiés et présentant tous le même phénotype, et c'est en 2015 qu'ils ont été rassemblés sous le terme d'ADTKD. L'ADTKD est maintenant la 3^{ème} maladie génétique rénale dans le monde juste après la PKAD et le syndrome d'Alport.

Méthode

Il s'agit d'une revue de la littérature concernant l'ADTKD, d'une entité clinique en émergence à la suite des avancées dans la recherche génétique. Chacun des 6 gènes actuellement identifiés ont été traités selon leurs mécanismes, la clinique qu'il en découle et leur génétique. Tous codent pour des protéines qui, mal codées, mènent à stress cellulaire puis une cytotoxicité ; hormis *HNF1B*.

Résultats

L'ADTKD est une maladie de description récente qu'il faut savoir évoquer devant un tableau de fibrose tubulaire interstitielle sans sédiment urinaire actif ou atteinte glomérulaire ; d'autant plus s'il existe des antécédents familiaux d'IRC, de goutte et/ou d'hyperuricémie.



Quand y penser ?

Il est nécessaire d'évoquer une ATDKD devant une hyperuricémie (fréquence : 70–80%) précèdent généralement l'insuffisance rénale chronique et révélant, dans certains cas, des kystes rénaux à l'échographie rénale (la taille des reins est habituellement conservée). A noter que l'histologie est aspécifique avec parfois des lésions pouvant mimer une glomérulosclérose segmentaire focale.

Que faire devant une suspicion d'ATDKD ?

Devant un tableau suspect d'ATDKD il est nécessaire de réaliser un panel de gènes NGS complété par un Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification pour *HNF1B*. Si les résultats sont négatifs ils peuvent être complétés par une analyse plus spécifique de *MUC1* (non détecté par NGS car répétition en tandem : mass spectrometry ou SNaPshot mini-sequencing ; alternative : immuno-histochimie, détection MUC1-fs sur PBR). A savoir qu'une recherche négative n'exclue pas le diagnostic d'ATDKD et qu'il n'existe à ce jour aucun traitement spécifique.

Impact thérapeutique ou pronostic de ces variations ?

Suivant la variation concernée, l'entrée dans l'âge de la maladie va différer ainsi que son phénotype comme visualisé sur la précédente figure (cf. figure ci-dessus).

Pour ce qui est de l'impact thérapeutique, la découverte de ces variations a permis de mieux comprendre la physiopathologie du transport de ces différentes protéines tubulaires. Nous espérons que ces différentes avancées permettront de mieux comprendre ces différentes voies de signalisation et ainsi cibler les transports mis en cause afin de diminuer la cytotoxicité environnante et donc la progression de la maladie.

Discussion

L'avancée en génétique (NGS notamment) a permis l'identification de nouveaux variants et donc de nouveaux types d'ATDKD. Ces avancées permettent une meilleure compréhension de cette pathologie via l'identification de nouvelles voies de signalisations pour une possible future thérapeutique ciblée et une meilleure prise en charge globale du patient.



Les – de l'étude :

- Revue des gènes impliqués responsable d'ADTKD sans objectif précis
- Peu d'orientation clinique ; revue génétique essentiellement

Les + de l'étude :

- Revue de la littérature avec regroupement de tous les variants identifiés
- Perspectives de recherche et de meilleure compréhension de la pathologie

Référence PubMed

Laboratoires d'analyse en France :

Concernant la recherche de panel spécifique d'ADTKD, se renseigner auprès de son laboratoire de génétique et/ou de son généticien si les différents gènes cités sont inclus dans leur **panel "Pathologies rénales indéterminées"**, ce qui est le cas par exemple sur Lyon ; si non contributif, demander un exome.

Pour la recherche HNF1B, les laboratoires listées dans le PNDS sont les suivants :

Auvergne Rhône-Alpes Service de pathologies endocriniennes rénales, musculaires et mucoviscidose Centre de Biologie et Pathologie Est CHU de Lyon HCL - GH Est 59 Boulevard Pinel 69677 BRON CEDEX

Bretagne Laboratoire de génétique moléculaire et d'histocompatibilité Pôle de Biologie-Pathologie CHU de Brest - Hôpital de la Cavale Blanche Boulevard Tanguy Prigent 29609 BREST CEDEX

Hauts de France Institut de Biochimie et Biologie Moléculaire CHU de Lille - Centre de Biologie Pathologie Génétique Boulevard du Pr Jules Leclercq 59037 LILLE CEDEX

Ile de France Service de Génétique Moléculaire Hôpital Necker-Enfants Malades 149 rue de Sèvres 75743 PARIS Service de génétique CHU Paris IdF Ouest - HEGP Hôpital Européen Georges Pompidou 20 rue Leblanc 75015 PARIS UF de Génétique Moléculaire Département de Génétique CHU Paris - Hôpital Robert Debré 48 boulevard Sérurier 75019 PARIS Laboratoire de biochimie Pôle BPP CHU Paris-Sud - Hôpital de Bicêtre 78 rue du Général Leclerc 94270 LE KREMLIN-BICÊTRE UF Génétique des maladies métaboliques et des neutropénies congénitales Centre de Génétique Moléculaire et Chromosomique CHU Paris-GH La Pitié Salpêtrière-Charles Foix 47-83 boulevard de l'Hôpital 75013 PARIS

Normandie Laboratoire de biochimie médicale Institut de Biologie Clinique CHU de Rouen 1 Rue de Germont 76031 ROUEN CEDEX

Occitanie Laboratoire de biochimie Institut fédératif de biologie CHU de Toulouse - Hôpital Purpan Place du Docteur Baylac - TSA 40031 31059 TOULOUSE CEDEX 9