



Etiologie génétiques des néphropathies avec hyperuricémies

BENSOUNA Ilias – CH Tenon

ilias.bensouna@aphp.fr

FMC physiologie – 18/06/2026

Néphropathie tubulo-interstitielle (NTI)

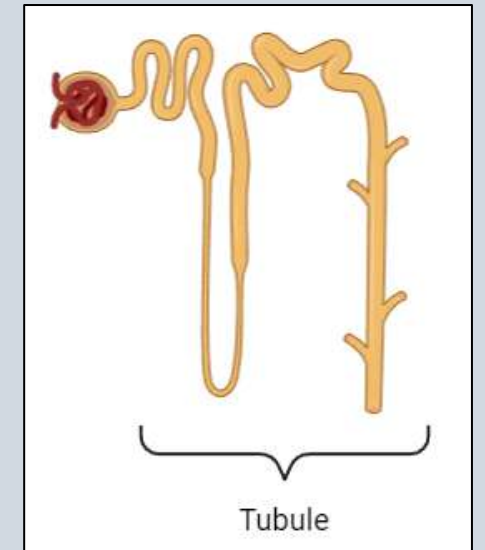
Regroupe les pathologies résultant d'une dysfonction tubulaire rénale

Représentent 5 à 8% des causes d'insuffisance rénale chronique terminale

Etiologies classiques :

- Urologiques
- Médicamenteuses et toxiques
- Dysimmunitaires
- Granulomateuses
- Lithiasiques

Tableau assez peu spécifique :
importance de l'interrogatoire et du
recueil de l'histoire familiale



Néphropathie tubulo-interstitielle (NTI)

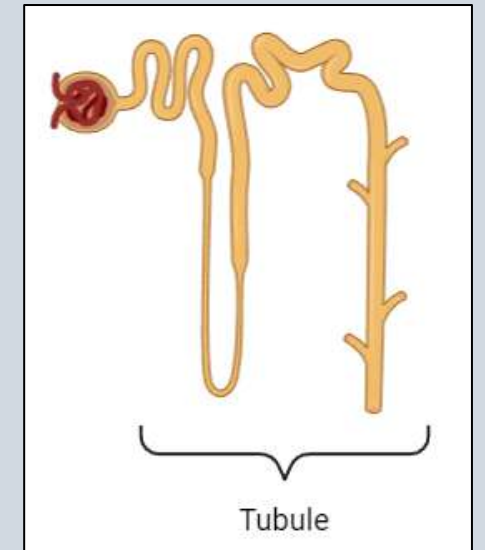
Regroupe les pathologies résultant d'une dysfonction tubulaire rénale

Représentent 5 à 8% des causes d'insuffisance rénale chronique terminale

Etiologies classiques :

- Urologiques
- Médicamenteuses et toxiques
- Dysimmunitaires
- Granulomateuses
- Lithiasiques

Tableau assez peu spécifique :
importance de l'interrogatoire et du
recueil de l'histoire familiale



Pas de cause secondaire

Antécédents familiaux

Suspecter une NTI héréditaire

NTI héréditaires



Néphrites TI chroniques : néphronophtise (*NPHP*), **NTIAD**



Néphropathies cristallines : cystinose (*CTNS*), hyperoxalurie primaire (*HGT*, *GRHPR*, *HOGA1*), 2,8-dihydroadenurie (*APRT*)



Néphropathies de transport tubulaire : maladie de Dent (*CLCN1*), syndrome oculo-cérébro-rénal de Lowe (*OCRL*)



Autres : caryomégalie systémique (*FAN1*), acidurie méthylmalonique (*MMACHC*), cytopathie mitochondriale (*MT-TL1*)



Formes récessives rares : néphronophtise, néphropathie tubulo-interstitielle caryomégalique

NTI héréditaires



Néphrites TI chroniques : néphronophtise (*NPHP*), **NTIAD**



Néphropathies cristallines : cystinose (*CTNS*), hyperoxalurie primaire (*HGT*, *GRHPR*, *HOGA1*), 2,8-dihydroadenurie (*APRT*)



Néphropathies de transport tubulaire : maladie de Dent (*CLCN1*), syndrome oculo-cérébro-rénal de Lowe (*OCRL*)



Autres : caryomégalie systémique (*FAN1*), acidurie méthylmalonique (*MMACHC*), cytopathie mitochondriale (*MT-TL1*)



Formes récessives rares : néphronophtise, néphropathie tubulo-interstitielle caryomégalique

Néphropathie tubulo-interstitielle autosomique dominante

Cause la plus fréquente de NTI héréditaire chez l'adulte

	<i>UMOD</i>	<i>MUC1</i>	<i>REN</i>	<i>HNF1B</i>
Clinical/imaging	Early gout (for age), occasional renal cysts (usually not medullary) ²⁶⁻²⁸	No characteristic findings, occasional renal cysts (usually not medullary) ²⁶⁻²⁸	Mild hypotension, increased risk for AKI, anemia during childhood	MODY5, few bilateral renal cysts, genital abnormalities, pancreatic atrophy
Presentation during childhood	Rare (occasionally with gout)	None	Frequent	Frequent (prenatal ultrasound findings)
Laboratory	Hyperuricemia, low fractional excretion of urate (<5%), low urinary excretion of uromodulin	None yet described	Hyperuricemia and hyperkalemia, low urinary excretion of uromodulin	Hypomagnesemia, hypokalemia, liver function test abnormalities
Histology	Intracellular uromodulin deposits in TAL profiles	Intracellular accumulation of MUC1-fs in distal tubules ^a	Reduced renin staining in cells of the juxtaglomerular apparatus	

Abbreviations: AKI, acute kidney injury; HNF1B, hepatocyte nuclear factor 1β; MODY5, maturity onset diabetes mellitus of the young type 5; MUC1, mucin-1; MUC1-fs, mucin-1 frameshift protein; REN, renin; TAL, thick ascending limb of Henle's loop; UMOD, uromodulin.
^aThis test is currently available only in selected research laboratories.

Indications du test génétique à la recherche d'ADTKD :

- Confirmer le diagnostic d'ADTKD chez l'adulte (mutation *REN* chez l'enfant)
- Adulte à risque de forme familiale d'ADTKD (mutation identifiée dans la famille)
- Potentiel donneur vivant de rein dans une famille ADTKD
- Diagnostic pré-implantatoire

ADTKD - transmission

Mode de transmission autosomique dominant

- Risque de transmission de 50% aux descendants
- Atteints à chaque génération

Particularités pouvant compliquer l'orientation

- Mutations de novo possibles (40% pour *HNF1b* > 10% pour *UMOD*, rarement pour *MUC1*)
- Pénétrance incomplète (surtout pour *HNF1b*)
- Phénotype parfois tardif (variabilité intrafamiliale)

ADTKD - transmission

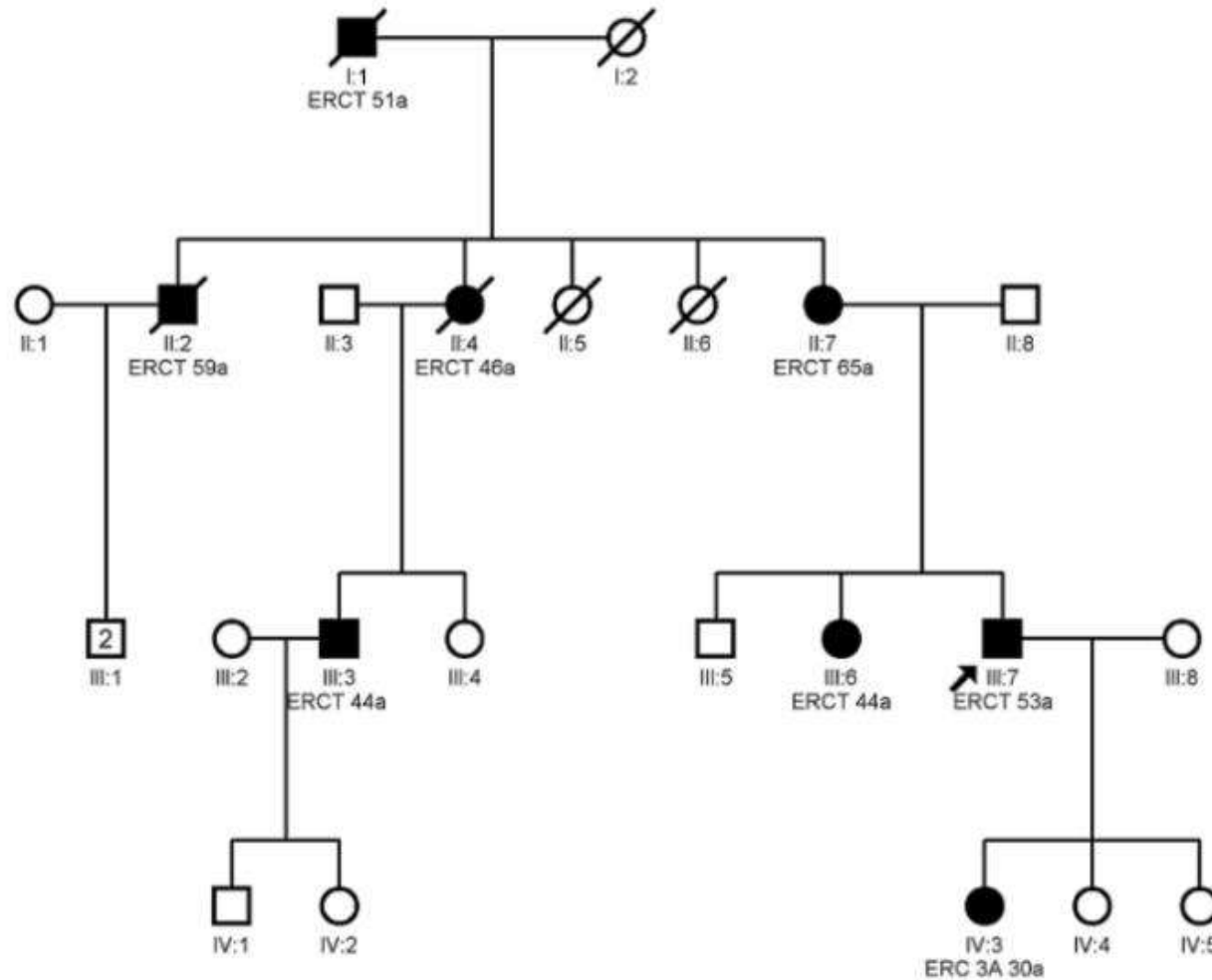


Fig. 3 – Example of a family with mutation in the MUC1 gene; the index case is marked with an arrow.
ERC = CKD; ERCT: ESRD.
CKD: chronic kidney disease; ESRD: end stage renal disease.

Ayasreh et al., Nefrologia 2017

ADTKD - terminologie

ADTKD-[nom du gène] ([NOS] si pas de gène identifié)

Table 1 New gene-based classification and terminology of different types of ADTKD		
Causal Gene	Proposed terminology	Previously used terminology
<i>UMOD</i>	ADTKD- <i>UMOD</i>	UKD (Uromodulin Kidney Disease) ^a UAKD (Uromodulin-Associated Kidney Disease) FJHN (Familial Juvenile Hyperuricemic Nephropathy) MCKD2 (Medullary Cystic Kidney Disease type 2)
<i>MUC1</i>	ADTKD- <i>MUC1</i>	MKD (Mucin-1 Kidney Disease) ^a MCKD1 (Medullary Cystic Kidney Disease type 1)
<i>REN</i>	ADTKD- <i>REN</i>	FJHN2 (Familial Juvenile Hyperuricemic Nephropathy type 2)
<i>HNF1B</i>	ADTKD- <i>HNF1B</i>	MODY5 (Maturity-Onset Diabetes mellitus of the Young type 5) RCAD (Renal Cyst and Diabetes Syndrome)
Not known; i.e., not otherwise specified (either not tested or genetic test without definitive result)	ADTKD—NOS	

ADTKD-*UMOD*

3% des insuffisances rénales chroniques terminales d'origine monogénique

Mutation la plus fréquente : faux-sens sur une cystine dans l'exon 3 → modification de la conformation du monomère d'uromoduline

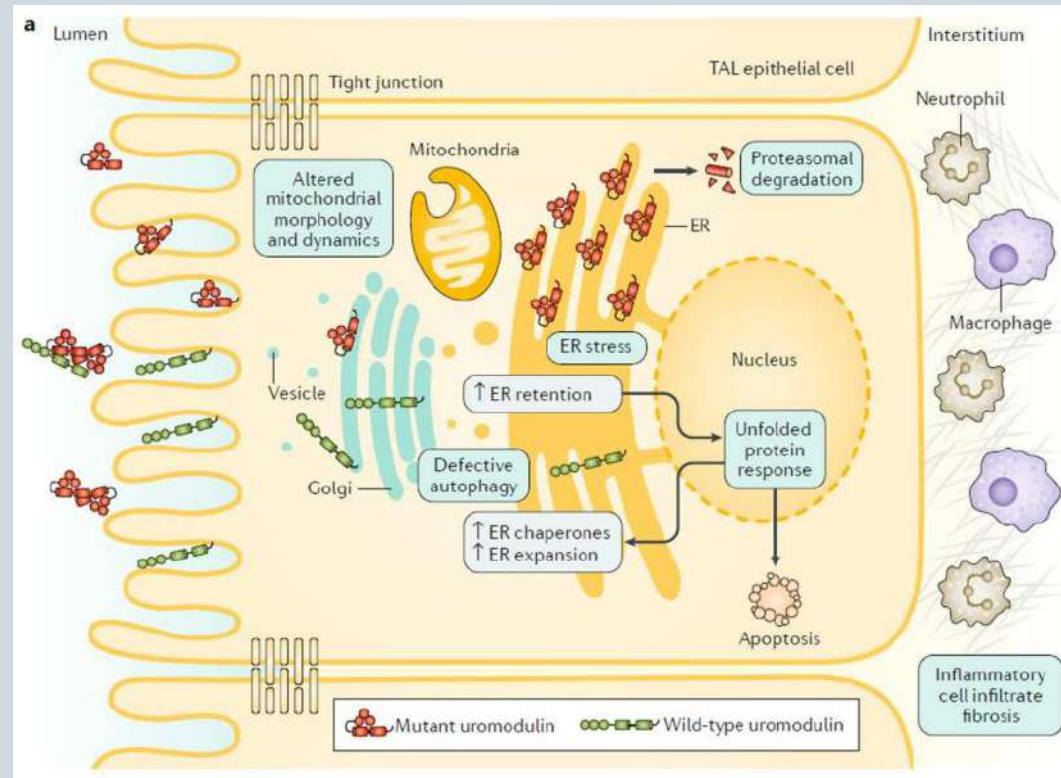
Mutation de novo chez 10%

UMOD code pour l'uromoduline, qui a pour fonctions :

- Protection contre les calculs
- Augmente la réabsorption de Ca^{2+} au niveau du TCD par TRPV5 (donc diminue la calciurie et la formation de cristaux calciques)
- Effet immunomodulateur agissant notamment sur les TLR (encore mal compris)
- Effet protecteur contre les infections urinaires (notamment à *E. coli*, par inhibition de son adhérence à l'urothélium)
- Activation de NKCC2 au niveau de l'anse ascendante et de ROMK au niveau distal

ADTKD-*UMOD*

Mutation *UMOD* → accumulation uromoduline dans les cellules tubulaires au niveau du reticulum endoplasmique



ADTKD-*UMOD*

Goutte précoce (avant 30 ans) chez 65%, médiane à 21 ans

- due à une diminution de l'élimination de l'acide urique
- Pas d'association entre UMOD et lithiase d'acide urique

Médiane de survie rénale à 52 ans (30-70 ans, variabilité inter et intrafamiliale)

Prise en charge :

- Hydratation > 2L/j, éviter les diurétiques et les AINS
- allopurinol, febuxostat : si goutte +/- en prévention primaire
- À l'étude : molécules chaperonnes, anti-TNF

ADTKD-*REN*

- Accumulation de rénine dans l'appareil juxta-glomérulaire
- Très rares (quelques centaines de cas dans le monde)

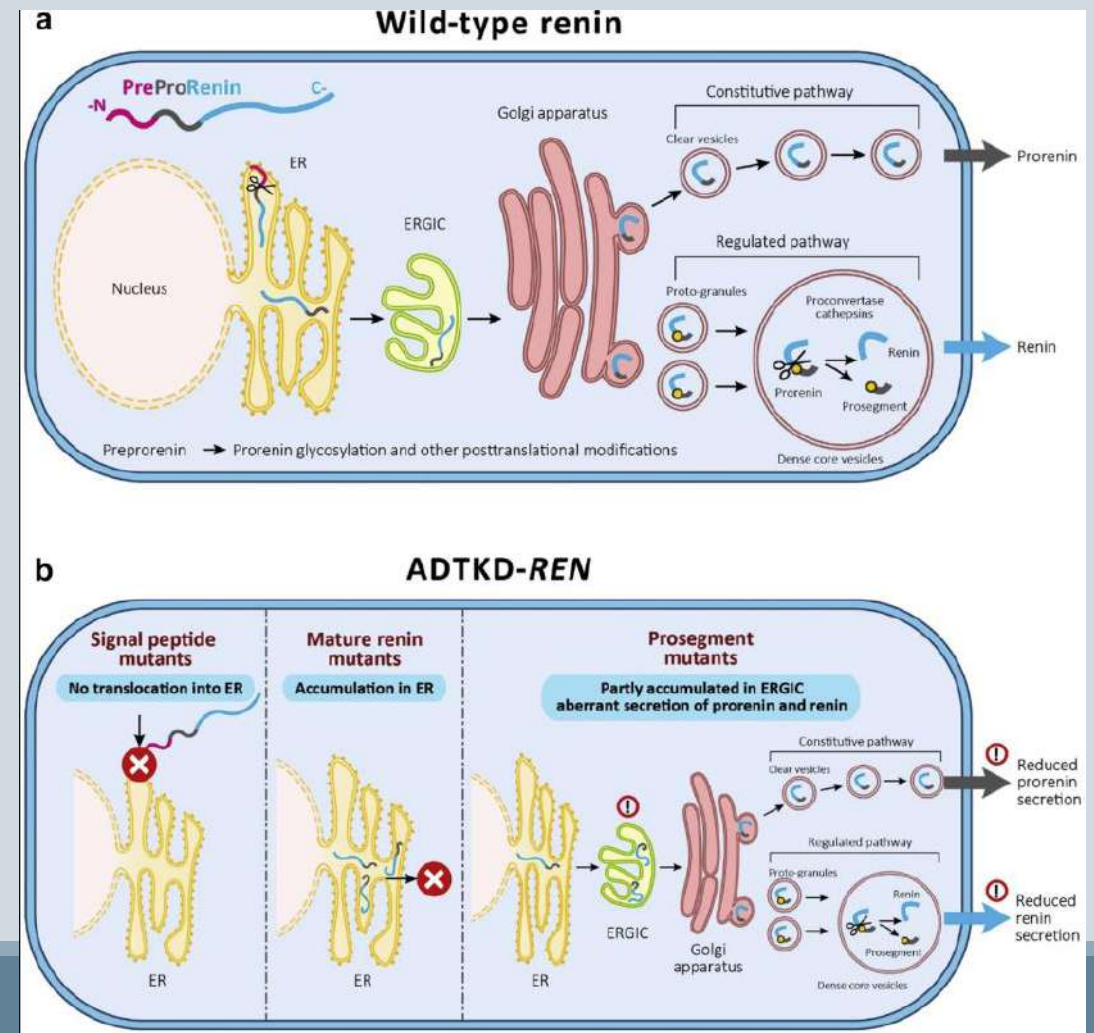
Tableau évocateur :

- Anémie (inconstante et transitoire, disparaît à l'âge adulte)
- Hyperkaliémie
- Hyperuricémie/goutte
- Reins de petite taille sans kyste
- IRCt inconstante et tardive (50-65 ans)
- Diminution de l'activité plasmatique de rénine, hypotension artérielle

ADTKD-REN

3 régions de mutations pathogènes :

- Mutation dans le peptide signal (les plus sévères)
- Mutations dans le pro-segment (presque aussi sévères que dans le peptide signal)
- Mutations dans les parties matures de la rénine (les moins sévères, sans anémie)



ADTKD-*HNF1b*

HNF1b : gène du développement



Atteintes principalement sous forme d'anomalies du développement



Une atrophie du pancréas avec un MODY, une insuffisance pancréatique exocrine



Une élévation des enzymes hépatiques, rarement une cholestase néonatale



Une malformation utérine (bicorne, didelphe, avec vagin double ou aplasique)



Malformation rénale (hyperéchogène, kystes, unique, hypoplasie, fer à cheval, dysplasie)



Atteinte neurologique chez les patients avec 17q12del (trouble du spectre autistique, troubles cognitifs)



Hyperuricémie et goutte précoce



Hypomagnésémie

ADTKD-*SEC61A1*

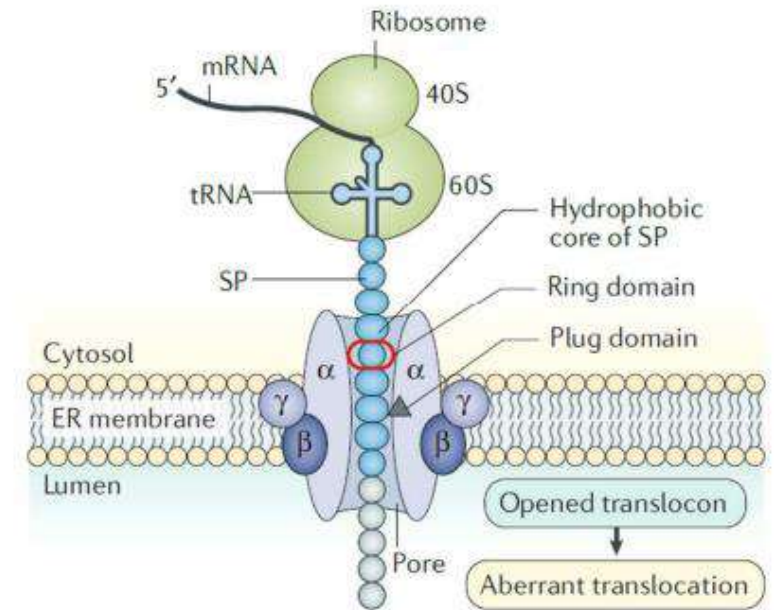
SEC61A1 : translocon impliqué dans la translocation des protéines à l'entrée et à la sortie du reticulum endoplasmique

- Mutation → accumulation de protéines mal conformées dans le reticulum endoplasmique

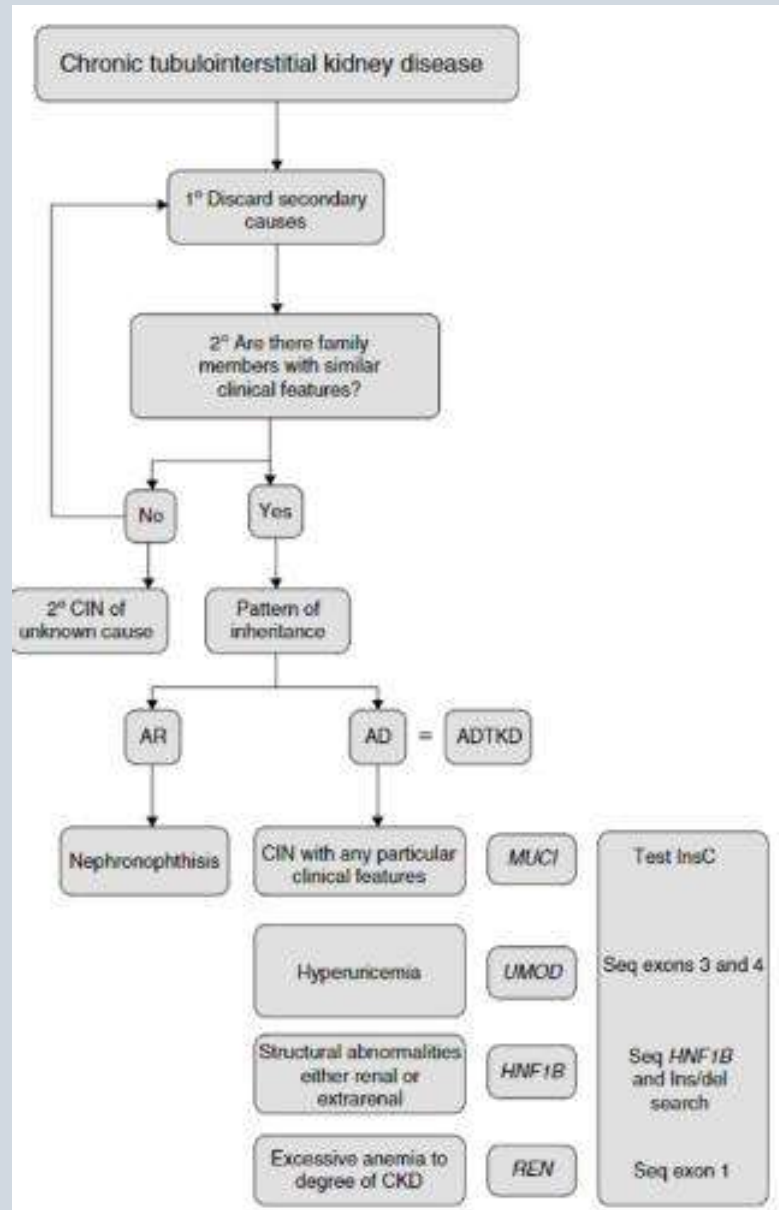
Tableau Clinique à mi-chemin entre NTIAD et PKRAD :

- Maladies rénales kystiques à taille de rein normale/diminuée
- IRC sur néphropathie tubulo-interstitielle
- Anémies précoces
- Neutropénie et abcès cutanés (déficit héréditaire en IgG et plasmocytes)

Pathobiology of ADTKD- *SEC61A1*



ADTKD – démarche diagnostique

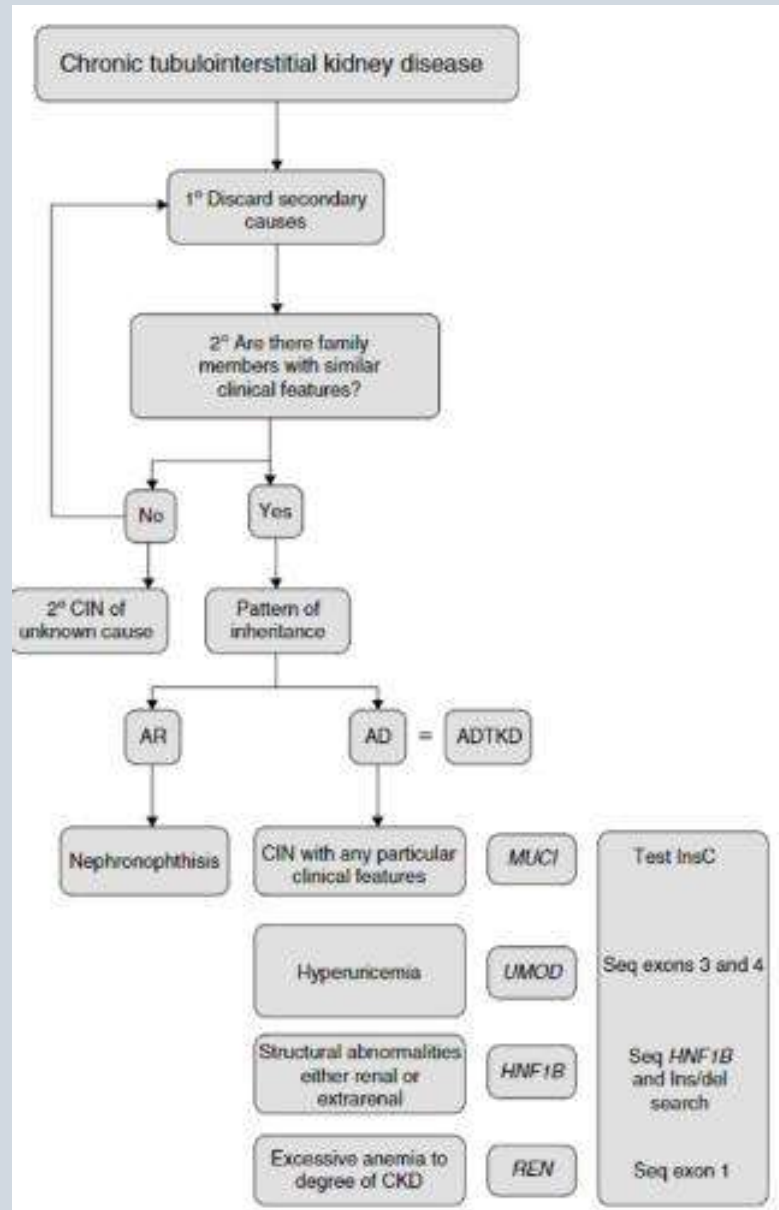


Ayasreh et al., Nefrologia 2017

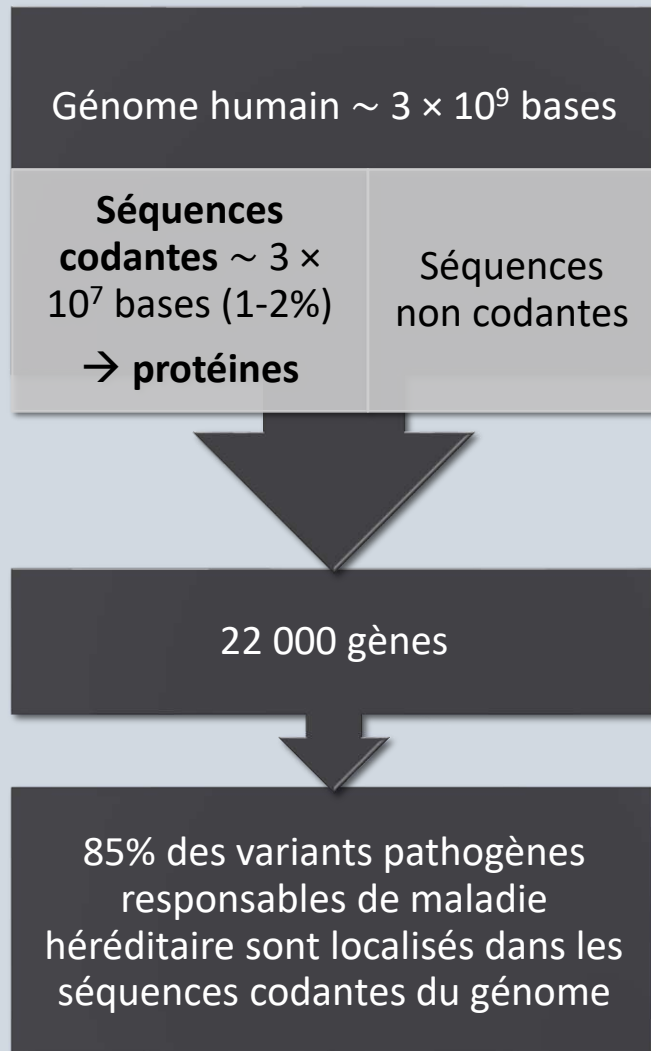
ADTKD – démarche diagnostique

EN PRATIQUE = NTIC indéterminée + ATCD familiaux → test génétique
(à Sorbonne : exome)

Ayasreh et al., Nefrologia 2017

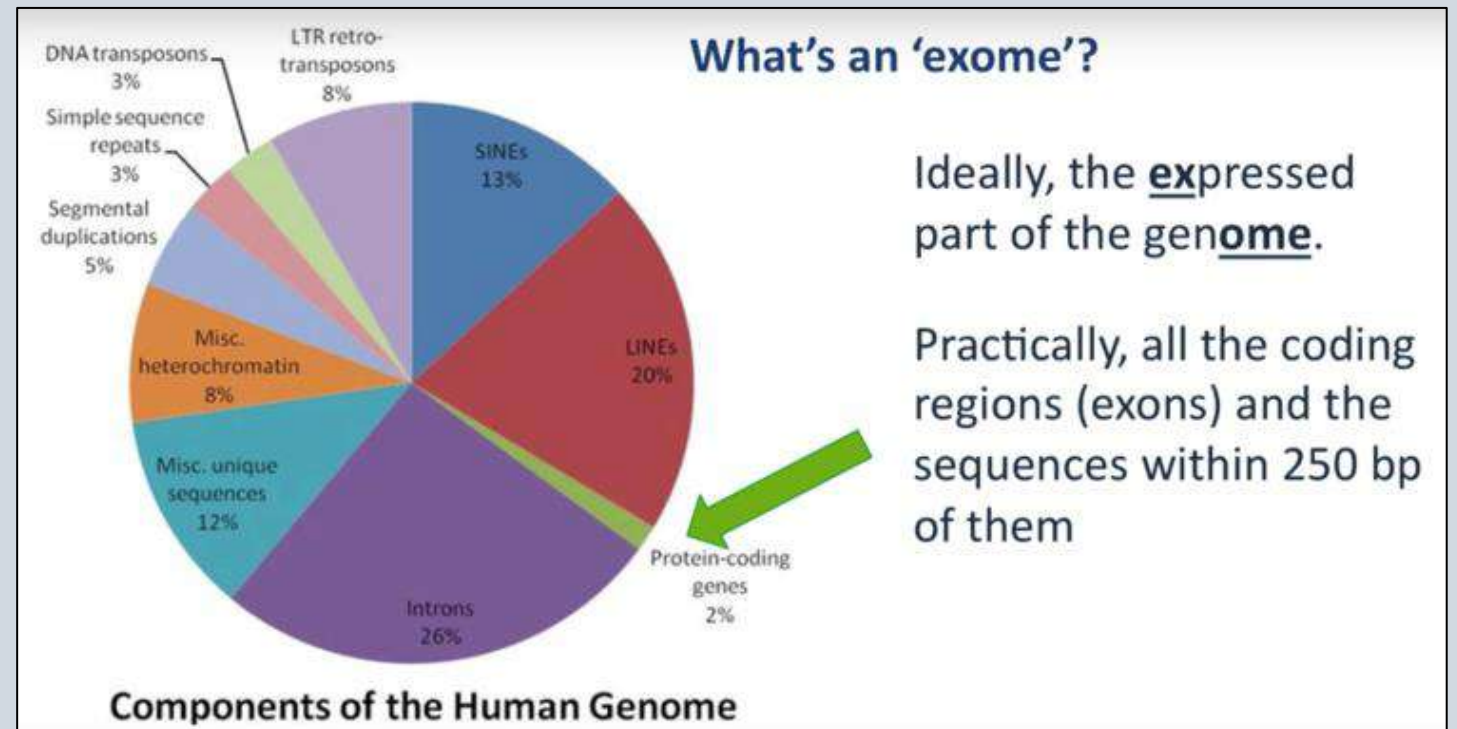


Génome humain



Présentation souvent pauvre et aspécifique de certaines néphropathies chroniques de l'adulte

→ Risque de manquer un diagnostic moléculaire par analyse ciblée (prescription du mauvais panel)



Séquençage d'exome : analyse simultanée des exons de l'ensemble des 22 000 gènes (panel in silico)

Analyse d'un séquençage d'exome

Cas classique



Séquençage

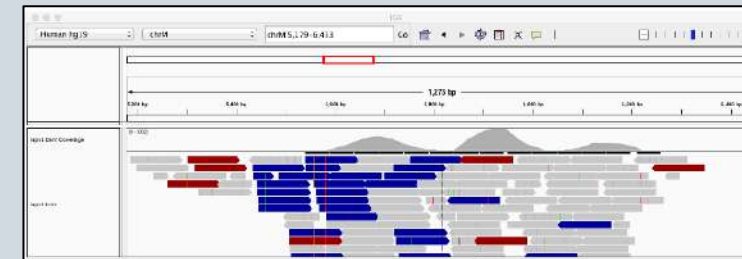


Appel des bases

[illegible]

fastq

Alignement



BAM



Appel de variants

[illegible]

VCF

Analyse d'un séquençage d'exome

Cas classique

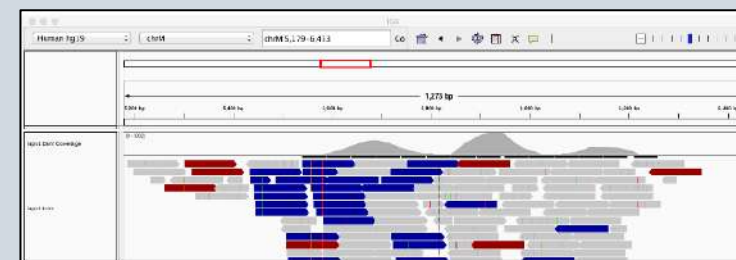


Séquençage

Appel des bases

fastq

Alignement



BAM

Appel de variants

Annotation

Filtration

Sort by: SeqOne Rank+ Run			Variants 612 / 140354			
ACMG	VKB	GENE	TRANSCRIPT	HOVSQ	EFFECT	TRANSMISSION
2 5 5		PKD1	NM_000296.4	c.3564dup p.V11819RfsTer2...	splice acceptor	AD Polycystic kidney disease
3 5 4		CSPO	NM_000472.4	c.1459C>T p.R494C	missense	XL XLD Hereditary anemia, S6P0
2 2 New		PKD1	NM_000296.4	c.11393C>T p.A3798V	missense	AD Polycystic kidney disease
1 5 3		GLB2	NM_004904.6	c.109G>A p.V37I	missense	AR & DD Kerato corneal dystrophy
2 2 new		SLC6A6	NM_003043.6	c.170AG>A p.V435M	missense	AR Hypocalcaemic retinal dis.
5 5 5		DIAPH1	NM_005219.5	c.2149_2_3149-1	splice acceptor	AD AR Deafness, autosomal do

Liste variants candidats

VCF

```
##fileformat=VCFv4.2
##INFO=
##FORMAT=
##FORMAT=
##FORMAT=
##FORMAT=
##FORMAT=
##FORMAT=
##FORMAT=
#CHROM POS ID REF ALT FILTER INFO FORMAT
1 11110 C T AC=100000000 0.0/0.0 0.0/0.0 0.0/0.0 0.0/0.0 0.0/0.0 0.0/0.0 0.0/0.0
2 11111 G A AC=100000000 0.0/0.0 0.0/0.0 0.0/0.0 0.0/0.0 0.0/0.0 0.0/0.0 0.0/0.0
3 11112 A G AC=100000000 0.0/0.0 0.0/0.0 0.0/0.0 0.0/0.0 0.0/0.0 0.0/0.0 0.0/0.0
4 11124 T C AC=100000000 0.0/0.0 0.0/0.0 0.0/0.0 0.0/0.0 0.0/0.0 0.0/0.0 0.0/0.0
```

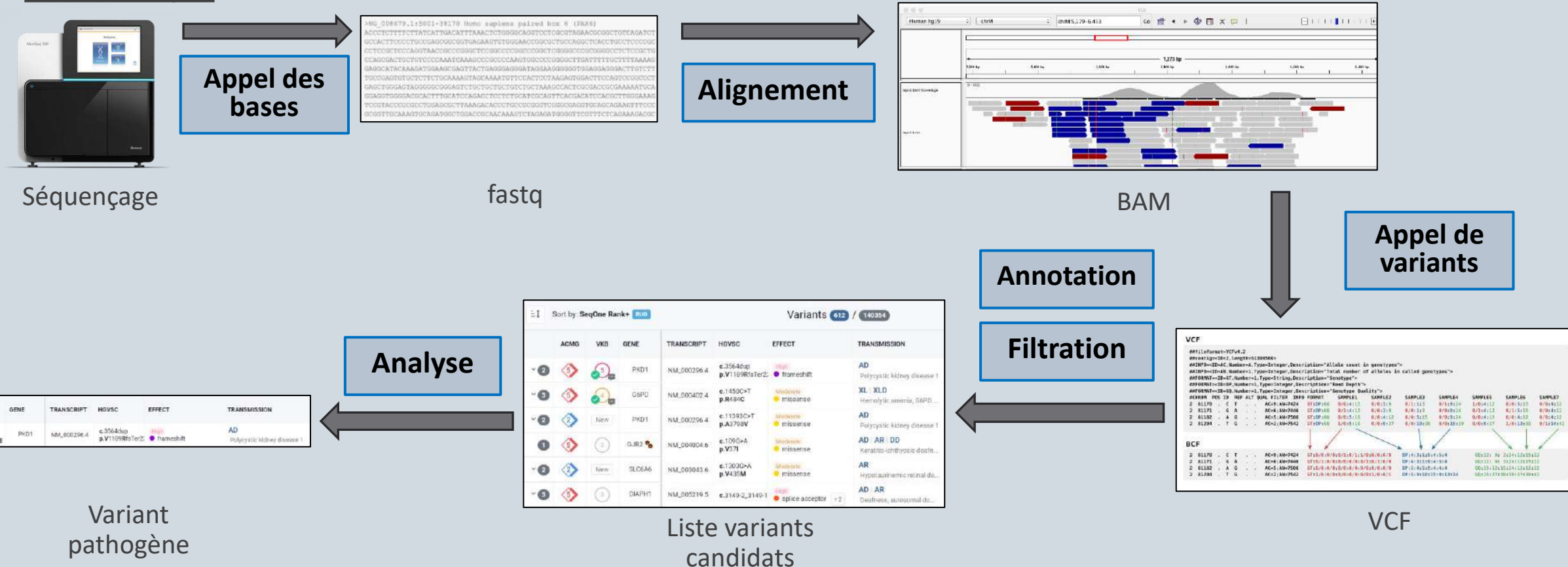
BCF

```
2 11110 C T AC=100000000 0.0/0.0 0.0/0.0 0.0/0.0 0.0/0.0 0.0/0.0 0.0/0.0 0.0/0.0
2 11111 G A AC=100000000 0.0/0.0 0.0/0.0 0.0/0.0 0.0/0.0 0.0/0.0 0.0/0.0 0.0/0.0
2 11112 A G AC=100000000 0.0/0.0 0.0/0.0 0.0/0.0 0.0/0.0 0.0/0.0 0.0/0.0 0.0/0.0
2 11124 T C AC=100000000 0.0/0.0 0.0/0.0 0.0/0.0 0.0/0.0 0.0/0.0 0.0/0.0 0.0/0.0
```

VCF

Analyse d'un séquençage d'exome

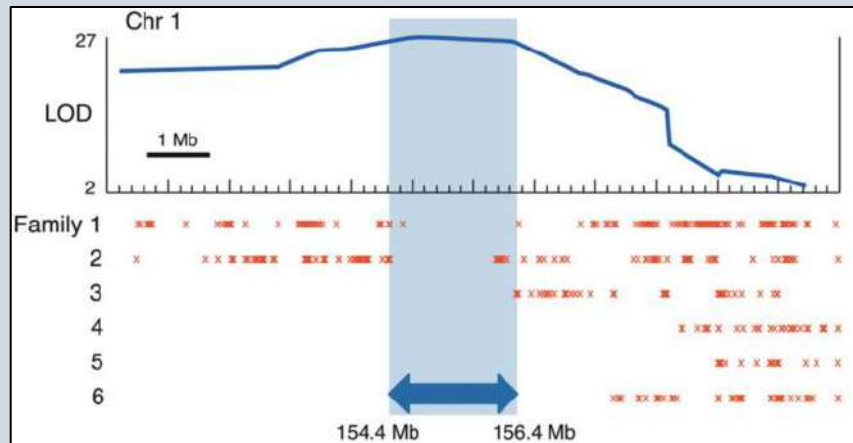
Cas classique



NTIAD-*MUC1*

Description initiale à partir de 6 familles présentant un tableau de NTI avec quelques kystes, sous le terme « medullary cystic kidney disease »

Analyse de liaison → région située dans le chromosome 1
Cependant pas de variant pathogène découvert par séquençage d'exome ni de génome



Kirby et al, 2013

→ variant pathogène au sein d'une région inaccessible aux méthodes de séquençage classiques ?



Analyse de **répétitions en tandem à nombre variable (VNTR)** présents dans la région



Implication de ***MUC1*** (VNTR dans l'exon 2) démontrée

Diagnostic moléculaire pour *MUC1*

Gène *MUC1*



Séquences hautement répétées au sein du VNTR



Grande variabilité de séquence au sein du VNTR



Richesse importante en GC au sein du VNTR

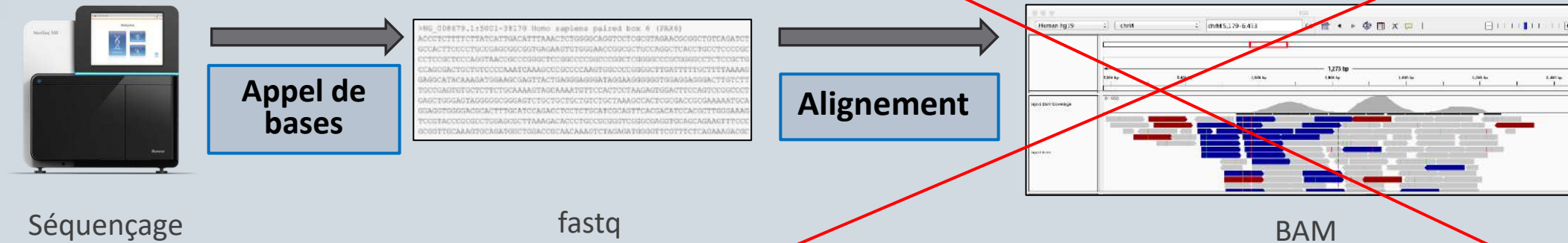
Diagnostic moléculaire pour *MUC1*

Gène *MUC1*

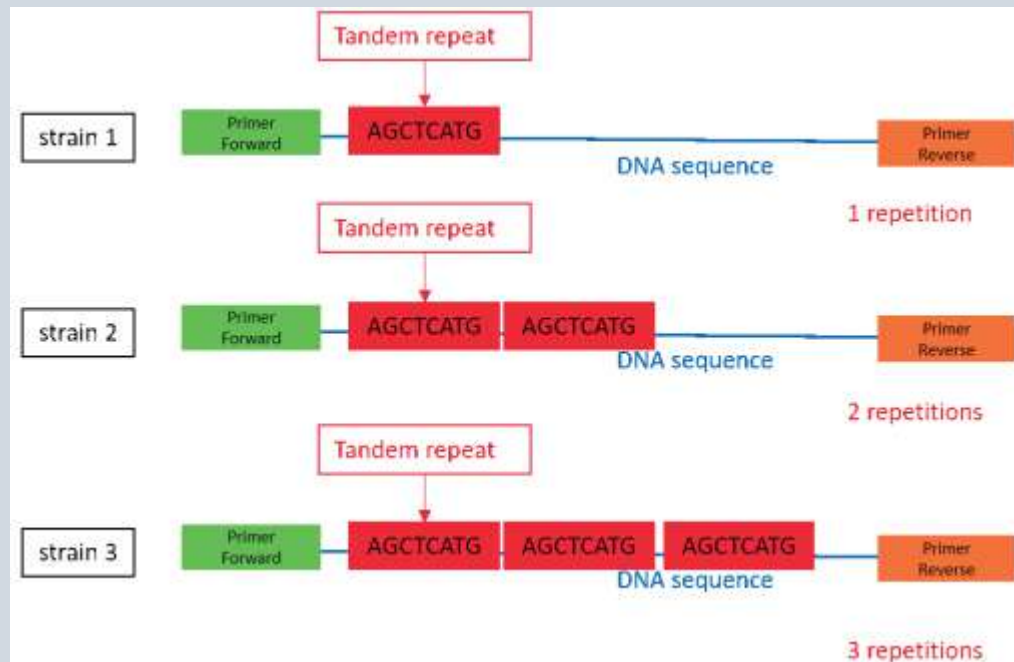
Séquences hautement répétées au sein du VNTR

Grande variabilité de séquence au sein du VNTR

Richesse importante en GC au sein du VNTR



VNTR

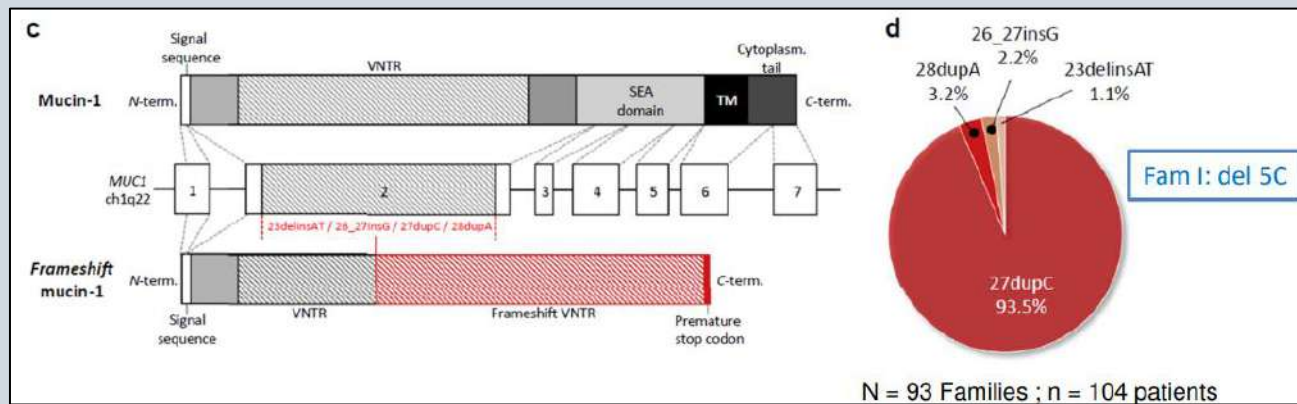


Marquez et al., Int. Microbiol., 2017

- Séquence courte (20-100 pb) répétées
- Le nombre de motifs répétés diffère entre deux individus → variations de longueur d'un individu à un autre
- Chaque variante agit comme un allèle hérité → identification parentale

Structure du gène *MUC1*

MUC1



Ollinger et al, 2020

Actuellement, détection de la 27dupC par **Snapshot PCR**

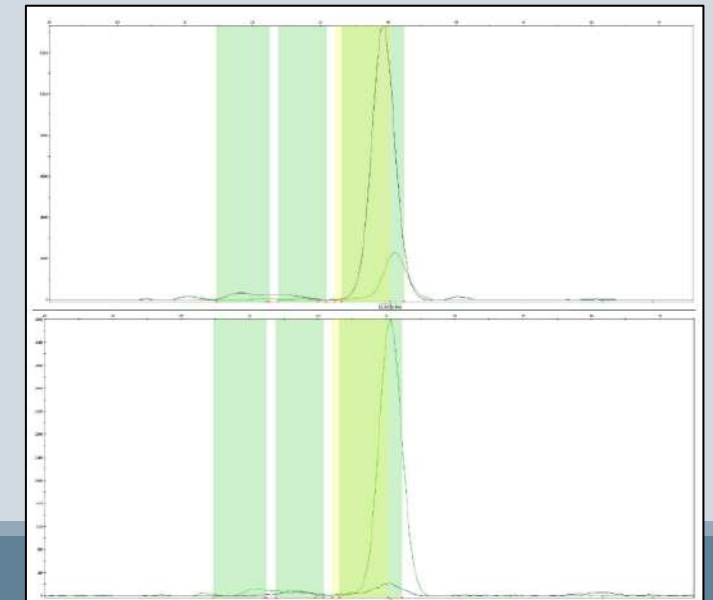
27dupC : > 80% des variants décrits

Insertion d'une cytosine au sein du VNTR

➔ Décalage du cadre de lecture

➔ Apparition prématurée d'un codon stop

➔ Formation d'une protéine tronquée



Méthodologie bioinformatique

VNTypeper développé pour être utilisé sur des données d'analyse ciblée

- Sensible à la profondeur et à la qualité des lectures
- Temps de calcul proportionnel à la quantité de données



**Outil non adapté aux
données d'exome**

Méthodologie bioinformatique

VNtyper développé pour être utilisé sur des données d'analyse ciblée

- Sensible à la profondeur et à la qualité des lectures
- Temps de calcul proportionnel à la quantité de données



Outil non adapté aux données d'exome

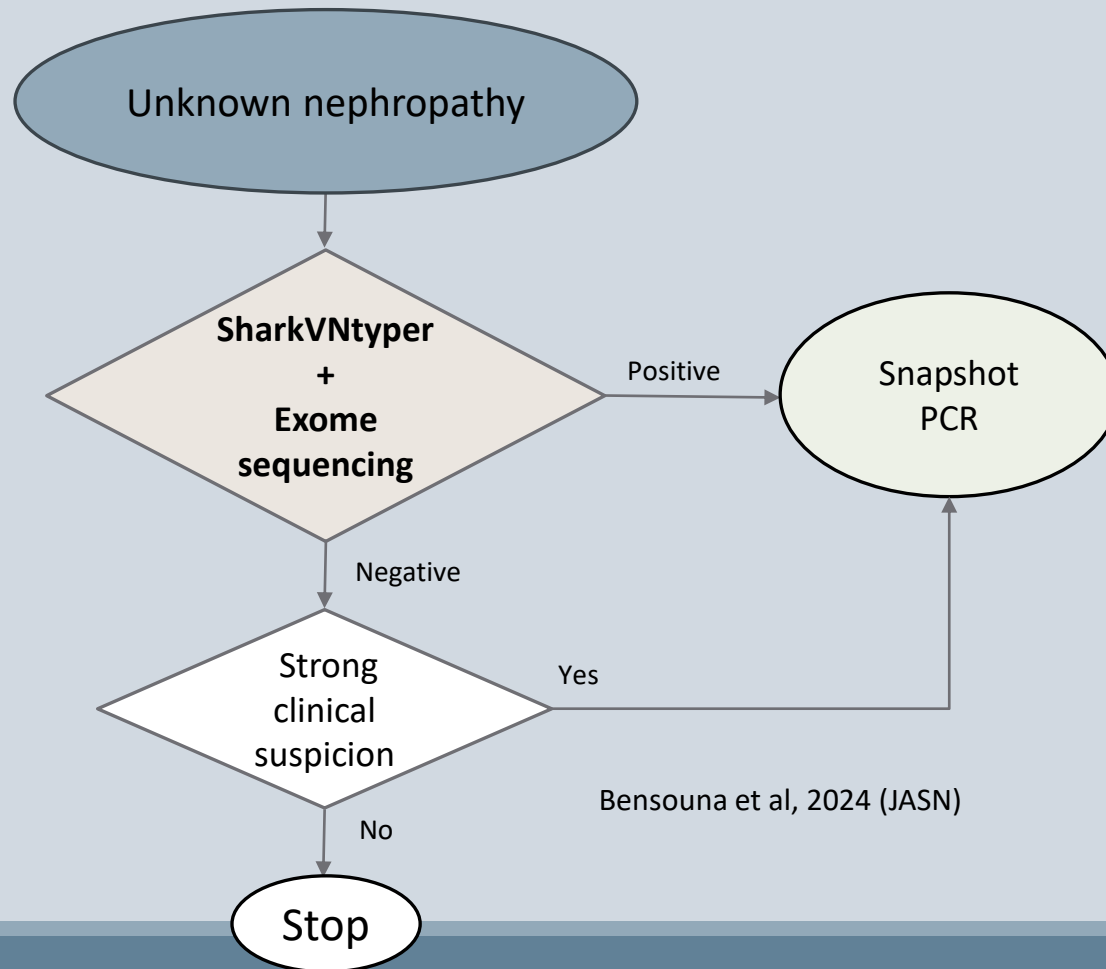
Shark

Outil bioinformatique permettant de ne conserver que les données correspondant à la région d'intérêt



Application de VNtyper uniquement sur la région de *MUC1* → **Réduction importante du temps de calcul**

Arbre décisionnel



Application systématique de SharkVNtyper sur l'ensemble des exomes prescrits pour néphropathie indéterminée de l'adulte



Permet un **dépistage systématique** de la présence de la 27dupC avant confirmation par méthode confirmatoire (Snapshot PCR)

Bensouna et al, 2024 (JASN)

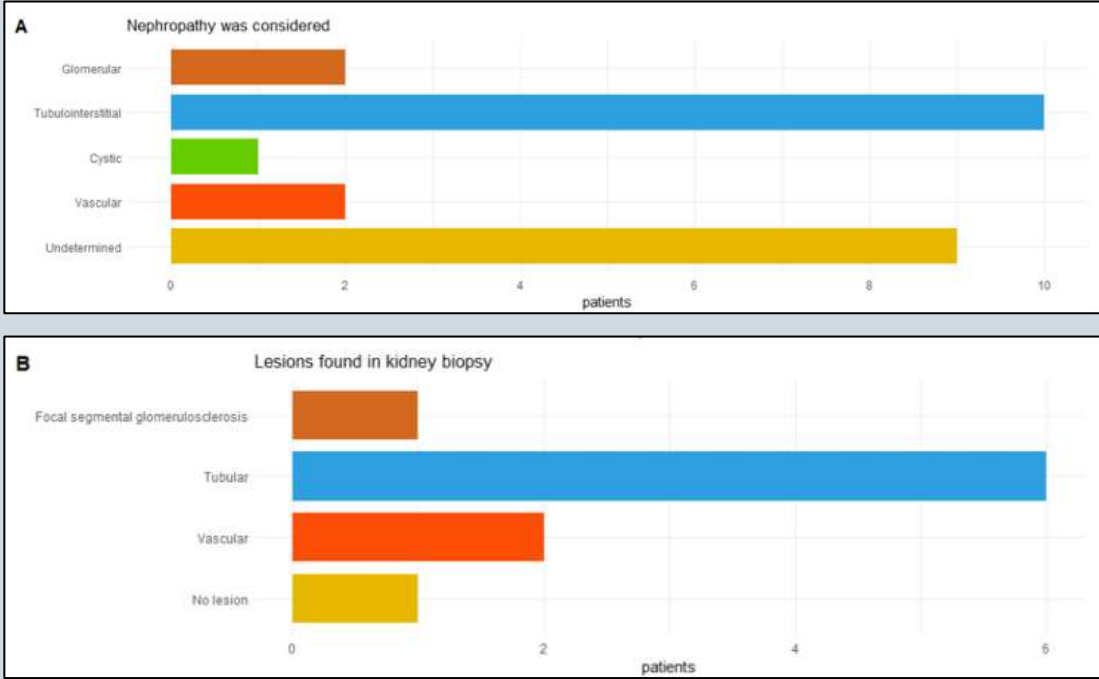
Cohorte de NTIAD-*MUC1* suivie à Sorbonne Université et Hôpital de La conception

MUC1			
Characteristic ^a	Not suspected (N = 10)	Suspected (N = 14)	Total (N = 24)
Age at diagnosis (years)	51 [47 - 54]	43 [36 - 69]	51 [40 - 68]
Male	8 (80%)	4 (29%)	12 (50%)
Geographic origin			
African	2 (20%)	0 (0%)	2 (8%)
European	5 (50%)	13 (93%)	18 (75%)
North African	3 (30%)	1 (7%)	4 (17%)
Severity of CKD			
Mild (stage 1 to 3)	3 (30%)	4 (29%)	7 (29%)
Severe (stage 4 or 5)	7 (70%)	10 (71%)	17 (71%)
Kidney failure age (years)	46 [38 - 50]	54 [37 - 65]	50 [36 - 59]
Kidney cyst	3 (30%)	6 (43%)	9 (38%)
Arterial hypertension	8 (80%)	6 (43%)	14 (58%)
Early gout onset	0 (0%)	2 (14%)	2 (8%)
Positive family history of nephropathy	7 (70%)	14 (100%)	21 (88%)
Suspected mode of transmission			
Dominant	5 (100%)	14 (100%)	19 (100%)
Undetermined	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Recessive	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Kidney biopsy	4 (40%)	6 (43%)	10 (42%)
History of TMA	1 (10%)	0 (0%)	1 (4%)

^aFor quantitative variables, values are expressed as median [interquartile ranges]. For qualitative variables, values are expressed as n (%).

35 patients dont 24 cas index

Discordance avec la présentation initiale



Bensouna et al, 2024 (JASN)

Néphropathie hyperuricémique en dehors des NTIAD

Anomalies du métabolisme des purines

- Syndrome de Lesch-Nyhan (gène *HPRT1*)
- Goutte associée à PRPS (gène *PRPS1*)

Glycogénoses

- Type 1a (gène *G6PC*)
- Type 1b (gène *SLC37A4*)

Syndrome de Lesch-Nyhan

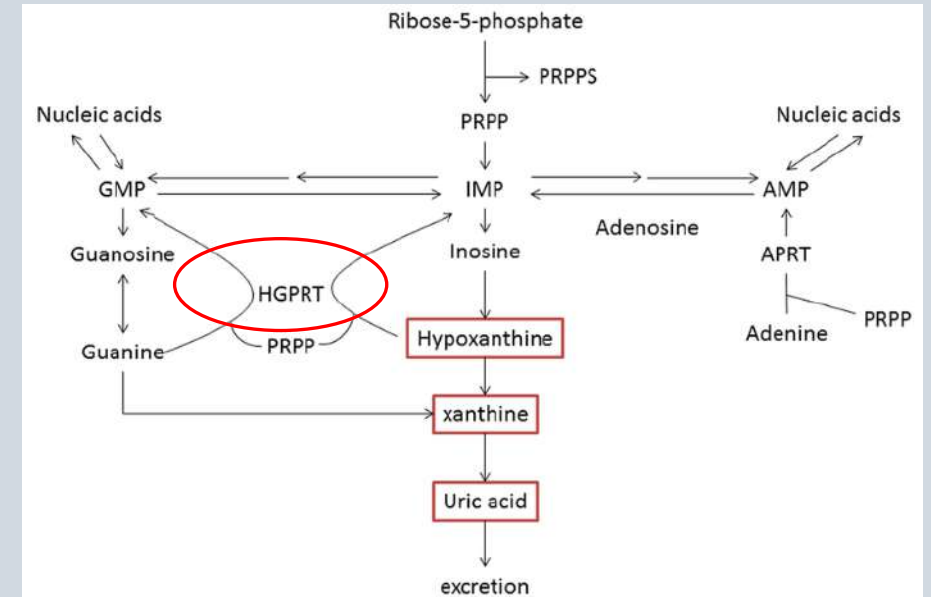
- Déficit complet en Hypoxanthine-Guanine Phosphoribosyltransférase (HGPRT)
- Gène *HPRT1*
- Maladie récessive liée à l'X

Déficit HGPRT

- Défaut de la voie de sauvetage des purines
- accumulation hypoxanthine et guanine
- élévation acide urique

Triade clinique :

- Hyperuricémie sévère (arthrite, lithiase, néphrocalcinose)
- Troubles neurologiques (dystonie, retard psycho-moteur)
- Troubles comportement (auto-agressivité, irritabilité)



Traitement :

- Allopurinol ou febuxostat
- Hydratation
- Traitement symptomatologique neurologique : benzodiazépines, baclofène

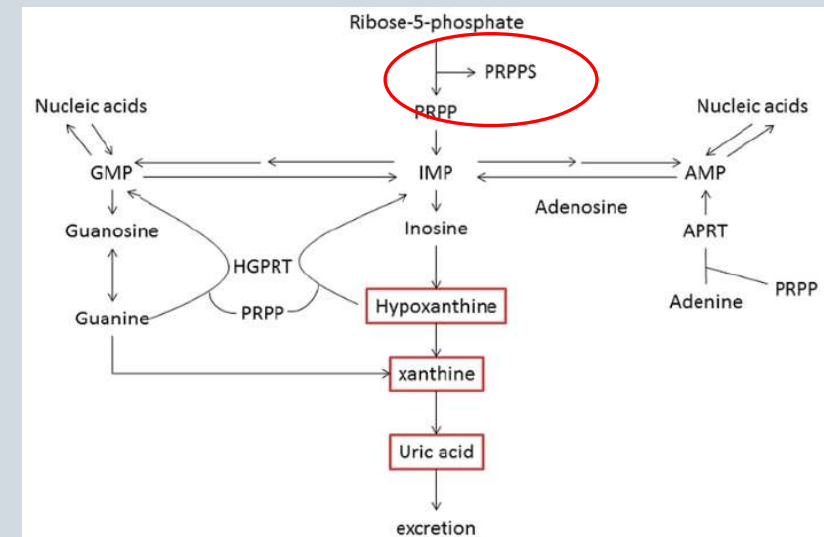
Goutte associée à PRPS

- Hyperactivité de la Phosphoribosylpyrophosphate Synthétase 1 (PRPS1)
- Gène *PRPS1* (mutation activatrice)
- Maladie récessive liée à l'X

2 formes décrites selon la suractivité de la PRPS1 :

- **Forme sévère** (début dans l'enfance)
 - Maladie lithiasique uratique
 - Crise de goutte précoce
 - Troubles neurologiques : surdité neurosensorielle, troubles du développement, hypotonie, ataxie
- **Forme modérée** (début à l'âge adulte)
 - Lithiases rénales fréquentes et goutte articulaire vers 20-30 ans
 - Atteinte neurologique plus rare

Hyperactivité de PRPS1 → Surproduction de purines



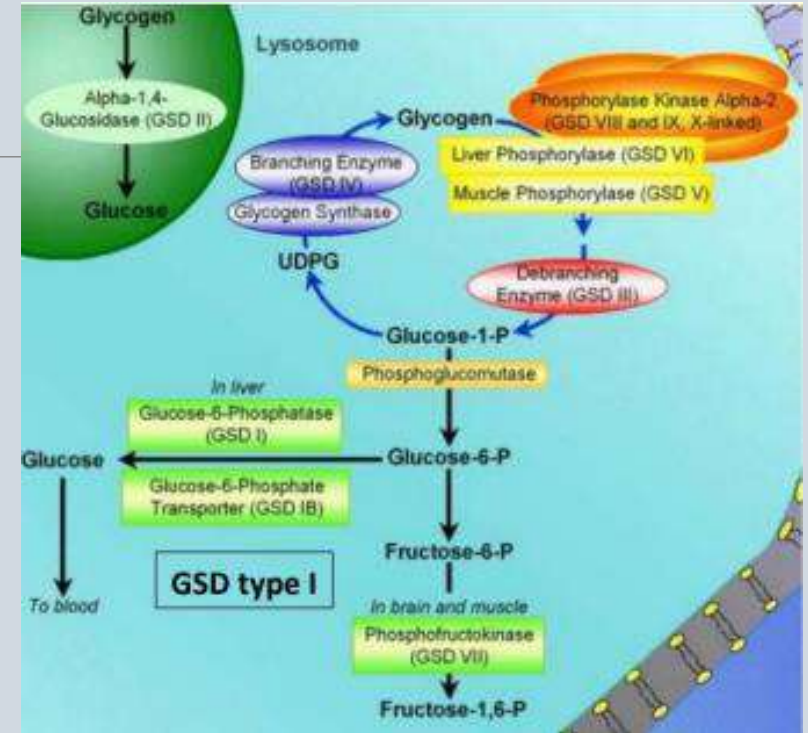
Traitement :

- Allopurinol ou febuxostat
- Hydratation
- Prise en charge ORL

Glycogénose type 1

- Dtype 1a : déficit en glucose-6-phosphatase (gène *G6PC*, 80%)
- Type 1b : déficit en G6P transporter (gène *SLC37A4*, 20%)
- Transmission autosomique récessive

Blocage de la dernière étape de la glycogenolyse et de la néoglucogenèse
→ Incapacité à libérer du glucose dans le sang → Hypoglycémies sévères
→ Accumulation de Glucose-6-Phosphate (G6P) qui dévie vers d'autres voies (lactate, lipides, acide urique)



2 mécanismes de l'hyperuricémie :

- Surproduction : excès G6P → excès ribose-5-phosphate → excès purines → excès acide urique
- Défaut d'élimination

Glycogénose type 1

Atteinte rénale

- Glomérulopathie chronique progressive
- Néphromégalie (surcharge)
- Kystes rénaux
- Acidose tubulaire distale
- Lithiase rénale (type I, II, III, IVa2)
- Néphrocalcinose

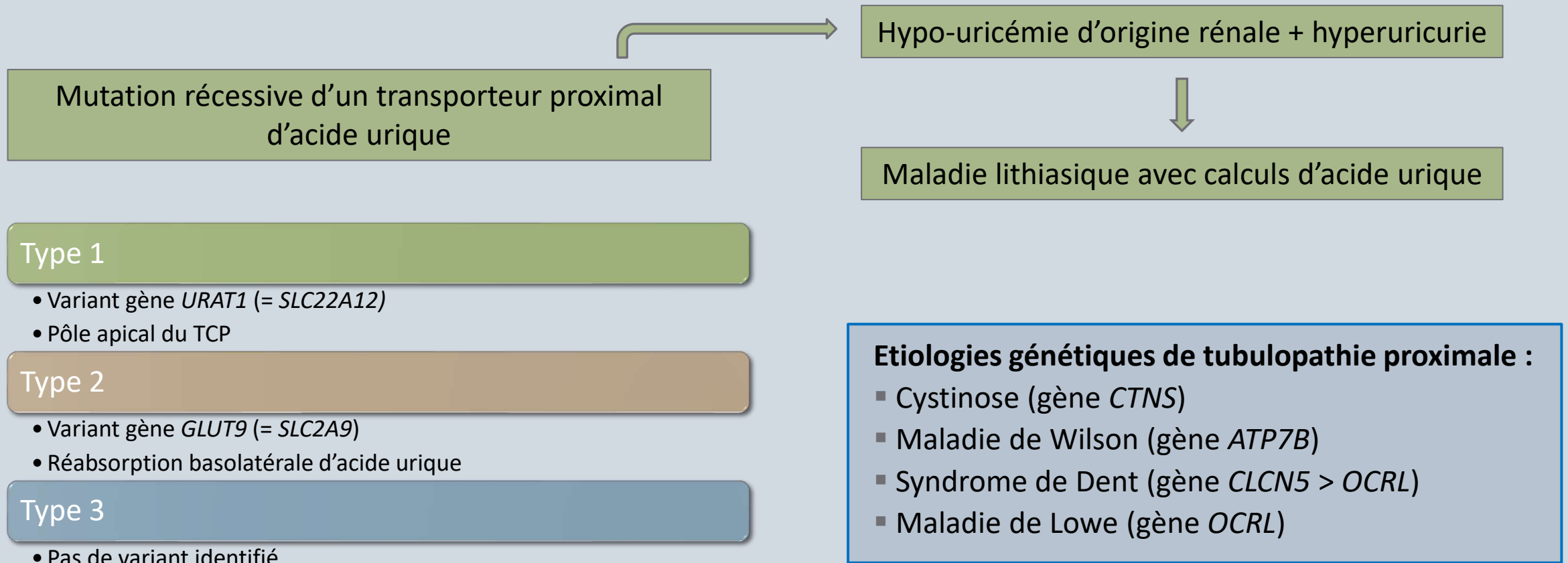
Signes extra-rénaux

- Hypoglycémie de jeûne court, hyperlactacidémie
- Hyperuricémie/goutte (dès l'enfance)
- HTA
- Hypoparathyroïdie, déficit vitD
- Ostéopénie/ostéoporose
- GSD 1a : anémie
- GSD 1b : neutropénie, atteinte intestinale inflammatoire chronique

Prise en charge :

- Néphroprotection (IEC/ARA2)
- Alcalinisation des urines, citrate de potassium
- Allopurinol/febuxostat
- Correction anémie
- Traitement des complications intestinales

Néphropathies lithiasiques avec hypo-uricémie



Remerciements

Hôpital Tenon/ Sorbonne Université

Pr Laurent Mesnard

Hugues Richard

Nadhir Yousfi



Hôpital La Conception

Dr Thomas Robert

Eurofins Biomnis

Dr Laure Raymond

- Dr Marine Dancer
- Dr Xavier Vanhoye
- Boris Lipinski, Fanny Ponce, Vincent Gassend, Edouard Henrion

