

CAS CLINIQUE

NTIC liée à *UMOD* : quand le tableau glomérulaire est trompeur

1. Contexte et découverte initiale

Mme X, née le 16 août 2006, est suivie en consultation dès l'âge de 18 ans. Son insuffisance rénale stade III (créatinine aux alentours de 150 $\mu\text{mol/L}$) est découverte dans le contexte d'une pyélonéphrite banale. Lors de ce premier bilan, le tableau évoque une néphropathie indéterminée avec une présentation initiale pouvant laisser penser à une atteinte glomérulaire en raison d'une protéinurie mesurée autour de 2 g/g de créatinurie sans anomalie du sédiment urinaire.

La patiente est fille unique. Ses parents sont en bonne santé, ils ont bénéficié d'un dépistage de maladie rénale qui ne révèle aucune anomalie. Aucun antécédent familial de maladie rénale n'est connu à l'exception d'une insuffisance rénale sur une atrophie rénale chez sa grand-mère maternelle.

2. Bilan initial et investigations complémentaires

- **Données cliniques et biologiques :**
 - Insuffisance rénale : Découverte après un épisode de pyélonéphrite.
 - Protéinurie : Environ 2 g/g de créatinurie, une donnée qui, à première vue, pourrait orienter vers une étiologie glomérulaire.
 - Hyperuricémie à 620 $\mu\text{mol/L}$ chez une patiente jeune, sans syndrome métabolique, suggérant un dysfonctionnement tubulaire affectant la fraction excrétée de l'acide urique.
 - La recherche d'anticorps anti-PLA2R et l'investigation d'une vascularite se révèlent négatives.
- **Imagerie rénale et bilan immunologique :**
 - L'imagerie ne révèle aucune anomalie morphologique (absence de kystes rénaux, taille des reins conservée).
- **Bilan histologique :**
 - Biopsie rénale : hypertrophie glomérulaire associée à des lésions diffuses de nécrose tubulaire aiguë, sans dépôts immunitaires ni prolifération cellulaire. Ce constat, associé à la protéinurie importante, oriente vers une atteinte glomérulaire.

3. Orientation vers l'exploration génétique

Face à ce tableau initial équivoque – néphropathie indéterminée avec hyperuricémie isolée et protéinurie de rang glomérulaire non univoque – il a été décidé d'orienter l'investigation vers une exploration génétique de type exome.

Un séquençage de l'exome entier a été réalisé et s'est révélé être une stratégie avantageuse (et à moindre coût ?), permettant de dépister de manière exhaustive l'ensemble des gènes potentiellement impliqués. Il est important de souligner que la prescription d'un panel de gènes ciblant uniquement les maladies glomérulaires aurait été infructueuse dans ce contexte.

4. Analyse génétique et confirmation diagnostique

Le séquençage de l'exome entier met en évidence un variant hétérozygote classé pathogène (classe V) dans le gène *UMOD* : NM_003361.4:c.276C>G;NP_003352.2:p.(Cys92Trp). Les variations pathogènes de ce gène sont associées à une maladie rénale tubulo-interstielle autosomique dominante de type 1 (OMIM#162000). Cette affection est de transmission autosomique dominante.

Cette variation de type faux-sens affecte une cystéine en position 92. Il s'agit d'une variation rare, absente des bases de données de population et localisée dans le hotspot mutationnel : l'exon 3. Cette variation n'a jamais été rapportée dans la littérature mais d'autres variations affectant cette même cystéine ont déjà été décrites chez des patients présentant une maladie rénale tubulo-interstielle de type 1 autosomique dominante. Les prédictions *in-silico* sont en faveur du caractère délétère.

Une analyse de ségrégation est réalisée ultérieurement chez les deux parents. La variation n'est retrouvée chez aucun des deux, confirmant son caractère de *novo*. Ces éléments ont permis de classer la variation comme «pathogène» (classe V). Ce résultat établit le diagnostic d'une néphropathie tubulo-interstitielle chronique (NTIC) liée à une mutation du gène *UMOD*, une pathologie qui peut, de manière trompeuse, présenter des caractéristiques cliniques et histologiques phénotypant une maladie glomérulaire.

5. Implications cliniques et thérapeutiques

Prise en charge et suivi :

- **Hyperuricémie et risque de goutte :**

La mutation *UMOD* est connue pour altérer la fraction excrétée de l'acide urique dans les urines, expliquant ainsi l'hyperuricémie précoce. Les NTIC liées à *UMOD* présentent souvent un risque de goutte avant 35 ans. Un traitement préventif par inhibiteur de la xanthine oxydase est envisagé pour contrôler l'hyperuricémie et prévenir la goutte.

- **Gestion de l'hypertension :**

Si une hypertension se développe, le choix du Losartan, avec son effet uricosurique, est pertinent.

- **Perspectives thérapeutiques innovantes :**

Bien qu'aucun traitement spécifique ne soit actuellement disponible pour corriger l'anomalie génétique, des études précliniques encourageantes et des essais sur l'utilisation des iSGLT2 aux USA laissent espérer des avancées thérapeutiques futures. Par ailleurs, des innovations thérapeutiques ont montré chez l'animal de potentiels traitements qui pourraient passer en phase clinique chez l'homme dans les prochaines années. Ainsi, le fait d'établir un diagnostic moléculaire permet à la patiente de pouvoir potentiellement participer à des essais cliniques de thérapeutiques innovants avec le traitement le plus adapté.

6. Conseil génétique et aspects familiaux

Le diagnostic d'une variation autosomique dominante dans le gène *UMOD* implique un risque de transmission de 50 % à la descendance.

La recherche génétique chez les parents confirme le caractère *de novo* du variant, par conséquent il n'y a pas lieu de poursuivre les investigations dans la fratrie ascendante.

Compte tenu des projets de grossesse de la patiente, un conseil génétique approfondi sera proposé afin d'accompagner ses décisions futures.

Conclusion

Ce cas clinique illustre l'importance d'intégrer l'exploration génétique dans le diagnostic des néphropathies d'étiologie indéterminée et ce malgré une biopsie rénale..

Malgré un tableau initial pouvant évoquer une atteinte glomérulaire – avec une protéinurie importante et une hyperuricémie isolée – l'utilisation du séquençage de l'exome entier a permis de déceler une mutation *de novo* dans le gène *UMOD*. Cette approche, en couvrant l'ensemble des gènes au même coût qu'un panel ciblé, démontre toute l'efficacité et la pertinence de la néphrogénomique pour une médecine de précision.