

PERFORMANCE DIAGNOSTIQUE EN SITUATION RÉELLE DU SCORE PRÉDICTIF «ALLOGENOMICS» DANS UNE COHORTE DE 185 PATIENTS SUSPECTS DE NÉPHROPATHIE HÉRÉDITAIRE

ILBERT C (1), MASSOZ L (2), GRISART B (2), SEIDEL L (3), JACQUINET A (2), DEBRAY FG (2), WEEKERS L (1), DIDEBERG V (2), JOURET F (1)

RÉSUMÉ : La néphrogénétique offre une approche étiologique innovante de la maladie rénale chronique (MRC). Toutefois, ce diagnostic reste complexe, coûteux et générateur d'un grand nombre de données, nécessitant une utilisation ciblée. En 2023, Doreille. et coll. ont proposé le score allogénomique (SAG) prédictif d'un diagnostic moléculaire positif, selon l'âge, le stade de la MRC, les antécédents familiaux et l'entité nosologique. Un SAG inférieur à -2.230916 était associé à une valeur prédictive négative (VPN) de 94 %. Nous testons ce SAG dans une cohorte monocentrique (2023-2025) incluant 185 patients ayant bénéficié d'un exome filtré sur un panel de 304 gènes. Les variants ont été classés selon la catégorisation ACMG. La concordance entre l'hypothèse clinique initiale et le diagnostic moléculaire final a été évaluée par le kappa de Cohen. La médiane du SAG était de -1,32 (-2,14; -0,35), correspondant à une probabilité de test positif de 21 %. Le rendement diagnostique était de 28 %. La concordance clinico-moléculaire était excellente (92,3 %, $\kappa = 0,86$). La probabilité de diagnostic positif était significativement associée au SAG ($p = 0,042$), sans association significative avec le seuil -2.230916 dont la VPN était de 84 %. Ces résultats suggèrent une excellente concordance clinico-moléculaire, mais une performance sous-optimale du seuil SAG en routine clinique.

MOTS-CLÉS : Néphrogénétique - Maladie rénale chronique - Score prédictif - Séquençage de l'exome

REAL-WORLD DIAGNOSTIC PERFORMANCE OF THE «ALLOGENOMICS» PREDICTIVE SCORE IN A COHORT OF 185 PATIENTS WITH SUSPECTED INHERITED KIDNEY DISEASE

SUMMARY : Nephrogenetics provides an innovative etiological approach to chronic kidney disease (CKD). However, genetic testing remains complex, costly, and generates a large number of data, requiring targeted use. In 2023, Doreille A. et coll. proposed the Allogonomics Score (SAG) predictive for a positive molecular diagnosis, based on age, CKD stage, family history, and nosological category. A SAG below -2.230916 was associated with a negative predictive value (NPV) of 94 %. We test the SAG in a monocentric study (2023-2025), including 185 patients who underwent exome sequencing filtered on a 304-gene panel. Variants were ACMG-classified, and the individual SAG was calculated. Concordance between the *a priori* clinical hypothesis and the *a posteriori* molecular diagnosis was assessed using κ Cohen's coefficient. The median SAG was -1.32 (-2.14; -0.35), corresponding to a predicted probability of positive test of 21 %, with an observed diagnostic yield of 28 %. Clinico-molecular concordance was excellent (92.3 %, $\kappa = 0.86$). The probability of a positive genetic diagnosis was significantly associated with SAG ($p = 0.042$), but no significant association was observed with the -2.230916 threshold (which showed NPV of 84 % in our cohort). These findings indicate excellent clinico-molecular concordance but suboptimal performance of the proposed SAG threshold in clinical routine.

KEYWORDS : Nephrogenetics - Chronic kidney disease - Predictive score - Exome sequencing

INTRODUCTION

La maladie rénale chronique (MRC) se définit comme une altération persistante de la fonction rénale, caractérisée par une diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieure à 60 mL/min/1,73 m² et/ou une protéinurie ≥ 150 mg/g créatininurie et/ou par la présence de lésions rénales structurelles pendant plus de trois mois. Elle constitue un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale, affectant environ 5 à 10 % de la population adulte (1, 2).

Les comorbidités telles que le diabète de type 2, l'hypertension artérielle et les maladies cardiovasculaires sont fréquemment associées à la MRC, contribuant à une progression vers l'insuffisance rénale terminale nécessitant des thérapies de remplacement rénal coûteuses telles que la dialyse ou la transplantation rénale (3). À l'échelle mondiale, la MRC est en passe de devenir la cinquième cause de décès d'ici 2040, avec des coûts annuels extrapolés au moins équivalents à ceux du cancer ou du diabète (3). Ces données soulignent l'urgence d'une détection précoce et d'une prise en charge efficace pour tenter d'atténuer la charge croissante de la MRC sur le système de santé belge (2, 3).

Les étiologies de la MRC sont multiples. Les causes les plus fréquentes sont les

(1) Service de Néphrologie-Dialyse-Transplantation, CHU Liège, Belgique.

(2) Service de Génétique Humaine, CHU Liège, Belgique.

(3) B-STAT, CHU Liège, Belgique.

néphropathies diabétiques et hypertensives. Outre ces causes acquises, un nombre croissant de cas est attribuable à une origine génétique, longtemps sous-estimée. Près de 30 % des patients atteints de MRC présentent des antécédents familiaux, et environ 10 % auraient une origine monogénique documentée (4-6).

Parmi les causes génétiques, plusieurs entités sont bien identifiées. La polykystose rénale autosomique dominante typique (PRADt) est la plus fréquente. Elle est responsable de 5 à 10 % des cas de MRC (5). D'autres maladies héréditaires comme le syndrome d'Alport, certaines formes de tubulopathies (ex. Gitelman, Bartter), ou les néphropathies glomérulaires héréditaires (ex. les néphronophthises) sont bien documentées. Ces néphropathies génétiques peuvent se manifester à tous les âges, avec des présentations cliniques variées. Le recours à la génétique moléculaire est nécessaire pour en réaliser le diagnostic final (4-6).

Les techniques d'analyse génétique ont connu une évolution majeure au cours des dernières années. En néphrogénétique, l'approche classique par séquençage Sanger a été progressivement remplacée par des techniques à haut débit, comme les panels de gènes ciblés, le séquençage de l'exome (Exome Sequencing, ES) et du génome (Whole Genome Sequencing, WGS). Ces approches permettent de détecter des variants pathogènes sur un nombre croissant de gènes responsables de néphropathies héréditaires (6). Le CHU de Liège a introduit le séquençage d'exome filtré dans sa pratique clinique en néphrogénétique en 2023, ouvrant la voie à une analyse systématique et exhaustive du matériel génétique des patients atteints de MRC. Néanmoins, cet outil diagnostique est complexe, coûteux et génère un grand nombre de données à analyser et interpréter. Son utilisation doit donc être ciblée.

Dans ce contexte d'avancée technologique, Doreille et coll. ont proposé un score clinique prédictif, que nous nommerons SAG, permettant d'estimer la probabilité qu'un test génétique aboutisse à un diagnostic moléculaire contributif. Ce score combine plusieurs variables cliniques présentes au moment du test génétique : l'âge, les antécédents familiaux, le phénotype clinique présomptif et le stade de la MRC. Le modèle a démontré une excellente sensibilité (95,6 %) et une valeur prédictive négative (VPN) élevée (94,2 %) dans la cohorte de développement incluant 538 patients, suggérant son utilité pour guider une stratégie de dépistage rationnelle et efficiente (7).

Dans notre étude, nous évaluons de manière rétrospective la performance du score SAG dans une cohorte de 185 patients ayant bénéficié d'un diagnostic moléculaire entre avril 2023 et avril 2025. Nous avons évalué l'association entre la valeur continue du SAG et l'obtention d'un test génétique « positif ». Ensuite, les performances diagnostiques du score dichotomisé selon le seuil -2,230916 (score considéré comme discriminant dans l'étude de Doreille et coll. (7)) ont été évaluées. Une troisième analyse a comparé, parmi les patients ayant eu un test génétique positif, l'hypothèse diagnostique formulée *a priori* par le clinicien avec le diagnostic moléculaire établi *a posteriori*.

OBJECTIF

Notre objectif était de valider ce score dans notre population et d'en estimer la performance clinique dans le cadre du diagnostic étiologique de la MRC.

MÉTHODOLOGIE

Il s'agit d'une étude de cohorte monocentrique incluant tout patient avec une MRC ayant bénéficié d'un test génétique par séquençage d'exome au CHU de Liège entre le 01/04/2023 et le 01/04/2025. Cette étude rétrospective a été approuvée par le comité d'éthique hospitalo-facultaire (#2025/145) et respecte la loi européenne du « Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) ». La prescription du test génétique était faite en routine clinique, à la discrétion du clinicien. Pour chaque patient, nous avons récupéré les données cliniques et biologiques nécessaires au calcul du score SAG (7), ainsi que le résultat final du test génétique. Les paramètres compilés sont : âge au moment du test génétique (AGE), sexe, antécédents familiaux (ATCDFAM : aucun, premier degré, second degré), fonction rénale au moment du test génétique — Stade 1 et 2 (eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m²), Stade 3 (eGFR : 30-59 ml/min/1,73m²), Stade 4 (eGFR : 15-29 ml/min/1,73m²), Stade 5 (eGFR < 15 ml/min/1,73m²), dialyse chronique, transplantation rénale —, le diagnostic *a priori* (glomérulopathies -GLOM-, multikystose atypique -KYSNC-, tubulopathies -TUB-, hématurie isolée -HEMAT-).

Le score de Doreille (SAG) était obtenu par l'équation suivante si le patient a une eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m² : SAG = -0,622792 -

$0,052247 \times \text{AGE} + 1,346556 \times \text{ATCDFAM} + 0 \times \text{VASC} + 0,398665 \times \text{GLOM} + 0,900757 \times \text{TUB} + 0,389117 \times \text{HEMAT} + 1,753048 \times \text{KYSNC}$.

Le SAG était obtenu par l'équation suivante si le patient a une eGFR <60 ml/min/1,73m² : $\text{SAG} = -0,622792 - 0,041056 \times \text{AGE} + 1,346556 \times \text{ATCDFAM} + 0 \times \text{VASC} + 0,398665 \times \text{GLOM} + 0,900757 \times \text{TUB} + 0,389117 \times \text{HEMAT} + 1,753048 \times \text{KYSNC}$.

La probabilité que le test génétique soit positif était ensuite obtenue en calculant : Probabilité (Test génétique +) = $1 / (1 + e^{-\text{SAG}})$.

ANALYSE STATISTIQUE

Dans une première analyse, nous avons évalué l'association entre la valeur continue du SAG (représentant la probabilité *a priori* d'obtenir un diagnostic génétique selon le modèle de Doreille et coll. (7)) et l'obtention d'un test génétique concluant *a posteriori*. Pour chaque patient, le SAG a été calculé selon les coefficients originaux, puis introduit comme variable explicative dans un modèle de régression logistique univariée avec le statut de test positif (oui/non) comme variable dépendante. L'odds ratio (OR) et sa valeur p ont été rapportés.

Dans une seconde analyse, le SAG a été dichotomisé selon le seuil de -2,230916, défini dans l'étude initiale (7) comme discriminant

entre les patients «à risque élevé» ou non de résultat génétique positif. Les patients ont ainsi été classés en deux groupes : score < -2,230916 (groupe à faible probabilité) et score ≥ -2,230916 (groupe à haute probabilité). Les performances diagnostiques du score dichotomisé ont été évaluées en calculant la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive (VPP) et la VPN, accompagnées de leurs intervalles de confiance à 95 %. Conformément au protocole de l'étude *princeps* (7), les patients présentant une forte suspicion clinique de PRADt ont été exclus de cette analyse.

Enfin, une troisième analyse a comparé, parmi les patients ayant eu un test génétique positif, l'hypothèse diagnostique formulée *a priori* par le clinicien avec le diagnostic moléculaire établi *a posteriori*. Le degré de concordance a été évalué par le test de symétrie de McNemar. Le degré de concordance entre l'hypothèse clinique initiale et le diagnostic génétique final a été évalué à l'aide du coefficient kappa de Cohen, permettant de mesurer l'accord au-delà de ce qui serait attendu par simple hasard avec un intervalle de confiance à 95 %. Les résultats sont considérés comme significatifs au niveau d'incertitude de 5 % (p < 0,05). Les calculs ont été réalisés à l'aide de SAS version 9.4, et les figures à l'aide de R version 4.2.2.

Tableau I. Caractéristiques des patients (N = 185)

Variable	N	Moyenne ± SD Nombre (%)
Âge au test génétique (années)	185	39,5 ± 22,0
Sexe	185	
Homme		92 (49,7)
Femme		93 (50,3)
Antécédents familiaux	185	
Aucun		124 (67,0)
Premier degré ou second degré		61 (33)
Diagnostic « <i>a priori</i> »	185	
Morphologique		65 (35)
Glomérulaire		44 (24)
Polykystose rénale autosomique dominante		21 (11)
Tubulo-interstitielle		42 (23)
Hématurie non diagnostiquée/protéinurie		9 (5)
Vasculaire		4 (2)
eGFR au test génétique	184	
Stade 1 et 2 (eGFR > 60 ml/min)		107 (58,1)
Stade 3 (eGFR : 30-59 ml/min)		38 (20,7)
Stade 4 (eGFR : 15-29 ml/min)		12 (6,5)
Stade 5 (eGFR < 15 ml/min)		5 (2,7)
Dialyse chronique		16 (8,7)
Transplantation rénale		6 (3,3)

eGFR : débit de filtration glomérulaire atténué.

RÉSULTATS

Les résultats sont présentés sous forme de moyennes et écarts-type (SD) pour les variables quantitatives et sous forme de tables de fréquences pour les variables qualitatives avec, pour certains paramètres, l'intervalle de confiance (IC) à 95 %. Notre cohorte inclut 185 patients dont 93 femmes (50,3 %). L'âge médian est de 41 [9-43] ans. Les caractéristiques des patients sont décrites dans le **Tableau I**. Des antécédents familiaux de MRC au premier degré ont été retrouvés chez 52 patients (28,1 %). Septante-sept patients (41,9 %) avaient une MRC au moins de stade G3 dont 27 (14,7 %) en insuffisance rénale terminale. Les hypothèses *a priori* étaient, par ordre décroissant de fréquence: morphologique (n = 65), glomérulaire (n = 44), tubulo-interstitielle (n = 42), hématurique (n = 9), vasculaire (n = 4). Une PRADt dans un contexte familial positif était suspectée chez 21 patients (11,4 %).

Pour chaque patient inclus, le score SAG a été calculé selon l'équation décrite précédemment, permettant d'estimer une probabilité *a priori* de test génétique positif. La probabilité médiane de détection d'une anomalie génétique

s'élevait à 21,0 % [10-41]. Un diagnostic génétique a été établi chez 52 patients sur 185, soit 28,1 % de la cohorte. Les diagnostics les plus fréquemment identifiés étaient la polykystose rénale autosomique dominante typique (PRADt, 38,5%), les glomérulopathies (25,4 %), les anomalies morphologiques (19,1%), les pathologies tubulo-interstitielles (15,0 %) et une hématurie isolée (2,0 %), comme illustré dans le diagramme circulaire (**Figure 1**). Après exclusion des cas de PRADt, une association statistiquement significative a été observée entre le score SAG et la probabilité d'un test génétique positif *a posteriori* ($p = 0,042$). Plus précisément, chaque point supplémentaire au score SAG était associé à une augmentation de 35 % du risque de test génétique positif (OR : 1,35; $p = 0,042$). Lorsqu'une approche dichotomique a été appliquée en utilisant le seuil proposé de -2,230916, pour le score SAG, aucune différence significative de proportions de tests génétiques positifs n'a été observée entre les patients ayant un score supérieur ou égal à ce seuil *versus* ceux ayant un score inférieur (**Tableau II**). Parmi les 36 patients avec un test génétique positif, 31 (86,1 %) avaient un SAG supérieur ou égal à -2,230916, tandis que 5 (13,9 %) avaient un SAG inférieur à ce seuil. À l'inverse, parmi les

Figure 1. Néphrogénétique

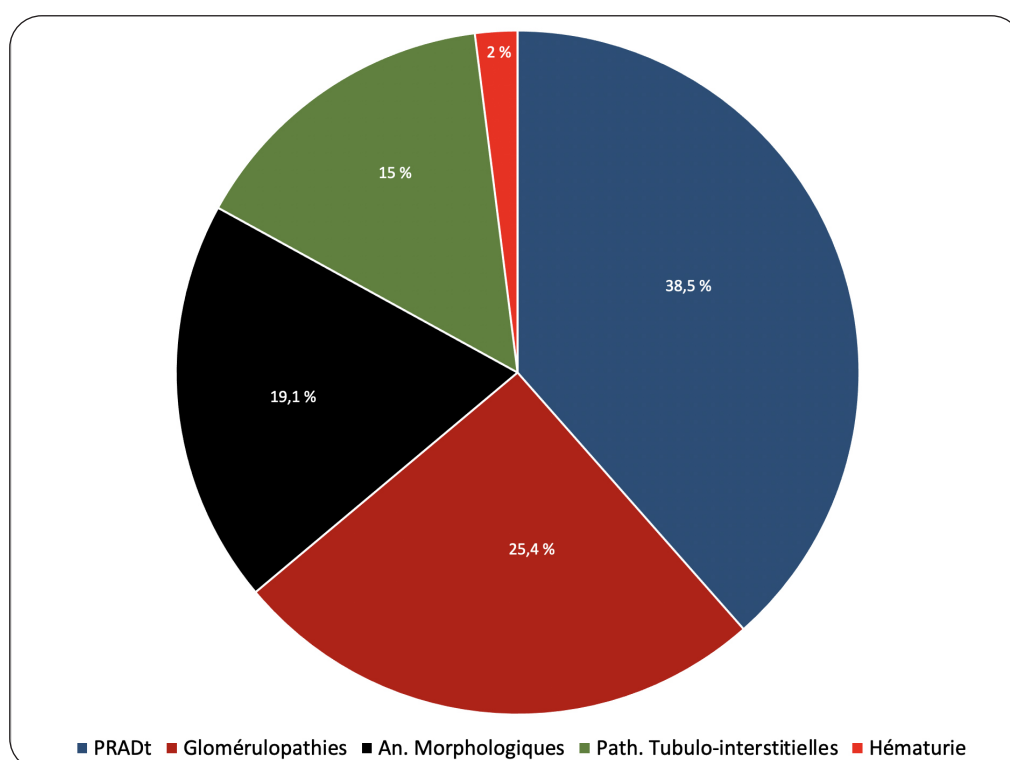


Tableau II. Concordance entre l'hypothèse diagnostique *a priori* et le résultat moléculaire *a posteriori* chez tous les patients (n = 52) avec un résultat génétique positif

Diagnostic <i>a priori</i>	Résultat du test génétique <i>a posteriori</i>				
	GLOM	TUB	HEMAT	KYSNC + PRADt	Total
GLOM	9	0	0	0	9 (17,3)
TUB	0	8	0	0	8 (15,4)
HEMAT	1	0	1	0	2 (3,9)
KYSNC + PRADt	3	0	0	30	33 (63,5)
Total	13 (25,0)	8 (15,4)	1 (1,9)	30 (57,7)	52
Test de McNemar: $p = 0,68$ Kappa de Cohen : 0,86 (0,74-0,99)					

Les catégories utilisées dans ce tableau suivent la méthodologie de classification : Glomérulopathies (GLOM); multikystoses atypiques ou troubles du développement (KYSNC); tubulopathies (TUB); hématurie isolée et/ou protéinurie et/ou autres (HEMAT). PRADt, Polykystose rénale autosomique dominante typique. Les cellules de la table correspondent aux nombres (pourcentages) de patients selon les résultats *a priori* et *a posteriori*. Les patients pour lesquels les résultats *a priori* et *a posteriori* sont les mêmes sont surlignés en gris clair et ceux pour lesquels ils diffèrent sont surlignés en noir.

127 patients avec un test négatif, 101 (79,5 %) avaient un SAG supérieur ou égal au seuil, contre 26 (20,5 %) avec un SAG inférieur. À partir de cette dichotomisation, les performances diagnostiques obtenues étaient les suivantes : VPN (83 %); VPP (23,5 %); sensibilité (86,1 %); spécificité (23,5 %). Aucune association statistiquement significative n'a été retrouvée entre un score SAG supérieur ou égal à -2,230916 et la positivité du test génétique ($p = 0,38$).

Parmi les 52 patients présentant un diagnostic génétique confirmé (incluant ici les PRADt), la concordance entre le diagnostic clinique *a priori* et le diagnostic moléculaire *a posteriori* était excellente, avec un accord parfait dans 92,3 % des cas. Le coefficient kappa de Cohen global était de 0,86 (IC 95 % : 0,74-0,90), indiquant une très bonne concordance. Les discordances observées concernaient un cas d'hématurie isolée, trois maladies kystiques atypiques, dont une reclassé *a posteriori* comme glomérulopathie de type COL4A3.

DISCUSSION

La MRC touche 5 à 10 % de la population mondiale (1, 3, 8). Le diagnostic étiologique de la MRC est un enjeu tant sur le plan clinique que sur le plan économique (2). La prise en charge de la MRC inclut l'optimisation des mesures hygiéno-diététiques et l'instauration progressive de médicaments néphroprotecteurs (2, 8, 9). Au total, 18 % des MRC n'ont pas de diagnostic

étiologique (10). On estime à 10 % la prévalence de MRC d'origine génétique alors qu'une histoire familiale de MRC est retrouvée dans plus de 30 % des patients atteints de MRC, ce qui est superposable aux chiffres obtenus dans notre cohorte (34 %) (6, 11). Ces chiffres suggèrent que l'origine génétique est probablement sous-estimée (4, 5). Outre l'étiologie, le diagnostic moléculaire présente plusieurs intérêts comme le choix d'une thérapie ciblée comme le traitement par bloqueur du système rénine angiotensine aldostérone dans le syndrome d'Alport; préciser un pronostic; orienter la prise en charge des manifestations extra-rénales; proposer un dépistage familial; apporter l'expertise d'un conseil génétique (5, 12-14). En outre, le séquençage de l'exome (ES) offre la possibilité de réaliser un diagnostic précoce pour une néphropathie dont le phénotype peut être hétérogène et s'exprimer par la suite (15).

Les principales techniques d'analyse génétique en néphrogénétique incluent les panels de gènes ciblés, l'ES et le WGS. L'analyse des variations du nombre de copies et des variants introniques est facilitée par le WGS. Le séquençage Sanger reste utile pour la confirmation de variants ou l'étude familiale ciblée. Le séquençage long-read par nanopore est utile pour l'analyse de gènes complexes ou de régions répétées (4-6). L'ES présente plusieurs limitations en néphrogénétique: le coût, la disponibilité limitée des tests et le délai de réponse. De plus, certaines régions génomiques, comme celles impliquées dans les maladies rénales kystiques telles que *PKD1*, sont difficilement

analysables en raison de la présence de régions dupliquées (pseudogènes) ou de régions riches en GC (exon 1 de PKD1 par exemple) (16). L'interprétation des résultats peut se révéler complexe : l'ES identifie des variants de signification incertaine (VUS). L'interprétation des VUS nécessitent une expertise spécialisée ou des études complémentaires (par ségrégation familiale, par exemple). L'ES peut, en effet, entraîner un diagnostic erroné en cas de mauvaise interprétation d'un VUS, notamment dans la cadre de potentielles phénocopies (17). De manière plus générale, l'accès restreint aux conseillers en génétique et les préoccupations éthiques constituent également des barrières (12). Ces limites justifient la nécessité d'une approche multidisciplinaire et d'une formation ciblée des professionnels.

La gestion des VUS en néphrogénétique repose sur une approche multidisciplinaire. L'évaluation clinique approfondie du phénotype du patient, l'analyse de la ségrégation familiale et l'utilisation de bases de données génétiques actualisées sont essentielles pour interpréter ces variants (7, 18). Des examens complémentaires, comme les biopsies, peuvent également être réalisés pour évaluer l'impact biologique du VUS. La révision périodique des VUS est recommandée, car de nouvelles informations peuvent permettre de les requalifier en variants pathogènes ou non (18). Un suivi clinique rigoureux est crucial, notamment pour les candidats à la greffe rénale, afin d'adapter la prise en charge en fonction de l'évolution du statut génétique du patient (4-6).

En Belgique, une étude d'un large panel de gènes coûte 1.679.26 euros (+ 8,68 € de ticket-modérateur) nouvelle nomenclature de janvier 2026. Pour pondérer l'aspect apparemment coûteux des analyses génétiques, rappelons que lorsque la mutation familiale est identifiée, un screening familial est souvent possible à moindre coût (par séquençage Sanger par exemple), y compris chez des patients pas ou peu symptomatiques. Il devient alors possible d'envisager des tests préimplantatoires ou prénataux. Néanmoins, l'intégration d'un score prédictif en génétique clinique permettrait, d'une part, de réduire les délais diagnostiques en identifiant plus rapidement les patients les plus susceptibles de bénéficier d'un test génétique, optimisant ainsi les flux de prescriptions et, d'autre part, une meilleure allocation des ressources et la maîtrise des dépenses de soins de santé (7). Dans ce contexte, Doreille et coll. ont proposé le score SAG disponible sur allogonomics.com/score de prédiction diagnostique. Le score prend en compte : l'âge au moment du

test génétique; le diagnostic *a priori* sur base de 5 catégories nosologiques (vasculaire, glomérulaire, tubulo-interstitielle, maladie kystique non classique, hématurie - protéinurie); la présence d'un antécédent familial de MRC au premier degré; et le stade de la MRC au moment du diagnostic. Les caractéristiques du test (cf. équation détaillée dans la Méthodologie, *supra*) pour un seuil établi de -2,230916 sont : une VPN de 94,2 %, une sensibilité de 95,6 %; une spécificité de 21,5 %; une VPP de 26,8 %, dans l'étude originale de Doreille et coll. (7). Dans notre cohorte, les caractéristiques du test sont : une VPN de 83,9 %, une sensibilité de 86,1 %; une spécificité de 20,5 % et une VPP de 23,5 %.

Le rendement du diagnostic moléculaire dans notre cohorte est de 28,1 % ce qui est comparable aux données de Doreille et coll. (7). Nous avons eu une approche «phénotype à génotype» en utilisant l'ES afin de confirmer le diagnostic suspecté. Cette attitude peut avoir un biais d'indication du fait de la sélection des patients. Ceci peut expliquer notre meilleur rendement diagnostique comparé à d'autres études ayant réalisé un ES sur une cohorte de MRC quelconque. L'étude menée par Groopman et coll. a montré un rendement diagnostique de 10 % en réalisant un ES sur une cohorte de patients atteints de MRC «tout venant» (6). Le taux de diagnostic était élevé dans les glomérulopathies (25 %) principalement en raison d'une proportion importante de syndromes d'Alport (21,1 %). À l'opposé, le diagnostic moléculaire chez les patients présentant une hématurie isolée n'a été contributif que dans 2 % des cas. Contrairement aux données de Doreille et coll. (7), nos résultats montrent une concordance clinico-moléculaire excellente entre le diagnostic *a priori* et le résultat du test génétique *a posteriori* (92,3 %). La divergence constatée avec les données de Doreille et coll. (7) pourrait s'expliquer par la grande hétérogénéité phénotypique des maladies rénales, rendant parfois le diagnostic pré-test plus incertain dans certaines populations (4-5).

Nos résultats confirment l'intérêt du SAG dans la prédiction des diagnostics moléculaires positifs chez les patients atteints de MRC. Nous avons observé une association statistiquement significative entre le SAG dans sa version continue et la probabilité d'un test génétique concluant (OR = 1,35; p = 0,042), suggérant qu'une augmentation d'une unité du score augmente de 35 % les chances d'obtenir un diagnostic moléculaire. Ce résultat est en accord avec les performances rapportées dans la cohorte initiale de Doreille et coll. (7), et souligne la pertinence d'une approche clinique pondérée pour guider

les indications de séquençage. En revanche, la catégorisation dichotomique du score selon le seuil initialement proposé ($\geq -2,230916$) n'a pas permis de discriminer de manière significative les patients diagnostiqués ($p = 0,38$), probablement en raison d'un manque de puissance statistique ou d'une distribution hétérogène dans notre population. Le SAG pourrait être amélioré en intégrant des variables cliniques et biologiques supplémentaires, comme les données histologiques ou les anomalies extra-rénales détaillées. Ainsi, l'association du SAG avec les résultats de biopsies pourrait affiner la stratification des patients, en identifiant plus précisément ceux susceptibles de bénéficier d'une analyse génétique approfondie. Une validation multicentrique permettrait de rééquilibrer les coefficients du score sur des populations plus diverses. La stratification selon l'âge du premier symptôme ou le phénotype rénal dominant renforcerait sa précision. La prise en compte de la négativité d'autres explorations (imagerie ou tests immunologiques) pourrait renforcer l'indication du recours à l'ES. L'inclusion de données familiales enrichies (consanguinité par exemple) pourrait également affiner le SAG.

LIMITES

La principale limite de notre étude réside dans son caractère monocentrique, reposant sur une cohorte locale majoritairement d'origine européenne (78,4 %), avec un effectif limité. Par ailleurs, l'âge médian des participants était de 41 ans, incluant également des patients pédiatriques. Or, la prévalence des maladies rénales monogéniques est significativement plus élevée chez les enfants que chez les adultes (18, 19, 20), ce qui peut introduire un biais de sélection. Ces éléments doivent être pris en considération avant de généraliser le score à l'ensemble des patients atteints de MRC, en particulier dans des populations plus hétérogènes sur le plan démographique ou géographique.

CONCLUSION

Dans un contexte où le diagnostic étiologique des MRC reste insuffisamment établi chez une proportion significative de patients, l'intégration de la génétique moléculaire s'impose comme un outil diagnostique central. Nos résultats confirment l'utilité clinique du score SAG en tant qu'outil de triage. Une association statistiquement significative a été mise en évidence

entre la valeur continue du score et la probabilité de diagnostic moléculaire positif, soutenant sa capacité prédictive. Néanmoins, sa version dichotomique fondée sur le seuil de $-2,230916$ n'a pas démontré de pouvoir discriminant significatif dans notre cohorte. Ce constat suggère que le score, dans sa forme continue, est plus informatif que son usage dichotomisé, particulièrement dans des contextes de faible prévalence de certaines atteintes héréditaires. Le rendement diagnostique global de l'exosome dans notre étude (28,1 %) est comparable à celui rapporté dans la littérature (6, 7). Ce rendement est particulièrement élevé dans les glomérulopathies héréditaires, en premier lieu les syndromes d'Alport, soulignant l'importance d'une orientation clinique précise. Par ailleurs, la concordance clinico-moléculaire observée ($\kappa = 0,86$) démontre la pertinence de l'évaluation médicale préalable à la prescription d'un test génétique. L'analyse des cas biopsiés a mis en lumière la complémentarité de l'histologie et du séquençage. Enfin, les limites techniques et logistiques du séquençage exomique (zones mal couvertes, VUS, délais, coût) justifient pleinement l'utilisation d'outils d'aide à la décision, tels que le SAG, pour prioriser les indications. Des recherches sont en cours pour améliorer le SAG par l'intégration de variables cliniques et biologiques supplémentaires. Notre travail s'inscrit ainsi dans une stratégie raisonnée, économiquement soutenable, de médecine de précision en néphrologie reposant sur des critères cliniques robustes, des scores prédictifs validés et une collaboration étroite entre néphrologues et généticiens.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020;**395**:709–33.
2. Delanaye P, Jouret F, Cavalier É. Évaluation de la maladie rénale chronique. *Rev Med Liege* 2025;**80**:369–75.
3. Vadia R, Vandendriessche E, Mahieu E, et al. I. Microsimulation modelling to predict the burden of CKD and the cost-effectiveness of timely CKD screening in Belgium: results from the Inside CKD study. *BMJ Open* 2025;**15**:e098420.
4. Dahl NK, Bloom MS, Chebib FT, et al. The clinical utility of genetic testing in the diagnosis and management of adults with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2023;**34**:2039–50.
5. Knoppers N, Antignac C, Bergmann C, et al. Genetic testing in the diagnosis of chronic kidney disease: recommendations for clinical practice. *Nephrol Dial Transplant* 2022;**37**:239–54.
6. Groopman EE, Marasa M, Cameron-Christie S, et al. Diagnostic utility of exome sequencing for kidney disease. *N Engl J Med* 2019;**380**:142–51.
7. Doreille A, Lombardi Y, Dancer M, et al. Exome-first strategy in adult patients with ckd: a cohort study. *Kidney Int Rep* 2022;**8**:596–605.

8. Delanaye P, Paquot N, Jouret F, Scheen A. Prise en charge de la maladie rénale chronique. *Rev Med Liege* 2025;**80**:376-80.
9. Merckx G, Somja M, Makalou G, Jouret F. Prévention non médicamenteuse de la maladie rénale chronique. *Rev Med Liege* 2024;**79**:411-7.
10. Johansen KL, Chertow GM, Gilbertson DT, et al. US renal data system 2022 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2023;**81**:A8-11.
11. Connaughton DM, Bukhari S, Conlon P, et al. The Irish kidney gene project—prevalence of family history in patients with kidney disease in Ireland. *Nephron* 2015;**130**:293-301.
12. Nestor JG, Marasa M, Milo-Rasouly H, et al. Pilot study of return of genetic results to patients in adult nephrology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;**15**:651-64.
13. Savage J, Lipska-Zietkiewicz BS, Watson E, et al. Guidelines for genetic testing and management of alport syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022;**17**:143-54.
14. Vaisitti T, Sorbini M, Callegari M, et al. Clinical exome sequencing is a powerful tool in the diagnostic flow of monogenic kidney diseases: an Italian experience. *J Nephrol* 2021;**34**:1767-81.
15. Yang Y, Muzny DM, Xia F, et al. Molecular findings among patients referred for clinical whole-exome sequencing. *JAMA* 2014;**312**:1870-9.
16. Torres VE, Ahn C, Barten TR, et al. KDIGO 2025 clinical practice guideline for the evaluation, management, and treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary. *Kidney Int* 2025;**107**:234-54.
17. Basel-Salmon L, Sukenik-Halevy R. Challenges in variant interpretation in prenatal exome sequencing. *Eur J Med Genet* 2022;**65**:104410.
18. Pode-Shakked B, Ben-Moshe Y, Barel O, et al. A multidisciplinary nephrogenetic referral clinic for children and adults—diagnostic achievements and insights. *Pediatr Nephrol* 2022;**37**:1623-46.
19. Dachy A, Collard L, Krzesinski JM, et al. Polykystose rénale autosomique dominante : perspective pédiatrique. *Rev Med Liege* 2020;**75**:775-80.
20. Ghuysen C, Neuville M, Krzesinski JM, Jouret F. Diagnostic différentiel des kystes rénaux : importance de l'approche génétique. *Rev Med Liege* 2019;**74**:580-5.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr Jouret F, service de Néphrologie-Dialyse-Transplantation, CHU Liège, Belgique.
Email : francois.jouret@chuliege.be