



HAL
open science

Approche génomique des maladies rénales indéterminées malgré biopsie rénale

Sophie Greillier

► **To cite this version:**

Sophie Greillier. Approche génomique des maladies rénales indéterminées malgré biopsie rénale. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03828916

HAL Id: dumas-03828916

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03828916v1>

Submitted on 25 Oct 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Faculté des sciences
médicales et paramédicales

Aix-Marseille Université

**Approche génomique des maladies rénales indéterminées
malgré biopsie rénale**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 14 Octobre 2022

Par Madame Sophie GREILLIER

Née le 22 août 1994 à Toulon (83)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de NÉPHROLOGIE NR

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur BRUNET Philippe

Président

Monsieur le Professeur BURTEY Stéphane

Assesseur

Madame le Professeur JOURDE-CHICHE Noémie

Assesseur

Madame le Docteur TORRENTS Julia

Assesseur

Monsieur le Docteur ROBERT Thomas

Directeur



Faculté des sciences
médicales et paramédicales

Aix-Marseille Université

**Approche génomique des maladies rénales indéterminées
malgré biopsie rénale**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 14 Octobre 2022

Par Madame Sophie GREILLIER

Née le 22 août 1994 à Toulon (83)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de NÉPHROLOGIE NR

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur BRUNET Philippe

Président

Monsieur le Professeur BURTEY Stéphane

Assesseur

Madame le Professeur JOURDE-CHICHE Noémie

Assesseur

Madame le Docteur TORRENTS Julia

Assesseur

Monsieur le Docteur ROBERT Thomas

Directeur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DELARQUE Alain
	ALBANESE Jacques		DEVIN Robert
	ALDIGHIERI René		DEVRED Philippe
	ALESSANDRINI Pierre		DJIANE Pierre
	ALLIEZ Bernard		DONNET Vincent
	AQUARON Robert		DUCASSOU Jacques
	ARGEME Maxime		DUFOUR Michel
	ASSADOURIAN Robert		DUMON Henri
	AUFFRAY Jean-Pierre		DURAND Jean-Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		ENJALBERT Alain
	AZORIN Jean-Michel		FAUGERE Gérard
	BAILLE Yves		FAVRE Roger
	BARDOT Jacques		FIECHI Marius
	BARDOT André		FARNARIER Georges
	BERARD Pierre		FIGARELLA Jacques
	BERGOIN Maurice		FIGARELLA-BRANGER Dominique
	BERLAND Yvon		FONTES Michel
	BERNARD Dominique		FRANCES Yves
	BERNARD Jean-Louis		FRANCOIS Georges
	BERNARD Pierre-Marie		FUENTES Pierre
	BERTRAND Edmond		GABRIEL Bernard
	BISSET Jean-Pierre		GALINIER Louis
	BLANC Bernard		GALLAIS Hervé
	BLANC Jean-Louis		GAMERRE Marc
	BOLLINI Gérard		GARCIN Michel
	BONGRAND Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BONNEAU Henri		GAUTHIER André
	BONNOIT Jean		GERARD Raymond
	BORY Michel		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BOTTA Alain		GIUDICELLI Sébastien
	BOTTA-FRIDLUND Daniëlle		GOUDARD Alain
	BOUBLI Léon		GOUIN François
	BOURGEADE Augustin		GRILLO Jean-Marie
	BOUVENOT Gilles		GRIMAUD Jean-Charles
	BOUYALA Jean-Marie		GRISOLI François
	BREMOND Georges		GROULIER Pierre
	BRICOT René		GUYS Jean-Michel
	BRUNET Christian		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BUREAU Henri		HARLE Jean-Robert
	CAMBOULIVES Jean		HASSOUN Jacques
	CANNONI Maurice		HEIM Marc
	CARTOUZOU Guy		HOUEL Jean
	CAU Pierre		HUGUET Jean-François
	CHABOT Jean-Michel		JAQUET Philippe
	CHAMLIAN Albert		JAMMES Yves
	CHARPIN Denis		JOUVE Paulette
	CHARREL Michel		JUHAN Claude
	CHAUVEL Patrick		JUIN Pierre
	CHOUX Maurice		KAPHAN Gérard
	CIANFARANI François		KASBARIAN Michel
	CLAVERIE Jean-Michel		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CLEMENT Robert		LACHARD Jean
	COMBALBERT André		LAFFARGUE Pierre
	CONTE-DEVOLX Bernard		LAUGIER René
	CORRIOL Jacques		LE TREUT Yves
	COULANGE Christian		LEGRE Régis
	CURVALE Georges		LEVY Samuel
	DALMAS Henri		LOUCHET Edmond
	DE MICO Philippe		LOUIS René
	DELPERO Jean-Robert		LUCIANI Jean-Marie
	DESSEIN Alain		MAGALON Guy

PROFESSEURS HONORAIRES

MM MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
MICHOTÉY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PANUEL Michel
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RAOULT Didier
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
TRIGLIA Jean-Michel
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUF0 Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

EMERITAT

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTE Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019
M. le Professeur	RIDINGS Bernard	31/08/2021

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021

EMERITAT

2020

M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2021

2021

M. le Professeur	BOUBLI Léon	31/08/2024
M. le Professeur	LEGRE Régis	31/08/2024
M. le Professeur	RAOULT Didier	31/08/2024
M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2022
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2022
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2022
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2022
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2022
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2022
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2022

2020

2022

Mme le Professeur	FIGARELLA-BRANGER Dominique	31/08/2025
M. le Professeur	HARLE Jean-Robert	31/08/2025
M. le Professeur	PANUEL Michel	31/08/2025
M. le Professeur	BOUBLI Léon	31/08/2024
M. le Professeur	LEGRE Régis	31/08/2024
M. le Professeur	RAOULT Didier	31/08/2024
M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2023
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2023
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2023
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2023
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2023
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2023
M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2023
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2023

DOCTEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990		DOCTEURS HONORIS CAUSA
MM. les Professeurs		J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991		
MM. les Professeurs		J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992		
MM. les Professeurs		H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994		
MM. les Professeurs		G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995		
MM. les Professeurs		D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997		
MM. les Professeurs		C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998		
MM. les Professeurs		O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999		
MM. les Professeurs		J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
2000		
MM. les Professeurs		D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
2001		
MM. les Professeurs		P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002		
MM. les Professeurs		M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
2003		
M. le Professeur Sir		T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
2004		
M. le Professeur		M. DAKE (U.S.A.)
2005		
M. le Professeur		L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006		
M. le Professeur		A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007		
M. le Professeur		S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert
ALIMI Yves
AMABILE Philippe
AMBROSI Pierre Surnombre
ANDRE Nicolas
ARGENSON Jean-Noël
ASTOUL Philippe
ATTARIAN Shahram
AUDOUIN Bertrand
AUQUIER Pascal
AVIERINOS Jean-François
AZULAY Jean-Philippe
BAILLY Daniel Retraite au 2/11/2022
BARLIER-SETTI Anne
BARLOGIS Vincent
BARTHET Marc
BARTOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel
BARTOLI Michel
BARTOLOMEI Fabrice
BASTIDE Cyrille
BELIARD-LASSERRE Sophie
BENSOUSSAN Laurent
BERBIS Philippe
BERBIS Julie
BERDAH Stéphane
BEROUD Christophe
BERTRAND Baptiste
BERTUCCI François
BEYER-BERJOT Laura
BLAISE Didier
BLIN Olivier
BLONDEL Benjamin
BOISSIER Romain
BONIN/GUILLAUME Sylvie
BONELLO Laurent
BONNET Jean-Louis
BOUFI Mourad
BOYER Laurent
BREGEON Fabienne
BRETTELE Florence
BROUQUI Philippe
BRUDER Nicolas
BRUE Thierry
BRUNET Philippe
BURTEY Stéphane
CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CERMOLACCE Michel
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
CHARREL Rémi
CHAUMOITRE Kathia
CHIARONI Jacques
CHINOT Olivier
CHOSSEGROS Cyrille
COLLART Frédéric

COSTELLO Régis
COURBIERE Blandine
CRAVELLO Ludovic
CUISSET Thomas
DA FONSECA David
DAHAN-ALCARAZ Laetitia
DANIEL Laurent
DARMON Patrice
DAUMAS Aurélie
DAVID Thierry
D'ERCOLE Claude
D'JOURNO Xavier
DEHARO Jean-Claude
DELAPORTE Emmanuel
DENIS Danièle Surnombre
DEVILLIER Raynier
DISDIER Patrick
DODDOLI Christophe
DRANCOURT Michel
DUBUS Jean-Christophe
DUFFAUD Florence
DUFOUR Henry
DUSSOL Bertrand
EBBO Mikaël
EUSEBIO Alexandre
FABRE Alexandre
FAKHRY Nicolas
FAURE Alice
FELICIAN Olivier
FENOLLAR Florence
FLECHER Xavier
FOUILLOUX Virginie
FOURNIER Pierre-Edouard
FRANCESCHI Frédéric
FUENTES Stéphane
GABERT Jean
GABORIT Bénédicte
GAINNIER Marc
GARCIA Stéphane disponibilité
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GAUDY-MARQUESTE Caroline
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine
GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte
GONCALVES Anthony
GONZALEZ Jean- Michel
GAILLON Thomas
GRANEL/REY Brigitte
GRANDVAL Philippe
GREILLIER Laurent
GROB Jean-Jacques Retraite au 1/10/2022
GUEDJ Eric
GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent

HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HOUVENAEGHEL Gilles
HRAIECH Sami
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François détachement
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIELLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas disponibilité
LOOSVELD Marie
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre disponibilité
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
OLIVE Daniel
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia
PAGANELLI Franck
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PERRIN Jeanne
PESENTI Sébastien
PETIT Philippe
PHAM Thao

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	ROUDIER Jean	VALERO René
PIQUET Philippe	SALAS Sébastien	VAROQUAUX Arthur Damien
PIRRO Nicolas	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VELLY Lionel
POINSO François	SCAVARDA Didier	VEY Norbert
RACCAH Denis	SCHLEINITZ Nicolas	VIDAL Vincent
RADULESCO Thomas	SEBAG Frédéric	VIENS Patrice
RANQUE Stéphane	SIELEZNEFF Igor	VILLANI Patrick
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VITON Jean-Michel
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	VITTON Véronique
REYNAUD Rachel	SUISSA Laurent	<i>VIEHWEGER Heide Elke détachement</i>
RICHARD/LALLEMAND Marie-Alet	TAIEB David	VIVIER Eric
RICHERI Raphaëlle	THOMAS Pascal	XERRI Luc
ROCHE Pierre-Hugues	THUNY Franck	ZIELESKIEWICZ Laurent
ROCH Antoine	TOSELLO Barthélémy	
ROCHWERGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	
ROLL Patrice	TROPIANO Patrick	
ROSSI Dominique	<i>TSIMARATOS Michel détachement</i>	
ROSSI Pascal	TURRINI Olivier	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
COLSON Sébastien
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES à MI-TEMPS MEDECINE GENERALE

BARGIER Jacques
JANCZEWSKI Aurélie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à TEMPS PLEIN DES DISCIPLINES MEDICALES

BOUSSUGES Alain

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BOURVIS Nadège

Secrétariat Général - RH

MAJ 01.09.2022

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	GAUDRY Marine	ROMANET Pauline
APPAY Romain	GELSI/BOYER Véronique	SABATIER Renaud
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BEGE Thierry	GOURIET Frédérique	SAULTIER Paul
BENYAMINE Audrey	GUERIN Carole	SAVEANU Alexandru
BIRNBAUM David	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	STELLMANN Jan-Patrick
BOBOT Mickael	GUIDON Catherine	SUCHON Pierre
BONINI Francesca	GUIVARCH Jokthan	TABOURET Emeline
BOUCRAUT Joseph	HABERT Paul	TOGA Isabelle
BOULAMERY Audrey	HAUTIER Aurélie	TOMASINI Pascale
BOULLU/CIOCCA Sandrine	IBRAHIM KOSTA Manal	TROUDE Lucas
BOUSSEN Salah Michel	JALOUX Charlotte	TROUSSE Delphine
BUFFAT Christophe	JARROT Pierre-André	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CAMILLERI Serge	KASPI-PEZZOLI Elise	VELY Frédéric
CARRON Romain	L'OLLIVIER Coralie	VENTON Geoffroy
CASSAGNE Carole	LABIT-BOUVIER Corinne	VION-DURY Jean
CHAUDET Hervé	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	ZATTARA/CANNONI Hélène
CHRETIEN Anne-Sophie	LAGARDE Stanislas	
COZE Carole	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	
CUNY Thomas	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAMBERT Isabelle	
DALES Jean-Philippe	LENOIR Marien	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle (<i>disponibilité</i>)	MAAROUF Adil	
DEHARO Pierre	MACAGNO Nicolas	
DELLIAUX Stéphane	MALISSEN Nausicaa	
DELTEIL Clémence	MAUES DE PAULA André	
DESPLAT/JEGO Sophie	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MORAND-HUGGET Aurélie	
DUONSEIL Pauline	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUFOUR Jean-Charles	NINOVE Laetitia	
ELDIN Carole	NOUGAIREDE Antoine	
FOLETTI Jean- Marc	PAULMYER/LACROIX Odile	
FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie	
FROMNOT Julien	ROBERT Philippe	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	RUEL Jérôme
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MEZOUAR Soraya	THIRION Sylvie
DEGIOANNI/SALLE Anna	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte retraite au 1/10/2022	VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic
JEGO SABLIER Maëva

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BERNAL Alexis	ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
FIERLING Thomas	THERY Didier
FORTE Jenny	
MITILIAN Eva	

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline
LAZZAROTTO Sébastien
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine
MELLINAS Marie
MORIN-GALFOUT Sara
ROMAN Christophe

TRINQUET Laure
VILLA Milène

CDI LRU TEMPS PLEIN ECOLE DES SCIENCES ET DE LA READAPTION

FORMATION ERGOTHERAPIE

BLANC Catheline
DESPRES Géraldine
GIRAUDIER Anaïs
PAVE Julien

FORMATION PODOLOGIE

GRIFFON Patricia
PETITJEAN Aurélie

FORMATION ORTHOPTIE

MONTICOLO Chloé

FORMATION MASSO-KINESITHERAPIE

AUTHIER Guillaume
CAORS Béatrice
CHAULLET Karine
ERCOLANO Bruno
HENRY Joannie
HOUDANT Benjamin
MIRAPEIX Sébastien
MULLER Philippe
ROSTAGNO Stéphan

CDD LRU TEMPS PLEIN ECOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

CHAYS-AMANIA Audrey

CDD LRU TEMPS PLEIN ANGLAIS

GILSINN Amanda

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

SACHAU-CARCEL Géraldine

CDI LRU ECOLE DE MAÏEUTIQUE

CLADY Emilie
FREMONDIERE Pierre
MATTEO Caroline
MONLEAU Sophie
MUSSARD-HASSLER Pascale
RIQUET Sébastien
ZAKARIAN Carole

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

APPAY Romain (MCU-PH)
DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)
ZIELESKIEWICZ Laurent (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)
DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

SACHAU-CARCEL Géraldine (ATER)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MARLINGE Marion (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

GUEDJ Eric (PU-PH)
 GUYE Maxime (PU-PH)
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
 ET Technologies de Communication 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
 GIORGI Roch (PU-PH)
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
 BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 FLECHER Xavier (PU PH)
 OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony (PU-PH)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 PADOVANI Laetitia (PH-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
 BONELLO Laurent (PU PH)
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)
 CUISSET Thomas (PU-PH)
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
 HABIB Gilbert (PU-PH)
 PAGANELLI Franck (PU-PH)
 THUNY Franck (PU-PH)

DEHARO Pierre (MCU PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
 BEYER-BERJOT Laura (PU-PH)
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
 SEBAG Frédéric (PU-PH)
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
 BIRNBAUM David (MCU-PH)
 DUONSEIL Pauline (MCU-PH)
 GUERIN Carole (MCU PH)
 MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

FAURE Alice (PU PH)
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 PESENTI Sébastien (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) *détachement*

DARIEL Anne (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

LENOIR Marien (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

BERTRAND Baptiste (PU-PH)
CASANOVA Dominique (PU-PH)

HAUTIER Aurélie (MCU-PH)
JALOUX Charlotte (MCU PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
BOUFI Mourad (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GAUDRY Marine (MCU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GONZALEZ Jean-Michel (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH) Retraite au 1/10/2022
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

MALISSEN Nausicaa (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH) Disponibilité
NGYUEN Karine (PU-PH)

ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF) Retraite au 1/10/2022

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 JARROT Pierre-André (MCU PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 MILLION Matthieu (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

GERBEAUX Patrick (PU PH)
KERBAUL François (PU-PH) détachement
MICHELET Pierre (PU-PH) Disponibilité

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 EBBO Mikael (PU-PH)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 DEVILLIER Raynier (PU PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 LOOSVELD Marie (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 IBRAHIM KOSTA Manal (MCU PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)
 VENTON (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

DELTEIL Clémence (MCU PH)
 TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE 5303

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

BARGIER Jacques (PR associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (PR associé Méd. Gén. À mi-temps)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

JEGO SABLIER Maëva (MCF Méd. Gén. Temps plein)

BERNAL Alexis (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FIERLING Thomas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

MITILIAN Eva (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2019)

NUTRITION 4404

BELIARD Sophie (PU-PH)

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

MEZOUAR Soraya (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

*DENIS Danièle (PU-PH) Surnombre***OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

RADULESCO Thomas (PU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

BOBOT Mickael (MCU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

GRAILLON Thomas (PU PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

TROUDE Lucas (MCU-PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

SUISSA Laurent (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

BOURVIS Nadège (PR associée)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

MORAND-HUGGET Aurélie (MCU-PH)

SAULTIER Paul (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BOUSSUGES Alain (PR associé à temps plein)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

LAMBERT Isabelle (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903*BAILLY Daniel (PU-PH) Retraite au 2/11/2022*

CERMOLACCE Michel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RHUMATOLOGIE 5001**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

HABERT Paul (MCU PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804*AMBROSI Pierre (PU-PH) Sumombre*

DAUMAS Aurélie (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
 HRAIECH Sami (PU-PH)
 PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
 ROCH Antoine (PU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
 BOISSIER Romain (PU-PH)
 KARSENTY Gilles (PU-PH)
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
 ROSSI Dominique (PU-PH)

SCIENCES DE LA REEDUCATION ET READAPTATION 91

REVIS Joana (PAST)

AUTHIER Guillaume
 BLANC Catheline
 CAORS Béatrice
 CHAULLET Karine
 ERCOLANO Bruno
 GRIFFON Patricia
 GIRAUDIER Anaïs
 GRIFFON Patricia
 HENRY Joannie
 HOUDANT Benjamin
 MIRAPEIX Sébastien
 MONTICOLO Chloé
 MULLER Philippe
 PAVE Julien
 PETITJEAN Aurélie
 ROSTAGNO Stéphane

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

MAÏEUTIQUE 90

CLADY Emilie
 FREMONDIERE Pierre
 MATTEO Caroline
 MONLEAU Sophie
 MUSSARD-HASSLER Pascale
 REPELLIN David
 RIQUET Sébastien
 ZAKARIAN Carole

SCIENCES INFIRMIERES 92

COLSON Sébastien (PR)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 VILLA Milène (MAST)

ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE ET ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE 56-01

CAMOIN Ariane (MCU-PH)
 GAUBERT Jacques (MCU-PH)

BLANCHET Isabelle (MCF ASS)

CHIRURGIE ORALE; PARODONTOLOGIE; BIOLOGIE ORALE 57-01

MONNET-CORTI Virginie (PU-PH)

CAMPANA Fabrice (MCU-PH)
 CATHERINE Jean-Hugues (MCU-PH)

ANTEZACK Angéline (MCU-PH)

PREVENTION, EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE, ODONTOLOGIE LEGALE 56-02

FOTI Bruno (PU-PH)
 LE GALL Michel (PU-PH)

LAN Romain (MCU-PH)

DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATERIAUX 58-01

TERRER Elodie (PU-PH)

ABOUDHARAM Gérard (MCU-PH)
 GIRAUD Thomas (MCU-PH)
 GIRAudeau Anne (MCU-PH)
 GUIVARC'H Maud (MCU-PH)
 JACQUOT Bruno (MCU-PH)
 LABORDE Gilles (MCU-PH)
 LAURENT Michel (MCU-PH)
 MAILLE Gérald (MCU-PH)

MENSE Chloé (MCU-PH)
 SILVESTRI Frédéric (MCU-PH)

BALLESTER Benoît (MCF ASS)
 CASAZZA Estelle (MCF ASS)

Remerciements

A Monsieur le **Professeur Philippe Brunet**, Président du Jury :

Merci de m'avoir fait l'honneur d'être président de mon jury de thèse. Merci de votre écoute attentive au fil des années. Je suis heureuse et fière d'avoir été formée dans votre service et vous en suis reconnaissante.

A Monsieur le **Professeur Stéphane Burtey** :

Merci pour votre brillant enseignement, votre écoute dans les moments difficiles. Merci de toujours défendre nos intérêts. Merci de ce riche apprentissage lors du stage en HDJ et ces fous rires à la lecture de vos réponses aux avis d'internes en détresse. C'est toujours un plaisir de découvrir de nouvelles informations scientifiques, littéraires ou musicales sur Perruche en Automne ou Twitter.

A Madame le **Professeur Noémie Jourde-Chiche** :

Merci Noémie de m'avoir donné la passion de la néphrologie depuis la 5^{ème} année de médecine. Quoi de plus poétique que la fonction d'un podocyte mimée par tes soins le mardi matin et quel plaisir de te redécouvrir lors de mon premier stage d'interne. Tu es un réel modèle professionnel et je te remercie de la bienveillance que tu as su me témoigner à mes débuts et par la suite.

A Madame le **Docteur Julia Torrents** :

Merci énormément pour ces cours particuliers d'anapath lors de la préparation de la thèse. Ce fut un réel plaisir de travailler à tes côtés et je suis très heureuse de ta présence à mon jury de thèse.

A Monsieur le **Docteur Thomas Robert**, Directeur de Thèse :

Merci Thomas pour ton encadrement quel qu'ait été le sujet de la thèse. Merci de m'avoir confié ton bébé, la néphrogénomique, et de m'avoir ouvert à ce monde passionnant. Merci de ton enthousiasme et de ta soif d'enseignement. Pas merci pour tous les M&Ms que j'ai mangés dans ton bureau.

A toutes les personnes qui ont marqué mon internat

A la grande famille de la néphrologie :

Au **Pr Valérie Moal** pour votre apprentissage, votre patience à mes débuts, votre rigueur et votre gentillesse

Au **Pr Bertrand Dussol** pour votre dynamisme et votre sens critique

Au **Dr Tristan Legris** pour ton humour, ton mythique poing sur la table et tes talents de pianiste

Au **Dr Marion Sallée** pour ton intelligence, ta spontanéité et tes qualités d'enseignement

Au **Dr Marion Pelletier** pour ton esprit rêveur et ton sens clinique, tu nous manques et je te souhaite beaucoup de bonheur dans la ville rose

Au **Dr Dammar Bouchouareb** pour ta bienveillance envers les patients et ta compassion

Au **Dr Manon Laforêt** merci d'avoir été une véritable maman à mes débuts, merci de ta patience sans faille. Tu as été mon véritable rayon de soleil dans l'obscurité du début de l'internat.

Au **Dr Florence Daviet** pour ton rire tonitruent, tes séances potins, ton rythme dur à suivre et surtout à ces poétiques expressions qui hélas m'échappent encore à des moments non opportuns, des staffs par exemple, et oui oui je parle bien de « chier en spray »

Au **Dr Mickael Bobot** pour ton art de l'enseignement dès mon externat, tes gossips, ton humour et ton écoute polie de mes « talents » à la batterie

Au **Dr Lucie Fages** pour tes talents de GIF inégalés depuis ton départ

Au **Dr Violaine Scarfoglière** pour ta perfection, ton intelligence, ton rire. Ce fut un réel plaisir de découvrir ton caractère « inflammable »

Au **Dr Romain Vial** et ton short de cycliste. Les soirées Spritz BBC sont bien loin, remplacées par les bibis et les bains, mais on saura remettre ça !

Au **Dr Guilhem Cavailé** rencontré sur le tard de mon internat, merci pour ton écoute et ta bienveillance envers tes patients

Au **Dr Raphaël Godefroy** pour ta fantaisie et tes précieux conseils

Au **Dr Marion Gully** pour ton énergie débordante

Au **Dr Ariane Duval** pour ton enseignement et ta sagesse

Au **Dr Chebli El Hajj** pour ta persévérance et ton perfectionnisme

Mention spéciale pour l'équipe toulonnaise :

Au **Dr Yannick Knefati** pour ton accueil chaleureux et bienveillant

Au **Dr Jean René Mondain**, merci pour ton enseignement, ta culture et ta patience pour mes biopsies, quitte à vider tes surrénales

Au **Dr Makhlouf Boukelmoune** pour ton humour aux relèves

Au **Dr Nassim Kassa**, véritable bibliographie ambulante. Merci pour ton soutien infailible lors de ce choix

Au **Dr Dalila Kassa** pour ta bonne humeur, hâte te de connaître plus amplement dans les années à venir ainsi que vos p'tits bouts

Et bien sûr au **Dr Maité Meunier** pour ton enthousiasme sans égal, hâte de te retrouver

A tous mes co internes :

A ma petite bande de zouz : **Denis** petit ange parti trop tôt, si vite devenu le petit démon de la dialyse... A **Sunny** souvent absent mais jamais pour notre promo (cœur cœur sur nous) et à **Pitou** connu depuis bien trop longtemps, que d'épreuves surmontées ensemble : la quête des pins, l'angoisse des choix sur le CNG, le combo meurtrier dialyse-N1 et pour finir la thèse... A quand la prochaine fondue ???

A **Justine**, à la fois bourreau et grande confidente lors de mon premier semestre. Merci pour tous ces fous rires pendant l'internat entre ton orchidée volée, ta perte de moteur de bateau et ta capacité à te faufiler entre les obligations (belles) familiales. J'espère que tu es fière du COTOREP net plus ultra que je suis devenue.

A **Julie** pour ton enthousiasme en toutes circonstances; les groupes de musique dont je n'avais jamais entendu parlé. Merci pour toutes ces bières découvertes grâce à toi mais hélas je crois que malgré les années je préfère toujours le champagne

A **Maxence** parce qu'après tout c'est grâce à toi que j'ai passé le cap pour choisir la néphrologie. Merci d'être le saltimbanque mais aussi le grand frère bienveillant de la néphrologie.

A **Claire et Alice** d'avoir été un super duo sur qui compter pendant notre association Greffe/HDJ

A **Maelis** pour ton perpétuel sourire et pour être un modèle ambulancier Sezane.

A **Mathilde**, grande espiègle de la néphrologie. God save the Queen.

A **Raphaël** pour toutes les fois où tu m'as fait rire en staff.

A **Flora** pour ton intelligence, ton perfectionnisme et les Spritz, beaucoup de Spritz.

A **Solène** la gentillesse incarnée de la néphrologie, l'une des plus grandes leveuse de coude aussi.

A **Matthieu** pour avoir mérité ton surnom d'Hermione Granger

A **Kata** pour ton excentrisme et qui l'eut cru, ton caractère assassin pour les avis

A **Théo**, le premier à avoir fini sa thèse à la fin de la première année

A **Berangère** pour tes superbes réceptions et tes moelleux ultra gourmands pour remonter le moral

A la ribambelle de petits jeunes : **Camille, Jeanne, Lola, Patrick, Milad, Rania**. Hâte d'avoir l'occasion de travailler à vos côtés

A ceux qui se sont aventurés chez nous :

A **Camille M**, l'interne modèle des soins intensifs. J'ai cru que c'était normal au début, puis Maxence est passé par là

A **Claire G** pour ta patience entourés de deux petits jeunes qui ne savaient pas faire de myélo, pour ces fous rires lors des nocturnes à la greffe. Il faut que je réfléchisse si je t'en veux encore pour tes conseils de choix de stage

A **Amel** la téméraire

A **Sandrine** la douceur incarnée

A **Robin** pour ton sarcasme

Et à ceux chez qui je me suis aventurée :

A **l'équipe d'IPC4EVER** : merci de m'avoir aidé à surmonter ces 7 mois !!

A Cata et Aude vous avez été géniales

A Charlotte notre étoile

A **l'Elite** : le meilleur confinement que j'ai pu faire à vos côtés. Merci pour vos talents de dessinateurs, les ventri glisse, les pétanques et les raclettes !

A **l'équipe de cardio** pour votre dynamisme, votre enseignement, vos goûts vestimentaires et les blagues de beauf du mercredi

A **Laure Raymond** pour votre temps consacré à une novice de la génétique

Aux équipes paramédicales qui m'ont accompagnée et appris au cours de l'internat. A mes premiers amours : Johanna, Nico, Christelle, Marie T, Eric, Maher, Virginie, Habiba, Lila, mention spéciale au Noël de la N1. A l'équipe de la greffe : Caro, Claire, Ana-Maria, Aurélien. A la grande équipe de la dialyse, très heureuse de voir le carnet rose s'agrandir ! A l'équipe de la réa, surtout pour la flashmob. Aux filles de l'HDJ, aux boss des soins. A toute l'équipe de Toulon que j'ai hâte de retrouver. Et enfin aux équipes de nuit avec qui on a vécu de grands moments.

A ma (très très) grande famille

A **mes parents**, difficile de résumer en quelques lignes à quel point vous êtes importants à mes yeux. Merci infiniment de votre soutien infailible. Je n'y serai jamais arrivée sans vous. Merci pour toutes les valeurs que vous m'avez transmises et qui font ce que je suis à présent, surtout la sérénité. Ne vous inquiétez pas pour ce soir, « Cool and smart ».

A **Caro**, merci d'avoir pris la foudre pour nous en premier. Merci de m'avoir appris à cracher les endives dans le sopalin. Plus sérieusement merci d'être toujours à l'écoute quand j'en ai besoin et d'avoir toujours pris soin de moi. Tu sauras toujours me faire rire même dans les pires moments, il me suffit de t'imaginer avec ta gourde.

A **Stéphane**, merci d'être là depuis toutes ces années. Merci d'avoir toujours joué un rôle de grand frère. Merci pour les soirées Grosso et les andouillettes cuites à la perfection. Merci pour tous ces déménagements. Au fait, t'es libre le week-end prochain ?

A **Olivia**, merci d'avoir été là pour tous les moments importants malgré la distance. Merci de m'avoir transmis des règles de vie indéfectibles : ne pas marcher sur places handicapées, toujours toucher sa tête quand on dit jamais, ne jamais s'approcher des yeux. Même si c'est difficile de te savoir si loin je suis très fière de ta réussite. Encore mille mercis pour avoir fait le chemin jusqu'ici, même si j'ai peur pour mes sourcils.

A **Seb**, pour ta fantaisie et ta curiosité . En espérant te revoir plus souvent par ici.

A **Laurent**, merci d'avoir été un modèle professionnel depuis toutes ces années et pour tes conseils. Je suis impressionnée de ta capacité à gérer ton travail et l'équipe de foot à la maison.

A **Myriam**, grande entraîneuse de l'équipe. Quand est-ce que tu me donnes des cours particuliers de ping-pong?

A **François**, le Brad Pitt de la maison. Merci d'être là pour ce moment important.

A **Yves**, merci pour tous tes conseils avisés de restaurants, vins et recettes. J'espère trouver un jour un domaine dans lequel j'excellerai autant que toi avec les pizzas napolitaines.

A **Gwladys**, aussi rayonnante par ton accent que par ton rire.

A mes merveilles :

Matthieu le sérieux

Louis le savant

Raphaël le mangeur expéditif

Thomas le blagueur

Evan le farceur

Eva la douce impertinente

Maxence la tête brûlée

Julie l'espiègle

Louis l'arapède

Lylou la charmeuse

Clément le souriant

Tom le petit dernier

Merci d'être mes rayons de soleil et me rappeler à quel point il faut réfléchir avant de faire des enfants.

A **Marguerite**, merci de m'avoir transmis la gourmandise, la coquetterie et la sincérité quoi qu'il en coûte (désolée madame avec les fesses dans le dos). J'espère que pour cette soirée l'ambiance sera bonne et la nourriture pas mauvaise.

A **Florence**, merci d'avoir aussi bien pris soin de nous. Tu avais raison si ce n'est pas moi qui le fais c'est personne. Tu es la véritable perle de cette famille.

A ma belle-famille qui a su me faire sentir comme à la maison :

A **Marie et Arnaud** pour votre soutien indéfectible, vos conseils avisés et votre bienveillance

A **Astrid**, encore une sœur volée par ce tabernacle de Canada ! Je suis très heureuse de la jeune femme épanouie que tu es devenue

A **Alix** petit bébé devenu si grand ! Merci d'être une véritable influenceuse à mes yeux

A **Patrick et Corinna** pour les conseils professionnels au tennis et votre affection

A **Maria et Malvina**, véritables princesses

A **Papiou et Mamiou**, anges gardiens de Pierre. Pour votre humour, votre amour et pour les 19,5 au BAC de Pierre.

A **Monique** pour votre énergie débordante et pour m'avoir appris la Belotte

A **Françoise** pour votre bienveillance et vos repas gargantuesques.

A **Anne-Marie**, merci pour ces nuits passées à Marseille dans les pires moments. Merci de m'accompagner depuis toujours

A **Roger**, pour avoir initié ma marraine aux cocktails et aux cheveux longs.

A **Francine**, pour ton écoute et ton ésotérisme

A **Marc**, sans qui je n'y serai jamais arrivé. Merci pour tout ce que tu as fait, merci de m'avoir aidé à trouver un équilibre.

A Howard le cobaye, Pistou le tennisman, Téquila la pue du bec, Clooney le protecteur, Cerise le petit agneau, Only l'enfant roi.

Aux amis

A **Elise**, amie de toujours. A nos vidéos de Elle Macpherson au sous-sol, nos reprises du clip des Spice girls, à tout ce qu'on ne peut pas dire sur Malte (terrain glissant comme la baignoire). Que tes bracelets m'apportent soutien et sérénité !

A **Cécile**, connue aux heures les plus sombres du style vestimentaire finalement devenue la plus belle drama queen parisienne. Merci pour l'initiation aux concerts, ton humour et ton imagination débordante, surtout pour les surnoms de El poulet et tant d'autres

A **Dubray Colombani Mer de Gonzaga** (aucune chance que je l'ai écrit correctement), frère étudiant ST2S adepte du Coji devenu cet IDE et bientôt IAD plein d'aplomb qui saura me conseiller les meilleurs tables de Toulon. En tout cas le Coji me tente toujours, sauf que maintenant avec notre âge avancé ce sera plutôt pour des petits dej en bord de mer..

A **Manon** pour m'avoir guidé des soirées médecine à l'internat, des paillardes aux classiques littéraires, des manades à la SAVIM (ah tiens ça ça reste dans le même domaine). En tout cas c'est pas avec ces remerciements que je ferai taire les rumeurs en cardiologie. Merci d'avoir toujours été là.

A **Fanny** petite poupée innocente cachant un véritable Chucky. Bon voyage vers cette terre inconnue bien au-delà de l'Ardèche pour espérer que je puisse te rejoindre, je veux bien garder la cave à vin en attendant.

A **Pierro** pour ta gentillesse, ta dévotion et ta patience, surtout pour m'apprendre la contrée. En m'ayant fait l'honneur d'avoir été choisie comme mère porteuse, tu mérites cette place élogieuse dans mes remerciements.

A **Clem**, véritable miss France du groupe. A ta bonne humeur et ton goût inégalable.

A **Georges**, esthète et rival direct de Pierra en art de la table. Vivement que tu deviennes toi aussi Varois pour s'échanger les adresses culinaires et les meilleurs magasins de montre.

A **Morgan** synonyme de douceur sauf quand il s'agit d'enflammer le dancefloor, surtout en talons, ou d'animer un karaoké

A **Lucas** moteur des troupes pour aller au bar bien que la compétition avec Pierro soit rude. Merci de calmer un peu Pierra au tennis sinon ses chevilles risqueraient d'être trop volumineuses pour jouer contre moi.

A **Céline** fraîcheur du groupe, j'espère que tu sauras survivre au Gin qui sera omniprésent ce soir, vivement ta désensibilisation

A **JF** véritable animateur des débats politiques au sein du groupe et meilleur conseiller des pièces de théâtre marseillaises

A **Blandine** la plus marseillaise des parisiennes qui ne cessera jamais de me surprendre à nous faire découvrir des lieux incontournables de la région

A **Fred** pour ta finesse d'esprit et ta perpétuelle remise en question qui font tout ton charme

A **Mathilda** à qui la grossesse va si bien, je suis admirative de ton entrain permanent

A **Batou**, c'était écrit que tu quittes ta vie rythmée par la salle, LOL et Dofus pour t'épanouir dans ta vie familiale

A **Bastien** et **Lisa** guides sur le chemin de la parentalité

A **Samy** et **Marion**, hâte de vous retrouver à la Réunion

A **Bastien H** qui bien évidemment aura fait la route jusqu'ici ! Merci pour tes conseils mode précurseurs.

A **Benoit** pour ne pas m'avoir dit merci dans la voiture il y a 9 ans

A **Pauline Seb** la plus sexy latina du dancefloor

A l'équipe de l'externat : **Marie, Matthieu, Raph, Léa, Théo, Camille, Juliette, Lucie, Anna** pour tous ces moments mémorables, et dont souvent on ne se souvenait pas

A **Louisa** la meilleure des sous colleuses qui a été un véritable pilier pour la fin de mon externat, à la femme brillante pleine d'assurance que tu es devenue

A **Pierre-Alexandre**, à tout ce que tu représentes dans ma vie et qui ne peuvent s'écrire ici par pudeur et parce que ces remerciements sont depuis déjà plusieurs pages beaucoup trop longs. A tous ces moments merveilleux passés à tes côtés et à tous ceux à venir, je t'aime.

SOMMAIRE

<i>Résumé</i>	2
<i>Abstract</i>	4
<i>Introduction</i>	5
<i>Methods</i>	6
<i>Results</i>	8
<i>Discussion</i>	10
<i>Bibliography</i>	15
<i>Table</i>	18
<i>Figures</i>	22
<i>Supplementary data</i>	27

Résumé

Approche génomique des maladies rénales indéterminées malgré biopsie rénale

Introduction

Les maladies rénales chroniques (MRC) d'origine indéterminée représentent près de 20% des insuffisances rénales chroniques (IRC) en France. L'accès aux techniques de séquençage à haut débit (Whole Exome Sequencing (WES)) a permis de montrer que les maladies rénales héréditaires représentent une part importante des néphropathies indéterminées

Méthode

Nous avons réalisé une étude prospective entre Janvier 2019 et Décembre 2021. Nous avons inclus les patients avec une maladie rénale d'origine indéterminée malgré une biopsie rénale qui ont été adressés à une consultation de néphrogénomique à l'Hôpital de la Conception pour réaliser un WES en pratique courante.

Résultats

52 patients avec une maladie rénale indéterminée malgré biopsie rénale ont été inclus. L'âge médian était de 39,5 ans, un tiers des patients avaient une insuffisance rénale chronique terminale au moment de la biopsie rénale et 30 (58%) au moment de la réalisation du WES. La consanguinité était rapportée chez 8 patients (15%) et une histoire familiale de maladie rénale chez 27 patients (51%). Le rendement diagnostique de l'exome était de 40% (21/52 cas). Les pathologies glomérulaires étaient majoritaires (57%), en particulier les syndromes d'Alport : variants pathogènes de COL4A3 (4), COL4A4 (3), COL4A5 (1), TRPC6 (2), NPHS1(1), APOL1 (1). Venaient ensuite les maladies tubulo-interstitielles et kystiques (38%): UMOD (2), NPHP1 (2), PKHD1 (1), CNCL5 (1), TTC21B (1), TULP3 (1). Le principale facteur prédictif d'identifier un variant pathogène était l'antécédent familial de maladie rénale ($p=0.02$). Nous avons identifié 5 phénocopies.

Conclusion

L'analyse génomique par exome a établi un diagnostic étiologique chez 40% des patients dont la néphropathie restait indéterminée malgré une biopsie rénale adéquate et souligne la sous-estimation des maladies rénales héréditaires. Ce nouvel outil diagnostique pourrait réduire l'errance diagnostique, clarifier les transmissions, permettre une prise en charge plus précoce des apparentés et modifier les thérapeutiques dans la prévention de la MRC et l'accès à la transplantation.

Mots-clés : Séquençage de l'exome entier, Maladie rénale inconnue, Biopsie rénale, Antécédents familiaux, Alport.

Genomic approach of the histologically undetermined kidney disease

Sophie Greillier¹, Julia Torrents², Noémie Jourde-Chiche^{1,3}, Laure Raymond⁴,
Philippe Brunet^{1,3}, Stéphane Burtey^{1,3}, Thomas Robert^{1,5}

¹AP-HM, CHU de la Conception, Centre de Néphrologie et Transplantation Rénale, Marseille, France

²AP-HM, CHU de la Timone, Laboratoire d'Anatomie Pathologique, Marseille, France

³Aix-Marseille Univ, C2VN, INSERM, INRAE, Marseille, France

⁴Eurofins Biomnis, Laboratoire de Génétique, Lyon, France

⁵Aix-Marseille Univ, MMG, Marseille, France

Abstract

Background : Unknown Kidney Disease (UKD) concern about 20% of Chronic Kidney Disease (CKD). Easy access to Whole Exome Sequencing (WES) in renal healthcare show that inherited kidney disease contribute substantially to UKD in a gene-oriented approach

Methods : We performed a prospective study between January 2019 and December 2021. We included UKD patients with kidney biopsy which have been addressed to a nephrogenomic consultation at Conception hospital for WES in routine care practice.

Results : 52 UKD patients with kidney biopsy were included. Median age was 39,5 years, one third of patients was at ESKD at the time of the biopsy and 30 (58%) at the time of WES. Consanguinity was reported in 8 patients (15%) and positive family history of kidney disease in 27 patients (51%). Diagnosis yield was 40% (21/52 cases). Glomerular diseases were predominant (57%), especially with Alport syndrome : pathogenic variants of COL4A3 (4), COL4A4 (3), COL4A5 (1), TRPC6 (2), NPHS1(1), APOL1 (1). Tubulointerstitial and cystic diseases are the second diagnostic subgroup (38%): UMOD (2), NPHP1 (2), PKHD1 (1), CNCL5 (1), TTC21B (1), TULP3 (1). Principal predictive factor for positive WES was familial history of kidney disease (p=0.02). We identified 5 phenocopies.

Conclusion : WES lead to diagnostic yield in 40% of UKD patients with kidney biopsy and highlight underestimation of inherited kidney disease. Frequency of phenocopies emphasize WES utility compared to genes panels. This new diagnostic tool could reduce diagnostic wandering, clarify transmissions, allow earlier management of relatives and modify therapeutics in the prevention of CKD and access to transplantation.

Keywords : Whole Exome Sequencing, Unknown Kidney Disease, Kidney Biopsy, Familial History, Alport

Introduction

Chronic kidney disease (CKD) affects more than 10% of the general population worldwide, accounting to 840 million individuals (1). It is associated with a high risk of morbi-mortality and will become the fifth highest cause of years of life lost by 2040 (2). It represents a burden in terms of costs and quality of life (3).

Undetermined kidney disease (UKD) is a diagnosis of exclusion defined by Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD criteria and the absence of obvious etiology or risk factor of CKD after diagnostic investigations including history and physical examinations, blood test, renal imaging and kidney biopsy (4). Despite all these diagnostic tools, UKD prevalence in France is at 17.7% in 2019 according to the French Renal Epidemiology and Information Network (REIN) registry. Similar proportion of UKD is reported in other developed countries: 20% in Germany(5), 25% in USA (6).

Familial clustering is common in patients with end-stage renal disease (ESRD). It suggests that genetic cause should be considered in diagnostic investigations (7)(8)10/3/2022 12:21:00 AM. Inherited nephropathies represent approximately 10% of adult CKD (9) and 70% of pediatric CKD (10). Historically genetic tests were focused on pediatric population with a phenotype-oriented approach to choose a gene panel testing. *Groopman et al* report suggests that genetic testing is a powerful diagnostic tool in adult patients and that prevalence of inherited kidney diseases is under estimated (8). Easy access to Whole Exome Sequencing (WES) in renal healthcare showed that genetic etiologies contribute substantially to UKD in a gene-oriented approach (11). The approach differ from classical phenotype-oriented approach with gene panel. In adult population, CKD may have silencing evolution with poor clinical phenotype and the multiple morbidity making phenotyping difficult. Furthermore, some gene-associated diseases may have variable phenotype expression, including within the same family, with ultimately phenocopy ((eg, glomerular nephropathy phenotype with detection of an unexpected genotype (eg, tubulointerstitial gene like CLCN5)). Thus gene panels provide a small spectrum of diagnosis, diagnostic yield of WES is higher and its cost is nowadays similar to gene panels (12).

We have analyzed our registry of kidney biopsy (NéphroMIC², NCT03305211) in our experience, around 20% of patients have inconclusive kidney biopsy and remains with UKD (*data not published*). Since 2019, whole exome sequencing (WES) by next-generation sequencing is proposed to all patient with UKD in our institution including those with kidney biopsy. No study has reported the usefulness of the WES in patients with biopsy-associated UKD. To address this question, we reported in this particular population our experience of WES as routine care diagnostic workup as defined in methods.

Methods

Patient Population and Phenotype Characterization:

Whole exome sequencing by next-generation sequencing was proposed in routine care practice to patients with UKD between January 2019 and December 2021.

UKD is defined as the absence of all the following criteria: a biopsy-proven diagnosis (eg, IgA nephropathy), a specific morphological renal diagnosis (eg, polycystic kidney disease suspected of autosomal/recessive polycystic kidney disease), or a specific or plausible renal diagnosis (eg, history of long-term insulin-dependent diabetes mellitus before the onset of CKD, ciclosporin-induced nephropathy). Since hypertensive nephropathy is a nonspecific diagnosis and hypertension is also a very common consequence of CKD, patients with hypertensive nephropathy in the absence of a clear underlying disorder such as renal artery stenosis are considered to have unexplained CKD. Patients with renal hypoplasia, renal atrophy, and nonspecific histological conditions (such as secondary focal segmental glomerulosclerosis, glomerulonephritis of unknown origin, or interstitial nephritis) are also considered to have UKD. Patients with UKD from our center or from tertiary care center were referred to nephrogenomic consultation with an adult nephrologist in our centre. If prior genetic analyses were performed, this was done at the discretion of the referring clinician. We excluded patients with typical presentation of ADPKD, Gitelman or Bartter syndrome, familial IgA nephropathy or established genetic diagnosis. In the 288 patients for those WES were performed, 65 patients with UKD had an appropriate kidney biopsy. 52 patients with available pathology slides for histological review were subsequently included (**Figure 1**).

Phenotypes were acquired by using a standardized questionnaire and review of medical reports during consultation. Consanguinity was acquired during consultation either as reported by the patient or suspected by the clinician.

Blood samples were collected after written informed consent from the patients or their legal guardians during the consultation.

Patients were assigned to 4 clinical subgroups of nephropathy based on the medical history, the clinical, biological and the histological parameters: undetermined nephropathy; undetermined vascular nephropathy; undetermined glomerular nephropathy ; undetermined tubulo-interstitial or cystic nephropathy.

We defined phenocopy as the situation in which a patient has a phenotype that corresponds to a specific nephropathy subgroup (eg, glomerular nephropathy) without detection of the expected genotype (eg, glomerular gene like *TRPC6* gene) but with detection of a different genotype (eg, tubulointerstitial gene like *CLCN5*).

Renal histology

In the present analysis, all patient biopsy samples were re-analyzed for the purpose of this study by one renal pathologist (JT) and scored systematically for every predefined features (**Table 1**).

We described all the findings in lights microscopy from the following anatomic compartments: glomerular, tubulointerstitial and vascular. Additionally, we classified the patient according to the dominant findings as follow: vascular, glomerular and tubulo-interstitial, global chronic lesion and insignificant lesion (minimal change disease).

The renal pathologist was aware of the WES result. Reinterpretation of the renal histology was defined as change of histological conclusion after re-analysis and the renal pathologist considered if it was due to WES result.

WES and Sequence Interpretation:

DNA was extracted from peripheral blood using the QIAasympy[®] DSP DNA Mini Kit on a QIAasympy instrument following the recommendation of QiaGen. From 50 ng of fragmented DNA, indexed libraries were prepared and hybridized with biotinylated probe from Twist Human core Exome (33Mb) then Twist Human Comprehensive Exome (37Mb) since 04/2019. Exome sequencing was performed on the Illumina NextSeq 500 in paired-end mode (2x75 bp reads) then NextSeq 2000 platform in paired-end mode (2x150 bp reads) on FlowCell P3 since 03/2021. Raw data (bcl format) were converted to fastq format using Dragen logiciel from sequencer (Illumina). Reads were aligned to the human reference genome (UCSC Genome Browser build hg19). Sequences were analyzed according to GATK Broad Institute good practice with two pipelines : Intern pipeline (BWA-MEM, GATK v3.6-44ge7d1cd2) and SeqOne pipeline (v1.2, 2018).

To identify diagnostic variants, we assessed the pathogenicity of the variant with American College of Medical Genetics (ACMG) guidelines(13). Variants were filtered according to coverage level (DP>10), allelic frequency (>20%) and protein effect. Frequency of variants in GnomAd was also considered : for the analysis of de novo, autosomal dominant, autosomal recessive and X-linked variants, only variants with a minor allele frequency (MAF) < 1% in the GnomAd database were considered. For the analysis of autosomal recessive and X-linked variants (homozygous, hemizygous, or putative compound heterozygous) variants in unsolved case, additional research with an MAF up to 3% were considered. In addition, we assessed the *APOLI* genotype (G1 (rs73885139 and rs60910145) and G2(rs71785313)) as Mendelian forms of nephropathy when two copies were present as follow :G1/G1, G1/G2 or G2/G2. Identified

variants were compared with available databases for pathogenic variants such ClinVar, the Human Gene Mutation Database (HGMD), the Leiden Open Variation Database (LOVD) and databases for pathogenic CNVs such as DECIPHER. Only variants rated as “likely pathogenic” or “pathogenic” according to the ACMG classification and with a genotype in agreement with the mode of inheritance led to a positive WES result. Patients with variants classified as benign, likely benign, or of unknown significance according to ACMG led to a negative exome result. Exome sequencing results were communicated to the patients by the same nephrologist who performed the initial nephrogenomic consultation.

Statistical analysis and graphical visualization

Descriptive statistics are recorded as counts and percentages for categorial variables, median and interquartile range for continuous variables. Statistical analyses were performed with chi-squared test. We considered P values <0.05 as statistically significant. Statistical analyses were performed using graphpad prism software.

Results

Patient Cohort and Phenotype Characterization

52 kidney biopsy-unsolved cases (32 males) were included with median age of 39.5 years (IQR 25.8-49.5 years). 35 (67%) were self-declared Caucasians and 21% North-Africans native. Consanguinity was reported by 6 patients and suspected in 2 patients. Family history of kidney disease was present in 27 patients. Almost one third of patients had ESKD at the time of the biopsy and most patients (58%) have evolved to end stage kidney disease at the time of WES (dialysis patients in 27% of cases, 21% with kidney transplantation). Median delay between kidney biopsy and WES was 1 years [0,5-5]. Gene panel was previously realized in 2 cases (**Table 2**). Clinical glomerular nephropathy (42%) and dominant glomerular lesion (27%) were dominant (**Figure 2**).

Genetic findings and diagnostic yield

We detected 13 genes-associated disease in 21 patients. The diagnostic yield is 40.4% with 20 pathogenic or likely pathogenic variants (SNV/small indels) and 1 copy number variant (*COL4A5*). Details of the genetic findings are provided in the **Supplemental Table 1**.

Glomerular diseases are the first diagnostic subgroup (57%), especially with Alport disease (*COL4A3/4/5*): pathogenic variants of *COL4A3* (n=4), *COL4A4* (n=3), *COL4A5* (n=1), *TRPC6* (n=2), *NPHS1* (n=1), *APOL1* (n=1). Tubulointerstitial and cystic diseases are the second diagnostic subgroup (38%): *UMOD* (n=2), *NPHP1* (n=2), *PKHD1* (n=1), *CNCL5* (n=1), *TTC21B* (n=1), *TULP3* (n=1). One vascular disease was identified with a pathogenic variant in *TREX1* gene (**Figure 3**).

Diagnostic yield of pathogenic variant was significantly higher for patients with familial history of kidney disease (71% vs 39%, p=0.02). Positive WES was more frequent in women (57 vs 29%, p=0.02).

We identified no other predictive factor for WES positivity among the following parameters: no difference in age (p=0.26), geographical origin (p=0.81), consanguinity (p=0.39), age of disease onset (p=0.69), clinical nephropathy (p=0.08).

Reinterpretation of the renal histology according in patient with positive WES modify the conclusion in 4/21 (19%) patients (**Table 3**). Global chronic lesions were higher in WES-solved group (38% vs 10%, p=0.018) (**Supplementary Table 2**). We observed that all the patients with interstitial infiltrate without tubulitis had a gene-associated tubulointerstitial disease (p<0.01) (**Supplementary Table 3**). We observed foamy macrophages in four biopsies : 3 patients with Alport findings (*COL4A3* n=1, *COL4A4* n=2) and one WES-unsolved case was in glomerular nephropathy category(14). No other histological findings difference were relevant (**Supplementary Table 3**).

Among WES-solved cases, 2/21 (10%) patients (index case 66 and 179) underwent inappropriate immunosuppressive therapy (FSGS lesions on biopsy leading to corticosteroid and anticalcineurin therapy). Genetic diagnosis avoided inappropriate immunosuppressive therapy in 2/21 (10%) patients with histological FSGS (*COL4A3* and *TTC21B* variants) (index case number 29 and 97).

Relationship between genotype and nephropathy category in WES solved-case

From WES-solved case which can be classified in a clinical nephropathy category, undetermined tubulointerstitial/ cystic nephropathy have the highest WES-solved case with 50%, followed by glomerular nephropathy (32%). Vascular nephropathy had the lowest WES-solved case (12%) (**Figure 4**). Among the WES-solved unclassified kidney disease, glomerular and tubulointerstitial/ciliopathy-gene associate disease are the genetic findings respectively with 60% and 40%.

Among the 8 WES-solved case patients with global chronic lesions as the dominant histologic features, glomerular and tubulo interstitial-gene associated disease were genetic findings.

Phenocopy in WES-solved case

Among WES-solved case, 5/21(23.9%) were a phenocopy (index case number 25, 97, 243, 260 and 290). One patient with TRPC6 mutation had glomerular phenotype with minimal change disease at renal biopsy which was considered as a phenocopy. We observed full concordance between tubulo-interstitial clinical nephropathy and genetic findings (**Figure 5**).

Discussion

Our study is the first to evaluate implementation of WES in the diagnostic work-up of UKD patients with kidney biopsy. We show that diagnostic yield rate of mendelian kidney disease is close to 40% helped to resolve diagnostic errancy in the routine healthcare. Our diagnostic yield is higher compared to Groopman et al which included all patient with chronic disease whatever the history and the nephropathy (8). Even in the subgroup of UKD, diagnostic yield in Groopman study is lower at 17%. This difference may be explained by smaller proportion of patients with positive familial history of kidney disease in Groopman study (28%) compared to our study (51%). Our study illustrate the underestimated prevalence of the inherited kidney disease in UKD adult patients while UKD represent around 20% of the CKD in the developed country and that CKD affects 11-16% of the population worldwide (15).The classification of kidney disease based on pathogenesis, in addition to clinical and kidney biopsy features, represents a major challenge in nephrology and WES will have a major impact on the kidney disease ontology.

Genetic diagnosis reached 55% (15/27) in patients with positive familial history of kidney disease which represented the major predictive factor for positive WES in our study. The prevalence of kidney disease due to inherited genetic conditions has been reported close to 10% in cohort of chronic kidney disease (8)(9). Interestingly, 25% of patients with chronic kidney disease report a family history (16). Connaughton et al reported in a study from the Irish population that the commonest etiology of kidney disease in the positive family history patient was UKD (17). Interestingly, excluding the most frequent inherited kidney disease, unspecified tubulo-interstitial nephritis and glomerulonephritis with histology unknown or indeterminate were highly associated with positive family history of kidney disease independently of all other

parameters. It is now established that 1st-degree relative with ESKD conferred a higher risk of developing kidney disease (16). Freedman et al reported in incident dialysis patients a 20% prevalence in a relative with ESKD (18). In clinical nephrology practice, the systematic investigation of family history should be a standard element of the interview, especially when the renal disease is of undetermined origin. History of kidney disease in a relative can be defined as requiring renal replacement therapy either with dialysis or kidney transplant or kidney disease that warrants repeated follow-up with a nephrology service as an out-patient. Depending on the patient, this may require a thorough survey of the patients' and relatives' history prior to the nephrology consultation.

Female gender was also reported associated with positive family history of kidney disease. Being female conveys a protective effect on the progression of chronic renal disease (17). Nowadays, X-linked kidney disorders including Alport syndrome, Fabry disease, nephrogenic diabetes insipidus, X-linked hypophosphatemic rickets, Dent disease, Oral facial digital syndrome and Lowe syndrome are widely recognized (19). Males have single X chromosome whereas females have two X chromosomes, and thus 100 Mb more DNA than males (X: 155 Mb, Y: 55 Mb) leading to a dosage imbalance between males and females for the 1000 X-linked genes. Most of these diseases affect predominantly males and have variable penetrance in female carriers. In our cohort, only two X-linked inherited kidney diseases (*COL4A5* and *CLCN5*) are present and do not explain this difference. X inactivation may contribute to this difference by cellular mosaicism because most of the kidney is formed after the onset of X inactivation. The distribution of the two mosaic populations is expected to be random, following a bell-shaped curve around a mean of 50%. It is possible that women with inherited kidney may have very skewed patterns of X inactivation leading to major expression of the maternal autosomal chromosome.

The phenotype-oriented approach is classical approach method use by geneticists to choose a gene panel testing. This method is referred as the « reverse genetics » approach and is responsible for most of the human gene-disease association that has been discovered. Since few years, a gene-oriented approach has emerged with the NGS access facility and consists in starting from the gene and seeks to associate any phenotype of the patient probably associated with the genetic findings. This method is referred as the « reverse phenotype » and seems particularly interesting in the setting of UKD patients. This approach is particularly valuable in genetic disease that can go completely undiagnosed until the end stage of the kidney disease (20).

Indeed, in our cohort one third of patients were biopsied at ESKD and more than 50% of WES-solved case concerned ESKD at the time of genetic analyze. Glomerular disease and especially Alport syndrome represented the major genetic findings in our cohort which differ from the children and young adult population where congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) is the main clinical diagnostic groups (50% of cases) (21).

Among UKD patients with kidney biopsy, glomerular and TI-gene associated disease represent the major findings emphasizing the complexity to establish a phenotype and the clinical heterogeneity and the variable expression of gene-associated phenotype. Our result confirm the findings of Groopman (8) with respectively 57% and 38% of glomerular and TI-gene associated disease in patient with UKD. This distribution highlight that precise clinical diagnosis of monogenic kidney diseases is complicated in elderly CKD population due to their high phenotypic overlap due to the presence of comorbidities and confirm that *COL4A3*, *COL4A4* and *COL4A5* are the major causative genes of monogenic CKD in UKD population (22).

In our study *COL4A3*, *COL4A4* and *COL4A5* are the major causative genes of monogenic CKD (38% (8/21)) like expected and were associated with a clinical diagnosis of nephrotic syndrome (2), CKD without other manifestation (3), isolated hematuria (1), predominant glomerular clinical manifestations (1) or predominant vascular clinical manifestations (1), representing a broad spectrum of disease like previously described (23) (24). Histological Alport's manifestations were also varied like in others studies(25) with FSGS lesions (2/8), chronic lesions (2/8) and absence of significant lesion in 50% of cases. Electron microscopic retrospectively confirmed Alport disease in 3 cases, emphasizing that electron microscopy is not easily accessible in routine care in France as opposed in the United states or in England because of highly restricted indication and the scarcity of this expertise in France.

In this study, we identified 5/21 (24%) phenocopies among WES-solved cases remembering that the clinical and genetic heterogeneity of many inherited nephropathies is a challenging task. Ratio of phenocopies was similar to others studies like Riedhammer et al (26) with ten phenocopies of the 52 WES-solved cases (19%). This phenomenon illustrate why the clinicians should be free to initiate a genetic testing by WES in UKD population and probably more largely in CKD population and will be in charge of assessing the clinical significance of genetic findings to finally establish a conclusive diagnosis with the help of the molecular geneticist.

The assessment of a renal biopsy is influenced by the clinical phenotype determined by the patient's clinical, biological and radiological parameters. However, when the renal biopsy is performed at an advanced stage of the renal disease, the extensive fibrous lesions do not allow a more precise etiological orientation. We have observed high proportion of re-interpretation

(4/21; 19%) in WES-solved cases supporting the difficulty of interpretation in ESKD biopsy and the utility of the genotype-associated kidney disease. WES could be an additional examination to kidney biopsy in the diagnostic process and we may avoid kidney biopsy in some patient with advance kidney disease.

Thus varied clinical presentations and chronic histological lesions suggest that WES is more appropriate than gene panels (27). Ottelewski et al reported in UKD cohort that a 200 targeted gene panel, genetic diagnostic yield was 12% (28). Schrezenmeier et al reported a higher diagnostic yield at 20% with bigger 600 targeted gene panel (29). These data highlighted that a single sequencing by WES with the use of bioinformatic gene panel is cost save and more efficient in UKD population, especially since rapid and continuous discovery of novel genes associated with human kidney diseases leads to re design panels regularly.

Diagnostic yield of genetic test is essential to stop diagnostic odyssey and lead to precision medicine. In our study 21 patients received kidney disease diagnosis, transmission clarification and family screening. Genetic diagnosis allows to change treatment plan and surveillance (30). There immunosuppression was avoided in 2 cases (corticosteroids and anticalcineurin for FSGS lesions with *COL4A3* and *TTC21B* variant). 2 patients underwent inappropriate immunosuppressive therapy (FSGS lesions on biopsy leading to corticosteroid and anticalcineurin therapy unnecessarily because of genetic nephropathy : *NPHS1* and *APOLI*). 60% of patients with positive WES benefited from complementary examinations (mostly ophthalmologic and otolaryngologic). Like in children cohorts (31), knowledge of genetic diagnosis help management of transplant patients notably determining that FSGS will not recurred after kidney transplantation allowing living donor with more confidence (32).

While WES is less expensive and time consuming, it could take a prominent place in diagnostic approach of ESKD (33), thus avoiding risky biopsy on atrophic kidney. WES could replace renal biopsy as gold standard in others difficult situations like pregnancy or in case of high suspicion of inherited kidney disease (glomerular presentation and familial history for example). With expanding indications of genetic tests , registries will be essential to improve our understanding of genetic kidney disease (34).

Our study have some limitations. This was a single center approach with a modest cohort size. Failure to identify age of first kidney manifestation as risk factor suggests lack of statistical power, studies having demonstrated link between early-onset CKD and inherited kidney disease (35). Lack of double blind reviewing of the pathology slide is another limitation of the study.

One important limitation of our study is the *MUC1* variable number tandem repeat analysis (GC-rich sequence) which is not actually possible while it is the dominant gene-tubulointerstitial disease association (23). WES presents suboptimal coverage of regions of interest like mitochondrial genome, difficulties to detect intronic and copy number variations. This leads to underestimation of genetic diagnosis (36). Moreover, genetic findings are constantly evolving. Variants of unknown significance (VUS) could become new pathogenic variation with advances of knowledge. It means organization to recontact patients, up-to-date genomic findings and practice guidelines (37) 10/3/2022 12:21:00 AM. In addition, WES could lead to discovery of mutation unrelated to primary testing indication. These incidental findings cause additional testing and therapy like with *BRCA2* (38) generating ethical challenges: explanation of the test, process of consent, disclose every genetic finding to patients. Noteworthy in our study patients could chose if there want to be informed of incidental diagnosis.

Conclusion

WES have high diagnostic yield in UKD patient with kidney biopsy and highlight the fact that inherited kidney disease is underestimated. Positive history of family kidney disease should encourage the clinician to prescribe a WES as the next step after kidney biopsy in UKD patient to limit the diagnostic odyssey and performed a precision medicine as NGS is now widely available.

Bibliography

1. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, Rosenberg M, Jha V, Zoccali C. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Kidney Int.* nov 2019;96(5):1048-50.
2. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* (2011). avr 2022;12(1):7-11.
3. Nguyen NTQ, Cockwell P, Maxwell AP, Griffin M, O'Brien T, O'Neill C. Chronic kidney disease, health-related quality of life and their associated economic burden among a nationally representative sample of community dwelling adults in England. *PLoS One.* 2018;13(11):e0207960.
4. Floris M, Lepori N, Angioi A, Cabiddu G, Piras D, Loi V, et al. Chronic Kidney Disease of Undetermined Etiology around the World. *Kidney Blood Press Res.* 2021;46(2):142-51.
5. Titze S, Schmid M, Köttgen A, Busch M, Floege J, Wanner C, et al. Disease burden and risk profile in referred patients with moderate chronic kidney disease: composition of the German Chronic Kidney Disease (GCKD) cohort. *Nephrol Dial Transplant.* mars 2015;30(3):441-51.
6. Saran R, Li Y, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LYC, Ayanian J, et al. US Renal Data System 2015 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* mars 2016;67(3 Suppl 1):Svii, S1-305.
7. Cocchi E, Nestor JG, Gharavi AG. Clinical Genetic Screening in Adult Patients with Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 7 oct 2020;15(10):1497-510.
8. Groopman EE, Marasa M, Cameron-Christie S, Petrovski S, Aggarwal VS, Milo-Rasouly H, et al. Diagnostic Utility of Exome Sequencing for Kidney Disease. *N Engl J Med.* 10 janv 2019;380(2):142-51.
9. Wühl E, van Stralen KJ, Wanner C, Ariceta G, Heaf JG, Bjerre AK, et al. Renal replacement therapy for rare diseases affecting the kidney: an analysis of the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant.* sept 2014;29 Suppl 4:iv1-8.
10. Vivante A, Hildebrandt F. Exploring the genetic basis of early-onset chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* mars 2016;12(3):133-46.
11. Hays T, Groopman EE, Gharavi AG. Genetic testing for kidney disease of unknown etiology. *Kidney Int.* sept 2020;98(3):590-600.
12. Knoers N, Antignac C, Bergmann C, Dahan K, Giglio S, Heidet L, et al. Genetic testing in the diagnosis of chronic kidney disease: recommendations for clinical practice. *Nephrol Dial Transplant.* 25 janv 2022;37(2):239-54.
13. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* mai 2015;17(5):405-24.

14. Franco M, Schmitt F, Rejaili WA, Viero RM, Bacchi CE. Renal interstitial foam cells are macrophages. *Histopathology*. févr 1992;20(2):173-6.
15. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765.
16. McClellan WM, Satko SG, Gladstone E, Krisher JO, Narva AS, Freedman BI. Individuals with a family history of ESRD are a high-risk population for CKD: implications for targeted surveillance and intervention activities. *Am J Kidney Dis*. mars 2009;53(3 Suppl 3):S100-106.
17. Connaughton DM, Bukhari S, Conlon P, Cassidy E, O'Toole M, Mohamad M, et al. The Irish Kidney Gene Project--Prevalence of Family History in Patients with Kidney Disease in Ireland. *Nephron*. 2015;130(4):293-301.
18. Freedman BI, Soucie JM, McClellan WM. Family history of end-stage renal disease among incident dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. déc 1997;8(12):1942-5.
19. Quinlan C, Rheault MN. X-Linked Kidney Disorders in Women. *Semin Nephrol*. mars 2022;42(2):114-21.
20. Dryja TP. Gene-based approach to human gene-phenotype correlations. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 28 oct 1997;94(22):12117-21.
21. Smith JM, Stablein DM, Munoz R, Hebert D, McDonald RA. Contributions of the Transplant Registry: The 2006 Annual Report of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS). *Pediatr Transplant*. juin 2007;11(4):366-73.
22. Becherucci F, Landini S, Cirillo L, Mazzinghi B, Romagnani P. Look Alike, Sound Alike: Phenocopies in Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 12 nov 2020;17(22):E8363.
23. Murray SL, Fennelly NK, Doyle B, Lynch SA, Conlon PJ. Integration of genetic and histopathology data in interpretation of kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 1 juill 2020;35(7):1113-32.
24. Savige J, Huang M, Croos Dabrera MS, Shukla K, Gibson J. Genotype-Phenotype Correlations for Pathogenic COL4A3-COL4A5 Variants in X-Linked, Autosomal Recessive, and Autosomal Dominant Alport Syndrome. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:865034.
25. Yao T, Udwan K, John R, Rana A, Haghighi A, Xu L, et al. Integration of Genetic Testing and Pathology for the Diagnosis of Adults with FSGS. *Clin J Am Soc Nephrol*. 7 févr 2019;14(2):213-23.
26. Riedhammer KM, Braunisch MC, Günthner R, Wagner M, Hemmer C, Strom TM, et al. Exome Sequencing and Identification of Phenocopies in Patients With Clinically Presumed Hereditary Nephropathies. *Am J Kidney Dis*. oct 2020;76(4):460-70.

27. Ahram DF, Aggarwal VS, Sanna-Cherchi S. Phenocopies, Phenotypic Expansion, and Coincidental Diagnoses: Time to Abandon Targeted Gene Panels? *Am J Kidney Dis.* oct 2020;76(4):451-3.
28. Ottlewski I, Münch J, Wagner T, Schönauer R, Bachmann A, Weimann A, et al. Value of renal gene panel diagnostics in adults waiting for kidney transplantation due to undetermined end-stage renal disease. *Kidney Int.* juill 2019;96(1):222-30.
29. Schrezenmeier E, Kremerskothen E, Halleck F, Staeck O, Liefeldt L, Choi M, et al. The underestimated burden of monogenic kidney disease in adults waitlisted for kidney transplantation. *Genet Med.* juill 2021;23(7):1219-24.
30. Jayasinghe K, Stark Z, Kerr PG, Gaff C, Martyn M, Whitlam J, et al. Clinical impact of genomic testing in patients with suspected monogenic kidney disease. *Genet Med.* janv 2021;23(1):183-91.
31. Mann N, Braun DA, Amann K, Tan W, Shril S, Connaughton DM, et al. Whole-Exome Sequencing Enables a Precision Medicine Approach for Kidney Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol.* févr 2019;30(2):201-15.
32. Thomas CP, Freese ME, Ounda A, Jetton JG, Holida M, Nouredine L, et al. Initial experience from a renal genetics clinic demonstrates a distinct role in patient management. *Genet Med.* juin 2020;22(6):1025-35.
33. Kalatharan V, Lemaire M, Lanktree MB. Opportunities and Challenges for Genetic Studies of End-Stage Renal Disease in Canada. *Can J Kidney Health Dis.* 2018;5:2054358118789368.
34. KDIGO Conference Participants. Genetics in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* juin 2022;101(6):1126-41.
35. Domingo-Gallego A, Pybus M, Bullich G, Furlano M, Ejarque-Vila L, Lorente-Grandoso L, et al. Clinical utility of genetic testing in early-onset kidney disease: seven genes are the main players. *Nephrol Dial Transplant.* 25 mars 2022;37(4):687-96.
36. Wang X, Zhang Y, Ding J, Wang F. mRNA analysis identifies deep intronic variants causing Alport syndrome and overcomes the problem of negative results of exome sequencing. *Sci Rep.* 10 sept 2021;11(1):18097.
37. Amlie-Wolf L, Baker L, Hiddemen O, Thomas M, Burke C, Gluck C, et al. Novel genetic testing model: A collaboration between genetic counselors and nephrology. *Am J Med Genet A.* avr 2021;185(4):1142-50.
38. Lata S, Marasa M, Li Y, Fasel DA, Groopman E, Jobanputra V, et al. Whole-Exome Sequencing in Adults With Chronic Kidney Disease: A Pilot Study. *Ann Intern Med.* 16 janv 2018;168(2):100-9.

Table

Table 1. Light microscopic findings

Vascular findings

Nephroangiosclerosis, Arteriosclerosis (Intensity a: +, b : ++, c : +++), Arteriolar hyalynosis, Intimal edema, Fibrinoid necrosis

Glomerular Findings

- Number of glomeruli
 - Glomerular hypertrophy, FSGS without NS (Number of FSGS lesions), Sclerotic glomeruli (Number of sclerotic glomeruli), Ischemic glomeruli (Number of ischemic glomeruli), Extracapillary proliferation (Number of cellular crescent), Glomerular thrombotic microangiopathy
-

Tubulo-interstitial Findings

- Fibrosis (0 : 0%, 1 : 1-24%, 2: 25-49%, 3: 50-74%, 4 > 75%), Interstitial edema, Infiltrate without tubulitis, Acute interstitial nephritis, Acute tubular necrosis, Tubular dilatation, Foamy macrophages
-

Immunofluorescence Findings (if available)

Glomerular and/or vascular deposits and type (IgG, IgA, IgM, Kappa, Lambda, C3, Fibrinogen) and Fluorescent patterns if necessary

Table 2. Demographic characteristics

Variable^a	Patients (n=52)
Age at WES (years)	39.5 [25.8;49.5]
Male	32 (62)
Geographic origin:	
• Europe	35 (67)
• North Africa	11 (21)
• Sub-Saharan Africa	2 (4)
• French Antilles	2 (4)
• South East Asia	1 (2)
• Western Asia	1 (2)
Consanguinity	
• Self-reported	6 (12)
• Supposed	2 (4)
Kidney disease onset before 35 years old	33 (63)
• with familial history	15 (45)
Familial history of kidney disease	27 (51)
• First degree	8 (30)
• Second degree	10 (37)
• Both first and second degree	9 (33)
Prior negative genetic exploration with gene panel	2 (4)
Delay between kidney biopsy and WES (years)	1 (0,5-5)
Undetermined Clinical Nephropathy Subgroup	
• Undetermined	16 (31)
• Glomerular	22 (42)
• Tubulointerstitial/cyst	6 (12)
• Vascular	8 (15)
Stage of kidney disease at kidney biopsy	
• I	9 (17)
• II	5 (10)
• III	15 (29)

• IV	6 (11)
• V	17 (33)
Stage of kidney disease at WES	
• I	8 (15)
• II	2 (4)
• III	8 (15)
• IV	4 (8)
• V	5 (10)
• V (D)	14 (27)
• V (T)	11 (21)
Patient with transplantation project	19 (37)
• Active in transplant waiting list	5 (10)
Histological Subgroup	
• Vascular	12 (23)
• Glomerular	14 (27)
• Tubulointerstitial/ cyst	4 (8)
• Global chronic lesion	11 (21)
• Insignificant lesion	11 (21)
Number of glomeruli	10 [7-16]

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

D : dialyzed T : transplanted

Table 3. Re-interpretation of renal histology

Case	Gene associated-disease	First interpretation	Second interpretation with knowledge of WES result	Comment
29	COL4A3	Global chronic lesion	Glomerular dominant lesion	
71	NPHP1	Global chronic lesion	Tubulo-interstitial dominant lesion	
179	APOL1	Glomerular dominant lesion	Global chronic lesion	
260	TREX1	Vascular dominant lesion	Vascular dominant lesion	More detailed analysis of the lesions

Figures

Figure 1. Flow shart of study population

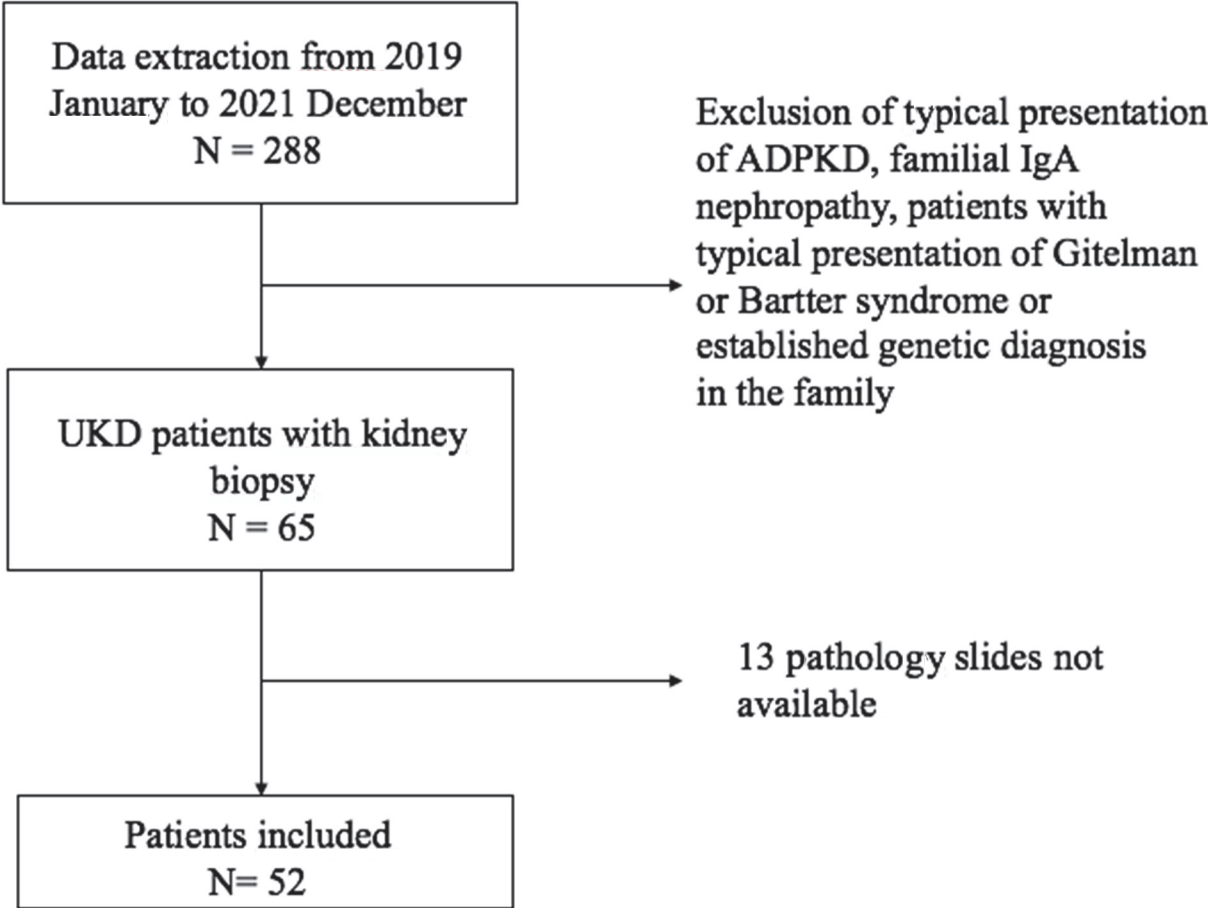


Figure 2. Clinic and Histologic nephropathy repartition

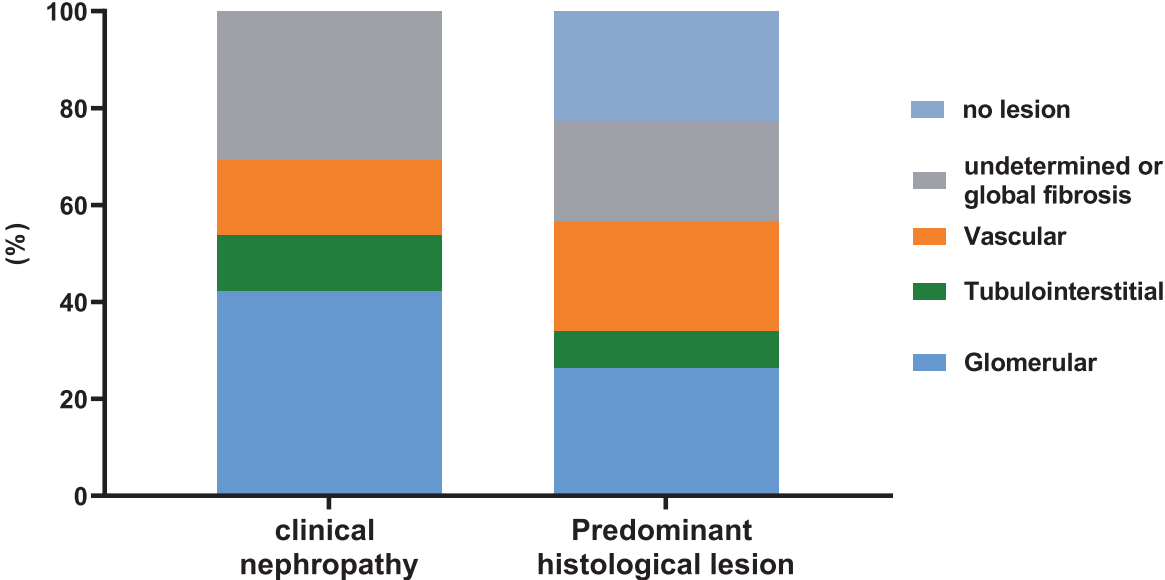


Figure 3. Genetic findings repartition

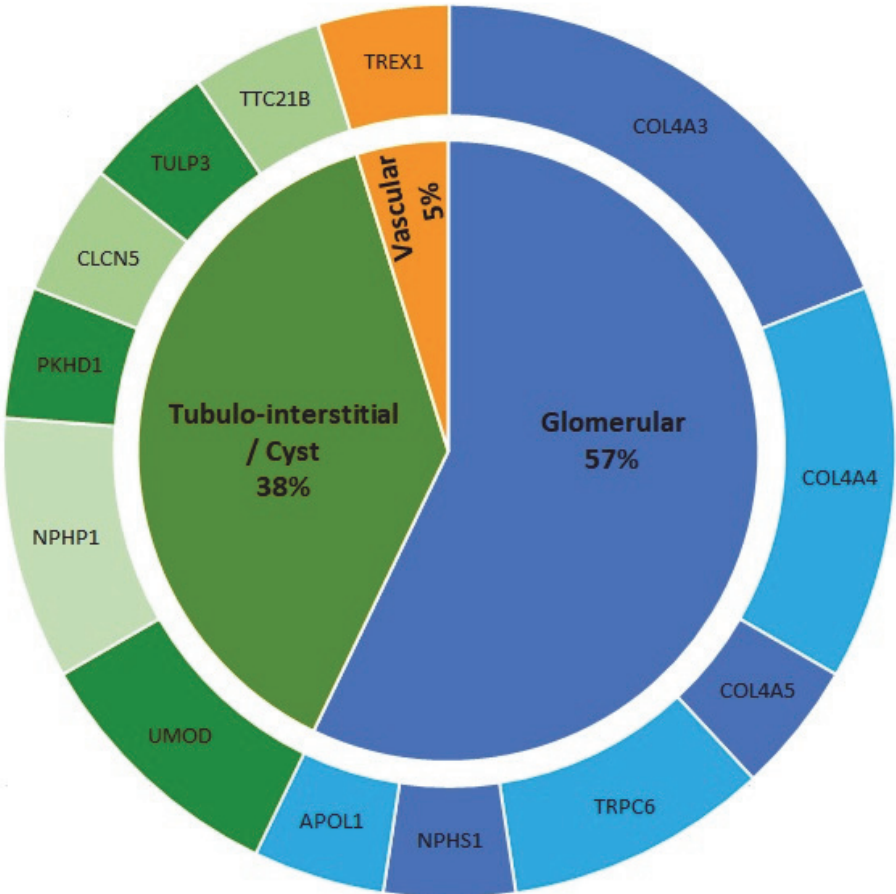


Figure 4. Percentage of WES-solved case of respective clinical nephropathy category

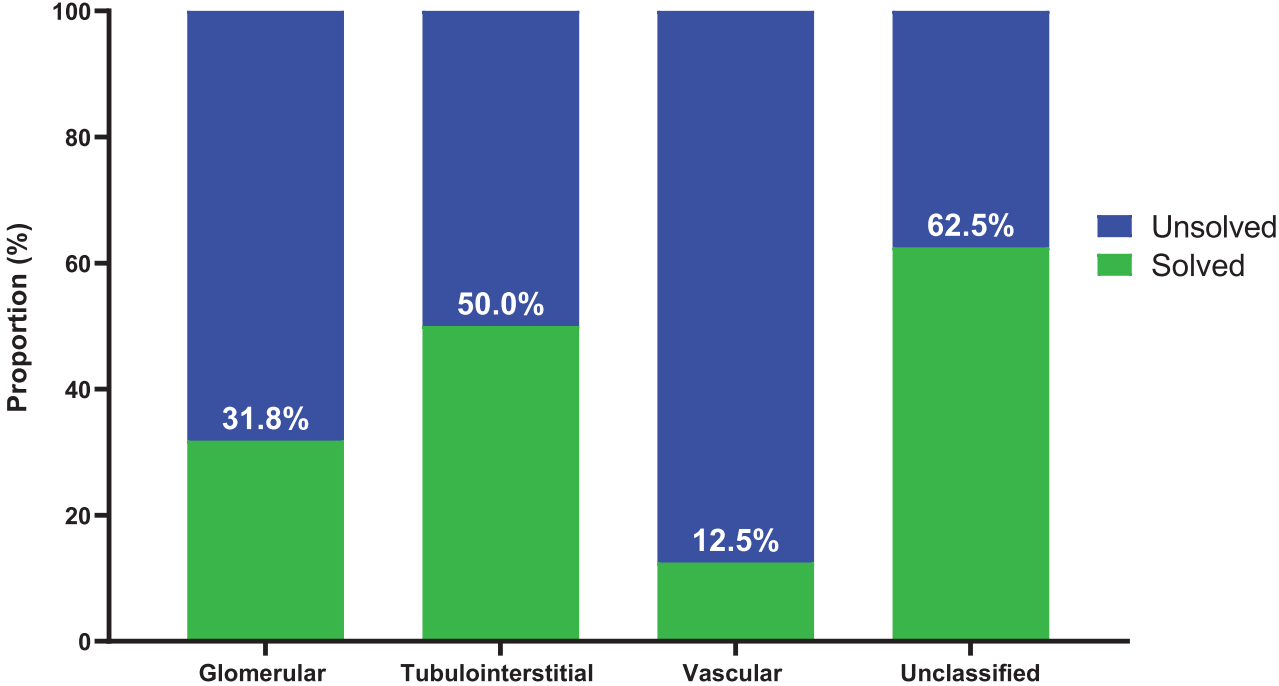
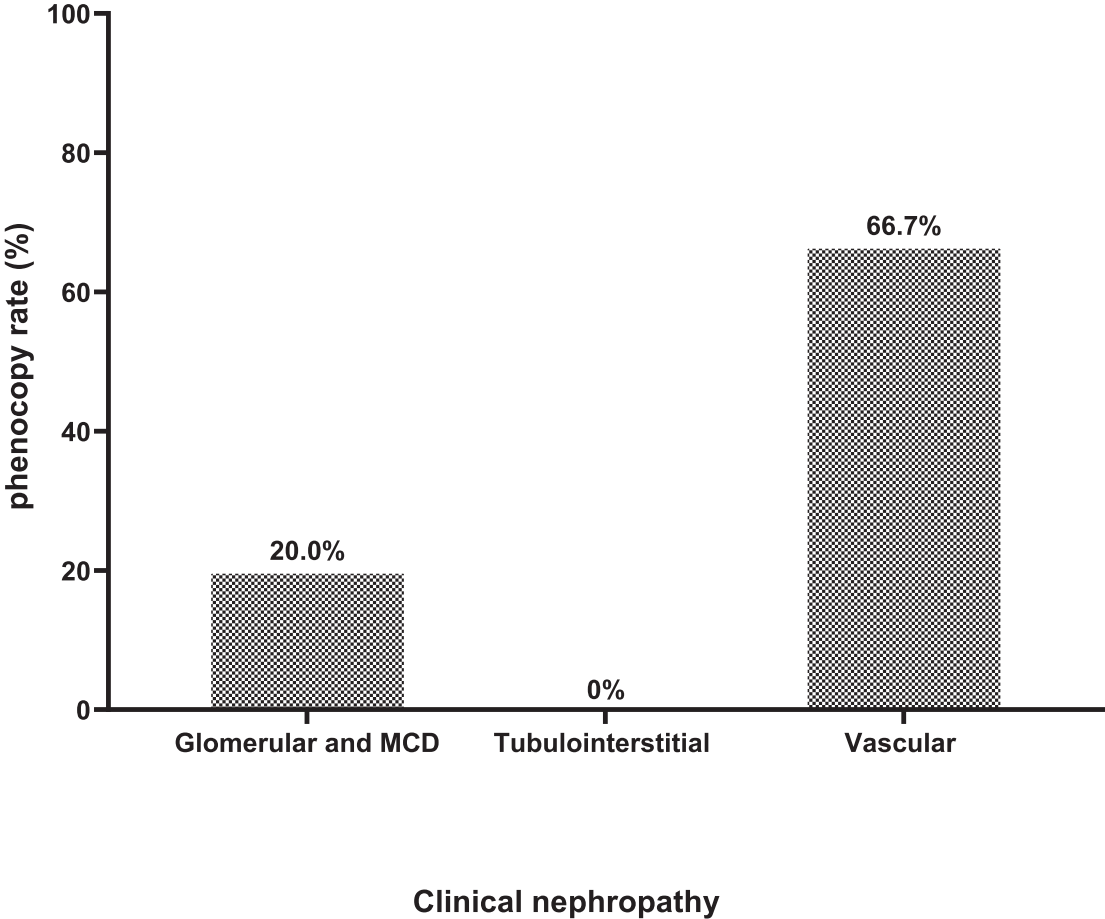


Figure 5. Phenocopies



Supplementary data

Supplementary data 1: Summary of positive WES

Index	Age at WES	Sex	Geographic origin	Age of disease onset	Kidney disease stage at WES	HPO	Age at time of biopsy	Nephropathy group	Familial kidney disease history	Previous genetic testing with panel	Previous panel testing	Gene/CNV	ORPHANET disease	Zygosity	Form ADMA F	ACMG classification	Nucleotide change(s)	Amino acid change(s)
27	1	M	European	62	V(T)	CKD	7	0 UKD	Yes	No		UMOD	UMOD-related autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease	Heterozygous	Not listed	NM_00336	c.263G>A	p.Gly88
31	0	M	European	62	V(T)	CKD	0	0 UKD	Yes	No		UMOD	UMOD-related autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease	Heterozygous	Not listed	NM_00336	c.263G>A	p.Gly88
26	6	M	European	57	V(D)	Calcium oxalate nephrolithiasis, Multiple renal cysts	6	3 UKD	Yes	Yes	ADTKD panel (TCF2/HNF1B, UMOD, REN)	UMOD	UMOD-related autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease	Heterozygous	0,00	NM_00336	c.184A>C	p.Thr62
57	3	M	European	25	V(D)	NS, microscopic hematuria	5	5 rular	Yes	No		COL4A3	Autosomal recessive Alport syndrome	Heterozygous	Not listed	NM_001009	c.4421T>C	p.Leu1474Pro
29	6	M	European	23	V(D)	Steroid Resistant NS, microscopic hematuria, hypertension, Pre-eclampsy, Obesity	4	4 rular	No	No		NPHS1	Genetic steroid-resistant nephrotic syndrome	Heterozygous	0,00	NM_00464	c.1619C>A; c.655G>A	p.Ala54
62	3	M	European	28	V(D)	CKD, Proteinuria, Left Ventricular Hypertrophy	3	0 rular	Yes	No		NPHP1; homozygous deletion of whole NPHP1 gene	Nephronophthisis	Homozygous	Not listed	NM_00027	c.del(2)(q13)	
74	2	M	European	25	V(T)	Hematuria, microscopic, Hypertension	5	5 rular	Yes	No		COL4A5	X-linked Alport syndrome	Heterozygous	Not listed	NM_00049	c.1490G>A	p.Gly497Asp

7	2	M Eur	Albuminuria,	2	0	No	No	Autosomal recessive polycystic kidney disease	0,0	NM_13	c.8870 T>C;	p.Ile295 7Thr;
6	0	W o Nor m th	Multiple renal cysts	0	0	No	No		05	869	c.5502 IV;l	p.Trp18 34Cys
9	3	a Afri Ye	Albuminuria,	3	0	Yes	No		00	NM_02	c.626C	p.Pro20
7	5	n ca s	Hypertension	1	0	Yes	No		03	475	c.626C	p.Pro20 9Leu
1	1	M Eur						Focal Segmental Glomerulosclerosis 2	No	NM_00		
1	5	a op	Albuminuria	4	0	Yes	No		00	462	c.434A	p.His14
9	8	n ean	Albuminuria	3	0	Yes	No		04	1.6	>G	5Arg
1	4	M Eur							No	NM		
4	2	a op		2	0	intersti tial/cili			00	008	c.530d	p.Leu17 7PhefST
9	6	n ean	Proteinuria	1	0	opathy	No	Dent disease	04	4.5	up	er7
1	5	W o Nor m th							0,0	NM_00		
5	4	a Afri Ye	NS, hematuria	3	0	Yes	No		00	009	c.81_8	p.Ile29_ Leu30d
7	2	n ca s	microscopic	2	0	Yes	No		04	2.5	6del	el
1	6	M Eur	Abuminuria,						No	NM		
6	5	a op	Hematuria	3	0	Yes	No		00	009	c.3638	p.Gly12
4	1	n ean	microscopic	3	0	Yes	No		04	2.5	G>A	13Glu
1	7	W o m Eur							0,0	NM_00		
7	3	a op	CKD	3	0	Yes	No		00	009	c.3829	p.Gly12
1	8	n ean	CKD	8	0	Yes	No		36	1.5	G>A	77Ser
1	7	W o m Fre nch indi	Albuminuria, macroscopic hematuria,	1	0	Yes	No		33	1.4	del	9del
9	2	n es	Hypertension	9	0	No	No		11	1.4	del	9del

2	Wom	European	50	V(T)	Proteinuria, Multiple renal cysts	1	5	Interstitial/ciliary opathy	No	No	TULP3	-	Homozygous	85	3,1	NM_0332	p.Leu182TrpfsT
2	Wom	Norwegian											Heterozygous	00			
4	Wom	African	48	III	Proteinuria, Hypertension	5	0	UKD	Yes	No	COL4A4	Autosomal dominant Alport syndrome	Heterozygous	00	IV	NM_0009	p.Gly1430Arg
2	Wom	North African			Proteinuria, Hypertension, Hearing impairment	7	4	Vascular	Yes	No	COL4A4	Autosomal dominant Alport syndrome	Heterozygous	00	IV	NM_0009	p.Arg1560Cys
2	Wom	European			Microscopic hematuria, Hypertension, multiple renal and hepatic cysts	2	9	UKD	Yes	No	COL4A3	Autosomal dominant Alport syndrome	Heterozygous	00	IV	NM_0009	p.Gly464Arg
2	Wom	European	33	III	Proteinuria, Hypertension	3	5	Glomerular	Yes	No	TREX1	Retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy and systemic manifestations	Heterozygous	724	IV	NM_00724	p.Ser257GluftsT
2	Wom	European									NPHP1/Whole NPHP1 gene		Homozygous deletion	00			
7	Woman	European	18	V(D)	CKD	1	9	UKD	Yes	No		Nephronophthisis	Heterozygous	2.1	V	NM_0002.1	c.del(2)(q13q13)
2	Woman	European	54	V(T)	Albuminuria, Hypertension	5	4	Glomerular	No	No	TRPC6	Focal Segmental Glomerulosclerosis	Heterozygous	462	IV	NM_00462	p.Tyr209Cys

Supplementary Table 2 : Histologic characteristics associated with positive exome

Variable^a	Negative exome 31 (60)	Positive exome 21 (40)	P value
Number of glomeruli	12 (8-16)	8 (7-11)	0.051
Histological Subgroup			0.018
• Vascular	10 (32)	2 (10)	
• Glomerular	11 (35)	3 (14)	
• Tubulointerstitial	1 (3)	3 (14)	
• Chronic lesion	3 (10)	8 (38)	
• Insignificant lesion	6 (20)	5 (24)	
Vascular Findings	17 (55)	10 (48)	0.61
• Nephroangiosclerosis	6 (19)	1 (5)	0.22
• Arteriosclerosis	9 (29)	8 (38)	0.49
• Arteriolar hyalynosis	3 (10)	3 (14)	0.68
• Intimal edema	5 (16)	0 (0)	0.073
• Fibrinoid necrosis	1 (3)	0 (0)	1
Glomerular Findings :	26 (84)	16 (76)	0.5
• Glomerular hypertrophy	4 (13)	1 (5)	0.64
• FSGS without NS	11 (35)	6 (29)	0.6
• Sclerotic glomeruli	23 (74)	15 (71)	0.83
• Ischemic glomeruli	7 (23)	4 (19)	1
• Extracapillary proliferation	1 (3)	0 (0)	1
• Glomerular thrombotic microangiopathy	3 (10)	0 (0)	0.26
Tubulo-interstitial Findings	20 (65)	16 (76)	0.37
• Fibrosis	20 (65)	16 (76)	0.37
• Interstitial edema	0 (0)	1 (5)	0.4
• Infiltrate without tubulitis	4 (13)	5 (24)	0.46
• Acute interstitial nephropathy	1 (3)	2 (10)	0.56
• Acute tubular necrosis	1 (3)	2 (10)	0.56
• Tubular dilatation	1 (3)	2 (10)	0.56
• Foemy macrophages	1 (3)	3 (14)	0.29
Immunofluorescence Findings			
• Vascular deposits	10 (36)	6 (29)	0.6
• Glomerular deposits	12 (43)	10 (48)	0.74
Re-interpretation of renal histology	3 (10)	8 (38)	0.019

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

Supplementary Table 3 : Histological characteristics according to gene subgroup

Variable ^a	Positive Exome 21	Glomerular 12 (57)	Tubulo-interstitial/ cyst 8 (38)	Vascular 1 (5)	P value
Glomerular Findings	15 (75)	7 (58)	7 (100)	1	0.14
• FSGS without NS	6 (29)	4 (33)	1 (12)	1	0.2
• Sclerotic glomeruli	15 (71)	6 (50)	8 (100)	1	0.06
• Ischemic glomeruli	4 (19)	2 (17)	2 (25)	0	1
• Glomerular hypertrophy	1 (5)	0	1 (12)	0	0.4
Vascular Findings	10 (48)	4 (33)	5 (62)	1	0.26
• Nephroangiosclerosis	1 (5)	0	1 (12)	0	0.43
• Arteriosclerosis	8 (40)	3 (25)	4 (57)	1	0.22
• Arteriolar hyalynosis	3 (14)	1 (8)	1 (12)	1	0.18
Tubulo-interstitial Findings	16 (76)	7 (58)	8 (100)	1	0.1
• Fibrosis	16 (76)	7 (58)	8 (100)	1	0.1
• Acute tubular necrosis	2 (10)	1 (8)	1 (12)	0	1
• Acute interstitial nephropathy	2 (10)	0	2 (25)	0	0.23
• Foamy macrophages	3 (14)	3 (25)	0	0	0.35
• Tubular dilatation	2 (10)	0	2 (25)	0	0.23
• Infiltrate without tubulitis	5 (24)	0	5 (62)	0	<0.01
• Interstitial edema	1 (5)	0	1 (12)	0	0.4
Glomerular deposits	10 (48)	8 (67)	1 (12)	1	0.057
• IgM	5 (24)	4 (33)	0	1	
• C3	1 (5)	1 (8)	0	0	
• IgM and C3	4 (20)	3 (25)	1 (12)	0	
Vascular deposits	6 (29)	4 (33)	2 (25)	0	1
• C3	4 (67)	4 (100)	0	0	
• IgM and C3	2 (33)	0	2 (25)	0	
Electron Microscopic in favor of Alport Syndrome	3 (14)	3 (25)	0	0	0.35
Histological Subgroup					<0.01
• Vascular	2 (10)	0	1 (12)	1	
• Glomerular	3 (14)	3 (25)	0	0	
• Tubulointerstitial	3 (14)	0	3 (38)	0	
• Chronic lesion	8 (38)	4 (33)	4 (50)	0	
• Insignificant lesion	5 (24)	5 (42)	0	0	
Re-interpretation of renal histology	8 (38)	5 (41)	2(25)	0	0.35

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

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Résumé

Approche génomique des maladies rénales indéterminées malgré biopsie rénale

Introduction

Les maladies rénales chroniques (MRC) d'origine indéterminée représentent près de 20% des insuffisances rénales chroniques (IRC) en France. L'accès aux techniques de séquençage à haut débit (Whole Exome Sequencing (WES)) a permis de montrer que les maladies rénales héréditaires représentent une part importante des néphropathies indéterminées

Méthode

Nous avons réalisé une étude prospective entre Janvier 2019 et Décembre 2021. Nous avons inclus les patients avec une maladie rénale d'origine indéterminée malgré une biopsie rénale qui ont été adressés à une consultation de néphrogénomique à l'Hôpital de la Conception pour réaliser un WES en pratique courante.

Résultats

52 patients avec une maladie rénale indéterminée malgré biopsie rénale ont été inclus. L'âge médian était de 39,5 ans, un tiers des patients avaient une insuffisance rénale chronique terminale au moment de la biopsie rénale et 30 (58%) au moment de la réalisation du WES. La consanguinité était rapportée chez 8 patients (15%) et une histoire familiale de maladie rénale chez 27 patients (51%). Le rendement diagnostique de l'exome était de 40% (21/52 cas). Les pathologies glomérulaires étaient majoritaires (57%), en particulier les syndromes d'Alport : variants pathogènes de COL4A3 (4), COL4A4 (3), COL4A5 (1), TRPC6 (2), NPHS1(1), APOL1 (1). Venaient ensuite les maladies tubulo-interstitielles et kystiques (38%): UMOD (2), NPHP1 (2), PKHD1 (1), CNCL5 (1), TTC21B (1), TULP3 (1). Le principale facteur prédictif d'identifier un variant pathogène était l'antécédent familial de maladie rénale (p=0.02). Nous avons identifié 5 phénocopies.

Conclusion

L'analyse génomique par exome a établi un diagnostic étiologique chez 40% des patients dont la néphropathie restait indéterminée malgré une biopsie rénale adéquate et souligne la sous-estimation des maladies rénales héréditaires. Ce nouvel outil diagnostique pourrait réduire l'errance diagnostique, clarifier les transmissions, permettre une prise en charge plus précoce des apparentés et modifier les thérapeutiques dans la prévention de la MRC et l'accès à la transplantation.

Mots-clés : Séquençage de l'exome entier, Maladie rénale inconnue, Biopsie rénale, Antécédents familiaux, Alport.

Abstract

Background : Unknown Kidney Disease (UKD) concern about 20% of Chronic Kidney Disease (CKD). Easy access to Whole Exome Sequencing (WES) in renal healthcare show that inherited kidney disease contribute substantially to UKD in a gene-oriented approach

Methods : We performed a prospective study between January 2019 and December 2021. We included UKD patients with kidney biopsy which have been addressed to a nephrogenomic consultation at Conception hospital for WES in routine care practice.

Results : 52 UKD patients with kidney biopsy were included. Median age was 39,5 years, one third of patients was at ESKD at the time of the biopsy and 30 (58%) at the time of WES. Consanguinity was reported in 8 patients (15%) and positive family history of kidney disease in 27 patients (51%). Diagnosis yield was 40% (21/52 cases). Glomerular diseases were predominant (57%), especially with Alport syndrome : pathogenic variants of COL4A3 (4), COL4A4 (3), COL4A5 (1), TRPC6 (2), NPHS1(1), APOL1 (1). Tubulointerstitial and cystic diseases are the second diagnostic subgroup (38%): UMOD (2), NPHP1 (2), PKHD1 (1), CNCL5 (1), TTC21B (1), TULP3 (1). Principal predictive factor for positive WES was familial history of kidney disease (p=0.02). We identified 5 phenocopies.

Conclusion : WES lead to diagnostic yield in 40% of UKD patients with kidney biopsy and highlight underestimation of inherited kidney disease. Frequency of phenocopies emphasize WES utility compared to genes panels. This new diagnostic tool could reduce diagnostic wandering, clarify transmissions, allow earlier management of relatives and modify therapeutics in the prevention of CKD and access to transplantation.

Keywords : Whole Exome Sequencing, Unknown Kidney Disease, Kidney Biopsy, Familial History, Alport.