

# UNIVERSITÉ DE LILLE

UFR3S-MÉDECINE

Année : 2025

## THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Description et complications de la polykystose rénale autosomique dominante à l'âge pédiatrique : Une étude rétrospective et observationnelle au CHU de Lille**

Présentée et soutenue publiquement le 14 mars 2025 à 18h  
au Pôle Formation  
par **Emilie MASSON**

---

### JURY

Président :

**Monsieur le Professeur Frédéric GOTTRAND**

Assesseurs :

**Monsieur le Professeur François GLOWACKI**

**Madame le Docteur Annie LAHOUCHE**

**Monsieur le Docteur Maxime HOFFMAN**

Directeur de thèse :

**Madame le Docteur Annie LAHOUCHE**

---

# **AVERTISSEMENT**

**L'université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

# Table des matières

Remerciements .....	3
Abréviations .....	9
Résumé .....	10
Introduction .....	11
Manifestations cliniques.....	11
Génétique .....	11
Atteinte pédiatrique.....	12
Méthodes .....	14
Résultats .....	17
Etudes observationnelles.....	17
Études analytiques .....	20
Discussion.....	26
Conclusion .....	34
Annexes .....	35
Bibliographies.....	38

# Abréviations

PKRAD : Polykystose rénale autosomique dominante

DS : Déviation standard

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

HTA : Hypertension artérielle

IQ : Intervalle interquartile

OR : Rapport de côtes

VEO : Very Early Onset (à début très précoce)

# Résumé

La polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) est la néphropathie héréditaire la plus répandue dans le monde. Longtemps reconnue comme une pathologie de l'adulte, des cohortes pédiatriques ont permis de mettre en évidence une possible atteinte rénale à l'âge pédiatrique voir en anténatal. Malgré cela, le dépistage, les modalités de suivi et l'accès au diagnostic génétique chez les apparentés mineurs restent flous et mal connus.

Il s'agit d'une étude rétrospective et observationnelle concernant les patients mineurs suivis pour un diagnostic de PKRAD au CHU de Lille du 01 janvier 2001 au 01 octobre 2024, par relecture de dossiers médicaux.

Nous avons inclus 91 patients, avec un âge médian au début du suivi de 5.4 ans. Le diagnostic a été réalisé chez 30% des patients à la suite d'un dépistage systématique, 30% à la suite de signes anténataux, et 40% de façon fortuite.

La néphromégalie et l'hyperfiltration glomérulaire touchaient respectivement 26% et 18% des patients.

L'hypertension artérielle touchait 16% des patients dont 93% d'entre eux nécessitait un traitement médicamenteux, principalement par monothérapie avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC). Une protéinurie glomérulaire a été retrouvée chez 10% des patients dont 78% d'entre eux ont nécessité un traitement anti-protéinurique par IEC et 22% par une association IEC et Gliflozine. L'hématurie macroscopique et les infections urinaires concernaient respectivement 8% et 17% des patients.

Sur l'ensemble de notre cohorte, 27% des patients ont présenté au moins une complication, avec significativement une prévalence plus élevée de néphromégalie et d'hyperfiltration glomérulaire chez les patients avec complications. Les patients avec une atteinte très précoce avant 18 mois présentent un âge plus précoce d'apparition de l'HTA avec un recours plus fréquent à une plurithérapie.

Au total, environ un quart des patients suivis dans notre centre pour un diagnostic de PKRAD à l'âge pédiatrique ont présenté au moins une complication de leur maladie, et 19% ont nécessité la mise en place d'un traitement médicamenteux. Les enfants avec une atteinte très précoce ne présentaient pas de complications plus fréquentes mais plus précoces et plus sévères. Le suivi des apparentés au premier degré doit donc commencer dès le plus jeune âge afin de diagnostiquer au plus tôt les possibles complications et repousser au maximum l'âge d'apparition de l'insuffisance rénale terminale, en mettant en place les mesures de néphroprotection.

# Introduction

## Manifestations cliniques

La polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) est la néphropathie héréditaire la plus répandue dans le monde. Elle touche 1 personne sur 1000 naissances (1). Il s'agit d'une ciliopathie causée par des anomalies des polycystines 1 ou 2 jouant un rôle dans plusieurs voies de signalisation, notamment celles de la prolifération, de la différenciation et de la polarisation cellulaire. Ces anomalies engendrent au fil du temps l'apparition de kystes rénaux bilatéraux au dépend des tubules distaux, de plus en plus volumineux et nombreux. La fonction rénale se dégrade progressivement jusqu'à atteindre l'insuffisance rénale terminale à un âge moyen de 60 ans (1). Outre l'insuffisance rénale chronique, la PKRAD peut être responsable d'autres complications rénales comme une hypertension artérielle (HTA) notamment nocturne, une protéinurie glomérulaire, une hématurie macro ou microscopique pouvant résulter d'hémorragies kystiques, un risque majoré d'infection urinaire et des douleurs lombaires avec une grande variabilité intra et inter familiale. On retrouve également des atteintes extra-rénales avec principalement des anévrismes des artères cérébrales et kystes arachnoïdiens, des valvulopathies, une diverticulose colique, des hernies de la paroi abdominale, ainsi que des kystes hépatiques et pancréatiques.

## Génétique

La PKRAD est une maladie familiale de transmission autosomique dominante. Dans 15% des cas, on retrouve une mutation de novo (2). Les principales mutations

retrouvées concernent les gènes PKD1 et PKD2 codant respectivement les polycystines 1 et 2. Les atteintes du gène PKD1 sont les plus fréquentes touchant 85% des patients mais aussi les plus sévères et précoces, contrairement à celles du gène PKD2 retrouvées dans 15% des cas avec des manifestations plus tardives. D'autres mutations génétiques ont été découvertes plus récemment responsables de tableaux de PKRAD atypiques (3). Ces variantes génétiques expliquent la grande variabilité des manifestations cliniques interindividuelles de la maladie. Chez les patients touchés à l'âge pédiatrique, on retrouve principalement des mutations du gène PKD1 dû à la précocité de ses manifestations cliniques (3,4).

### Atteinte pédiatrique

La PKRAD a longtemps été considérée comme une pathologie "de l'adulte", avec l'apparition des premiers kystes entre l'âge de 20 et 40 ans. Plusieurs cohortes pédiatriques ont permis de mettre en évidence l'apparition de kystes rénaux avant l'âge de 15 ans, voire des signes d'atteintes rénales anténatales (4–12). Pourtant, les mesures de suivi et de dépistage de la descendance mineure des patients atteints ont été peu mises en place, car les complications de la PKRAD restaient considérées comme exceptionnelles à l'âge pédiatrique. La littérature actuelle permet non seulement de mettre en évidence la présence de complications à l'âge pédiatrique à type d'hypertension artérielle, de protéinurie et d'hyperfiltration glomérulaire (4–10,13–15) mais également l'impact sur la survie sans insuffisance rénale terminale de leur prise en charge précoce (4,16). Les sociétés savantes internationales ont donc mis en avant la nécessité d'un suivi régulier avec dépistage de l'HTA et de la protéinurie chez les descendants directs dès la plus jeune enfance (3).

L'objectif principal de notre étude est d'observer la prévalence des différentes manifestations cliniques, des circonstances diagnostiques ainsi que des complications de la PKRAD et leurs prises en charge chez les patients mineurs suivis pour un diagnostic de PKRAD dans notre centre du CHU de Lille. Dans un second temps, nous évaluerons les facteurs de risque associés à l'apparition d'au moins une complication de la PKRAD dans cette cohorte.

## Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, descriptive et analytique, concernant les patients âgés de moins de 18 ans, avec un diagnostic confirmé de PKRAD, suivis dans le service de néphrologie pédiatrique du CHU de Lille entre le 01 janvier 2001 et le 01 octobre 2024. Ont été exclus de l'étude les patients suivis sans confirmation diagnostique, présentant une comorbidité pouvant être responsable d'une atteinte rénale, ou s'opposant à l'utilisation de leurs données.

Les patients et leurs tuteurs légaux ont été informés de l'étude par courrier postal et leur non-opposition a été recueillie.

Les données recueillies dans les dossiers médicaux des patients inclus sont :

- Le sexe
- La présence d'un antécédent familial au premier degré de PKRAD
- L'âge au début du suivi avec le contexte diagnostique
- L'âge et cause de fin de suivi
- La présence et l'âge de survenue des premiers kystes rénaux, d'une néphromégalie, d'une hyperfiltration glomérulaire, d'une protéinurie significative, d'une hypertension artérielle, d'au moins un épisode d'hématurie macroscopique confirmé biologiquement, d'au moins un épisode d'infection urinaire haute, d'atteinte vasculaire cérébrale.
- La réalisation d'analyse génétique et dans le cas échéant l'anomalie mise en évidence

La confirmation diagnostique de la PKRAD était décrite comme la présence d'une anomalie génétique connue comme impliquée dans la PKRAD, ou la présence de kystes rénaux bilatéraux associée à un antécédent au premier degré de PKRAD (3). L'hyperfiltration glomérulaire était décrite comme une clairance de la créatinine estimée, par une mesure de la créatininémie, d'après la formule simplifiée de Schwartz révisée en 2009 ( $DFGe = 36.5 \times \text{taille (cm)} / \text{créatininémie } (\mu\text{mol/L})$ )(17) supérieur ou égale à 140 mL/min/1.73m<sup>2</sup>.

L'hypertension artérielle était décrite comme la présence à 2 reprises ou sur une mesure ambulatoire de la pression artérielle de 24h, d'une pression artérielle supérieure au 90ème percentile selon l'âge, le sexe et la taille, d'après les recommandations de 2016 de la société européenne d'hypertension (18). Les tables de référence sont présentées dans les annexes 1 et 2.

La néphromégalie était décrite comme la mesure du grand axe rénal par échographie supérieure à 2 déviations standards selon l'âge et la taille d'après les valeurs normatives de l'étude d'Obrycki et al de 2021 (19). La courbe de référence est présentée en annexe 3.

La protéinurie glomérulaire était décrite comme un rapport de la protéinurie/créatininurie sur échantillon supérieure à 0.3 g/g de créatinine sur 2 prélèvements consécutifs, avec une majorité d'albuminurie.

L'hématurie macroscopique était décrite comme l'objectivation par un des parents ou un professionnel de santé d'urine macroscopiquement rouge, avec confirmation sur la cytologie urinaire de la présence d'un nombre d'hématies  $\geq 50/\text{mm}^3$ .

La présence de complications de la PKRAD était décrite comme la survenue d'une hypertension artérielle et/ou d'une protéinurie glomérulaire et/ou d'au moins un épisode d'hématurie macroscopique. L'hyperfiltration glomérulaire et l'insuffisance

rénale chronique n'ont pas été prises en compte en raison d'une surveillance irrégulière et non homogène de la clairance de la créatinine dans notre cohorte.

Les variables ont été décrites selon leur nature par médiane et quartiles ou effectifs et pourcentages. Elles ont été comparées selon la présence ou non de complications, ainsi que selon la présence ou non d'une atteinte très précoce à l'aide de tests non paramétriques. Pour les variables catégoriques, nous avons effectué le test paramétrique du  $\chi^2$  et à défaut le test non paramétrique de Fisher. Pour les variables continues, nous avons effectué le test non paramétrique de Wilcoxon. Afin de déterminer les facteurs associés à la survenue d'au moins une complication, nous avons effectué une régression logistique. De manière classique, les variables ayant une  $p < 0.1$  en univarié ont été incluses dans un modèle multivarié. La sélection du modèle final a été faite selon le critère AIC en utilisant l'algorithme de Newton-Raphson. Le seuil de significativité retenu est  $p < 0.05$  pour l'analyse multivariée et  $p < 0.01$  pour les analyses univariées à la vue de la multiplication des tests. Les données ont été analysées à l'aide de la librairie Statsmodels version 0.14.4 de Python.

# Résultats

## Etude observationnelle

### Suivi et contexte diagnostique

Nous avons étudié les dossiers de 97 patients dont 6 patients ont été exclus : 5 patients pour lesquels le diagnostic n'a pas été confirmé, 1 patient qui présentait une comorbidité responsable d'une atteinte rénale. Le flow-chart avec la répartition de suivi des patients est présenté en figure 1.

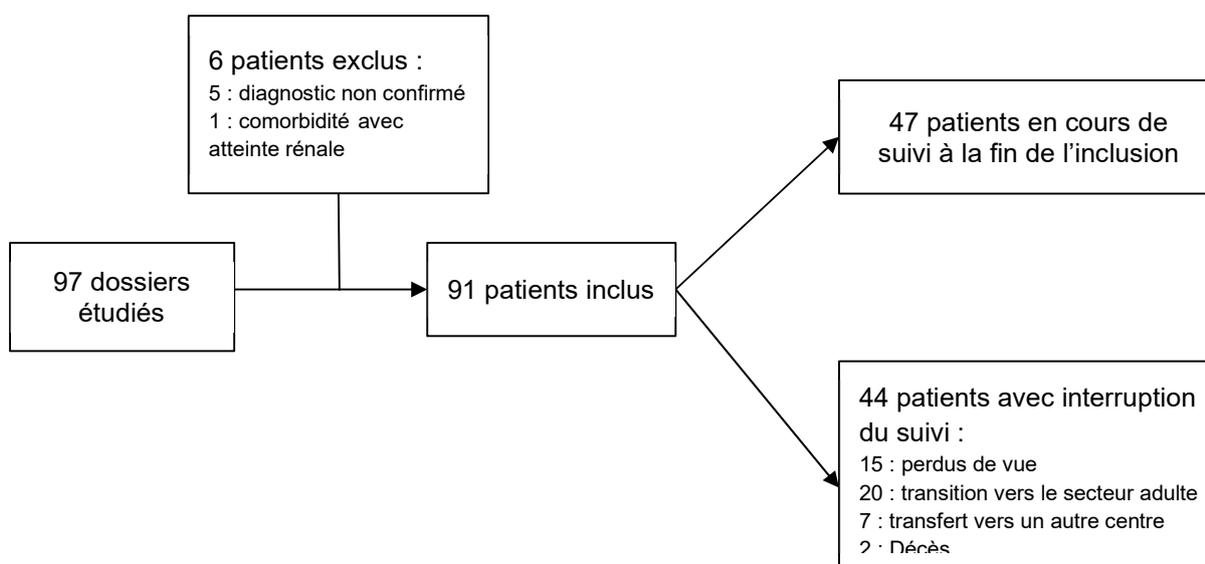


Figure 1. Flow-chart avec répartition des patients inclus et exclus, et des circonstances de suivi.

Nous avons inclus 91 patients, dont 53 de sexe masculin (59%) et 38 de sexe féminin (41%). L'âge médian au début du suivi était de 5.4 ans (IQ 0.0-17.1). Le diagnostic a été fait chez 30 patients (soit 33%) à la suite d'un dépistage systématique dans le cadre d'antécédents familiaux, chez 25 patients (soit 27.4%) à la suite de signes anténataux (hyperéchogénicité corticale rénale et/ou microkystes rénaux), et chez 36

patients (soit 39.6%) de façon fortuite par échographie abdominale (34.8%) ou scanner/IRM abdominale (4.3%).

Parmi les diagnostics fortuits, on retrouvait chez 24 patients (soit 67% des diagnostics fortuits) un antécédent de PKRAD au 1<sup>er</sup> degré. Sur l'ensemble des patients, on retrouvait un antécédent de PKRAD au 1<sup>er</sup> degré chez 86 patients (soit 93.5%), dont 5 cas où le diagnostic de l'apparenté a été établi a posteriori.

### **Analyses génétiques**

Sur l'ensemble de la cohorte, 27 patients (soit 30%) ont bénéficié d'un prélèvement génétique retrouvant majoritairement une anomalie de PKD1 chez 17 patients (19%), dans une moindre mesure de PKD2 chez 4 patients (4%), une autre anomalie génétique chez 2 patients (2%) (IFT140 chez l'un et syndrome des gènes contigus chez l'autre) et 1 patient sans anomalie retrouvée (1%). On retrouvait 3 patients porteurs d'une hétérozygotie PKD1/PKD2 (3%), tous originaires d'une même fratrie.

### **Atteintes et complications rénales**

Tous les patients ont présenté des kystes rénaux bilatéraux avec un âge médian à l'apparition du premier kyste à 5.5 ans (IQ 1.2-10.9). On retrouvait une néphromégalie chez 24 patients (soit 26%) avec un âge médian à la découverte de 4.3 ans (IQ 0.6-3.8), ainsi qu'une hyperfiltration glomérulaire chez 17 patients (soit 18%), avec un âge médian à la découverte de 9.9 ans (IQ 4.8-12.9).

Une hypertension artérielle était présente chez 15 patients (soit 16%) avec un âge médian à la découverte à 7.5 ans (IQ 3.6-14.5). Parmi eux, 14 patients (93% des patients hypertendus) ont nécessité un traitement médicamenteux: principalement par

monothérapie (53%), mais également par bithérapie dans 33% des cas et trithérapie dans 7% des cas. Parmi les patients hypertendus, 73% d'entre eux ont bénéficié d'un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), 33% par bêtabloquants, 33% par inhibiteurs calciques et 13% par diurétiques.

Une protéinurie significative était présente chez 9 patients (soit 10%) avec un âge médian à la découverte à 10.3 ans (IQ 9.7-15.2), dont 78% d'entre eux ont nécessité un traitement anti-protéinurique par IEC et 22% par une association IEC et Gliflozine. On retrouvait au moins un épisode d'hématurie macroscopique chez 7 patients (soit 8%) avec un âge médian lors du premier épisode à 9.4 ans (IQ 7.3-9.7).

On retrouvait au moins un épisode d'infection urinaire chez 16 patients (soit 17%). Parmi eux, 2 étaient porteurs de malformations urinaires (jonction pyélo-urétérale, et reflux vésico-urétérale de haut grade).

Chez les patients ayant bénéficiés d'un dosage régulier de la créatininémie, 4 ont présenté à la fin de leur suivi une insuffisance rénale chronique : 2 patients avec une insuffisance rénale de stade 2, un patient de stade 3, et un patient avec une insuffisance rénale néonatale terminale.

### **Complications extra-rénales**

Un kyste arachnoïdien a été retrouvé à l'imagerie cérébrale chez 6 patients (soit 7%) avec un âge médian à la découverte de 10.2 ans (IQ 3.8-12.9) sans nécessité de prise en charge chirurgicale.

Un seul patient a présenté une atteinte hépatique à l'âge pédiatrique à type d'hépatomégalie isolée sans fibrose ni kyste hépatique associé.

Seuls les patients présentant une hypertension artérielle ont eu un suivi par échographie cardiaque, et aucun n'a présenté de retentissement de l'HTA. Il n'y a pas eu de recherche de valvulopathie systématique.

## Études analytiques

### **Population avec complications**

Au total, 25 patients (27%) ont présenté au moins une complication entre hypertension artérielle, protéinurie et hématurie, contre 66 patients sans complications (73%). L'HTA et la protéinurie touchaient à elles-seules 22 patients (24%) dont 19 patients (21%) ont nécessité l'introduction d'un traitement. L'âge médian d'apparition de la première complication était de 9.7 ans (IQ 5.4-11.9). Chez les patients avec un diagnostic fortuit, 10 patients (soit 28% d'entre eux) ont présenté au moins une complication rénale au cours de leur suivi.

Nous avons comparé les caractéristiques des patients ayant présenté au moins une complication par rapport à ceux sans complications, dont les résultats sont présentés dans le Tableau 1.

On notait une différence significative concernant la présence d'une néphromégalie. On notait également un âge à la fin du suivi significativement plus grand pour le groupe complications.

Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes concernant le sexe, l'âge du début de suivi, le contexte diagnostic, la présence d'antécédents familiaux, l'anomalie génétique mise en évidence ou non, et l'âge d'apparition du premier kyste rénal.

		Total (n= 91)	Groupe complications (n=25)	Groupe non complication (n=66)	p-value
Sexe (%)	<i>Masculin</i>	53 (59%)	10 (40%)	43 (65%)	0.047
	<i>Féminin</i>	38 (41%)	15 (60%)	23 (35%)	
Age au début de suivi (année)		5.4 (0.0-17.1)	5.7 (2.7-9.4)	4.5 (0.5-11.6)	1
Contexte diagnostic (%)	<i>Fortuit</i>	36 (40%)	10 (40%)	26 (39%)	0.819
	<i>DAN</i>	25 (27%)	8 (32%)	17 (26%)	
	<i>Dépistage</i>	30 (33%)	7 (28%)	23 (35%)	
Présence antécédents familiaux (%)		86 (94%)	24 (96%)	61 (92%)	1
Analyse génétique (%)		27 (30%)	9 (36%)	18 (28%)	0.608
	<i>PKD1</i>	17 (63%)	7 (78%)	15 (83%)	1
	<i>PKD2</i>	1 (4%)	1 (11%)	0	0.330
	<i>PKD1/PKD2</i>	3 (11%)	2 (22%)	1 (6%)	0.250
	<i>Autres</i>	2 (7%)	1 (11%)	1 (6%)	1
	<i>Négative</i>	1 (4%)	0	1 (6%)	1
Durée de suivi (année)		4.4 (1.6-8.0)	7.4 (4.3-12.2)	3.9 (1.1-6.9)	<b>0.002</b>
Age à la fin du suivi (année)	<i>Effectif</i>	13.1 (8.1-17.0)	16.1 (12.4-17.8)	11.6 (6.8-15.7)	<b>0.003</b>
	<i>&lt; 10 ans</i>	30 (33%)	3 (12%)	27 (41%)	
	<i>10-15 ans</i>	26 (29%)	6 (24%)	20 (30%)	
	<i>&gt; 15 ans</i>	35 (38%)	16 (64%)	19 (29%)	
Age au premier kyste rénal (année)		5.5 (1.2-10.9)	5.5 (1.9-9.6)	5.5 (0.8-11.1)	0.936
Néphromégalie	<i>Effectif</i>	24 (26%)	14 (60%)	10 (15%)	<b>0.0002</b>
	<i>Age médian</i>	4.3 (0.6-3.8)	3.8 (0.1-12.3)	4.4 (0.8-13.8)	0.747
Hyperfiltration glomérulaire	<i>Effectif</i>	17 (18%)	8 (32%)	9 (13%)	0.067
	<i>Age médian</i>	9.9 (4.8-12.9)	9.9 (5.7-12.4)	10.4 (4.0-12.9)	0.481
Infections urinaires	<i>Effectif</i>	16 (17%)	4 (20%)	9 (13%)	1
	<i>Age médian</i>	0.9 (0.2-2.6)	2.3 (1.5-5.3)	0.8 (0.2-2.5)	0.537

Tableau 1. Analyse comparative du groupe de patients "complications" (patients ayant présenté une hypertension artérielle et/ou une protéinurie et/ou une hématurie macroscopique) versus le groupe de patients "non complication".

Les données nominatives sont présentées sous forme d'effectif avec le ratio en pourcentage entre parenthèses. Les données quantitatives sont présentées sous forme de médiane avec entre parenthèses l'intervalle premier et troisième quartile. Pour les variables nominatives, nous avons effectué le test paramétrique du chi2 et à défaut le test non paramétrique de Fisher. Pour les variables continues, le test non paramétrique de Wilcoxon. Le seuil de significativité retenu est  $p < 0.01$ , les p-value significatives sont présentées en gras.

Afin de déterminer la puissance de l'association de chacune des variables significativement différentes (ou proches de la significativité, soit avec une p-value

<0.1), nous avons réalisé une analyse multivariée par régression logistique. Nous avons également inclus dans le modèle les caractéristiques décrites dans la littérature comme associées à l'apparition de complications : l'hyperfiltration glomérulaire (7,16) et l'âge de début de l'atteinte estimée dans cette étude par l'âge à l'apparition du premier kyste (14,16). Les résultats sont présentés dans le Tableau 2.

La présence d'une néphromégalie, d'une hyperfiltration glomérulaire et du sexe féminin est significativement associée à un plus grand risque de développer au moins une complication au cours du suivi. L'âge à la fin du suivi n'est pas associé à une majoration du risque de développement de complications.

Le sexe féminin étant associé à un risque plus élevé de développement de complications, nous avons réalisé une analyse univariée comparant les caractéristiques des patients de sexe féminin par rapport aux patients de sexe masculin sans différence significative, notamment concernant l'âge au début et fin de suivi, le contexte diagnostic, et le nombre de perdus de vue.

<b>Variabes analysées</b>	<b>Odds-ratio</b>	<b>Intervalle de confiance à 95%</b>	<b>p-value</b>
<i>Sexe (référence : masculin)</i>	3.85	<b>1.28-13.00</b>	<b>0.021</b>
<i>Hyperfiltration glomérulaire</i>	3.83	<b>1.01-15.50</b>	0.050
<i>Néphromégalie</i>	6.81	<b>2.28-22.10</b>	<b>&lt;0.001</b>
<i>Age du premier kyste rénal (année)</i>	1.04	0.93-1.17	0.500
<i>Age à la fin du suivi (année)</i>	1.07	0.55-2.10	0.800

Tableau 2. Analyse multivariée par régression logistique de l'association à l'apparition d'au moins une complication (patients ayant présenté une hypertension artérielle et/ou une protéinurie et/ou une hématurie macroscopique).

*Les variables incluses dans le modèle sont celles ayant une p-value < 0.1 en analyse univariée : le sexe, la présence d'une hyperfiltration glomérulaire, d'une néphromégalie et l'âge à la fin du suivi. Ainsi que l'âge au début de la maladie représenté par l'âge à la découverte du premier kyste rénal. L'âge à la fin du suivi a été analysé sous forme de sous-groupe : fin de suivi avant 10 ans, entre 10 et 15 ans et après 15 ans. La régression logistique a été réalisée en utilisant l'algorithme de Newton-Raphson. Le seuil de significativité retenu est p < 0.05 et/ou un intervalle de confiance de l'OR excluant la valeur 1, les p-value et intervalles de confiance significatifs sont présentés en gras.*

### **Population avec atteinte très précoce**

Les atteintes très précoces (VEO) de la PKRAD sont définies par une apparition des premiers signes de la PKRAD avant l'âge de 18 mois, et notamment en anténatal (4). Nous avons comparé les caractéristiques et les différentes complications entre les patients ayant présenté des signes anténataux et/ou le premier kyste rénal avant l'âge de 18 mois (patients VEO) aux autres patients de l'étude (patients non VEO). Les résultats sont résumés dans le Tableau 3.

Concernant les caractéristiques des deux populations, on notait une différence significative concernant l'âge du début de suivi plus jeune chez les patients VEO. La majorité des patients VEO ont été diagnostiqués à la suite de signes anténataux, alors que les patients non VEO ont été diagnostiqués à 55% de façon fortuite et à 45% par dépistage systématique. Concernant les analyses génétiques, on remarquait que les patients porteurs d'une hétérozygotie PKD1/PKD2 ont tous présenté une forme très précoce. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes selon la présence des autres mutations génétiques. Les durées de suivi ont été similaires entre les 2 groupes, avec des âges à la fin de suivi plus jeune dans le groupe VEO.

Concernant l'atteinte rénale, on remarquait l'apparition plus précoce du premier kyste rénal chez les patients VEO avec un âge médian à 0.5 ans contre 0.7 ans ( $p$ -value < 0.000). On notait également une apparition plus précoce de la néphromégalie avec une prévalence équivalente entre les 2 groupes. En revanche, il n'y avait pas de différence significative concernant la fréquence et l'âge d'apparition de l'hyperfiltration glomérulaire.

Concernant les complications, on ne rapportait pas de différence en termes de prévalence que ce soit pour la protéinurie, l'hypertension artérielle, l'hématurie, ou les

infections urinaires. Toutefois, on notait une apparition plus précoce de l'hypertension artérielle dans le groupe VEO ainsi que le recours plus fréquent à des plurithérapies.

		Groupe VEO (n=35)	Groupe non VEO (n=56)	p-value
Sexe	Masculin	21 (60%)	32 (57%)	0.960
	Féminin	14 (40%)	24 (43%)	
Age au début de suivi (année)		0.5 (0.2-1.1)	10 (5.8-13.0)	<b>&lt; 0.000</b>
Contexte diagnostic	Fortuit	5 (14%)	31 (55%)	<b>&lt; 0.000</b>
	DAN	25 (71%)	0	
	Dépistage	5 (14%)	25 (45%)	
Antécédents familiaux		34 (97%)	51 (91%)	0.400
Analyse génétique		9 (26%)	20 (37%)	0.630
	PKD1	4 (44%)	13 (65%)	0.422
	PKD2	0	1 (5%)	1.000
	PKD1/PKD2	3 (33%)	0	0.023
	Autres	0	2 (10%)	1.000
	Négative	0	1 (5%)	1.000
Durée de suivi (année)		6.5 (1.4-11.2)	4.2 (1.7-7.1)	0.142
Age fin de suivi (année)		6.8 (4.0-11.6)	15.3 (12.1-17.8)	<b>0.003</b>
Age au premier kyste rénal (année)		0.5 (0.2-1.3)	0.7 (0.2-9.9)	<b>&lt; 0.000</b>
Néphromégalie	Effectif	10 (29%)	14 (25%)	0.895
	Age médian	0.1 (0-0.7)	13.8 (5.9-15.0)	<b>&lt; 0.000</b>
Hyperfiltration glomérulaire	Effectif	5 (14%)	12 (21%)	0.566
	Age médian	4.8 (0.8-9.9)	10.7 (5.7-13.9)	0.820
Complications (HTA et/ou Protéinurie et/ou Hématurie)		8 (23%)	17 (30%)	0.590
HTA	Effectif	5 (14%)	10 (18%)	0.876
	Age médian	0.4 (0.4-3.1)	12.9 (8.3-15.4)	<b>0.001</b>
	IEC	3 (60%)	8 (80%)	0.560
	Bétabloquant	3 (60%)	2 (20%)	0.251
	Inhibiteur calcique	3 (60%)	2 (20%)	0.251
	Diurétique	1 (20%)	1 (10%)	1.000
	Monothérapie	0	8 (80%)	<b>0.007</b>
	Bithérapie	3 (60%)	2 (20%)	0.251
	Trithérapie	1 (20%)	0	0.333
Protéinurie	Effectif	3 (9%)	6 (11%)	1.000
	Age médian	9.7 (9.0-12.5)	10.4 (10.1-14.5)	0.548
	IEC	3 (100%)	4 (67%)	0.500
	Gliflozine	1 (33%)	1 (17%)	1.000
Hématurie	Effectif	2 (6%)	5 (9%)	0.703
	Age médian	7.6 (6.5-8.7)	9.4 (9.3-9.7)	1.000
Infections urinaires	Effectif	10 (29%)	6 (11%)	0.058
	Age médian	0.7 (0.2-1.7)	7.2 (4.8-10.3)	0.034

Tableau 3. Analyse comparative du groupe de patients "VEO" (patients avec atteinte anténatale ou avant l'âge de 18 mois) versus le groupe de patients "non VEO"

Les données nominatives sont présentées sous forme d'effectif avec le ratio en pourcentage entre parenthèses. Les données quantitatives sont présentées sous forme de médiane avec entre parenthèses l'intervalle premier et troisième quartile. Pour les variables nominatives, nous avons effectué le test paramétrique du chi2 et à défaut le test non paramétrique de Fisher. Pour les variables continues, le test non paramétrique de Wilcoxon. Le seuil de significativité retenu est  $p < 0.01$ , les p-value significatives sont présentées en gras.

## Discussion

Parmi les patients suivis dans notre centre pour un diagnostic de PKRAD à l'âge pédiatrique, 27% ont présenté au moins une complication de leur maladie. L'hypertension artérielle et la protéinurie touchaient à elles seules 24% des patients, dont 19% ont nécessité la mise en place d'un traitement médicamenteux, principalement par IEC. Les patients présentant une néphromégalie, une hyperfiltration glomérulaire ou de sexe féminin ont un risque majoré de présenter au moins une complication au cours de leur suivi. Les patients avec une atteinte très précoce ne présentaient pas de prévalence plus élevée de complications mais une apparition plus précoce et plus sévère de l'hypertension artérielle.

Notre étude comporte plusieurs limites. Il s'agit d'une cohorte rétrospective avec des durées et des fréquences de suivi disparates responsable d'un biais de suivi, avec notamment un âge à la fin de suivi plus élevé chez les patients ayant présenté au moins une complication. Ce biais a été pris en compte dans notre analyse multivariée et n'était pas associé à un risque majoré d'apparition de complications. De même, par le relevé rétrospectif des données avec des durées entre 2 consultations pouvant être supérieures à un an, l'âge d'apparition des complications peut manquer de précision. L'estimation de la clairance de la créatinine par mesure de la créatininémie n'étant pas réalisée de façon homogène et régulière dans l'ensemble de la cohorte, les complications à type d'hyperfiltration glomérulaire et d'insuffisance rénale chronique débutante peuvent être sous-estimées.

La néphromégalie a été estimée par la mesure du grand axe des 2 reins en échographie alors que l'estimation du volume rénal présente une meilleure corrélation

au poids du rein. Cependant, la mesure du grand axe est majoritairement utilisée dans la pratique courante en pédiatrie et plus facilement reproductible.

Enfin, certaines caractéristiques ou complications décrites dans d'autres cohortes pédiatriques n'ont pas pu être prises en compte par manque d'informations: notamment le régime alimentaire, la consommation de sel et l'obésité décrit dans l'étude de Dachy et al. de 2022 (20), ainsi que la présence d'un défaut de concentration urinaire décrit dans l'étude de Benz et Hartung de 2021 (16). La réalisation d'une cohorte prospective permettrait une meilleure homogénéisation du suivi et la prise en compte de tous les facteurs précédemment décrits.

Concernant la comparabilité de notre étude, la prévalence des différentes complications dans notre cohorte sont semblables à celles retrouvées dans la cohorte pédiatrique anglaise de Polubothu et al. de 2016 (6), la cohorte pédiatrique belge de Dachy et al. de 2019 (21) ainsi que la cohorte américaine de Sedman et al. de 1987 (5) notamment concernant la néphromégalie, l'hyperfiltration glomérulaire, l'HTA, la protéinurie et les infections urinaires. Notre population pédiatrique atteinte de PKRAD est donc comparable à celles des autres pays notamment européens.

Concernant les facteurs associés à l'apparition de complications, nous avons mis en évidence un lien entre la présence d'une néphromégalie ou d'une hyperfiltration glomérulaire et l'apparition d'au moins une complication. Ces deux facteurs sont connus dans la littérature. En effet, plusieurs études sur des cohortes pédiatriques (9,14,16,22) ont démontré que la néphromégalie était associée à une augmentation de prévalence de l'HTA, la protéinurie et l'hématurie. L'hyperfiltration glomérulaire quant à elle, est associée à une augmentation de la prévalence de la néphromégalie,

mais aussi de l'insuffisance rénale chronique, et de la protéinurie (7,16). Cependant, il n'existe actuellement aucune action préventive ou curative permettant de prévenir l'apparition ou l'évolution de la néphromégalie ou de l'hyperfiltration glomérulaire dans la PKRAD chez l'enfant.

Dans notre étude, le sexe féminin était significativement associé à un risque plus élevé de développer au moins une complication au cours du suivi. Pourtant, plusieurs études (16,23–25) ont mis en avant chez l'adulte et les adolescents de plus de 15 ans que le sexe masculin est associé à une évolution plus rapide vers l'insuffisance terminale et l'apparition plus précoce d'une hypertension artérielle. Dans les études pédiatriques, l'étude de Fick-Brosnahan et al (9) ne retrouve pas de différence significative entre les deux sexes concernant l'évolution de la néphromégalie. De même pour celle de Cadnapaphornchai et al (15) concernant l'hypertension artérielle. Pour les autres complications, l'influence du sexe n'a pas été étudiée ou les patients ont été appariés selon le sexe (14,26). Il n'y avait pas de différence significative retrouvée dans notre étude concernant les caractéristiques des patients de sexe féminin par rapports à ceux de sexe masculin, qui aurait pu être à l'origine d'un biais de confusion.

Nous n'avons pas retrouvé de lien statistique entre l'âge du début de la maladie et l'apparition de complications, notamment concernant les atteintes très précoces, contrairement à l'étude américaine de Benz et Hartung de 2021 (16), celle de Nowak et al. de 2016 (26) et celle de Shamsirsaz et al. de 2005 (14). Cependant, nous nous rejoignons sur le fait que les patients VEO présentaient une hypertension artérielle plus sévère et plus précoce.

Nous n'avons donc pas mis en évidence de profil de patients plus à risque de complications, ni de facteur sur lequel nous pourrions avoir une action curative ou

préventive. Il est donc essentiel d'assurer un suivi chez l'ensemble de la population pédiatrique à risque de PKRAD et d'appliquer les mesures de néphroprotection.

Les mesures de néphroprotection regroupent l'ensemble des mesures permettant de prévenir ou de retarder l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë ou chronique chez les patients atteints d'une maladie rénale chronique. Elles reposent principalement sur : une alimentation normosodée et normoprotidique pour l'âge, en évitant les aliments gras et sucrés à risque d'HTA et d'atteintes cardiovasculaires; une activité physique régulière; la contre-indication relative aux traitements néphrotoxiques (notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les produits de contraste iodés); une éviction des ponctions veineuse aux plis du coude; un contrôle strict de l'hypertension artérielle et de la protéinurie avec si besoin le recours à un traitement bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone. Dans le cas spécifique de la PKRAD, l'étude de Dachy et al. de 2022 (20) mettait en évidence l'influence de l'obésité et du surpoids sur l'évolution de la maladie. L'étude de Benz et Hartung de 2021 (16) quant à elle, mettait en évidence que l'utilisation d'un traitement de la protéinurie par IEC permettait de ralentir le déclin de la fonction rénale.

En termes de néphroprotection, nous avons vu apparaître récemment les traitements par gliflozines. Les gliflozines sont des inhibiteurs du cotransporteur sodium glucose SGLT2, responsable d'une excrétion urinaire de glucose, et font partie des traitements anti-diabétiques oraux. Les études en population adulte DAPA-CKD (27) et EMPAKIDNEY (28) ont montré un ralentissement du déclin de la fonction rénale chez les patients atteints d'une maladie rénale chronique, protéinurique ou non, mais également une réduction du risque cardiovasculaire. Cependant ces deux études ont exclu les patients porteurs de polykystose rénale. Des études sur l'efficacité et la

tolérance des gliflozines dans la population pédiatrique atteinte d'une maladie rénale chronique sont en cours (27,29,30), et sont en faveur d'une diminution du déclin de la fonction rénale, de la protéinurie, et de l'hypertension artérielle, avec une bonne tolérance. Actuellement, il n'existe pas de recommandation d'utilisation des gliflozines ni en pédiatrie ni dans la PKRAD. Dans notre étude, 2 patients ont bénéficié d'une bithérapie par IEC et Gliflozine dans un contexte de protéinurie persistante après monothérapie par IEC, et n'ont pas présenté de signe de mauvaise tolérance.

Il est donc primordial de mettre en place ces mesures dès le plus jeune âge, en présence de complications ou non, car elles permettent de ralentir la dégradation de la fonction rénale à l'âge adulte. La mise en place de ces mesures repose sur l'éducation et l'accompagnement du patient et de sa famille, une composante à part entière du suivi néphrologique.

Si l'intérêt du suivi dès l'âge pédiatrique dans la PKRAD est maintenant admis, les modalités du dépistage et du suivi ont soulevé de nombreuses interrogations. Les sociétés savantes internationales ont donc, dans un consensus (3), préconisé les recommandations suivantes : le dépistage des complications par la réalisation d'une surveillance tensionnelle et de la protéinurie annuelle chez les enfants avec un antécédent familial de PKRAD; le recours non systématique à un diagnostic échographique mais selon une décision conjointe entre parents et professionnels de santé; le recours au diagnostic génétique uniquement dans les cas de novo sans antécédent familial et les formes VEO afin d'éliminer un diagnostic différentiel.

Concernant le suivi et dépistage des complications extra-rénales, leur prévalence étant faible à l'âge pédiatrique, leur dépistage est recommandé uniquement sur point d'appel clinique (3). Il existe deux exceptions : l'hypertrophie ventriculaire qui doit être

dépistée par échographie cardiaque annuelle chez tous les patients présentant une HTA (3) et la recherche d'anévrismes cérébraux. Le dépistage des anévrismes cérébraux soulève 2 interrogations. Tout d'abord, se pose la question de la population cible à dépister. En effet, les recommandations actuelles de dépistage concernent les patients présentant des antécédents familiaux d'hémorragie cérébrale, un antécédent personnel d'anévrisme intracrânien antérieur ou une profession à haut risque. Or, plusieurs études dans la population adulte atteinte de PKRAD (31–34) ont montré que la majorité des ruptures d'anévrisme ont lieu chez des patients sans antécédent familial et ont soulevé la question d'ouvrir le dépistage à l'ensemble des patients atteints PKRAD. Le dépistage des anévrismes cérébraux pose également la question de l'âge au début du dépistage et de sa fréquence. Actuellement, les recommandations de dépistage des anévrismes cérébraux ne concernent que les patients adultes et il n'y a pas de recommandation pour un dépistage à l'âge pédiatrique (3). Pourtant, le dépistage se faisant par angio-IRM, un examen non irradiant, et devant le risque d'engagement du pronostic vital en cas de rupture d'anévrisme, le dépistage pourrait avoir un intérêt dès l'âge pédiatrique notamment en cas d'antécédents familiaux. Dans notre cohorte, les patients présentant un antécédent familial bénéficiaient d'une angio-IRM de dépistage à entre l'âge de 10 et 15 ans.

Concernant le diagnostic de la PKRAD chez les descendants mineurs, l'accès au diagnostic génétique a soulevé de nombreuses questions éthiques. En effet, d'après l'article R. 1131-5 du code de la santé publique, les examens génétiques chez un patient mineur asymptomatique "ne peuvent être prescrits [...] que si ce dernier ou sa famille peuvent personnellement bénéficier de mesures préventives ou curatives

immédiates”. Or il n’existe actuellement pas de mesure curative disponible à l’âge pédiatrique.

Cependant, plusieurs pistes thérapeutiques sont en cours d’étude (4,16,35,36), notamment concernant la pravastatine, étudiée dans l’étude de Cadnapaphornchai et al. de 2014 (36), avec un ralentissement de la progression de la maladie rénale structurelle. La néphromégalie étant associée à une augmentation de la prévalence de l’HTA, la protéinurie et l’hématurie (9,14,16,22), on peut théoriquement espérer une diminution du risque de complications sous pravastatine qui reste à démontrer lors des études de phases III en cours. L’arrivée de traitement spécifique de la PKRAD avec une autorisation d’utilisation en pédiatrie va grandement modifier nos stratégies de dépistage, et potentiellement ouvrir l’accès au dépistage génétique aux descendants mineurs asymptomatiques.

Concernant les mesures préventives, plusieurs cohortes européennes comme américaines (16,37,38) ont mis en évidence que la prise en charge précoce de la protéinurie et de l’hypertension artérielle permettait d’augmenter la survie sans insuffisance rénale. De plus, comme l’a montré notre étude ainsi que de nombreuses autres études (14,16,26), les atteintes précoces sont à risque de complications plus sévères, avec en conséquence un pronostic rénal et cardio-vasculaire plus péjoratif à long terme. Le suivi annuel avec le dépistage et le traitement précoce des complications joue donc un vrai rôle dans l’évolution de la maladie. Pourtant le suivi annuel des patients asymptomatiques pose le souci d’un coût financier mais également d’un nombre non négligeable de patients perdus de vue (dans notre étude, 16% des patients inclus) avec un risque de détection tardive des complications. La question se pose donc d’ouvrir l’accès au diagnostic génétique aux mineurs

asymptomatiques en remplacement du suivi annuel afin d'assurer une meilleure adhésion.

## Conclusion

Environ un quart des patients suivis dans notre centre ont présenté une complication de la PKRAD à l'âge pédiatrique, dont deux tiers d'entre eux ont nécessité la mise en place d'un traitement médicamenteux. La présence d'une néphromégalie ou d'une hyperfiltration glomérulaire sont associées à un sur risque de complications comme décrit dans d'autres cohortes pédiatriques. Le sexe féminin est également associé à un risque accru de complications dans notre étude, sans autre argument en faveur d'un effet du sexe dans la littérature. Un début d'atteinte avant l'âge de 18 mois est associé un risque d'hypertension artérielle plus précoce et plus sévère.

En l'absence de la mise en évidence d'un profil de patients à risque de complication ou d'évolution rapide, un suivi de l'ensemble des patients à risque de PKRAD est nécessaire dès l'âge pédiatrique avec la mise en œuvre des mesures de néphroprotection.

Le diagnostic et le dépistage des complications de la PKRAD dès l'âge pédiatrique reste un enjeu de taille pour permettre de repousser l'âge d'apparition de l'insuffisance rénale terminale. Des perspectives de traitements spécifiques de la PKRAD disponibles dès l'âge pédiatrique et l'influence de la prise en charge précoce des complications sur l'évolution de la maladie vont inmanquablement influencer nos stratégies diagnostiques notamment concernant l'accès aux analyses génétiques.

# Annexes

Age (years)	BP percentile	SBP (mmHg) percentile of height							DBP (mmHg) percentile of height						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
1	90th	94	95	97	99	100	102	103	49	50	51	52	53	53	54
	95th	98	99	101	103	104	106	106	54	54	55	56	57	58	58
	99th	105	106	108	110	112	113	114	61	62	63	64	65	66	66
2	90th	97	99	100	102	104	105	106	54	55	56	57	58	58	59
	95th	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
	99th	109	110	111	113	115	117	117	66	67	68	69	70	71	71
3	90th	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63
	95th	104	105	107	109	110	112	113	63	63	64	65	66	67	67
	99th	111	112	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	75
4	90th	102	103	105	107	109	110	111	62	63	64	65	66	66	67
	95th	106	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71	71
	99th	113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	78	79
5	90th	104	105	106	108	110	111	112	65	66	67	68	69	69	70
	95th	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	74
	99th	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	82
6	90th	105	106	108	110	111	113	113	68	68	69	70	71	72	72
	95th	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76
	99th	116	117	119	121	123	124	125	80	80	81	82	83	84	84
7	90th	106	107	109	111	113	114	115	70	70	71	72	73	74	74
	95th	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	78
	99th	117	118	120	122	124	125	126	82	82	83	84	85	86	86
8	90th	107	109	110	112	114	115	116	71	72	72	73	74	75	76
	95th	111	112	114	116	118	119	120	75	76	77	78	79	79	80
	99th	119	120	122	123	125	127	127	83	84	85	86	87	87	88
9	90th	109	110	112	114	115	117	118	72	73	74	75	76	76	77
	95th	113	114	116	118	119	121	121	76	77	78	79	80	81	81
	99th	120	121	123	125	127	128	129	84	85	86	87	88	88	89
10	90th	111	112	114	115	117	119	119	73	73	74	75	76	77	78
	95th	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	82
	99th	122	123	125	127	128	130	130	85	86	86	88	88	89	90
11	90th	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95th	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82
	99th	124	125	127	129	130	132	132	86	86	87	88	89	90	90
12	90th	115	116	118	120	121	123	123	74	75	75	76	77	78	79
	95th	119	120	122	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	83
	99th	126	127	129	131	133	134	135	86	87	88	89	90	90	91
13	90th	117	118	120	122	124	125	126	75	75	76	77	78	79	79
	95th	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83
	99th	128	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91
14	90th	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80
	95th	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84
	99th	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	92	92
15	90th	122	124	125	127	129	130	131	76	77	78	79	80	80	81
	95th	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85
	99th	134	135	136	138	140	142	142	88	89	90	91	92	93	93
16	90th	125	126	128	130	131	133	134	78	78	79	80	81	82	82
	95th	129	130	132	134	135	137	137	82	83	83	84	85	86	87
	99th	136	137	139	141	143	144	145	90	90	91	92	93	94	94
17	90th	127	128	130	132	134	135	136	80	80	81	82	83	84	84
	95th	131	132	134	136	138	139	140	84	85	86	87	87	88	89
	99th	139	140	141	143	145	146	147	92	93	93	94	95	96	97

BP, blood pressure. Modified from Task Force on High Blood Pressure in Children and Adolescents [7]. Boxed area corresponds to reference values of boys 16 years or older in which the reference values for adults are recommended.

Annexe 1. Tableau représentant les 90<sup>ème</sup> et 95<sup>ème</sup> percentile de pression artérielle en mmHg selon l'âge et la taille chez les garçons de 1 à 17 ans.

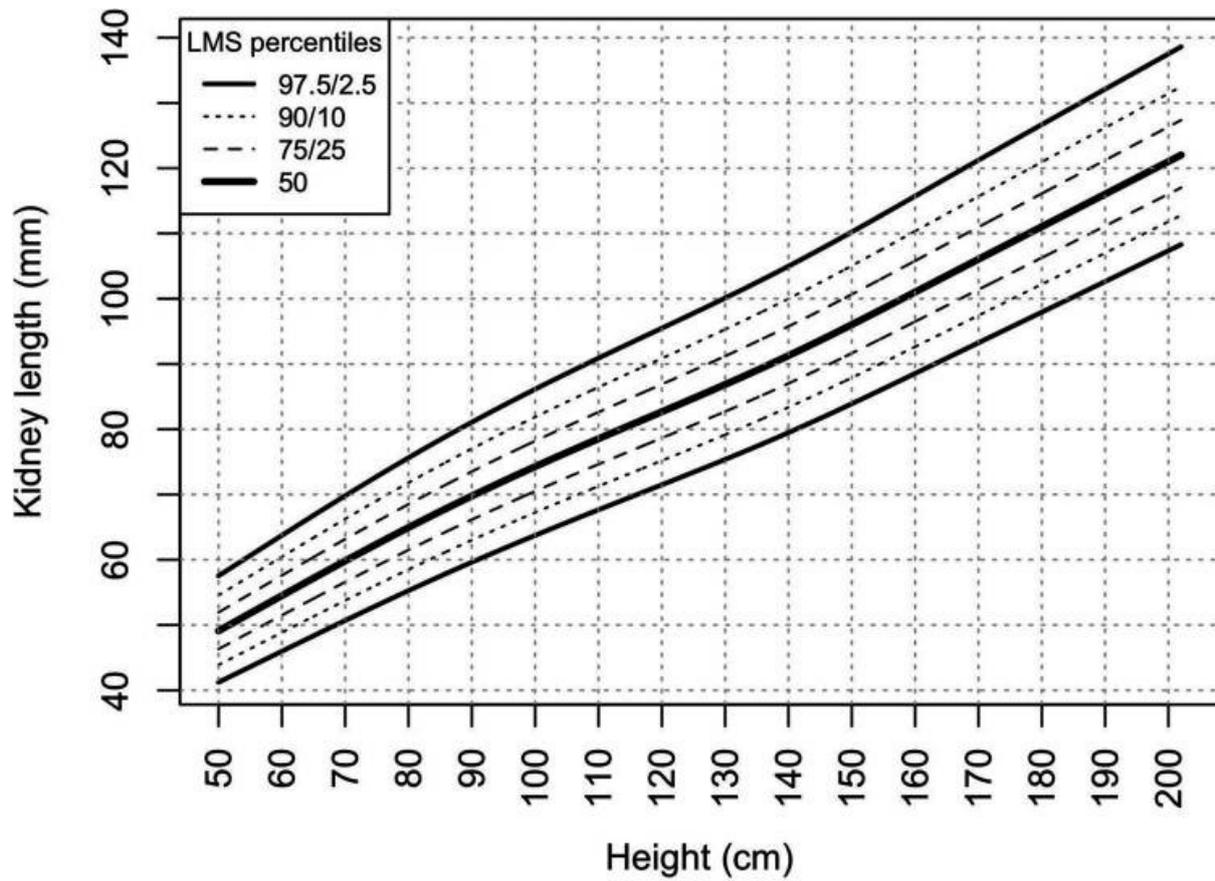
Reproduit sans modification d'après Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. J Hypertens. oct 2016;34(10):1887-920. Sous Copyright © 2016 Wolters Kluwer Health, Inc.

Age (years)	BP percentile	SBP (mmHg) percentile of height							DBP (mmHg) percentile of height						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
1	90th	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56
	95th	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60
	99th	108	108	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67	67
2	90th	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61
	95th	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65
	99th	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72
3	90th	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65
	95th	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69
	99th	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76
4	90th	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68
	95th	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72
	99th	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79
5	90th	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70
	95th	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74
	99th	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81
6	90th	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	95th	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	99th	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83
7	90th	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
	95th	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
	99th	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84
8	90th	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74
	95th	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78
	99th	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	86
9	90th	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75
	95th	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79
	99th	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87
10	90th	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95th	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
	99th	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88
11	90th	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
	95th	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81
	99th	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89
12	90th	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
	95th	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82
	99th	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	90
13	90th	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	95th	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83
	99th	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91
14	90th	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	95th	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
	99th	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92
15	90th	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81
	95th	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85
	99th	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92	93
16	90th	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	82
	95th	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	85	85	86
	99th	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93	93
17	90th	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81	82
	95th	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	86
	99th	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	92	93	93

Modified from Task Force on High Blood Pressure in Children and Adolescents [7]. Boxed area corresponds to reference values of boys 16 years or older in which the reference values for adults are recommended. BP, blood pressure.

Annexe 2. Tableau représentant les 90<sup>ème</sup> et 95<sup>ème</sup> percentile de pression artérielle en mmHg selon l'âge et la taille chez les filles de 1 à 17 ans.

Reproduit sans modification d'après Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. J Hypertens. oct 2016;34(10):1887-920. Sous Copyright © 2016 Wolters Kluwer Health, Inc.



Annexe 3. Courbe représentant la taille des reins en mm selon la taille en cm chez les enfants de 0 à 19 ans.

Reproduit sans modification d'après Obrycki Ł, Sarnecki J, Lichosik M, Sopińska M, Placzyńska M, Stańczyk M, et al. Kidney length normative values in children aged 0–19 years — a multicenter study. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2022;37(5):1075-85. Sous Creative Commons Attribution 4.0 International License.

# Bibliographie

1. Les chiffres du R.E.I.N. - Agence de la biomédecine [Internet]. 2024 [cité 21 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/Les-chiffres-du-R-E-I-N>
2. Reed B, McFann K, Kimberling WJ, Pei Y, Gabow PA, Christopher K, et al. Presence of De Novo Mutations in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Patients Without Family History. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 21 juill 2008;52(6):1042.
3. Gimpel C, Bergmann C, Bockenhauer D, Breysen L, Cadnapaphornchai MA, Cetiner M, et al. International consensus statement on the diagnosis and management of autosomal dominant polycystic kidney disease in children and young people. *Nat Rev Nephrol.* nov 2019;15(11):713-26.
4. Autosomal dominant polycystic kidney disease in children. *Curr Opin Pediatr.* avr 2015;27(2):193-200.
5. Sedman A, Bell P, Manco-Johnson M, Schrier R, Warady BA, Heard EO, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease in childhood: a longitudinal study. *Kidney Int.* avr 1987;31(4):1000-5.
6. Polubothu S, Richardson A, Kerecuk L, Sinha M. Autosomal dominant polycystic kidney disease in children. *BMJ.* 6 juin 2016;353:i2957.
7. Helal I, Reed B, McFann K, Yan XD, Fick-Brosnahan GM, Cadnapaphornchai M, et al. Glomerular Hyperfiltration and Renal Progression in Children with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* oct 2011;6(10):2439.
8. Wong H, Vivian L, Weiler G, Filler G. Patients with autosomal dominant polycystic kidney disease hyperfiltrate early in their disease. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* avr 2004;43(4):624-8.
9. Fick-Brosnahan GM, Tran ZV, Johnson AM, Strain JD, Gabow PA. Progression of autosomal-dominant polycystic kidney disease in children. *Kidney Int.* mai 2001;59(5):1654-62.
10. Fick GM, Duley IT, Johnson AM, Strain JD, Manco-Johnson ML, Gabow PA. The spectrum of autosomal dominant polycystic kidney disease in children. *J Am Soc Nephrol JASN.* mars 1994;4(9):1654-60.
11. Pretorius DH, Lee ME, Manco-Johnson ML, Weingast GR, Sedman AB, Gabow PA. Diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease in utero and in the young infant. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* mai 1987;6(5):249-55.
12. Raina R, Chakraborty R, Sethi SK, Kumar D, Gibson K, Bergmann C. Diagnosis and Management of Renal Cystic Disease of the Newborn: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* juill 2021;78(1):125-41.

13. Dachy A, Van Loo L, Mekahli D. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease in Children and Adolescents: Assessing and Managing Risk of Progression. *Adv Kidney Dis Health*. mai 2023;30(3):236-44.
14. Shamshirsaz AA, Reza Bekheirnia M, Kamgar M, Johnson AM, McFann K, Cadnapaphornchai M, et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease in infancy and childhood: progression and outcome. *Kidney Int*. nov 2005;68(5):2218-24.
15. Cadnapaphornchai MA. Hypertension in children with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Curr Hypertens Rev*. févr 2013;9(1):21-6.
16. Benz EG, Hartung EA. Predictors of progression in autosomal dominant and autosomal recessive polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. sept 2021;36(9):2639-58.
17. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol JASN*. mars 2009;20(3):629-37.
18. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. oct 2016;34(10):1887-920.
19. Obrycki Ł, Sarnecki J, Lichosik M, Sopińska M, Placzyńska M, Stańczyk M, et al. Kidney length normative values in children aged 0–19 years — a multicenter study. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2022;37(5):1075-85.
20. Dachy A, Decuypere JP, Vennekens R, Jouret F, Mekahli D. Is autosomal dominant polycystic kidney disease an early sweet disease? *Pediatr Nephrol Berl Ger*. sept 2022;37(9):1945-55.
21. Dachy A, Collard L, Krzesinski JM, Seghaye MC, Ghuysen MS, Mekahli D, et al. [Autosomal dominant polycystic kidney disease : a pediatric perspective]. *Rev Med Liege*. déc 2020;75(12):775-80.
22. Seeman T, Dusek J, Vondrichová H, Kyncl M, John U, Misselwitz J, et al. Ambulatory blood pressure correlates with renal volume and number of renal cysts in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Blood Press Monit*. juin 2003;8(3):107-10.
23. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet Lond Engl*. 14 avr 2007;369(9569):1287-301.
24. Schrier RW, Brosnahan G, Cadnapaphornchai MA, Chonchol M, Friend K, Gitomer B, et al. Predictors of autosomal dominant polycystic kidney disease progression. *J Am Soc Nephrol JASN*. nov 2014;25(11):2399-418.
25. Bodson A, Meunier P. LA POLYKYSTOSE RÉNALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE : *Rev Med Liège*.
26. Nowak KL, Cadnapaphornchai MA, Chonchol MB, Schrier RW, Gitomer B. Long-

- Term Outcomes in Patients with Very-Early Onset Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Am J Nephrol*. 2016;44(3):171-8.
27. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 7 oct 2020;383(15):1436-46.
  28. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 12 janv 2023;388(2):117-27.
  29. Kula AJ. Considerations and possibilities for sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in pediatric CKD. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. oct 2022;37(10):2267-76.
  30. Van Reeth O, Caliment A, de la Fuente Garcia I, Niel O. Safety Profile and Effectiveness of Dapagliflozin in Pediatric Patients with Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol*. 14 mai 2024;55(4):463-7.
  31. Flahault A, Knebelmann B, Nataf F, Trystram D, Grünfeld JP, Joly D. Dépistage et prise en charge des anévrismes intracrâniens chez les patients atteints de polykystose rénale autosomique dominante. *Néphrologie Thérapeutique*. 1 avr 2017;13:S147-53.
  32. Butscher DA, Phan O. Atteintes extrarénales de la polykystose rénale: signes cliniques, dépistage et prise en charge. *Rev MÉDICALE SUISSE*. 2017;
  33. Chapman AB, Devuyst O, Eckardt KU, Gansevoort RT, Harris T, Horie S, et al. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD): Executive Summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 18 mars 2015;88(1):17.
  34. Luciano RL, Dahl NK. Extra-renal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): considerations for routine screening and management. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. févr 2014;29(2):247-54.
  35. Dachy A, Collard L, Krzesinski JM, Seghaye MC, Ghuysen MS, Mekhali D, et al. Polykystose rénale autosomique dominante : perspective pédiatrique. *Rev Médicale Liège [Internet]*. déc 2020 [cité 4 oct 2023];75(12). Disponible sur: <https://orbi.uliege.be/handle/2268/254082>
  36. Cadnapaphornchai MA, George DM, McFann K, Wang W, Gitomer B, Strain JD, et al. Effect of pravastatin on total kidney volume, left ventricular mass index, and microalbuminuria in pediatric autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. mai 2014;9(5):889-96.
  37. ESCAPE Trial Group, Wühl E, Trivelli A, Picca S, Litwin M, Peco-Antic A, et al. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med*. 22 oct 2009;361(17):1639-50.
  38. Cadnapaphornchai MA, McFann K, Strain JD, Masoumi A, Schrier RW. Prospective Change in Renal Volume and Function in Children with ADPKD. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. avr 2009;4(4):820-9.

**AUTEURE : Nom : MASSON**

**Prénom : Emilie**

**Date de soutenance : 14 mars 2025**

**Titre de la thèse :** Description et complications de la polykystose rénale autosomique dominante à l'âge pédiatrique : Une étude rétrospective et observationnelle au CHU de Lille

**Thèse - Médecine - Lille « 2025 »**

**Cadre de classement :** Néphrologie pédiatrique

**DES + FST/option :** Pédiatrie

**Mots-clés :** polykystose rénale, pédiatrie, hypertension artérielle, protéinurie, hématurie, kyste

**Résumé :** La polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) est la néphropathie héréditaire la plus répandue dans le monde. Longtemps reconnue comme une pathologie de l'adulte, des cohortes pédiatriques ont permis de mettre en évidence une possible atteinte rénale à l'âge pédiatrique voir en anténatal.

Il s'agit d'une étude rétrospective et observationnelle concernant les patients mineurs suivis pour un diagnostic de PKRAD au CHU de 2001 à 2024, par relecture de dossiers médicaux.

Le diagnostic a été réalisé chez 30% des patients à la suite d'un dépistage systématique, 30% à la suite de signes anténataux, et 40% de façon fortuite. La néphromégalie et l'hyperfiltration glomérulaire touchaient respectivement 26% et 18% des patients.

L'hypertension artérielle touchait 16% des patients dont 93% d'entre eux ont nécessité un traitement médicamenteux. Une protéinurie glomérulaire a été retrouvée chez 10% des patients qui ont tous nécessité la mise en place d'un traitement. L'hématurie macroscopique et les infections urinaires concernaient respectivement 8% et 17% des patients.

Sur l'ensemble de notre cohorte, 27% des patients ont présenté au moins une complication, avec significativement une prévalence plus élevée de néphromégalie et d'hyperfiltration glomérulaire chez les patients avec complications. Les patients avec une atteinte très précoce avant 18 mois présentent un âge plus précoce d'apparition de l'HTA avec un recours plus fréquent à une plurithérapie.

Au total, un quart des patients suivis dans notre centre pour un diagnostic de PKRAD à l'âge pédiatrique ont présenté au moins une complication de leur maladie, et 19% ont nécessité la mise en place d'un traitement médicamenteux. Les enfants avec une atteinte très précoce ne présentaient pas de complications plus fréquentes mais plus précoces et plus sévères. Le suivi des apparentés au premier degré doit donc commencer dès le plus jeune âge afin de diagnostiquer au plus tôt les possibles complications et repousser au maximum l'âge d'apparition de l'insuffisance rénale terminale.

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Frédéric GOTTRAND

**Assesseurs :** Monsieur le Professeur François GLOWACKI

Madame le Docteur Annie LAHOUCHE

Monsieur le Docteur Maxime HOFFMAN

**Directrice de thèse :** Madame le Docteur Annie LAHOUCHE