

POLYKYSTOSE RÉNALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE :

PERSPECTIVE PÉDIATRIQUE

DACHY A (1), COLLARD L (1-3), KRZESINSKI JM (2), SEGHAÏE MC (1), GHUYSEN MS (2, 3), MEKAHLI D (4, 5), JOURET F (2)

RÉSUMÉ : La polykystose rénale autosomique dominante (PRAD) est la maladie rénale génétique la plus fréquente. Le développement insidieusement progressif des kystes rénaux fait que la PRAD est, le plus souvent, asymptomatique jusqu'à l'âge adulte, mais la croissance kystique survient très précocement. L'insuffisance rénale terminale survient, généralement, après l'âge de 55 ans, avec, cependant, une grande variabilité interindividuelle. Les modèles animaux montrent que les traitements ralentissant la croissance du volume rénal freinent parallèlement le déclin de la fonction rénale. Par ailleurs, un traitement récemment utilisé chez l'adulte (le tolvaptan) permet de ralentir la progression de la PRAD. A ce jour, il n'y a pas de consensus sur l'âge de dépistage de la PRAD chez les enfants. Toutefois, les récentes avancées scientifiques suggèrent l'intérêt de déterminer des marqueurs prédictifs précoces, y compris pédiatriques, du déclin de la fonction rénale.

MOTS-CLÉS : Polykystose rénale autosomique dominante - Enfant - Marqueur prédictif - Traitement

AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE : A PEDIATRIC PERSPECTIVE

SUMMARY : Polycystic kidney disease (PKD) is the most prevalent inherited kidney disease. The disease is usually asymptomatic until adulthood. End-stage renal disease occurs generally after the age of 55 years, with a large inter-individual variability. Renal cyst formation begins early in life, and animal models have shown that treatments able to prevent the cyst growth slow down the renal function decline. A treatment by tolvaptan is currently used in adults to decelerate PKD progression. Until now there is no consensus about the appropriate time to screen for PKD in children. However, these scientific progresses raise the interest of determining early (i.e. pediatric) predictive markers of renal function decline.

KEYWORDS : Autosomal dominant polycystic kidney disease - Childhood - Progression marker - Treatment

INTRODUCTION

La polykystose rénale autosomique dominante (PRAD) est la maladie rénale génétique la plus fréquente et touche environ 1 individu sur 1.000. Il s'agit d'une maladie multisystémique, affectant les deux reins, mais également potentiellement le foie, le pancréas, le cœur, la rate, le colon et les artères intracérébrales. La PRAD est caractérisée par le développement précoce de multiples kystes rénaux qui remplacent et compriment le parenchyme rénal normal, conduisant à une diminution progressive du débit de filtration glomérulaire (DFG), en moyenne de 5,9 ml/min/an. L'insuffisance rénale terminale (IRT) survient après l'âge de 55 ans chez la moitié des patients (1), avec, cependant, une grande variabilité interindividuelle.

Cette expression tardive de la PRAD en fait une pathologie adulte. Des critères diagnostiques et des marqueurs prédictifs de progression de la maladie rénale ont, ainsi, été développés chez l'adulte (2), mais aucun d'eux n'a été validé chez l'enfant. Or, le développement de la PRAD débute tôt dans l'enfance, avant toute dégradation mesurable de la fonction rénale. Idéalement, l'identification et la prise en charge précoces des patients à risque de déclin rapide de la fonction rénale devraient permettre de préserver la fonction rénale à long terme. Actuellement, les données cliniques concernant le spectre à l'âge pédiatrique sont hétérogènes. La validation de tels marqueurs prédictifs nécessite la mise en place d'études épidémiologiques de cohortes pédiatriques afin de mieux définir le phénotype pédiatrique de la PRAD.

GÉNÉTIQUE ET PATHOGENÈSE

La PRAD est, le plus souvent, causée par mutations des gènes PKD1 ou PKD2, codant, respectivement, les polycystines (PC) 1 et 2. Les PC sont localisées au niveau du cil primaire des cellules tubulaires où elles forment un complexe transmembranaire impliqué dans la signalisation calcique intracellulaire. Les modèles théoriques suggèrent que la mutation germinale («first hit») dans PKD1 ou PKD2 doit être couplée à une seconde mutation somatique («second hit») pour que la cystogénèse survienne. Ces deux

- (1) Service de Pédiatrie, CHU Liège, Belgique.
- (2) Service de Néphrologie-Dialyse-Transplantation, CHU Liège, Belgique.
- (3) Service de Pédiatrie, CHC Clinique de l'Espérance, Liège, Belgique.
- (4) PKD Research Group, Laboratory of Pediatrics, Department of Development and Regeneration, KU Leuven, Belgium.
- (5) Department of Pediatric Nephrology and Organ Transplantation, University Hospitals Leuven, Belgium.

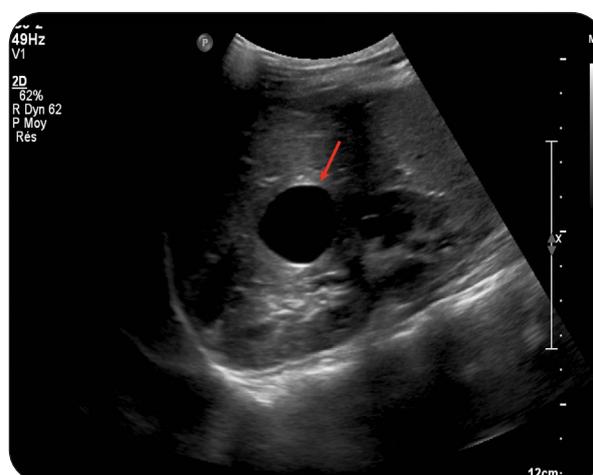
événements conduisent à une diminution de l'expression des PC au niveau apical en-dessous d'un seuil critique, entraînant une chute de la concentration du calcium intracellulaire. Cette anomalie affecte de multiples voies de signalisation cellulaire, menant à la prolifération cellulaire, la perte de polarité épithéliale et la sécrétion hydro-électrolytique intrakystique (3, 4).

Il existe une grande hétérogénéité génétique dans la PRAD. Parmi les 1.500 mutations connues, 78 % touchent PKD1 et 15 % PKD2. Des mutations sont possibles dans d'autres gènes (GANAB, DNAJB11, ALG9). L'inactivation de ces gènes, codant pour différentes protéines du réticulum endoplasmique, est probablement responsable d'anomalies dans le transport, la maturation ou la production de PC1. Cette hétérogénéité génétique est responsable d'une grande variabilité phénotypique, notamment au sein d'une même famille. Ainsi, une même mutation se traduira par une pathologie plus ou moins sévère selon l'endroit de survenue du «second hit». Cette variabilité phénotypique rend le diagnostic familial de la PRAD et l'interprétation des données pédiatriques difficile. La maladie se transmet sur le mode autosomique dominant. Dans 7-10 % des cas, il s'agit, toutefois, d'une mutation *de novo*, non transmise par un parent (3, 5, 6).

SPECTRE PÉDIATRIQUE DE LA PRAD

La PRAD est, le plus souvent, asymptomatique jusqu'à l'âge de 30-40 ans. Le diagnostic de PRAD à l'âge pédiatrique résulte généralement d'une découverte échographique fortuite ou d'un bilan familial. Une présentation anténatale avec de gros reins hyperéchogènes différenciés est possible, mais rare (7). Contrairement à l'adulte, aucun critère diagnostique par imagerie n'a été validé, à ce jour, pour les enfants de moins de 15 ans. Comme les kystes simples isolés sont rares en pédiatrie, un enfant ayant une histoire familiale de PRAD et/ou un kyste simple > 1 cm de diamètre est généralement considéré comme porteur d'une PRAD (Figure 1). Si le diagnostic échographique reste la technique de choix chez l'enfant, une PRAD ne peut être infirmée échographiquement qu'à partir de l'âge de 30-40 ans. L'IRM ou le scanner ne sont pas recommandés en routine pour l'évaluation de kystes chez l'enfant (8).

Figure 1. Polykystose rénale chez un enfant de 7 ans.



MANIFESTATIONS RÉNALES

Le développement de kystes peut se compliquer de douleurs lombaires et abdominales, d'hématurie par rupture de kystes, de lithiases. Les kystes peuvent s'infecter, occasionnant fièvre et douleurs. Si ces complications sont fréquentes chez l'adulte, elles semblent rares chez l'enfant, mais peu de données sont disponibles (5).

Les kystes précoces ne sont donc pas détectables en échographie, mais les néphrons de ces patients sont microscopiquement caractérisés par un développement kystique (9). La croissance kystique dans la PRAD entraîne progressivement une augmentation du volume rénal. Dans une cohorte de 47 patients pédiatriques atteints de PRAD, suivis durant 20 ans avec un âge médian initial de 7 ans et un âge médian en fin de suivi de 13 ans, 63 % des patients ont des reins de taille normale au diagnostic (contre 16 % de néphromégalie), mais une accélération de la croissance rénale a été objectivée chez tous les enfants, comparative à la population normale. En fin de suivi, la moitié d'entre eux présentent une taille rénale augmentée et 26 % souffrent d'une néphromégalie. En parallèle, seuls 38 % des enfants présentent des kystes multiples au diagnostic, mais 81 % d'entre eux montrent de multiples kystes échographiques en fin de suivi. La croissance kystique anarchique comprime le parenchyme sain adjacent, entraînant une perte des capacités de concentration urinaire et énurésie dans 58 % des cas.

Selon l'étude rétrospective européenne ADP-KIDS, incluant 310 enfants de moins de 18 ans atteints de PRAD avec fonction rénale conser-

vée, la prévalence de l'hypertension artérielle (HTA) est, respectivement, de 31 % en journée, 42 % la nuit et 35 % sur les 24 heures. La moitié des enfants présentent une absence de baisse de la pression artérielle nocturne («non-dipping HTA») et 18 % montrent une HTA nocturne isolée (10). Cette HTA précède, de plusieurs années, toute altération de la fonction rénale. L'étude HALT-PKD a permis de déterminer que, chez ces jeunes adultes atteints de PRAD, une cible tensionnelle < P75 est associée à une diminution de 13 % de l'augmentation annuelle du volume rénal total et une réduction de l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) comparativement à une cible < P90 (11). Contrairement à l'adulte, l'IRT est rare chez l'enfant. Néanmoins, les différentes études de cohortes pédiatriques de PRAD ont mis en évidence un DFG estimé, selon la formule de Schwartz, à < 90 ml/min/1,73 m² chez 12-39 % des patients à un âge moyen de 11-12 ans. Ce déclin de la fonction rénale reste longtemps masqué par une hyperfiltration glomérulaire (18 à 21 % des cas chez l'enfant), rendant le DFG estimé un paramètre peu fiable pour le suivi de l'évolution rénale (9).

MANIFESTATIONS EXTRARÉNALES

Les complications cardiovasculaires sont les plus fréquentes. Contrairement à l'HTA, la prévalence de l'HVG dans la population pédiatrique n'est pas connue. Une étude, reprenant 12 enfants de moins de 15 ans et 12 jeunes adultes atteints de PRAD, a confirmé que la masse ventriculaire gauche des enfants porteurs de PRAD était significativement plus élevée que chez les sujets contrôles (12). Les autres complications cardiovasculaires fréquentes sont (i) le prolapsus mitral (12 % des jeunes patients et 26 % des adultes atteints de PRAD) et (ii) les anévrismes intracérébraux. La prévalence de ces derniers chez les patients atteints de PRAD asymptomatiques est 7 fois supérieure à la population générale et ceux-ci peuvent survenir à un jeune âge. La fréquence de ces anévrismes est plus élevée dans les familles atteintes de PRAD dont l'un des membres a déjà présenté une hémorragie sous-arachnoïdienne (22 % contre 9 % chez les patients atteints de PRAD sans antécédent familial). Le risque d'hémorragie sous-arachnoïdienne est 7 fois plus élevé chez les apparentés au premier degré de patients ayant déjà eu une hémorragie sous-arachnoïdienne comparativement à la population générale (13). La question du dépistage systématique de ces anévrismes par IRM chez les jeunes adultes atteints de PRAD reste controversée et aucun consensus n'a été proposé.

Les manifestations cliniques pédiatriques et adultes sont reprises dans le [Tableau I](#).

MARQUEURS PRÉDICTIFS ET INTÉRÊT DU REGISTRE ADPEDKD

L'intérêt des marqueurs pronostiques de progression dans la PRAD est de pouvoir caractériser l'évolution naturelle de la maladie chez un individu donné et ainsi de personnaliser sa prise en charge. En outre, le suivi de ces marqueurs pronostiques pourrait aider à évaluer l'efficacité d'interventions thérapeutiques. Deux indicateurs pronostiques majeurs ont été identifiés chez l'adulte et les enfants de > 15 ans : le génotype de la PRAD et le volume rénal total évalué en IRM et rapporté à la taille. Concernant le génotype, les mutations du gène PKD2 sont associées à une survenue plus tardive de l'IRT (14). Ces indicateurs ont permis l'établissement de scores pronostiques, mais aucun n'a été validé chez les enfants de < 15 ans. Différents marqueurs pronostiques ont été proposés chez l'enfant, dont la précocité de la symptomatologie dans la PRAD, l'hyperfiltration glomérulaire, l'HTA, le génotype, la protéinurie, la capacité de concentration urinaire ou le volume rénal, mais aucun n'a encore été validé (10, 15). La protéinurie et la microalbuminurie sont des marqueurs précoces d'atteinte rénale de la PRAD et leurs prévalences chez l'enfant varient de 30-48 % et 10-23 %, respectivement (9). Cette protéinurie est corrélée à un déclin plus précoce de la fonction rénale comparativement aux sujets non protéinuriques, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant (16).

Les enfants représentent une population cible spécifique pour de nouveaux traitements. En effet, l'absence de destruction parenchymateuse sévère autorise une meilleure chance de préservation de la fonction rénale à long terme. La mise en place d'un score de progression de la PRAD chez l'enfant implique une meilleure connaissance de son spectre pédiatrique. C'est à ce titre qu'un projet global de cohorte internationale pédiatrique de patients porteurs de PRAD a été initié et que le registre international dénommé «ADPedKD» (17) a vu le jour. L'objectif principal est de permettre le développement d'une démarche diagnostique et de recommandations de prise en charge harmonisées. Il permettra, également, d'identifier des marqueurs pronostiques cliniques, biologiques et radiologiques de progression précoce de la PRAD. Ce registre intercontinental, multicentrique, observationnel rassemble actuellement 697 patients de moins de 19 ans atteints de PRAD. Ce projet

Tableau I. Manifestations cliniques de la PRAD chez l'enfant (cohorte de 47 patients pédiatriques suivis durant 20 ans, âge médian de 7 ans au diagnostic) et chez l'adulte (5).

	PRAD chez l'adulte	PRAD chez l'enfant
MANIFESTATIONS RÉNALES ET COMPLICATIONS		
Néphromégalie	100 %	Accélération de la croissance rénale (50 %), néphromégalie (16-26 %)
IRT, DFG < 90 ml/min/1,73m ²	50 % d'IRT lors de la 6 ^{ème} décennie	IRT rare. DFG diminué dans 12-39 % des cas
Hématurie	42 %	Rare
Microalbuminurie et protéinurie	19-40 % et 18 %, respectivement	30-48 % et 10-23 %
Infection urinaire	60 %	20 %
Lombalgies/Douleurs abdominales	28 %	21 %
Néphrolithiases	28 %	Rares
Diminution des capacités de concentration urinaire	100 %	58 %
Hyperfiltration glomérulaire	ND	18-21 %
Infection de kystes	0,01 épisode/patient/an	ND
MANIFESTATIONS EXTRARÉNALES ET COMPLICATIONS		
Kystes hépatiques	85-94 %	Rare
HTA	60-75 %	20 %
HVG	50 % lors de la 4 ^{ème} décennie	0 %, mais masse ventriculaire significativement élevée par rapport aux contrôles
Prolapsus mitral	26 %	12 %
Anévrismes intracrâniens	12 %	ND
Hernie abdominale et inguinale	45 %	16 %
Dilatation des voies biliaires	40 %	ND
Kystes pancréatiques et spléniques	9-36 % et 3 %	ND
Kystes arachnoïdiens	8-12 %	ND

DFG, débit de filtration glomérulaire; IRT, insuffisance rénale terminale; HVG, hypertrophie ventriculaire gauche; HTA, hypertension artérielle; ND, non déterminé.

collaboratif mondial se présente sous la forme d'une base de données informatiques dans laquelle chaque centre de néphrologie pédiatrique participant peut introduire les données cliniques initiales et le suivi des patients inclus (18).

OPTIONS THÉRAPEUTIQUES PÉDIATRIQUES

Différentes cibles thérapeutiques ont été étudiées chez l'adulte (**Tableau II**). Le seul traitement validé chez l'adulte permettant de ralentir la progression de la PRAD est un antagoniste du récepteur V2 de la vasopressine, le tolvaptan (Jinarc®). Chez des patients âgés de 18-50 ans, atteints de PRAD avec fonction

rénale conservée, il permet : (i) une réduction de l'augmentation du volume rénal total, (ii) un ralentissement de la diminution du DFG et (iii) une diminution des complications rénales de la PRAD (19). Ce traitement est recommandé chez les adultes atteints de PRAD à risque de progression rapide, mais il est associé à des effets secondaires incommodes (polyuro-polydipsie). Chez l'enfant, une étude de phase III en double aveugle, randomisée et contrôlée, évalue l'efficacité et la tolérance de ce traitement chez des enfants de 4 à 17 ans atteints de PRAD (20). Une autre étude de phase III, randomisée, contrôlée en double aveugle, a évalué l'efficacité d'un inhibiteur de la HMGCoA réductase chez des jeunes de 8-22 ans atteints de PRAD durant 3 ans. Une proportion plus faible de patients traités par pravastatine et un

Tableau II. Essais thérapeutiques dans la PRAD (18-21).

Traitement	Mode d'action	Résultats / études
Antagoniste du récepteur V2 de la vasopressine (Tolvaptan)	Inhibition de l'augmentation d'AMPc intracellulaire	TEMPO (Tolvaptan <i>versus</i> placebo chez l'adulte avec PRAD) : réduction de l'augmentation du volume rénal total et ralentissement de la diminution du DFG
		REPRISE (Tolvaptan <i>versus</i> placebo chez adulte avec PRAD au stade avancé) : ralentissement de la diminution du DFG sous Tolvaptan
		NCT 02964273 (Tolvaptan <i>versus</i> Placebo chez patients pédiatriques avec PRAD) : en cours
Inhibiteurs de mTOR (Évérolimus / Sirolimus)	Inhibition de la voie mTOR impliquée dans la prolifération cellulaire	Diminution du volume rénal total mais absence d'effet sur le déclin du DFG chez les adultes atteints de PRAD
		Pas d'études pédiatriques
Analogues de la somatostatine (Octréotide / Lanréotide)	Inhibition de la prolifération cellulaire et la sécrétion liquidienne des cellules kystiques	Pas d'effet sur le volume rénal total ni sur le déclin du DFG
		Pas d'études pédiatriques
Inhibiteurs de la HMGCoA réductase (Pravastatine)	Diminution de l'AMPc intracellulaire, augmentation de la filtration glomérulaire et réduction de l'inflammation vasculaire	Pravastatine <i>versus</i> Placebo chez les enfants avec PRAD : moindre augmentation du volume rénal rapporté à la taille sous statine

AMPc, AMP cyclique; DFG, débit de filtration glomérulaire; PRAD, polykystose rénale autosomique dominante; mTOR, mammalian target of rapamycin.

inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine a présenté une augmentation de 20 % du volume rénal rapporté à la taille par rapport au groupe placebo, traité par un inhibiteur de conversion de l'angiotensine seul (21). Il n'a pas été rapporté d'effets secondaires notables, mais l'utilisation de statine chez l'enfant n'a fait l'objet d'aucun consensus à ce jour. Les inhibiteurs de mTOR, de même que les analogues de la somatostatine en monothérapie dans le traitement de la PRAD, n'ont pas démontré d'impact sur le volume rénal ni sur la fonction rénale chez l'adulte. De plus, ils sont associés à d'importants effets secondaires, raison pour laquelle leur utilisation n'est pas recommandée dans la PRAD pédiatrique (22).

A ce jour, en dehors de protocoles d'étude, la prise en charge des patients pédiatriques reste basée sur des mesures préventives de néphroprotection ainsi que sur l'identification et le traitement précoces de l'HTA. Le monitoring de la pression artérielle sur 24h semble intéressant pour identifier l'absence de chute nocturne de pression artérielle. Chez les enfants asymptomatiques à risque de PRAD (enfant de parent atteint de PRAD, enfant présentant 1 ou plusieurs kystes), une surveillance clinique annuelle est recommandée avec mesure de la pression artérielle et réalisation d'une tigelette urinaire.

L'encouragement à un suivi hygiéno-diététique correct est important (suivi d'une bonne hydratation, limitation du sel et de la prise calorique excessive, alimentation plus méditerranéenne avec moins de protéines animales et plus de protéines végétales, notamment). Une analyse génétique peut être réalisée après consultation des parents et de l'enfant concerné. Le timing exact de dépistage reste controversé en raison de l'impact psychologique, de celui sur l'assurabilité, de l'absence à ce jour de traitement formel et de marqueurs pronostiques validés (23). Néanmoins, les études de cohortes d'enfants atteints de PRAD asymptomatique mettent en évidence une augmentation de l'incidence de l'HTA et de la protéinurie, raison pour laquelle le suivi de ces enfants est important. L'analyse génétique est indiquée pour les enfants avec PRAD symptomatique de début précoce, ceux avec une histoire familiale négative et une pathologie progressive (22).

CONCLUSION

La grande variabilité phénotypique et l'absence de données pédiatriques rendent difficile l'harmonisation des pratiques diagnostiques et thérapeutiques de la PRAD. Le registre ADPedKD a pour objectif de mieux définir le spectre pédiatrique de la PRAD et d'identifier des facteurs pronostiques précoces de progression de la pathologie rénale.

BIBLIOGRAPHIE

1. Meijer E, Rook M, Tent H, et al. Early renal abnormalities in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;**5**:1091-8.
2. Bodson A, Meunier P, Krzesinski JM, Jouret F. La polykystose rénale autosomique dominante : comment et pourquoi identifier les patients «rapidement progresseurs» vers l'insuffisance rénale terminale ? *Rev Med Liege* 2016;**71**:184-92.
3. Cornec-Le Gall E, Alam A, Perrone RD. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 2019;**393**:919-35.
4. Jouret F, Devuyst O. Targeting chloride transport in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Cell Signal* 2020;**73**:109703.
5. De Rechter S, Bammens B, Schaefer F, et al. Unmet needs and challenges for follow-up and treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease : the paediatric perspective. *Clin Kidney J* 2018;**11**:114-26.
6. Besse W, Chang AR, Luo JZ, et al. ALG9 mutation carriers develop kidney and liver cysts. *J Am Soc Nephrol* 2019;**30**:2091-102.
7. Brun M, Maugey-Laulom B, Eurin D, et al. Prenatal sonographic patterns in autosomal dominant polycystic kidney disease: a multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;**24**:55-61.
8. Gimpel C, Avni EF, Breyssem L, et al. Imaging of kidney cysts and cystic kidney diseases in children : an international working group consensus statement. *Radiology* 2019;**290**:769-82.
9. Mekahli D, Woolf AS, Bockenhauer D. Similar renal outcomes in children with ADPKD diagnosed by screening or presenting with symptoms. *Pediatr Nephrol* 2010;**25**:2275-82.
10. Massella L, Mekahli D, Paripović D, et al. Prevalence of hypertension in children with early-stage ADPKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;**13**:874-83.
11. Schrier RW. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2015;**372**:976-7.
12. Fliser D, Zeier M, Nowack R, Ritz E. Renal functional reserve in healthy elderly subjects. *J Am Soc Nephrol* 1993;**3**:1371-7.
13. Sanchis IM, Shukoor S, Irazabal MV, et al. Presymptomatic screening for intracranial aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;**14**:1151-60.
14. Cornec-Le Gall E, Audrézet MP, Renaudineau E, et al. PKD2-related autosomal dominant polycystic kidney disease : prevalence, clinical presentation, mutation spectrum, and prognosis. *Am J Kidney Dis* 2017;**70**:476-85.
15. Nowak KL, Cadnapaphornchai MA, Chonchol MB, et al. Long-term outcomes in patients with very-early onset autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol* 2016;**44**:171-8.
16. Sharp C, Johnson A, Gabow P. Factors relating to urinary protein excretion in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;**9**:1908-14.
17. ADPKD. En ligne : www.adpedkd.org. Dernière consultation le 12/10/2020.
18. De Rechter S, Bockenhauer D, Guay-Woodford LM, et al. ADPKD : a global online platform on the management of children with ADPKD. *Kidney Int Reports* 2019;**4**:1271-84.
19. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in later-stage autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2017;**377**:1930-42.
20. Schaefer F, Mekahli D, Emma F, et al. Tolvaptan use in children and adolescents with autosomal dominant polycystic kidney disease : rationale and design of a two-part, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Pediatr* 2019;**178**:1013-21.
21. Cadnapaphornchai MA, George DM, McFann K, 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* 2014;**9**:889-96.
22. Gimpel C, Bergmann C, Bockenhauer D, et al. International consensus statement on the diagnosis and management of autosomal dominant polycystic kidney disease in children and young people. *Nat Rev Nephrol* 2019;**15**:713-26.
23. De Rechter S, Kringen J, Janssens P, et al. Clinicians' attitude towards family planning and timing of diagnosis in autosomal dominant polycystic kidney disease. *PLoS One* 2017;**12**:e0185779.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr A. Dachy, Service de Pédiatrie, CHU Liège, Belgique.
Email : adachy@chuliege.be