

Protocole National de Diagnostic et de Soins

Polykystose rénale autosomique récessive (2026)

PNDS coordonné par les Centres de Référence des Maladies
Rénales rares sous l'égide de la filière ORKiD

Sommaire

Liste des abréviations	3
Synthèse à destination du médecin traitant.....	4
Texte du PNDS	5
1 Introduction.....	5
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	6
3 Diagnostic et évaluation initiale	6
3.1 Objectifs	6
3.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination	6
3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic	7
3.3.1 Anténatal	7
3.3.2 Enfance	7
3.3.3 Age adulte	8
3.4 Principales manifestations de la maladie et évaluation de la sévérité	9
3.4.1 Atteinte rénale	9
3.4.2 Atteinte hépatique	11
► Complications hépato-biliaires	12
3.5 Facteurs pronostiques	15
3.6 Diagnostic génétique	16
3.6.1 Confirmation génétique	16
3.6.2 Annonce du diagnostic et information du patient	17
3.6.3 Conseil génétique	18
3.7 Diagnostics différentiels	18
3.8 Extension de la maladie	19
3.9 Recherche de contre-indications au traitement	19
4 Prise en charge thérapeutique.....	20
4.1 Objectifs	20
4.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination	20
4.3 Prise en charge thérapeutique	20
4.3.1 Prise en charge périnatale	20
4.3.2 Prise en charge de l'atteinte rénale	21
4.3.3 Prise en charge de l'atteinte hépatique	23
4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie	26
4.5 Recours aux associations de patients	26
5 Suivi	28
5.1 Objectifs	28
5.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination	28
5.3 Rythme et contenu des consultations	28
5.3.1 Suivi néphrologique	29
5.3.2 Suivi hépatologique	29
5.3.3 Patients transplantés foie / rein	30
Annexe 1. Liste des participants	31
Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients	32
Références bibliographiques	33

Liste des abréviations

AAC	Autorisation d'Accès Compassionnel
ACE	Antigène Carcino-Embryonnaire
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
AINS	Anti Inflammatoire Non Stéroïdien
ALAT	Alanine-Amino-Transférase
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARA2	Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II
ARFI	Acoustic Radiation Force Impulsion
ASAT	Aspartate-Amino-Transférase
CA 19-9	Antigène Carbohydrate 19-9
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CNV	Copy Number Variant
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic PréNatal
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
DPI	Diagnostic PréImplantatoire
DPN	Diagnostic PréNatal
DPNI	Dépistage PréNatal Non Invasif
EPO	Erythropoïétine
FOGD	Fibroscopie Oeso-GastroDuodénale
GGT	Gamma-Glutamyl Transférase
GH	Hormone de croissance (Growth Hormone)
HTA	HyperTension Artérielle
HTP	HyperTension Portale
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IMG	Interruption Médicale de Grossesse
INR	International Normalized Ratio
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
MAPA	Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle
MRC	Maladie Rénale Chronique
PAL	Phosphatases Alcalines
PBH	Ponction Biopsie Hépatique
PBR	Ponction Biopsie Rénale
PKR	PolyKystose Rénale autosomique Récessive
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
RPC	Rapport Protéinurie sur Créatininurie
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
TCM	Triglycérides à Chaînes Moyennes
TP	Taux de Prothrombine
VO	Varice Œsophagienne
VSI	Variant de Signification Indéterminée

Synthèse à destination du médecin traitant

La polykystose rénale autosomique récessive (PKR) est une maladie génétique rare, touchant 1 personne sur 20 à 30 000. Elle est liée, dans la grande majorité des cas, à des mutations bialléliques du gène *PKHD1*, qui code la fibrocystine, une protéine du cil primaire exprimée principalement dans les tubules collecteurs rénaux et les voies biliaires intra-hépatiques.

L'expression clinique de la maladie est très variable, tant en termes d'âge de révélation que de sévérité. Elle associe le plus souvent une atteinte rénale et une atteinte hépatique.

L'atteinte rénale peut être symptomatique dès la vie intra-utérine avec des reins volumineux et hyperéchogènes, parfois associés à un oligoamnios et, dans les formes les plus sévères, à une hypoplasie pulmonaire secondaire, pouvant engager le pronostic vital néonatal. Chez le nourrisson, elle peut être révélée par une néphromégalie avec reins palpables, une hypertension artérielle, ou encore une insuffisance ventriculaire gauche secondaire à une hypertension artérielle sévère.

Sur le plan morphologique, les reins sont en général hypertrophiés, microkystiques et peu différenciés. L'insuffisance rénale chronique est fréquente et progressive, avec une survie rénale estimée à environ 50 % à l'âge de 20 ans.

L'atteinte hépatique est le plus souvent plus tardive. Elle est caractérisée par une fibrose hépatique congénitale, fréquemment associée à des dilatations des voies biliaires intra-hépatiques. Elle peut se compliquer d'une hypertension portale et d'épisodes de cholangite bactérienne.

Le traitement est symptomatique.

Sur le plan rénal : contrôle strict de la pression artérielle, mesures de néphroprotection, recours à la dialyse puis à la transplantation rénale en cas d'insuffisance rénale terminale.

Sur le plan hépatique : dépistage et prise en charge de l'hypertension portale, traitement des complications, et, dans les formes les plus sévères, discussion d'une transplantation hépatique, isolée ou combinée foie-rein.

Signes devant faire suspecter le diagnostic :

La PKR doit être évoquée dans les situations suivantes :

- En période anténatale : reins volumineux et hyperéchogènes et/ou oligoamnios.
- Chez les nourrissons : néphromégalie avec reins palpables, hypertension artérielle, insuffisance ventriculaire gauche inexpliquée, retard de croissance staturo-pondérale, pyélonéphrite associée à une imagerie rénale évocatrice.
- Chez l'enfant plus grand : hypertension artérielle, signes d'hypertension portale, reins hyperéchogènes ou multi-kystiques, pyélonéphrite avec anomalies morphologiques évocatrices.
- Chez l'adulte : reins kystiques de taille normale ou diminuée et/ou atteinte hépatique évocatrice de fibrose hépatique congénitale avec ou sans dilatation des voies biliaires.

Conduite à tenir face à ces signes :

Il est primordial de mesurer et contrôler la pression artérielle.

Un bilan biologique permettra d'évaluer la fonction rénale et les désordres ioniques.

Une consultation rapide en néphrologie sera nécessaire.

Il faudra rechercher des signes d'hypertension portale.

Rôle du médecin traitant et du pédiatre de ville dans la prise en charge du patient :

Il assurera le suivi du patient en collaboration avec les spécialistes d'organe. Il s'assurera de renforcer les règles de néphroprotection : régime alimentaire adapté, contre-indication aux AINS, éviter les ponctions veineuses au pli du coude, précaution vis-à-vis de l'injection de produits de contraste iodés, etc.

Texte du PNDS

1 Introduction

La polykystose rénale autosomique récessive (PKR) est une maladie génétique rare dont l'incidence est évaluée entre 1/20 000 et 1/30 000 naissances vivantes. Elle fait partie des maladies hépato-rénales fibrokystiques.

Le diagnostic repose sur un aspect échographique évocateur, avec des gros reins hyperéchogènes, sièges de microkystes, et une différenciation cortico-médullaire diminuée.

L'atteinte rénale est associée à une fibrose hépatique congénitale pouvant être responsable d'une hypertension portale et souvent associée à des dilatations kystiques des voies biliaires intra-hépatiques.

La PKR est homogène génétiquement, les variants étant identifiés dans les exons du gène *PKHD1* dans la grande majorité des cas. Ce gène code une protéine du cil primaire, la fibrocystine.

Le phénotype de la maladie est extrêmement variable. Les formes sévères sont diagnostiquées en anténatal devant l'association de gros reins hyperéchogènes et d'un oligo-anamnios. Elles peuvent être responsables d'une hypoplasie pulmonaire avec insuffisance respiratoire néonatale et d'une insuffisance rénale sévère précoce. La mortalité périnatale dans ces cas, due à l'hypoplasie pulmonaire, est de 30 à 40 %. Cependant, pour les nourrissons qui survivent à la période périnatale, les taux de survie à un an et à dix ans sont respectivement d'environ 85 % et 82 %, grâce à un suivi et une prise en charge adaptée.

Les formes précoces peuvent également être associées à une hypertension artérielle sévère.

Des formes de diagnostic tardif à l'âge adulte existent et sont probablement sous diagnostiquées, avec une atteinte hépatique souvent au premier plan et une atteinte rénale quasi systématique, justifiant une vigilance diagnostique de la part des médecins prenant en charge des adultes.

L'évolution rénale est très variable avec un âge médian de survie rénale de 20 ans dans la série européenne reprenant 304 patients atteints de PKR, publiée par *Burgmaier et al.*

Les complications hépatiques sont inconstantes et souvent plus tardives avec une survie sans complication hépatique sévère de 78 % à 20 ans.

Les frères et sœurs des patients doivent être dépistés, puisqu'il s'agit d'une maladie autosomique récessive.

Les complications rénales et hépatiques doivent être prévenues et dépistées, ce qui nécessite un suivi en néphrologie et hépatologie pédiatrique puis adulte et une éducation thérapeutique des patients et de leurs proches.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de Polykystose rénale autosomique récessive. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec les médecins spécialistes notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de polykystose autosomique récessive. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence des filières de santé maladies rares concernées (www.filiereorkid.com).

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- Identifier les signes cliniques et radiologiques évocateurs,
- Confirmer le diagnostic le plus rapidement possible,
- Identifier les organes atteints,
- Evaluer la gravité et le pronostic de l'atteinte de chaque organe,
- Informer les patients et leur famille,
- Mettre en place un suivi multidisciplinaire.

3.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination

- Gynécologues obstétriciens et sage-femmes
- Médecins généralistes
- Pédiatres
- Généticiens
- Radiologues
- Néphrologues
- Hépatologues

Le diagnostic peut être évoqué par tous les intervenants. Il sera confirmé par l'étude génétique.

3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

Le diagnostic de PKR repose sur des critères cliniques et radiologiques. Sur le plan génétique, un ou deux variant(s) pathogène(s) est (sont) mis en évidence sur l'allèle maternel et sur l'allèle paternel dans les exons du gène *PKHD1* chez 85 % des patients.

3.3.1 Anténatal

Le diagnostic est le plus souvent évoqué devant la présence de gros reins fœtaux, hyperéchogènes, différenciés sur les échographies fœtales de dépistage au 2^e ou 3^e trimestre de la grossesse. L'augmentation de taille des reins est d'importance variable, avec dans certains cas une néphromégalie majeure occupant toute la cavité abdominale associée à une importante augmentation du périmètre abdominal.

Il existe une hyperéchogénicité, le plus souvent hétérogène (« salt and pepper pattern ») prédominant dans les médullaires rénales, mais qui peut également être globale et homogène.

Il existe parfois, en plus de l'aspect microkystique, de rares macrokystes.

Ces anomalies peuvent être visibles dès 18 semaines d'aménorrhée dans les formes précoces. Elles peuvent être accompagnées d'une réduction de la quantité de liquide amniotique liée à une diminution de la diurèse fœtale avec, dans les formes les plus sévères, une « séquence de Potter » avec hypoplasie pulmonaire. Les anomalies hépatiques ne sont, en général, pas vues sur l'échographie fœtale.

3.3.2 Enfance

Période néonatale :

Le diagnostic peut être évoqué devant :

- Une distension abdominale, la palpation de gros reins et/ou d'une hépatomégalie (ou rarement d'une splénomégalie),
- Une hypertension artérielle,
- Une défaillance ventriculaire gauche secondaire à une hypertension artérielle sévère,
- Une insuffisance respiratoire et une hypertension artérielle pulmonaire, secondaire à l'hypoplasie pulmonaire, aggravée par une volumineuse néphromégalie,
- Un retard de croissance staturo-pondérale,
- Des anomalies échographiques rénales/hépatiques évocatrices,
- Une insuffisance rénale.

Nourrissons et grands enfants :

Le diagnostic peut être évoqué devant :

- La présence de gros reins, d'une hépatomégalie ou d'une splénomégalie,
- Une hypertension artérielle,
- Une insuffisance rénale,
- Un retard de croissance staturo-pondérale,
- Une angiocholite : épisode de fièvre avec sensibilité à la palpation de l'hypochondre droit et/ou ictère et/ou des anomalies du bilan hépatique chez les patients ayant des dilatations kystiques des voies biliaires (maladie de Caroli),
- Des signes d'hypertension portale : une splénomégalie, une circulation veineuse abdominale collatérale, de l'ascite, une hémorragie digestive, un hippocratisme digital,
- Une hémorragie digestive, complication de l'hypertension portale,
- Des anomalies échographiques rénales/hépatiques évocatrices,
- Lors d'un dépistage familial.

3.3.3 Age adulte

La majorité des diagnostics de PKR se font en anténatal ou dans l'enfance mais quelques cas peuvent se révéler uniquement chez l'adulte présentant un phénotype moins sévère.

La révélation de la PKR à l'âge adulte, bien que beaucoup moins fréquente que les formes pédiatriques, est une réalité clinique probablement sous-estimée. Le diagnostic est souvent retardé ou initialement erroné (patients suivis pour polykystose autosomique dominante atypique, maladie de Caroli, fibrose hépatique congénitale ou néphropathie interstitielle chronique d'origine indéterminée).

Chez l'adulte, le tableau clinique diffère de celui de l'enfant :

- L'atteinte hépatique est souvent au premier plan, avec un tableau de fibrose hépatique congénitale de découverte tardive se manifestant par des complications de l'hypertension portale ou un syndrome de Caroli (association d'une fibrose hépatique congénitale et de dilatations des voies biliaires intrahépatiques (maladie de Caroli)).
- L'atteinte rénale est souvent modérée, voire absente. Lorsqu'elle est présente, on retrouve un tableau d'insuffisance rénale chronique d'évolution lentement progressive, des reins souvent de taille normale. L'imagerie peut révéler des kystes peu nombreux de petite taille et de localisation cortico-médullaire, des calcifications, ou un aspect mimant une maladie de Cacchi-Ricci.

Du fait de ce phénotype moins sévère et incomplet, les PKR identifiées à l'âge l'adulte sont donc très souvent sous-diagnostiquées et mal connues. La littérature à ce sujet est relativement pauvre, rapportant seulement quelques observations de patients diagnostiqués après 18 ans.

Le diagnostic peut être évoqué devant :

- La découverte fortuite d'anomalies radiologiques rénales évocatrices (kystes rénaux, calcifications),
- La découverte fortuite d'anomalies radiologiques hépatiques évocatrices (hépatomégalie, dysmorphie hépatique, fibrose hépatique, signes d'HTP, plus rarement kystes hépatiques ou dilatation des voies biliaires),
- Une hépatomégalie, splénomégalie ou la présence de signes cliniques d'HTP,
- A l'occasion d'une complication rénale (pyélonéphrite),
- A l'occasion d'une complication hépatique (rupture de varice œsophagienne, angiocholite),
- La découverte fortuite, sur un bilan biologique, d'une insuffisance rénale chronique,
- La découverte fortuite d'anomalies du bilan hépatique (cholestase principalement et rarement cytolysse hépatique),
- Lors de l'exploration étiologique d'un aspect de néphrocalcinose ou de lithiases rénales,
- Lors d'un épisode d'infection de kyste rénal,
- Lors de l'exploration étiologique d'une HTA,
- Lors d'un dépistage familial.

Le diagnostic ne doit donc pas être écarté sur la base de l'âge ou d'une présentation rénale atypique, surtout en présence d'une atteinte hépatique compatible. Chez l'adulte le diagnostic doit être aussi évoqué si l'atteinte hépatique est compatible même en l'absence d'atteinte rénale évidente.

Pour le néphrologue adulte, il doit être évoqué devant toute maladie rénale en particulier associée à des kystes de localisation cortico-médullaire avec ou sans augmentation de la taille des reins, d'autant plus en cas d'anomalie hépatique, que ce soit biologique (cholestase, cytolysse, thrombopénie), morphologique (fibrose hépatique, hépatosplénomégalie) ou associée à des signes d'hypertension portale.

Pour l'hépatologue adulte qui peut être amené à suivre les patients plus précocement que les néphrologues en cas d'atteinte hépatique prédominante, le diagnostic devra être systématiquement évoqué devant toute fibrose hépatique congénitale et/ou maladie de Caroli et un bilan rénal devra dans ce cas être réalisé (imagerie, bilan sanguin et urinaire).

3.4 Principales manifestations de la maladie et évaluation de la sévérité

3.4.1 Atteinte rénale

L'insuffisance rénale chronique est la principale complication rénale de cette maladie.

L'évolution dans le temps varie considérablement. La fonction rénale a tendance à s'améliorer les premiers mois de vie avant de se détériorer progressivement. Cinquante pourcents des personnes atteintes évoluent vers une insuffisance rénale terminale au cours des deux premières décennies de leur vie.

Chez les patients diagnostiqués à l'âge adulte, la fonction rénale est souvent normale initialement, l'altération du DFG se développe plus tardivement pour évoluer vers le stade terminal dans la 4^e décennie. L'absence d'altération de la fonction rénale n'est pas rare et a été rapportée dans plusieurs observations.

A un stade précoce, l'atteinte rénale est principalement de profil tubulo-interstitiel, liée à une désorganisation architecturale du parenchyme rénal et une fibrose interstitielle progressive, se traduisant par une altération du pouvoir de concentration urinaire, une perte de sel et une acidose tubulaire distale possible. La protéinurie est de faible débit (rapport protéine/créatinine urinaire (RPC) inférieure à 1g/g ou 100 mg/mmol) avec classiquement l'absence d'hématurie microscopique.

Progressivement, les glomérules initialement relativement préservés, subissent une sclérose à cause de l'ischémie et de l'augmentation de la pression intracapsulaire aboutissant à une insuffisance rénale chronique progressive et une albuminurie significativement augmentée.

La ponction biopsie rénale (PBR) n'est quasiment jamais réalisée chez ces patients car le diagnostic repose sur les données cliniques, l'imagerie et la génétique. Lorsque la PBR est réalisée, l'examen anatomopathologique est souvent non spécifique, retrouvant principalement une fibrose interstitielle plus ou moins sévère. Il peut être décrit des dilatations fusiformes des tubules et des canaux collecteurs dans le cortex comme dans la médulla.

➤ Evaluation de la sévérité

La sévérité de la MRC est évaluée par le DFG. Il peut être estimé soit en utilisant une formule basée sur la créatinine (formule de Schwartz chez l'enfant ou CKD-EPI chez l'adulte) ou mieux, au moyen d'une formule composite associant la créatinine et la cystatine C (CKID 2012, FAS U25, ...).

L'imagerie rénale évaluera la taille des reins, leur échogénicité, leur différenciation cortico-médullaire et l'existence de kystes.

Des bilans urinaires réguliers seront réalisés à la recherche d'une protéinurie et d'une albuminurie.

Il existe également de manière quasi constante **un trouble de la concentration des urines**, fréquemment responsable d'un syndrome polyuro-polydipsique avec parfois un retard d'acquisition de la propreté chez l'enfant.

Il existe fréquemment une **acidose métabolique** associée, souvent précoce, dès les premiers mois de vie, chez plus de 50 % des patients dans les formes néonatales et infantiles.

L'hyponatrémie est fréquente dans la période néonatale avec une incidence rapportée de 6 à 26 %. Elle semble liée aux anomalies de la dilution urinaire, plus qu'à une fuite de sodium.

L'hypertension artérielle (HTA) est une complication fréquemment associée dont la physiopathologie n'est pas encore clairement identifiée. Elle se développe dans les premiers mois de vie chez 80 % des enfants atteints de PKR. Elle peut être initialement difficile à contrôler, nécessitant plusieurs traitements antihypertenseurs pendant la première année de vie. Par la suite, elle a tendance à s'améliorer, pour des raisons encore non connues. Chez l'enfant, sa prévalence dans les études varie entre 55 % et 100 %.

Chez les patients diagnostiqués à l'âge adulte, une HTA est présente dans 50 % des cas et est souvent moins sévère qu'à l'âge pédiatrique.

➤ Evaluation de la sévérité

L'HTA devra être systématiquement recherchée à chaque consultation et par auto-mesure et/ou mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA). Un bilan cardiologique sera nécessaire en cas d'HTA confirmée. Une défaillance ventriculaire gauche secondaire à une hypertension artérielle sévère peut survenir.

Des infections urinaires peuvent survenir, en particulier dans les premières années de vie. La pyélonéphrite peut être parfois un des modes de révélation de cette maladie.

Une étude de 2010 ayant porté sur 25 patients ayant une PKR, rapportait que 40 % des patients avaient déjà eu une infection urinaire avant que le diagnostic de PKR ne soit posé. Cette complication n'est pas rare au cours de la vie des patients puisqu'elle était rapportée dans 52 % des cas après un suivi médian de 12 ans.

Des cas de **néphrocalcinoses**, parfois associés à des **lithiases rénales**, ont été décrits chez ces patients, associés à des pH urinaires bas et des hypocitraturies. Ceci a été confirmé par des travaux plus récents dans lesquels ont été mis en évidence des présentations rénales évocatrices d'ectasies canaliculaires précalicielles, similaire à la « maladie de Cacchi Ricci ». En effet, dans la PKR, l'aspect spongieux et hyperéchogène de la médullaire dû aux dilatations kystiques des tubules peut être proche du phénotype rénal retrouvé dans le Cacchi Ricci faisant porter un diagnostic erroné chez ces patients. Cependant, la maladie de Cacchi Ricci n'est jamais associée à une atteinte hépatique. Le diagnostic de PKR doit donc être évoqué en cas d'association d'ectasies canaliculaires précalicielles à une atteinte hépatique. Ceci est particulièrement vrai chez les patients diagnostiqués tardivement avec un phénotype hépatique prédominant.

➤ Evaluation de la sévérité

En cas de lithiase ou de néphrocalcinose, un bilan lithiasique complet avec notamment un bilan urinaire complet, sur les urines des 24 heures (ou sur échantillon urinaire le cas échéant), sera réalisé. Une surveillance par imagerie régulière permettra d'évaluer l'évolution ou l'apparition d'une néphrocalcinose et la surveillance des lithiases et de leurs complications.

Imagerie rénale

L'échographie rénale, examen de choix chez l'enfant, retrouve des gros reins hyperéchogènes avec une diminution de la différenciation cortico-médullaire. L'hyperéchogénicité est quasi constante mais non pathognomonique de la PKR.

On retrouvera également des microkystes souvent cortico-médullaires pouvant donner un aspect poivre et sel, parfois associés à des macrokystes.

La présence de kystes rénaux est fréquente mais non obligatoire contrairement à la polykystose rénale autosomique dominante. Leur nombre et taille sont également différents : la plupart du temps, ils sont infracentimétriques.

Chez les nourrissons et jeunes enfants, l'échographie est plus sensible pour la détection des kystes, en particulier avec les sondes linéaires hautes fréquences. Chez l'adulte, la visualisation

des microkystes est meilleure sur des imageries plus précises telles que le scanner ou l'IRM. Ces examens permettent d'identifier les dilatations kystiques fusiformes de la médullaire caractéristiques de la PKR. Les kystes peuvent être corticaux, médullaires, ou le plus souvent -- médullaires.

A l'âge adulte, la majorité des patients semblent avoir plus de 10 kystes sur chaque rein, mais certains n'en ont qu'un ou deux de manière unilatérale.

Malgré une croissance rénale qui peut être importante à l'âge pédiatrique, le rapport (taille des reins / taille des enfants) reste stable ou peut diminuer. L'augmentation de la taille des reins est plus lente, voire absente à l'âge adulte.

Le scanner ou l'IRM est l'imagerie de choix chez l'adulte pour analyser en détails les anomalies, en complément de l'échographie rénale. Chez l'enfant, l'IRM et le scanner n'ont donc pas leur place en détection, mais uniquement dans des cas particuliers. Le scanner n'a pas sa place chez l'enfant dans cette indication, sauf exception.

Une néphromégalie est présente dans 35 à 90 % des cas, variable en fonction de la population étudiée (adulte ou enfant) et du degré d'insuffisance rénale.

La taille moyenne des reins est d'environ 12,6 et 13,2 cm chez les patients non dialysés à l'âge adulte. Les différences de taille peuvent s'expliquer par la localisation des dilatations kystiques : l'augmentation de taille est plus importante si les dilatations sont de localisation cortico-médullaire mais reste plus modérée si les dilatations sont exclusivement intra-médullaires. Certains adultes avec une maladie rénale évoluée peuvent avoir des reins de taille diminuée.

3.4.2 Atteinte hépatique

Dans la PKR, il existe des anomalies hépatiques histologiques, présentes dès le début du développement embryonnaire, liées à un dysfonctionnement du cil primaire des cholangiocytes, conduisant à des anomalies de la plaque ductale s'associant à une fibrose hépatique congénitale et des anomalies des canaux biliaires.

Les anomalies de la plaque ductale au niveau hépatique peuvent se manifester de différentes manières histologiques et radiologiques, notamment par la fibrose hépatique congénitale, la maladie de Caroli et le syndrome de Caroli.

La fibrose hépatique congénitale, présentation hépatique classiquement associée à la PKR, est la résultante des anomalies de la plaque ductale intra-hépatique des canaux biliaires de petit calibre. Elle est constituée de canaux biliaires dystrophiques et nombreux, mais non reliés à l'arbre biliaire et donc non responsable de cholangite. Ces structures biliaires anormales s'organisent autour des espaces portes et sont associées à de la fibrose hépatique plus ou moins abondante, responsable de l'hypertension portale.

La maladie de Caroli désigne une ectasie ou dilatation congénitale, kystique et non obstructive, isolée, des canaux biliaires de gros calibre. Elle peut être intra-hépatique et constitue une présentation peu fréquente de la PKR. L'atteinte des voies biliaires extra-hépatiques est encore plus rare (<10 %). Ces structures biliaires dilatées communiquent entre elles et avec l'ensemble de l'arbre biliaire. Elles peuvent donc être responsables de cholangite.

On parle de syndrome de Caroli lorsque la fibrose hépatique congénitale s'associe aux dilatations kystiques de l'arbre biliaire (maladie de Caroli).

La gravité de la maladie hépatique ne dépend pas de la gravité de la maladie rénale. La maladie hépatique peut évoluer indépendamment de la maladie rénale et inversement.

L'atteinte hépatique est cliniquement présente chez 45 % des patients atteints de PKR.

L'hépatomégalie est une des premières manifestations, retrouvée à l'examen clinique dans 33 % des cas. Certaines ne sont pas objectivées en imagerie. Le foie est alors ferme, voire dur, à la palpation.

C'est l'ensemble du tableau clinique, rénal et hépatique, qui permettra de poser le diagnostic, la ponction biopsie hépatique (PBH) n'est généralement pas nécessaire.

Lorsqu'elle est réalisée, elle met en évidence un aspect de fibrose hépatique congénitale avec des espaces portes élargis par de larges bandes de fibrose contenant des structures canalaire biliaires présentant des aspects dilatés micro-kystiques, de taille variable, sans perte de l'architecture lobulaire.

Des lésions de cholangite aiguë à polynucléaires neutrophiles, voire de micro-abcès, peuvent être visualisées dans les kystes des grosses voies biliaires. Des anomalies vasculaires portales sont aussi fréquemment associées.

La présence de ces anomalies permet de poser le diagnostic de fibrose hépatique congénitale et/ou maladie de Caroli et/ou d'anomalie de la plaque ductale. L'anatomopathologie n'est donc pas spécifique de la PKR.

► Complications hépato-biliaires

Les complications hépato-biliaires peuvent devenir importantes, notamment chez les patients plus âgés.

La fibrose hépatique est progressive et peut conduire au développement d'une hypertension portale et de ses conséquences (splénomégalie, hypersplénisme, varices œsophagiennes, hémorragie digestive, ascite, syndrome hépato-pulmonaire), chez la majorité des patients (jusqu'à 70 % si suivis jusqu'à l'âge adulte). Du fait de la fibrose chronique et des anomalies biliaires, une transformation nodulaire du foie peut être observée avec le temps et nécessite d'être surveillée (survenue rare mais possible d'adénome, de cholangiocarcinome et de carcinome hépatocellulaire).

L'hypertension portale est la principale complication associée à la fibrose hépatique dans la PKR. Elle peut être diagnostiquée de manière concomitante au diagnostic de PKR ou parfois être révélatrice de la maladie. Elle peut aussi se développer ultérieurement après plusieurs années de suivi.

Cette hypertension portale a plusieurs conséquences :

- Splénomégalie (> 50 % des patients) ;
- Hypersplénisme (thrombopénie, diminution des globules blancs, anémie et diminution de certains facteurs de coagulation, associés à la splénomégalie) ;
- Apparition de voies de dérivation porto-systémiques : varices œsophagiennes (VO) ; circulation veineuse collatérale ;
- Dans une moindre mesure, des varices gastriques ou ectopiques (rectales ou duodénales) peuvent également être retrouvées. Dans la cohorte de Burgmaier, 10% des patients avaient des VO mais aucun patient n'avait développé de varices gastriques ;
- Ascite (rarement clinique mais souvent vue à l'imagerie uniquement) ;
- Complications extra-hépatiques : hypertension artérielle pulmonaire, syndrome hépato-pulmonaire, encéphalopathie hépatique, entéropathie exsudative.

Les complications extra-hépatiques sont plus rares, mais sont potentiellement sévères. Elles nécessitent donc d'être dépistées systématiquement et régulièrement.

Dans les formes sévères, une entéropathie exsudative peut compliquer l'hypertension portale de l'enfant. Celle-ci est caractérisée par une perte excessive de protéines plasmatiques dans le tube digestif. Elle se révèle par un syndrome œdémateux avec ascite prédominante, une

hypoalbuminémie et une malabsorption. Elle est un facteur de risque majeur de dénutrition dans les formes sévères de PKR.

De façon plus rare, du fait de la circulation systémique inappropriée de facteurs vasoactifs, il est possible de voir apparaître un **syndrome hépato-pulmonaire** (dilatation des capillaires pulmonaires avec désaturation) ou une **hypertension porto-pulmonaire**, correspondant à une forme d'hypertension artérielle pulmonaire associée à l'hypertension portale. Ces complications sont potentiellement mortelles et doivent donc être dépistées régulièrement. On dépistera le syndrome hépato-pulmonaire en mesurant la saturation en O₂ en position couchée et debout à chaque consultation (orthodéoxie). On dépistera l'hypertension artérielle pulmonaire par la réalisation annuelle d'une échographie cardiaque.

Le **bilan hépatique** est le plus souvent normal. Il n'est pas rare cependant d'observer une cholestase ou plus rarement une cytolysé au diagnostic ou au cours du suivi. Dans ces cas-là, ces anomalies biologiques sont souvent modérées (< 2N) et prédominent sur les GGT comme ce qui a été décrit dans l'étude de *Burgmaier et al* : 11 % des patients avaient une augmentation des ALAT, 4 % avaient une augmentation des ASAT, 1/3 des patients avaient des GGT supérieures à la normale mais sans hyperbilirubinémie associée dans la majorité des cas (10 %).

La thrombopénie est liée à la splénomégalie qui est due à l'hypertension portale. Cependant l'hypersplénisme peut induire une consommation des 3 lignées sanguines, préférentiellement celle des plaquettes (thrombopénie dans 42% des cas) et de l'hémoglobine (anémie dans 25 % des cas). Une diminution de certains facteurs de coagulation peut être observée également par consommation intra-splénique.

La thrombopénie, lorsqu'elle est purement due à l'hypertension portale, n'est pas un facteur de surrisque hémorragique, même quand elle paraît marquée.

La rupture de varice œsophagienne (VO) est une complication fréquente. On estime que 50 % des patients porteurs d'une fibrose hépatique auront au moins un épisode de saignement digestif haut dans leur vie. Ces ruptures se manifestent par des hématémèses abondantes ou des saignements plus insidieux, avec du méléna. La plupart des ruptures de VO se révèlent entre 5 et 20 ans. Elle peut être inaugurale et la PKR est alors diagnostiquée au cours du bilan de cette hypertension portale. Le dépistage des VO en cas d'hypertension portale doit être systématique et suivi d'un traitement médical et/ou endoscopique qui peut être préventif.

La cholangite bactérienne ou angiocholite est une complication fréquente de la PKR, en rapport avec la dilatation des voies biliaires de gros calibre (maladie de Caroli). Elle se révèle souvent par de la fièvre et des douleurs de l'hypochondre droit associées à des perturbations du bilan hépatique voire un ictère clinique et un prurit. Cette infection peut évoluer défavorablement jusqu'au choc septique. Selon l'étude de *Srinath et al*, 7 % des patients présenteront cette complication au moins une fois au cours de leur suivi. Cette infection peut être inaugurale ou apparaître après plusieurs années de suivi. Plus de la moitié des patients présenteront des angiocholites à répétition au cours de leur vie et cela est parfois une indication à réaliser une transplantation hépatique.

L'insuffisance hépatique est très rare dans la PKR avec un taux de prothrombine, un facteur V et un INR restants globalement normaux tout au long du suivi.

L'encéphalopathie est rare (<1%) chez les patients atteints de PKR. Elle survient majoritairement chez des patients en insuffisance rénale terminale ou très récemment transplantés rénaux mais elle peut également être une complication d'une hypertension portale évoluée, avec voies de dérivations porto-systémiques, dont elle est une perturbation métabolique majeure.

Les signes cliniques peuvent être frustes chez l'enfant (inversion du rythme nyctéméral, troubles de la concentration, somnolence ou agitation).

Elle se dépiste par le dosage de l'ammoniémie en cas de signes neurologiques évocateurs, la réalisation d'un électroencéphalogramme (une imagerie cérébrale est également recommandée pour écarter un diagnostic différentiel).

Son traitement repose sur la prescription de laxatifs (lactulose[®]), d'antibiotiques (rifaximine[®]) et une prise en charge nutritionnelle adaptée (limitation des apports protéiques). Si la qualité de vie du patient est altérée par des épisodes récidivants d'encéphalopathie hépatique, celle-ci peut faire discuter l'indication d'une greffe hépatique.

Les néoplasies hépto-biliaires sont rares chez les patients atteints de PKR. La plupart des patients atteints de cholangiocarcinome ont été diagnostiqués après l'âge de 40 ans. La revue de littérature de *Srinath et al.*, n'a retrouvé qu'un seul cancer hépatique sur les 788 patients atteints de PKR. Ce chiffre est cependant à pondérer car la recherche spécifique de cancer n'avait été réalisée que pour 17 patients de l'étude. Un dépistage de l'apparition de lésions suspectes et un dosage régulier de l'alphafoetoprotéine et des marqueurs ACE et CA 19-9 en situation de haut risque (cirrhose avérée, shunt porto-systémique, ...) est cependant conseillé.

➤ Evaluation de la sévérité de l'atteinte hépatique

Il faudra rechercher des signes d'insuffisance hépto-cellulaire (chez l'adulte) en surveillant le TP, le facteur V, l'INR, l'albumine, la bilirubine, rechercher une cytolysé hépatique en dosant les ASAT et les ALAT, rechercher une cholestase en dosant les GGT, les PAL et les acides biliaires totaux.

On évaluera également l'atteinte hépatique et l'intensité de la fibrose par échographie hépatique, IRM hépatique avec séquences de Bili-IRM et techniques d'élastométrie hépatique et splénique (Fibroscan[®], ARFI). Le dépistage des VO pourra être réalisé par une fibroscopie œso-gastroduodénale (FOGD) et également, chez l'enfant de plus de 5 ans, par Vidéocapsule œsophagienne.

La dénutrition, pouvant être liée en partie à la compression gastrique par l'hépatomégalie majeure et aggravée en cas d'ascite entraînant une fuite protéique, est un critère de sévérité à prendre en compte. Elle représente un critère de priorisation lorsqu'une indication de greffe hépatique est posée.

Imagerie

Le foie peut être augmenté de volume, hétérogène avec parfois des dilatations kystiques des voies biliaires intrahépatiques. La rate peut, également, être augmentée de volume et l'examen doppler peut retrouver des signes d'hypertension portale. Une cholangio-IRM ou bili-IRM peuvent être réalisées pour préciser l'atteinte hépatique et biliaire.

L'échographie, le scanner ou l'IRM mettent en évidence un parenchyme hépatique hétérogène, dans plus de la moitié des cas. La présence de kystes, majoritairement de petites tailles, est plus rare (23 % des cas selon *Burgmaier et al.*) et la dilatation des canaux biliaires est retrouvée dans 14 % des cas. Ces anomalies peuvent toucher l'ensemble du foie ou être localisées sur une seule partie du foie (habituellement le foie gauche) et peuvent être à l'origine d'une dysmorphie hépatique aspécifique.

L'élastométrie du foie est importante car elle renseigne sur la quantité de fibrose intrahépatique.

L'élastométrie splénique est importante et renseigne sur l'évolution d'une hypertension portale.

3.5 Facteurs pronostiques

Au niveau clinique :

- La prématurité est associée à une diminution de la survie rénale,
- Une hypoplasie pulmonaire sévère peut être responsable d'un décès néonatal, l'intensité du support ventilatoire en période néonatale est associée à une diminution de la survie rénale,
- Un score d'Apgar bas, la nécessité d'un support respiratoire néonatal sont associés à un risque plus important de dialyse dans la première année de vie,
- Un diagnostic avant un an est associé à un risque plus important d'insuffisance rénale terminale avant 20 ans : 85 % versus 35 %,
- Une hypertension artérielle est associée à une diminution de la survie rénale.

Au niveau radiologique :

- La présence d'un oligoamnios ou d'un anamnios et leur précocité, une néphromégalie de diagnostic anténatal, sont associés à un risque plus important de dialyse dans la première année de vie,
- Les enfants dans le quartile le plus élevé de volume rénal estimé ajusté à la taille dans les 18 premiers mois de vie présentent une dégradation plus rapide de la fonction rénale.

Au niveau biologique :

- Un taux de créatinine élevé à l'âge de 2 mois semble associé à un risque plus élevé d'insuffisance rénale terminale précoce.
- Un DFG < 60 ml/min/1.73m² à l'âge d'un an est associé à une progression rapide de la maladie rénale.

Au niveau génétique :

Certaines variations pathogènes « perte de fonction » du gène *PKHD1*, lorsqu'elles touchent les deux allèles (maternel et paternel) sont associées à un pronostic rénal ou hépatique plus mauvais dans des études de cohortes.

La survie rénale à 10 ans peut être prédite de façon relativement fiable à 2 mois de vie, par un score simple associant 5 critères :

- Présence et précocité d'un oligo-anamnios en anténatal,
- Antécédent ou non de prématurité,
- Type d'anomalie génétique mis en évidence
- Valeur de la créatininémie à 2 mois,
- Présence ou non d'une hypertension artérielle à 2 mois.

3.6 Diagnostic génétique

3.6.1 Confirmation génétique

La PKR est causée quasi exclusivement par des variants bialléliques du gène *PKHD1* (OMIM #263200), situés sur le chromosome 6p12.2. Ce gène code pour la fibrocystine/polyductine, une glycoprotéine transmembranaire exprimée dans les cils primaires des cellules tubulaires rénales et des voies biliaires. Des variants bialléliques dans le gène *DZIP1L* (3q22.3, OMIM #617610), impliqué dans les cils et codant pour une protéine à doigt de zinc, ont également été identifiés dans un très petit nombre de cas de ciliopathies évoquant cliniquement une PKR.

Une confirmation génétique est apportée par l'identification de deux variants pathogènes ou probablement pathogènes en *trans* (c'est-à-dire sur les deux allèles parentaux).

L'identification d'un seul variant ou de variants de signification incertaine (VSI ou VOUS) nécessite une interprétation multidisciplinaire (généticien, néphrologue, biologiste moléculaire) et peut justifier des analyses familiales complémentaires.

L'analyse génétique est d'emblée proposée :

- aux formes anténatales évocatrices (néphromégalie fœtale, reins hyperéchogènes, oligoamnios...), l'analyse génétique revêt un caractère d'urgence pronostique dans les formes prénatales sévères.
- aux formes néonatales sévères (néphromégalie bilatérale, hyperéchogénicité rénale, oligoamnios, hypertension artérielle pulmonaire...)
- aux formes infantiles ou juvéniles avec atteinte rénale et/ou hépatique compatible avec une PKR,
- dans le cadre d'une histoire familiale connue ou lors du dépistage des apparentés,
- aux formes atypiques ou frontières (maladies hépatiques fibrosantes, atteintes tubulo-interstitielles type néphronophtise...),
- dans le cadre d'un projet de diagnostic prénatal ou préimplantatoire.

Elle est indispensable pour pouvoir donner un conseil génétique.

Diagnostic moléculaire

Le gène *PKHD1* a la particularité d'être de grande taille (plus de 470 kb, 67 exons) avec un nombre élevé de VSI, ce qui rend son analyse moléculaire techniquement difficile et nécessite une expertise en interprétation.

Plus de 700 variants pathogènes ont été décrits dans le gène *PKHD1*, selon les critères de classement de l'American College of Medical Genetics.

Les variants amenant à des protéines tronquées (variants non-sens, variants décalant le cadre de lecture, variants d'épissage) sont les variants pathogènes les plus fréquents (60 %). Viennent ensuite les mutations faux sens (40 %), puis les variations du nombre de copies (CNV) qui sont assez rares (insertions ou délétions). Le variant pathogène le plus fréquent est le variant faux sens c.107C>T (p.ThrT36Met), identifié chez 20 % des patients européens.

La majorité des variations ponctuelles (SNP) et des CNV sont identifiées par le séquençage à haut débit des régions codantes. Le rendement diagnostique varie de 80 à 90 % environ selon les critères d'inclusion.

Des variations introniques profondes peuvent être identifiées par séquençage de génome. Leur effet pathogène doit être confirmé par des études d'ARN.

Corrélation génotype/phénotype

Les corrélations génotype/phénotype sont difficiles à établir en raison de la fréquence des variants privés (restreints à une seule famille) et du grand nombre de combinaisons possibles de variants.

Cependant, plusieurs études ont permis d'identifier certaines corrélations génotype/phénotype dans la PKR :

- La présence de 2 variants tronquants, impacte le pronostic vital avec une forte prévalence de décès périnatal.
- La sévérité des variants faux-sens est très variable : certains ont la même sévérité que les variants tronquants et d'autres sont impliqués dans des formes très modérées.

Il semble cependant exister une variabilité d'expression clinique inter et intra-familiale avec le même variant.

Concernant le gène *DZIP1L*, la relation génotype/phénotype est peu connue pour l'instant du fait de la rareté des variants pathogènes identifiés dans ce gène.

3.6.2 Annonce du diagnostic et information du patient

Le diagnostic d'une polykystose rénale autosomique récessive peut être fait/évoqué pendant la période prénatale, chez le nourrisson, plus tard chez l'enfant (parfois à l'occasion d'une imagerie faite au décours d'une pyélonéphrite) ou chez l'adulte. Les modalités de l'annonce du diagnostic devront être adaptées à chaque situation.

L'annonce en prénatal doit comporter une consultation conjointe avec un néphropédiatre et un gynécologue-obstétricien et si possible avec un(e) psychologue. Elle doit se faire, dans un lieu dédié, si possible en présence des deux parents, et en prenant tout le temps nécessaire pour expliquer et répondre aux questions des parents.

Dans tous les cas, seront abordés progressivement et souvent en plusieurs étapes : les symptômes de la maladie et son histoire naturelle, la prise en charge médicale de la maladie rénale, de la possible maladie hépato-biliaire, et des complications à court et à long terme, ainsi que le mode de transmission génétique.

Dans les formes prénatales, seront organisés la prise en charge néonatale et l'accouchement. Dans les cas les plus sévères, avec une imagerie fœtale montrant un risque élevé d'hypoplasie pulmonaire et/ou d'insuffisance rénale sévère précoce, la question de l'issue de la grossesse pourra être discutée, soit d'emblée, soit à l'occasion d'une prochaine consultation organisée assez rapidement. Toutes les demandes d'interruption médicale de la grossesse (IMG) sont discutées au cas par cas au Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN) local afin d'évaluer collégialement s'il existe une « forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité réputée comme incurable au moment du diagnostic ». En cas d'IMG un examen fœtopathologique sera proposé, afin de se donner toutes les chances d'un diagnostic de certitude et d'un conseil génétique.

Dans les formes de diagnostic postnatal, l'organisation du suivi médical dépendra de l'âge du patient et de la nature des symptômes (fonction rénale, hypertension artérielle, anomalies métaboliques, hypertension portale, complications infectieuses...). Chez le nourrisson, il sera parfois nécessaire d'organiser un soutien nutritionnel en cas d'insuffisance rénale importante et/ou de néphromégalie majeure.

Dans tous les cas, l'organisation du suivi comportera le suivi médical et la mise en place d'un réseau de soins autour du patient et de sa famille, en lien avec le médecin traitant et les autres spécialistes (néphrologues, hépatologues, etc.) et les acteurs médico-sociaux-psychologiques.

3.6.3 Conseil génétique

Le patient et/ou les parents seront adressés en consultation de génétique. L'étude moléculaire du patient et de ses deux parents sera en général prescrite soit par le néphrologue (ou néphropédiatre), soit par le généticien, soit par l'obstétricien, soit par le fœtopathologiste. Elle sera adressée à un laboratoire qui testera les ADN, par séquençage haut débit, de l'ensemble des exons d'un nombre variable de gènes impliqués dans les ciliopathies rénales (panel de gène, exome). Celle-ci permettra, dans la majorité des cas, de confirmer le diagnostic par l'identification d'un variant pathogène du gène *PKHD1* sur chacun des allèles (maternel et paternel) du gène.

Les parents seront informés d'un risque de récurrence de 25 % de la pathologie à chaque grossesse du couple, quel que soit le sexe de l'enfant. Ils seront informés au sujet des procédures de diagnostic prénatal (DPN) et de diagnostic pré-implantatoire (DPI) qui peuvent être proposées pour une prochaine grossesse, lorsque l'enfant à naître est à risque d'une maladie d'une particulière gravité. Toutes les demandes de DPN et de DPI sont également discutées au cas par cas au CPDPN. Dans certains cas (en particulier actuellement, lorsque le variant d'origine paternelle n'est pas porté par la mère), un diagnostic prénatal non invasif (DPNI), par recherche du variant paternel sur l'ADN plasmatique de la mère enceinte, après une simple prise de sang, peut être réalisé.

Le généticien recherchera également s'il existe dans les familles maternelles ou paternelles, des unions entre personnes apparentées. Si c'est le cas, un dépistage moléculaire d'hétérozygotie pourra être proposé à la personne apparentée (et à son conjoint si cette dernière est porteuse). A l'heure actuelle, le diagnostic moléculaire des conjoints de personnes porteuses d'un variant pathogène n'est pas proposé de façon systématique mais discuté au cas par cas, si les conjoints ne sont pas apparentés.

Enfin, il est possible de proposer un dépistage moléculaire pour les autres enfants de la fratrie, s'il y en a.

Lorsqu'un seul variant pathogène est identifié à l'état hétérozygote chez un cas index (c'est-à-dire atteint de la maladie), une étude de séquençage de génome et/ou d'ARN de cellules urinaires ou sanguines sera proposée pour rechercher des variants rares introniques dans le gène *PKHD1* et des anomalies d'épissage des exons de ce gène au niveau de l'ARN.

Après une interruption médicale de grossesse, dans les cas pour lesquels un seul variant pathogène a été identifié, l'examen foetopathologique réalisé par des médecins experts sera particulièrement important afin de discuter de la possibilité d'un diagnostic prénatal ou pré-implantatoire par des études indirectes (de marqueurs polymorphes de l'ADN proches du gène *PKHD1*).

3.7 Diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels principaux sont les autres maladies kystiques rénales héréditaires :

- d'autres ciliopathies comme la néphronophtose infantile, le syndrome de Joubert et le syndrome de Bardet-Biedl ou certaines ciliopathies syndromiques sans anomalie extrarénale visible,
- la polykystose rénale autosomique dominante : généralement découverte à l'âge adulte, mais il existe certaines formes pédiatriques notamment des formes sévérissimes de révélation anténatale pouvant mimer échographiquement une PKR. L'atteinte hépatique est moins fréquente et moins sévère que dans la PKR. L'aspect morphologique des reins permet en général de la différencier de la PKR.
- des dysplasies rénales kystiques bilatérales associées à des anomalies du gène *HNF1β*, *PAX2*,...
- des maladies métaboliques rares telle que l'acidurie glutarique de type II ou les déficits en carnitine palmitoyltransferase II.

- des mutations du promoteur de la Phosphomannomutase 2 (PMM2) donnant un tableau d'hypoglycémies liées à un hyperinsulinisme associé à des gros reins kystiques de découverte précoce. Cependant les kystes rénaux sont glomérulaires. Il peut également y avoir une atteinte hépatique se manifestant par des kystes hépatiques.
- des variations bialléliques de PMI (Phosphomannose isomérase) peuvent également être impliquées dans des formes de fibroses hépatiques congénitales.

La formation de microcalcifications au sein des reins polykystiques peut donner chez les adultes un aspect proche des reins de Maladie de la Médullaire spongieuse.

Chez l'adulte les reins des patients atteints de PKR peuvent être de taille normale, voire diminuée. Toute autre cause de maladie rénale chronique avancée peut également être évoquée.

3.8 Extension de la maladie

Lorsque le diagnostic de PKR est confirmé, avec un tableau rénal au premier plan, la recherche d'une atteinte hépatique doit être systématique (biologie, imagerie) et il est nécessaire de mettre en place un suivi hépatologique, même en l'absence de manifestation hépatique. En effet, l'atteinte hépatique peut être initialement asymptomatique mais on sait que les patients ont un risque de développer des anomalies des voies biliaires comme une maladie de Caroli ou une HTP. Cela les expose à des complications importantes au cours de leur vie, pouvant être en partie anticipées et traitées de manière préemptive, notamment par une surveillance de la présence de VO et des anomalies des voies biliaires.

Il est important de connaître et de dépister cette maladie pour les hépatologues, amenés à suivre les patients plus précocement que les néphrologues, du fait d'une atteinte hépatique prédominante. En effet, un diagnostic de maladie de Caroli est porté chez plus de 40 % des patients dont la PKR est révélée tardivement et la quasi-totalité ont une atteinte rénale concomitante au diagnostic. Il est donc nécessaire de proposer un dépistage rénal (imagerie, bilan sanguin et urinaire) devant toute fibrose hépatique congénitale et/ou maladie de Caroli et de rapidement confirmer cette hypothèse par la réalisation d'une analyse génétique.

3.9 Recherche de contre-indications au traitement

Les bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone ne doivent pas être utilisés en cas d'hypovolémie, en cas d'antécédent de réaction allergique ou en cas d'antécédent d'angioœdème bradykinique secondaire à leur prise.

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

- Tenter de ralentir la dégradation de la fonction rénale et prévenir les complications secondaires à une éventuelle insuffisance rénale,
- Prévenir les complications liées à l'atteinte hépatique dont l'hypertension portale,
- Informer les familles et les patients,
- Préparer l'autonomie de l'enfant et la transition en médecine d'adulte.

4.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination

- Gynécologues obstétriciens et sage-femmes
- Médecins généralistes
- Pédiatres
- Généticiens
- Radiologues
- Néphrologues
- Hépatologues

Au vu de la rareté de la maladie et de la gravité extrêmement variable, la coordination de la prise en charge doit être assurée par un néphrologue et/ou un hépatologue pédiatres ou adultes d'un Centre de compétence ou de référence dans les maladies rares (CCMR, CRMR).

4.3 Prise en charge thérapeutique

Plusieurs spécialités pharmaceutiques mentionnées dans ce PNDS pour la prise en charge thérapeutique sont utilisées dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'AMM.

4.3.1 Prise en charge périnatale

En cas de diagnostic anténatal, le couple doit être vu en consultation, en centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, avec avis d'un néphrologue pédiatre.

L'accouchement doit avoir lieu dans un centre de néonatalogie capable de prendre en charge l'hypoplasie pulmonaire et l'insuffisance rénale éventuelles.

Une prévention vis-à-vis du virus respiratoire syncytial (VRS) doit être proposée devant le risque d'hypoplasie pulmonaire, soit par la vaccination maternelle (pour transmettre une immunité au fœtus / nourrisson) par Abrysvo® entre la 32^e et la 36^e semaine d'aménorrhée (SA), soit par Beyfortus® (anticorps monoclonal : nirsévimab) au nourrisson.

Au niveau clinique, la pression artérielle doit être évaluée, les prises alimentaires et la croissance pondérale surveillées dans les premiers jours de vie.

Au niveau échographique, les reins doivent être mesurés (grand axe et évaluation du volume rénal) et leur échostructure évaluée ; le foie, la rate et le système porte doivent être décrits.

Au niveau biologique la fonction rénale et le ionogramme sanguin doivent être contrôlés.

L'enfant doit être reçu en consultation de néphrologie et hépatologie pédiatrique lors du séjour en maternité.

4.3.2 Prise en charge de l'atteinte rénale

Hypertension artérielle

La pression artérielle doit être surveillée et une éventuelle hypertension artérielle doit être prise en charge avec comme objectif une pression artérielle autour du 50^e percentile pour la taille.

Les médicaments bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone sont utilisés en première intention.

Chez le nouveau-né : l'hypertension artérielle est parfois sévère et difficile à équilibrer chez le nouveau-né. On privilégiera l'utilisation en première intention de bêtabloquants (Sectral®, suspension buvable, Propranolol suspension buvable *en AAC*) et d'inhibiteurs calciques (Amlor®). L'utilisation des IEC est possible, de façon très progressive et prudente.

Chez l'enfant : on instaure un traitement par l'un des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) à doses très progressives :

- Captopril (comprimés 25 mg, 50 mg sécables) ou Noyada® *hors AMM* en suspension buvable 5 mg/5 ml ou 25 mg/5 ml, (si la prise de comprimés est impossible). Dose initiale : 0,1 à 0,5 mg/kg/jour en 3 prises. Jusqu'à 6 mg/kg/jour
- Enalapril (*hors AMM*, comprimés 5 mg ou 20 mg, sécables). Dose initiale : 0,05 à 0,1 mg/kg/jour. Jusqu'à 1 mg/kg/jour en 1 à 2 prises.
- Ramipril (*hors AMM*, comprimés 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg). Dose initiale : 1 à 2 mg/m²/jour, sans dépasser 6 mg/m²/jour.

On propose une surveillance régulière de la pression artérielle (risque d'hypotension artérielle, asthénie, malaise), du ionogramme sanguin (kaliémie) et de la fonction rénale (créatininémie).

En cas de mauvaise tolérance ou d'effets secondaires du traitement (en particulier toux et céphalées) ou d'efficacité insuffisante, il est possible de remplacer l'IEC par un antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA2) à dose progressive :

- Le Valsartan (suspension buvable à 3 mg/ml), a l'AMM à partir de 1 an, à la dose de 1 mg/kg/jour en une prise, avec possibilité d'augmenter progressivement jusqu'à 4 mg/kg/jour.
- Le Losartan (comprimés de 50 et 100 mg) a l'AMM à partir de 6 ans, à débiter à 12,5 mg/m²/jour, sans dépasser 50 mg/m²/jour.

Une surveillance rapprochée de la fonction rénale et de la kaliémie est indiquée.

L'hypertension peut être sévère, difficile à équilibrer et nécessiter une multithérapie.

Chez l'adulte, l'hypertension artérielle est souvent plus simple à équilibrer.

On instaure un traitement par IEC. Toutes les molécules peuvent être utilisées, en fonction des habitudes du clinicien, à dose progressive et à la posologie maximale tolérée notamment sur le plan tensionnel pour obtenir l'effet optimal.

Les cibles de pression artérielle chez l'adulte sont celles retenues pour les néphropathies protéinuriques chez les sujets jeunes, à savoir une pression systolique inférieure à 130 mmHg et si bien tolérée 120 mmHg.

Une surveillance rapprochée de la fonction rénale et de la kaliémie est indiquée.

Troubles hydroélectrolytiques

Des éventuels troubles ioniques doivent être pris en charge.

Une hyponatrémie est fréquente dans les premières semaines de vie même en l'absence de diminution de la filtration glomérulaire et doit être traitée. Elle serait parfois due à une diminution de la capacité de dilution des urines. Le traitement repose sur la limitation des apports hydriques (en concentrant le lait, ce qui peut parfois être mal toléré sur le plan digestif) si l'enfant est eu/hypervolémique. On n'apportera du NaCl que s'il y a hypovolémie / perte de sel authentifiée. Des gélules de Chlorure de Sodium en préparation magistrale, sont les seules formes galéniques actuellement disponibles, dont la posologie sera adaptée aux bilans.

Chez l'enfant plus âgé, l'hydratation devra être abondante, devant le trouble fréquent de la concentration des urines. On sera particulièrement attentif chez ces patients dans les situations à risques de déshydratation, liées à des pertes extra-rénales : diarrhées, vomissements, fortes chaleurs. On proposera la vaccination contre les gastro-entérites dues à une infection à rotavirus.

En cas d'acidose métabolique, un traitement par bicarbonate de sodium sera instauré, sous forme de gélules en préparation magistrale ou gélules de BICAFRES 1000 mg (*Hors AMM chez l'enfant de moins de 14 ans*).

Traitement néphroprotecteur

Le traitement néphroprotecteur d'une éventuelle insuffisance rénale doit être mis en place : régime alimentaire adapté (apports protéiques contrôlés et apports en sel adaptés aux besoins et à la tension artérielle), une hydratation importante, une éviction du tabac et de toute agression rénale comme les produits de contrastes iodés et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ; un contrôle strict de la pression artérielle et de la protéinurie (RPC < 0,5 g/g ou 50 mg/mmol) est recommandé, via la prescription en première intention d'un IEC ou d'un ARA2.

On traitera également les complications liées à l'IRC :

- Fer et érythropoïétine (EPO) en cas d'anémie,
- Supplémentation en vitamine D et vitamine D active (un-alfa[®], si insuffisance rénale avancée), chélateurs du phosphore, selon les troubles du bilan phospho-calcique.

Croissance et nutrition

Le statut nutritionnel et la croissance staturo-pondérale doivent être suivis. Un soutien par nutrition entérale peut être nécessaire chez le petit enfant. Un traitement par hormone de croissance (GH) pourra être envisagé en cas de retard de croissance et d'IRC.

Place de la néphrectomie dans les formes avec néphromégalie massive

Dans de rares formes néonatales de PKR, les reins sont tellement volumineux qu'ils occupent la quasi-totalité de la cavité abdominale et continuent à augmenter de taille en postnatal, parfois même après néphrectomie unilatérale, ce qui conduit certains centres à discuter une néphrectomie (le plus souvent unilatérale, parfois bilatérale séquentielle) pour soulager le retentissement mécanique. Néanmoins, l'utilité de la néphrectomie dans la néphromégalie massive du nourrisson reste très controversée.

Les données du registre européen ARegPKD ont mis en évidence un signal de sécurité très important : chez 504 patients PKR, les néphrectomies bilatérales réalisées dans les trois premiers mois de vie étaient associées à un risque significativement accru de complications neurologiques sévères, indépendamment des épisodes d'hypotension. Ces résultats conduisent à recommander une prudence extrême vis-à-vis des néphrectomies bilatérales très précoces, en privilégiant des

stratégies plus conservatrices et en insistant sur le contrôle strict de la pression artérielle pour éviter les épisodes hypotensifs.

Dialyse et transplantation

En cas de nécessité de dialyse, les 2 techniques (la dialyse péritonéale et l'hémodialyse) sont possibles dans la PKR. Cependant, la dialyse péritonéale peut être complexe voire contre-indiquée en cas de manque de place et/ou d'hypertension intra-abdominale due à une néphromégalie importante, et est à discuter au cas par cas pour chaque patient en fonction de sa présentation clinique.

La transplantation est le traitement à privilégier en cas d'insuffisance rénale terminale et doit être idéalement réalisée en préemptif. Selon le registre REIN, la greffe préemptive représente 12 % des greffes annuelles en France. Cependant, cette proportion est plus importante dans la PKR avec 54 % de greffe préemptive dont 36 %, grâce à un don vivant intra-familial. S'agissant d'une maladie génétique qui touche une protéine exprimée dans le rein, celle-ci ne récidive pas sur le greffon.

D'après les données du registre européen ESPN/ERA-EDTA des PKR, lors d'une transplantation rénale isolée, la survie du greffon rénal à 5 ans dans les PKR était équivalente à la survie du greffon rénal chez les patients atteints de CAKUT (85.9 % *versus* 86.8 % respectivement) et lors d'une transplantation combinée foie-rein, la survie du greffon rénal à 5 ans dans les PKR était équivalente à la survie du greffon rénal des patients atteints d'oxalose (92.1 % *versus* 83.7 % respectivement).

Il n'est pas rare qu'un même patient nécessite plusieurs transplantations rénales au cours de sa vie, surtout dans les formes de révélation infantile.

Le relai en médecine d'adulte doit être anticipé, avec éducation thérapeutique du jeune.

4.3.3 Prise en charge de l'atteinte hépatique

Le traitement hépatique est symptomatique et repose exclusivement sur la prévention des complications.

Hypertension portale

Une recherche, régulière (tous les 6 à 12 mois) et systématique, des signes d'hypertension portale (HTP) par échographie et biologie doit être réalisée, tout comme l'évaluation par élastométrie (type Fibroscan®, ARFI) du niveau de fibrose hépatique.

En fonction, la recherche de VO par fibroscopie doit être réalisée. Le dépistage des VO pourra également être réalisé par vidéocapsule œsophagienne.

Chez l'adulte, on ne réalise pas de dépistage si l'élasticité est ≤ 15 kPa avec un taux de plaquettes $\geq 150\,000$ mm³. Dans les autres cas, on réalisera une exploration tous les 2 ans si pas de varices et annuelle si varices de grade 1 lors de l'endoscopie précédente.

Le dépistage du syndrome hépato-pulmonaire par recherche d'orthodéoxie (baisse de la saturation en O₂ qui s'aggrave en position debout et s'améliore en position couchée) sera fait à chaque consultation, tous les 6 à 12 mois. Une échographie cardiaque annuelle sera réalisée à la recherche d'une hypertension artérielle pulmonaire. En cas d'anomalie ou de doute, une scintigraphie pulmonaire aux macroaggrégats d'albumine marquée ou échographie cardiaque de contraste doivent également être proposées.

La prise en charge des complications de l'HTP au cours de la PKR est globalement identique à celle des autres maladies chroniques du foie selon les recommandations de Baveno régulièrement actualisées.

- Un traitement par bêtabloquant non sélectif peut être introduit, devant la présence de VO. (*Hors AMM* en pédiatrie, par exemple le carvedilol)
- Une ligature élastique endoscopique ou sclérose de VO sera réalisée au stade II ou III chez l'enfant et en cas d'intolérance ou de contre-indication au traitement par bêtabloquant chez l'adulte.
- En cas de récurrence d'hémorragie malgré le traitement médicamenteux et endoscopique bien conduit :
 - Chez l'adulte ou chez l'enfant, la réalisation d'un TIPSS (anastomose porto-cave intra-hépatique par voie jugulaire) peut être proposée. Elle consiste à connecter le tronc porte directement aux veines sus-hépatiques, grâce à une prothèse, afin de diminuer l'HTP à l'origine des VO.
 - Chez l'enfant lorsque le TIPSS n'est pas réalisable et en cas de risque important de saignement digestif, un traitement chirurgical de type shunt porto-systémique (porto-cave, spléno-rénal) peut être proposé après avis d'un centre spécialisé. Il s'agit d'un traitement très efficace de prévention des hémorragies digestives, mais il ne prévient pas les autres conséquences de l'HTP et peut même les aggraver (encéphalopathie hépatique secondaire et hypertension artérielle pulmonaire). Un suivi régulier par doppler est nécessaire afin de dépister une possible thrombose ou sténose post-chirurgicale.

Hypertension artérielle pulmonaire

L'hypertension artérielle pulmonaire est une complication grave de la PKR, en faisant également une indication à une transplantation hépatique. Elle peut être asymptomatique ou entraîner des malaises à l'effort, une dyspnée asthmatiforme ou une cyanose. Elle doit être recherchée à l'échographie cardiaque, annuellement, par la mesure de la pression veineuse dans l'artère pulmonaire. Toute découverte nécessite une prise en charge cardiologique spécialisée. Sa présence est une contre-indication au shunt porto-cave chirurgical.

Syndrome hépto-pulmonaire

Il s'agit d'une complication rare mais grave de l'hypertension portale. Il peut être une indication à la réalisation d'une transplantation hépatique. Sa présence contre-indique la réalisation d'un shunt porto-systémique. Il peut être asymptomatique ou se manifester par une fatigue à l'effort, une désaturation (particulièrement orthodéoxie), un hippocratisme digital. La saturation doit être mesurée à chaque consultation (idéalement tous les 6 à 12 mois) en position couchée et debout. En cas de différentiel de 2 à 4 % entre la position debout et couchée, des explorations supplémentaires sont nécessaires : échographie cardiaque de contraste pour vérifier l'absence de shunt extra-cardiaque (mais non interprétable en cas de shunt intra-cardiaque) et la réalisation d'une scintigraphie aux macro-agrégats d'albumine marquée qui vise à objectiver la dilatation des capillaires pulmonaires et à quantifier le shunt.

Angiocholite ou cholangite bactérienne

L'hospitalisation est systématique en cas de signes généraux.

Le choix des antibiotiques se porte le plus souvent sur l'amoxicilline couplée à l'acide clavulanique. La durée de l'antibiothérapie est habituellement de 7 à 14 jours. Les fluoroquinolones, historiquement utilisées dans cette indication, sont désormais réservées aux infections prouvées d'un point de vue bactériologique et ne sont pas recommandées en première ligne chez l'enfant.

En cas d'infection sévère et/ou nosocomiale, le recours à l'association pipéracilline + tazobactam ou aux céphalosporines de troisième génération est justifié.

Le traitement antibiotique de l'angiocholite aiguë doit toujours être associé à une évaluation morphologique à la recherche d'une sténose des voies biliaires ou d'un abcès. Si une telle sténose est mise en évidence, le traitement endoscopique doit être discuté de manière pluridisciplinaire.

Concernant l'utilisation d'une antibioprophylaxie au long cours, il n'existe pas assez de données à l'heure actuelle. Son indication peut être discutée au cas par cas.

En cas de **cholestase chronique** un traitement par acide ursodésoxycholique peut être mis en place et permettre une meilleure élimination des acides biliaires endogènes. La posologie doit être comprise entre 13 et 15 mg/Kg/jour et le traitement doit être administré en une ou deux prises par jour.

La forme pédiatrique en sirop (Ursofalk®) n'est disponible qu'en autorisation d'accès compassionnel (AAC).

On y ajoutera une supplémentation adaptée en vitamines liposolubles A, D, E, K, si nécessaire. (Ex : DEKAs essential®, Vedrop® ou formes injectables)

La prise en charge nutritionnelle devra être adaptée, en cas de cholestase, avec augmentation des apports caloriques (parfois jusqu'à 150 % des apports nutritionnels recommandés) et adaptation des apports en triglycérides à chaînes moyennes (TCM).

En cas de prurit cholestatique, des traitements médicamenteux peuvent être mis en place (Rifampicine, *Hors AMM*) voire d'autres thérapeutiques de 2^e ligne, après discussion en centre expert d'hépatologie (par exemple les IBATi : inhibiteurs du transporteur iléal des acides biliaires).

Transplantation hépatique

L'indication d'une transplantation hépatique est rare, mais discutée dans certaines formes :

- les angiocholites récidivantes,
- l'hypertension portale non contrôlée médicalement avec hémorragies digestives répétées,
- l'hypertension artérielle pulmonaire,
- le syndrome hépato-pulmonaire,
- exceptionnellement pour une insuffisance hépato-cellulaire ou encéphalopathie hépatique, rare chez ces patients.

Elle peut être réalisée, seule, avant, après ou dans le même temps qu'une transplantation rénale, en fonction de la sévérité de l'atteinte rénale au moment de la greffe hépatique.

4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

La prise en charge du patient doit être globale en tenant compte de son niveau économique et social et dans le respect de sa culture, son environnement affectif et ses croyances. Les spécificités pédiatriques à prendre en compte sont : la croissance staturopondérale et l'état nutritionnel, le développement psychomoteur, la scolarité, la famille, ainsi que le développement psychoaffectif quel que soit son âge.

La mise en place d'un accompagnement et d'un soutien psychologique auprès de l'enfant et de sa famille, parents et fratrie, est recommandé dès l'annonce de la maladie, en vue de verbaliser, d'élaborer et d'accompagner le vécu singulier de la maladie, de créer un espace d'échange.

L'accès à l'information des familles doit être facilité en leur remettant des documents quand ils existent, et en leur indiquant les noms d'associations de patients, sites internet et forums de discussion.

Le but de l'éducation thérapeutique est de permettre une meilleure connaissance et compréhension de la maladie et des traitements. Il faut insister sur l'importance d'un suivi multidisciplinaire régulier. L'éducation thérapeutique portera aussi sur les mesures de néphroprotection, les signes d'alertes d'éventuelles complications hépatiques ou rénales.

Il sera important, une fois le passage en médecine adulte finalisé, de sensibiliser le patient aux cofacteurs pouvant aggraver la fonction hépatique (virus, alcool, surpoids, diabète).

La mise en place des programmes d'éducation thérapeutique (ETP) est recommandée, ces programmes d'ETP sont soumis à une autorisation de l'Agence Régionale de la Santé ainsi qu'à un processus d'évaluation.

De plus, en raison de son caractère chronique et potentiellement invalidant, les patients justifient d'une prise en charge sociale précoce et coordonnée. Les patients peuvent bénéficier d'une affection de longue durée (ALD) au titre des maladies rénales chroniques, permettant une exonération du ticket modérateur pour les soins en lien avec la pathologie. Selon la sévérité de l'atteinte et les répercussions sur l'autonomie ou la scolarité, un dossier MDPH (Maison Départementale des Personnes Handicapées) peut être déposé pour solliciter des aides spécifiques : AEEH pour l'enfant, AAH ou PCH pour l'adulte. Les parents d'un enfant nécessitant une présence soutenue peuvent également bénéficier de l'AJPP (Allocation Journalière de Présence Parentale). Un accompagnement par une assistante sociale hospitalière est recommandé afin d'évaluer les besoins, faciliter les démarches administratives et orienter vers les dispositifs de soutien adaptés (aides financières, transport, aménagement du domicile ou du poste de travail, soutien scolaire).

4.5 Recours aux associations de patients

Les associations de patients ont plusieurs rôles :

- Organiser l'information des patients et de leurs proches en publiant des documents et revues d'information, en organisant des réunions d'information avec des professionnels partout en France, en participant ainsi à l'éducation thérapeutique.
- Partager leur quotidien et leur expérience (comment participer aux sorties scolaires...).
- Créer une solidarité entre les patients (et leurs familles) et des espaces de rencontre, leur permettant d'échanger leurs expériences.
- Œuvrer auprès des pouvoirs publics afin d'améliorer la prise en charge des patients et leur qualité de vie.
- Représenter les patients dans les diverses institutions dédiées à la santé.
- Stimuler et financer la recherche sur les maladies et les traitements.
- Informer les adultes malades et les parents d'enfants malades de leurs droits sociaux et les soutenir dans leurs démarches administratives.

Plusieurs associations peuvent fournir des informations sur la PKR et soutenir les familles : l'Association pour l'Information et la Recherche sur les maladies Rénales rares Génétiques, AIRG (www.airg-france.fr) qui a rédigé un livret spécifique disponible sur le site internet, ainsi que France REIN (www.francerein.org) ou encore l'association Polykystose France (www.polykystose.org).

A l'international, il existe également l'ARPKD/CHF Alliance, une organisation internationale dédiée à la PKR et à la fibrose hépatique congénitale associée (www.arpkdchf.org) ou encore PKD International, une organisation non gouvernementale basée à Genève en Suisse (www.pkdinternational.org).

5 Suivi

5.1 Objectifs

Le suivi aura pour objectif :

- D'informer le patient sur sa maladie et ses complications potentielles, ainsi que sur ses droits,
- D'adapter les traitements (anti-hypertenseurs, traitements conservateurs...),
- De mettre en place et renforcer les mesures de néphroprotection,
- De dépister et prendre en charge les complications rénales ou hépatiques,
- De détecter les éléments justifiant un aménagement de vie et les démarches administratives nécessaires pour accompagner les patients (aménagement scolaire, reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé, invalidité),
- De préparer à l'épuration extra-rénale et à la transplantation rénale,
- D'assurer un suivi adapté : en particulier suivi de grossesse et prise en charge péri opératoire.

5.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination

Le suivi est classiquement assuré par le néphrologue ou néphrologue pédiatre et par l'hépatologue ou hépatologue pédiatre d'un centre hospitalier universitaire, appartenant à un centre de référence ou centre de compétence maladies rares, en coordination avec le médecin traitant.

- Prise en charge multidisciplinaire coordonnée par le néphrologue, néphrologue pédiatre et hépatologue, hépatologue pédiatre, au mieux avec l'aide d'un infirmier de coordination, associant : urologue (pédiatre), anesthésiste (pédiatre), radiologue (pédiatre), généticien...
- Prise en charge interdisciplinaire coordonnée par le néphrologue pédiatre, au mieux avec l'aide d'un infirmier de coordination : psychologue (si possible spécialisé dans la MRC de l'enfant), assistant social, diététicien, infirmiers et infirmiers de pratiques avancées formés en néphrologie pédiatrique, éducateurs, enseignants et dans certaines situations psychomotricien, kinésithérapeute, orthophoniste...
- Prise en charge multidisciplinaire lors de la transition en médecine adulte : consultations conjointes ou alternées néphrologue pédiatrique/adulte et hépatologue pédiatrique/adulte.

5.3 Rythme et contenu des consultations

Le suivi est au moins annuel pour la surveillance hépatique et rénale en l'absence d'anomalie. Un suivi systématique par un néphrologue est recommandé dans tous les cas même si le patient est asymptomatique.

S'il existe une atteinte d'organe : la fréquence du suivi dépendra de la sévérité de l'atteinte d'organe.

5.3.1 Suivi néphrologique

Sur le plan rénal, un suivi clinique et biologique régulier est nécessaire, dont la fréquence dépendra du niveau de fonction rénale, de l'équilibre ionique et tensionnel notamment.

Une imagerie rénale annuelle est souhaitable.

Les mesures de néphroprotection sont au centre de la prise en charge.

Le suivi néphrologique comportera :

Une surveillance clinique :

- Surveillance de la croissance staturo-pondérale (poids, taille, périmètre crânien chez les nourrissons), et consultations avec une diététicienne si besoin,
- Surveillance de la pression artérielle, systématique à chaque consultation,
- En cas d'HTA, une consultation cardiologique régulière,
- Surveillance de l'état d'hydratation et de la diurèse, avec évaluation du degré de polyurie,
- Recherche d'anorexie, d'asthénie, de douleurs abdominales ou lombaires.

Une surveillance biologique :

- Bilan biologique avec surveillance de la fonction rénale : créatininémie, DFG, urée en cas d'IRC avec DFG < 60 ml/min/1.73m²,
- Ionogramme sanguin, bicarbonates,
- Bilan phosphocalcique (calcium, phosphore, PTH, 25-OH vitamine D)
- Numération formule sanguine, bilan martial,
- Sur le plan urinaire : protéinurie/créatininurie, albuminurie/créatininurie et cytologie urinaire.

Imagerie rénale : annuelle par échographie chez l'enfant et à alterner, selon l'âge du patient, entre échographie, IRM et scanner non injecté, pour surveiller la progression de la néphromégalie, dépister d'éventuelles complications (lithiases).

En cas d'insuffisance rénale, il conviendra également de préparer et d'anticiper le traitement de suppléance rénale.

Rythme des consultations :

Dans les formes néonatales sévères et évolutives précoces, le suivi devra être très rapproché, avec des consultations plurimensuelles.

Chez les enfants stables, avec IRC modérée, une consultation tous les 3 à 6 mois est recommandée.

Le suivi devra être, dans tous les cas, au moins annuel dans les formes stables et légères.

En cas de MRC sévère, ou en phase de préparation à la suppléance, le suivi sera rapproché, tous les 1 à 2 mois.

5.3.2 Suivi hépatologique

Surveillance clinique (au moins tous les 6 à 12 mois) :

- Surveillance de la croissance staturo-pondérale (poids, taille, périmètre crânien et brachial chez les nourrissons),
- Recherche d'une hépatomégalie (et sa consistance), d'une splénomégalie, d'une circulation veineuse collatérale, d'une ascite, de saignements,
- Signes cliniques : douleurs abdominales, ictère, prurit,
- Fièvre inexpliquée : suspicion de cholangite,
- Saturation en O₂ en position debout et couchée (dépistage du syndrome hépato-pulmonaire).

Surveillance biologique (tous les 6 à 12 mois, ou selon évolution/complications) :

- ASAT, ALAT, GGT, PAL bilirubinémie, acides biliaires totaux : pour la surveillance de la cytolyse et de la cholestase hépatique,
- TP, facteur V, INR, fibrinogène, albumine : pour la surveillance des fonctions de synthèse,
- Alpha-fœtoprotéine, ACE, CA 19-9 annuelle en cas de situation à haut risque (cirrhose avérée, shunt porto-systémique, transplantation combinée foie-rein) ou si lésion hépatique suspecte,
- NFS et notamment les plaquettes : marqueurs indirects d'HTP via un hypersplénisme.

Imagerie hépatique :

- Échographie abdominale avec Doppler : 1 x / an au minimum pour surveiller la taille du foie et de la rate, l'aspect des voies biliaires et le flux portal,
- IRM hépato-biliaire, à discuter selon le contexte, pour visualiser les anomalies des voies biliaires,
- Elastométrie (Fibroscan®, ARFI) : pour surveiller l'évolution de la fibrose hépatique et mesure de l'élastométrie splénique pour un suivi de l'hypertension portale,
- Gastroskopie (FOGD) : dans le cadre du bilan d'hypertension portale avec une fréquence adaptée à chaque patient. La vidéocapsule œsophagienne pouvant être également un outil de dépistage des VO.

5.3.3 Patients transplantés foie / rein

- Surveillance du risque infectieux des complications hépatiques chez le greffé rénal : risque d'angiocholite augmenté sous immunosuppression. En cas d'indication de greffe rénale, il peut également se discuter dans certains cas de proposer dans le même temps une transplantation hépatique, notamment chez les patients présentant une pathologie des voies biliaires sévère en lien avec la PKR. En effet, il existe dans ces situations, un sur-risque d'angiocholites à répétitions, pouvant être exacerbé sous immunosuppresseurs, responsables d'une morbi-mortalité importante et d'une perte du greffon rénal sur des sepsis itératifs. Certaines équipes pédiatriques discutent donc parfois dans ces situations, de greffes hépatiques préemptives, combinées à la greffe rénale, pour pallier à ce problème
- Chez les patients chez qui une indication de greffe hépatique seule est portée : la perte de fonction rénale au décours d'une transplantation hépatique est habituellement d'environ 25 ml/min/1,73m² la première année, augmentant ainsi le risque d'IRC en lien avec la PKR. De plus, les anti-calcineurines, quasi systématiquement utilisés comme immunosuppresseur en greffe hépatique, sont également pourvoyeurs d'insuffisance rénale. Il est donc primordial d'évaluer le risque d'IRC chez tous les patients ayant une PKR et une indication de greffe hépatique, avec notamment la recherche systématique d'une atteinte rénale et la mesure systématique du DFG lors du bilan pré-greffe.
- Transplantation combinée foie-rein : pas de spécificité particulière sur le suivi de greffe.
- Dans tous les cas : dépistage à vie des complications liées au traitement immunosuppresseur :
 - Risque infectieux,
 - Cancers : peau, ORL (si tabagisme), hématologique, digestifs,
 - Complications métaboliques : diabète, dyslipidémie,
 - Complications cardiovasculaires.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Bruno Ranchin, Centre de référence MaReGe (Hôpital Femme Mère Enfant, 59 Boulevard Pinel, 69677 Bron), sous la direction du P^r Aurelia Bertholet-Thomas.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- D^r Barbara Rohmer, hépatologue pédiatre, Lyon,
- D^r Bruno Ranchin, néphrologue pédiatre, Lyon,
- D^r Eloise Colliou, néphrologue, Toulouse,
- D^r Emilie Cornec Le Gall, néphrologue, Brest,
- D^r Floriane Hemery, néphropédiatre, référente cellule PNDS, Montpellier,
- D^r Laurence Heidet, néphrologue pédiatre, Paris,
- D^r Laurence Michel, généticienne, Lyon,
- D^r Nolwenn Laborde, hépatologue pédiatre, Toulouse
- D^r Teresa Antonini, hépatologue, Lyon,
- D^r Valérie Leroy, néphrologue pédiatre, Saint Denis de la Réunion,
- P^r Stephane Decramer, néphrologue pédiatre, Toulouse,
- M^r Tarik Attout, chargé de mission de coordination, Paris

Groupe de travail multidisciplinaire

- D^r Annie Lahoche, néphrologue pédiatre, Lille,
- D^r Camille Faudeux, néphrologue pédiatre, Nice,
- D^r Florence Dommange-Romero, médecin généraliste, Bron,
- D^r François Nobili, néphrologue pédiatre, Besançon,
- D^r Magdalena Meszaros, hépatologue, Montpellier,
- D^r Marc Fila, néphrologue pédiatre, Montpellier,
- D^r Mathias Ruiz, hépatologue pédiatre, Lyon,
- D^r Maud Cagneaux, radiologue pédiatre, Lyon,
- D^r Muriel Girard, hépatologue pédiatre, Paris,
- Dr Stéphanie Faure, hépatologue, Montpellier,
- D^r Thomas Robert, néphrologue, Marseille,
- D^r Véronique Desvignes, pédiatre, Association de Pédiatrie ambulatoire, Chamalière,
- Mme Catherine Bonnefoy, psychologue, Lyon,
- Mme Dominique ROUSIOT, membre de l'AIRG,
- P^r Ariane Zaloszyc, néphrologue pédiatre, Strasbourg,

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du centre de référence.

Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients

Centres de référence :

- **MAREGE**

Responsables : Pr Aurélia Bertholet-Thomas (néphrologie pédiatrique) / Pr Sandrine Lemoine (néphrologie adulte)

Néphrologie pédiatrique - Hôpital Femme Mère Enfant 59, Boulevard Pinel - 69677 BRON
Tel : 04 72 11 93 38 - Fax : 04 27 85 67 68

- **SORARE**

Responsable : Pr Stéphane Decramer
330, avenue de Grande-Bretagne - 31059 TOULOUSE Cedex 09
Tel : Enfants : 05 34 55 85 39 Tel : Adultes : 05 61 32 32 83
Fax : 05 34 55 86 00 Email : nephrohe.consult@chu-toulouse.fr

- **MARHEA**

Responsable : Dr Laurence Heidet
Service de Néphrologie Pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants Malades
149, rue de Sèvres 75743 PARIS Cedex 15
Tel : 01 44 49 43 82
Email : centre.marhea@nck.aphp.fr

Centres de compétence et autres :

Services de néphrologie pédiatrique, centre de compétence dans chacun des 28 Centres Hospitaliers Universitaires

- Coordonnées du centre le plus proche sur le serveur : www.orpha.net
- Filière de santé maladies rénales rares **ORKiD** : www.filiereorkid.com

Coordonnées des associations de professionnels :

APNP : Association des Personnels de Néphrologie Pédiatrique Site : <http://www.apnp-association.com/> Mail : mail.apnp@gmail.com

SNP : Société de Néphrologie Pédiatrique : www.sfnidt.org

SFNDT : Société Francophone de Néphrologie Dialyse et Transplantation (<https://www.sfnidt.org/>)
Maladies Rares Info Services : 0 810 63 19 20

Associations de patients :

AIRG : <https://www.airg-france.fr/>

Polykystose France : <https://www.polykystose.org/>

Sites d'information :

Orphanet : <https://www.orpha.net/>

ERKNet : https://www.erknet.org/patient_info/ARPKD-french.pdf

ERN Rare Liver: <https://rare-liver.eu/healthcare-professionals/disease-specific-information/polycystic-liver-disease-pld-congenital-fibrosis/>

Références bibliographiques

1. Adeva M, El-Youssef M, Rossetti S, Kamath PS, Kubly V, Consugar MB, et al. Clinical and molecular characterization defines a broadened spectrum of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Medicine* (Baltimore). janv 2006;85(1):1-21.
2. Ajiri R, Burgmaier K, Akinci N, Broekaert I, Büscher A, Dursun I, et al. Phenotypic Variability in Siblings With Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease. *Kidney Int Rep.* juill 2022;7(7):1643-52.
3. Bergmann C, Guay-Woodford LM, Harris PC, Horie S, Peters DJM, Torres VE. Polycystic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers.* 6 déc 2018;4(1):50.
4. Bergmann C, Senderek J, Windelen E, Küpper F, Middeldorf I, Schneider F, et al. Clinical consequences of PKHD1 mutations in 164 patients with autosomal-recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Kidney Int.* mars 2005;67(3):829-48.
5. Besse W, Chang AR, Luo JZ, Triffo WJ, Moore BS, Gulati A, et al. ALG9 Mutation Carriers Develop Kidney and Liver Cysts. *J Am Soc Nephrol.* nov 2019;30(11):2091-102.
6. Burgmaier K, Brinker L, Erger F, Beck BB, Benz MR, Bergmann C, et al. Refining genotype-phenotype correlations in 304 patients with autosomal recessive polycystic kidney disease and PKHD1 gene variants. *Kidney Int.* sept 2021;100(3):650-9.
7. Burgmaier K, Broekaert IJ, Liebau MC. Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease: Diagnosis, Prognosis, and Management. *Adv Kidney Dis Health.* sept 2023;30(5):468-76.
8. Burgmaier K, Gimpel C, Schaefer F, Liebau M. Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease – PKHD1. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, éditeurs. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 28 oct 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1326/>
9. Burgmaier K, Kilian S, Arbeiter K, Atmis B, Boyer O, Buescher A, et al. A risk score to predict kidney survival in patients with autosomal recessive polycystic kidney disease at the age of two months. *Kidney Int.* mai 2025;107(5):903-15.
10. Burgmaier K, Kilian S, Bammens B, Benzing T, Billing H, Büscher A, et al. Clinical courses and complications of young adults with Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease (ARPKD). *Sci Rep.* 28 mai 2019;9(1):7919.
11. Burgmaier K, Kilian S, Arbeiter K, et al. Early childhood height-adjusted total kidney volume as a risk marker of kidney survival in ARPKD. *Sci Rep.* 2021;11(1):21677. Published 2021 Nov 4. doi:10.1038/s41598-021-00523-z
12. Burgmaier K, Kunzmann K, Ariceta G, Bergmann C, Buescher AK, Burgmaier M, et al. Risk Factors for Early Dialysis Dependency in Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease. *J Pediatr.* août 2018;199:22-28.e6.
13. Büscher R, Büscher AK, Weber S, Mohr J, Hegen B, Vester U, et al. Clinical manifestations of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): kidney-related and non-kidney-related phenotypes. *Pediatr Nephrol.* oct 2014;29(10):1915-25.
14. Cabezas OR, Flanagan SE, Stanescu H, García-Martínez E, Caswell R, Lango-Allen H, et al. Polycystic Kidney Disease with Hyperinsulinemic Hypoglycemia Caused by a Promoter Mutation in Phosphomannomutase 2. *J Am Soc Nephrol.* août 2017;28(8):2529-39.
15. Chang AR, Moore BS, Luo JZ, Sartori G, Fang B, Jacobs S, et al. Exome Sequencing of a Clinical Population for Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *JAMA.* 27 déc 2022;328(24):2412-21.
16. Chapal M, Debout A, Dufay A, Salomon R, Roussey G, Burtay S, et al. Kidney and liver transplantation in patients with autosomal recessive polycystic kidney disease: a multicentric study. *Nephrol Dial Transplant.* mai 2012;27(5):2083-8.
17. Cornec-Le Gall E, Olson RJ, Besse W, Heyer CM, Gainullin VG, Smith JM, et al. Monoallelic Mutations to DNAJB11 Cause Atypical Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease. *Am J Hum Genet.* 3 mai 2018;102(5):832-44.
18. Das A, Mead P, Sayer JA. Adult presentations of variable kidney and liver phenotypes secondary to biallelic PKHD1 pathogenic variants. *J Rare Dis.* 2 janv 2023;2(1):1.

19. De Koning TJ, Nikkels PGJ, Dorland L, Bekhof J, De Schrijver JEAR, Van Hattum J, et al. Congenital hepatic fibrosis in 3 siblings with phosphomannose isomerase deficiency. *Virchows Archiv.* 7 juill 2000;437(1):101-5.
20. Dias NF, Lanzarini V, Onuchic LF, Koch VHK. Clinical aspects of autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Bras Nefrol.* 2010;32(3):263-7.
21. Dordoni C, Zeni L, Toso D, Mazza C, Mescia F, Cortinovis R, et al. Monoallelic pathogenic IFT140 variants are a common cause of autosomal dominant polycystic kidney disease-spectrum phenotype. *Clin Kidney J.* févr 2024;17(2):sfae026.
22. Dorval G, Boyer O, Couderc A, Delbet JD, Heidet L, Debray D, et al. Long-term kidney and liver outcome in 50 children with autosomal recessive polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* mai 2021;36(5):1165-73.
23. Ebner K, Dafinger C, Ortiz-Bruechle N, Koerber F, Schermer B, Benzing T, et al. Challenges in establishing genotype-phenotype correlations in ARPKD: case report on a toddler with two severe PKHD1 mutations. *Pediatr Nephrol.* juill 2017;32(7):1269-73.
24. Folit JA, Li L, Vucica Y, Pazour GJ. The cytoplasmic tail of fibrocystin contains a ciliary targeting sequence. *J Cell Biol.* 11 janv 2010;188(1):21-8.
25. Fonck C, Chauveau D, Gagnadoux M, Pirson Y, Grünfeld J. Autosomal recessive polycystic kidney disease in adulthood. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 1 août 2001;16(8):1648-52.
26. Gimpel C, Avni EF, Breysen L, Burgmaier K, Caroli A, Cetiner M, et al. Imaging of Kidney Cysts and Cystic Kidney Diseases in Children: An International Working Group Consensus Statement. *Radiology.* mars 2019;290(3):769-82.
27. Gimpel C, Avni FE, Bergmann C, Cetiner M, Habbig S, Haffner D, et al. Perinatal Diagnosis, Management, and Follow-up of Cystic Renal Diseases: A Clinical Practice Recommendation With Systematic Literature Reviews. *JAMA Pediatr.* 1 janv 2018;172(1):74-86.
28. Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, Guay-Woodford LM, Bae KT, King BF, et al. Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 18 mai 2006;354(20):2122-30.
29. Guay-Woodford LM, Bissler JJ, Braun MC, Bockenhauer D, Cadnapaphornchai MA, Dell KM, et al. Consensus expert recommendations for the diagnosis and management of autosomal recessive polycystic kidney disease: report of an international conference. *J Pediatr.* sept 2014;165(3):611-7.
30. Gunay-Aygun M, Font-Montgomery E, Lukose L, Tuchman M, Graf J, Bryant JC, et al. Correlation of kidney function, volume and imaging findings, and PKHD1 mutations in 73 patients with autosomal recessive polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* juin 2010;5(6):972-84.
31. Gunay-Aygun M, Font-Montgomery E, Lukose L, Tuchman Gerstein M, Piwnica-Worms K, Choyke P, et al. Characteristics of congenital hepatic fibrosis in a large cohort of patients with autosomal recessive polycystic kidney disease. *Gastroenterology.* janv 2013;144(1):112-121.e2.
32. Halawi AA, Burgmaier K, Buescher AK, Dursun I, Erger F, Galiano M, et al. Clinical Characteristics and Courses of Patients With Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease-Mimicking Phenocopies. *Kidney Int Rep.* juill 2023;8(7):1449-54.
33. Harris PC, Torres VE. Polycystic kidney disease. *Annu Rev Med.* 2009;60:321-37.
34. Hartung EA, Guay-Woodford LM. Autosomal recessive polycystic kidney disease: a hepatorenal fibrocystic disorder with pleiotropic effects. *Pediatrics.* 2014;134(3):e833-e845. doi:10.1542/peds.2013-3646
35. Khan K, Schwarzenberg SJ, Sharp HL, Matas AJ, Chavers BM. Morbidity from congenital hepatic fibrosis after renal transplantation for autosomal recessive polycystic kidney disease. *Am J Transplant.* avr 2002;2(4):360-5.
36. Lasagni A, Cadamuro M, Morana G, Fabris L, Strazzabosco M. Fibrocystic liver disease: novel concepts and translational perspectives. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2021;6:26.
37. Letavernier E, Schwoehrer M, Livrozet M, Saint-Jacques C, Raymond L, Saraeva R, et al. Atypical Clinical Presentation of Autosomal Recessive Polycystic Kidney Mimicking Medullary Sponge Kidney Disease. *Kidney Int Rep.* avr 2022;7(4):916-9.

38. Liebau MC. Early clinical management of autosomal recessive polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* nov 2021;36(11):3561-70.
39. Lu H, Galeano MCR, Ott E, Kaeslin G, Kausalya PJ, Kramer C, et al. Mutations in DZIP1L, which encodes a ciliary-transition-zone protein, cause autosomal recessive polycystic kidney disease. *Nat Genet.* juill 2017;49(7):1025-34.
40. Lucaya J, Enriquez G, Nieto J, Callis L, Garcia Peña P, Dominguez C. Renal calcifications in patients with autosomal recessive polycystic kidney disease: prevalence and cause. *AJR Am J Roentgenol.* févr 1993;160(2):359-62.
41. Lucchetti L, Chinali M, Emma F, Massella L. Autosomal dominant and autosomal recessive polycystic kidney disease: hypertension and secondary cardiovascular effect in children. *Front Mol Biosci.* 2023;10:1112727.
42. Mekahli D, van Stralen KJ, Bonthuis M, Jager KJ, Balat A, Benetti E, et al. Kidney Versus Combined Kidney and Liver Transplantation in Young People With Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease: Data From the European Society for Pediatric Nephrology/European Renal Association-European Dialysis and Transplant (ESPN/ERA-EDTA) Registry. *Am J Kidney Dis.* nov 2016;68(5):782-8.
43. Melchionda S, Palladino T, Castellana S, Giordano M, Benetti E, De Bonis P, et al. Expanding the mutation spectrum in 130 probands with ARPKD: identification of 62 novel PKHD1 mutations by sanger sequencing and MLPA analysis. *J Hum Genet.* sept 2016;61(9):811-21.
44. O'Brien K, Font-Montgomery E, Lukose L, Bryant J, Piwnica-Worms K, Edwards H, et al. Congenital Hepatic Fibrosis and Portal Hypertension in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J pediatr gastroenterol nutr.* janv 2012;54(1):83-9.
45. Obeidova L, Seeman T, Elisakova V, Reiterova J, Puchmajerova A, Stekrova J. Molecular genetic analysis of PKHD1 by next-generation sequencing in Czech families with autosomal recessive polycystic kidney disease. *BMC Med Genet.* 22 déc 2015;16:116.
46. Obeidova L, Seeman T, Fencel F, Blahova K, Hojny J, Elisakova V, et al. Results of targeted next-generation sequencing in children with cystic kidney diseases often change the clinical diagnosis. *PLoS One.* 2020;15(6):e0235071.
47. Pérez L, Torra R, Badenas C, Ara J, Coll E, Moisés J, et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease presenting in adulthood. Molecular diagnosis of the family. *Nephrol Dial Transplant.* mai 1998;13(5):1273-6.
48. Porath B, Gainullin VG, Cornec-Le Gall E, Dillinger EK, Heyer CM, Hopp K, et al. Mutations in GANAB, Encoding the Glucosidase IIα Subunit, Cause Autosomal-Dominant Polycystic Kidney and Liver Disease. *Am J Hum Genet.* 2 juin 2016;98(6):1193-207.
49. Sharp AM, Messiaen LM, Page G, Antignac C, Gubler MC, Onuchic LF, et al. Comprehensive genomic analysis of PKHD1 mutations in ARPKD cohorts. *J Med Genet.* avr 2005;42(4):336-49.
50. Srinath A, Shneider BL. Congenital hepatic fibrosis and autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* mai 2012;54(5):580-7.
51. Waddell G, Burton AK. Occupational health guidelines for the management of low back pain at work: evidence review. *Occup Med (Lond).* mars 2001;51(2):124-35.
52. Wagner BR. ARPKD Diagnosed in an Adult Without Kidney Manifestations: PUB190. *Journal of the American Society of Nephrology.* nov 2022;33(11S):936-936.
53. Ward CJ, Hogan MC, Rossetti S, Walker D, Sneddon T, Wang X, et al. The gene mutated in autosomal recessive polycystic kidney disease encodes a large, receptor-like protein. *Nat Genet.* mars 2002;30(3):259-69.
54. Yang C, Harafuji N, O'Connor AK, Kesterson RA, Watts JA, Majmundar AJ, et al. Cystin genetic variants cause autosomal recessive polycystic kidney disease associated with altered Myc expression. *Sci Rep.* 14 sept 2021;11(1):18274.
55. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Corrigendum to 'Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension' [*J Hepatol* (2022) 959-974]. *J Hepatol.* 2022;77(1):271. doi:10.1016/j.jhep.2022.03.024