

Fiche de synthèse – Congrès 2025

Congrès : European Society for Paediatric Nephrology (ESPN) 2025

Auteur : MENARD Pauline, interne, CHU de Brest

Titre de la session : Cystic Kidney diseases. Emerging therapies for polycystic kidney disease – Dr Max Christoph Liebau, Allemagne

Résumé de la session :

Contexte : Les maladies rénales polykystiques (PKD) comprennent les maladies autosomiques récessives (ARPKD) et la PKD autosomique dominante (ADPKD). L'ARPKD se manifeste généralement dès la petite enfance. L'ADPKD peut rester asymptomatique jusqu'à l'âge adulte bien que la formation de kystes débute souvent dès l'enfance. Il existe parfois des ambiguïtés cliniques entre ces deux formes, avec des évolutions et sévérités variables.

Il est essentiel de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à la progression de la PKD chez les enfants et les adolescents. Il est crucial d'identifier de manière fiable les patients à risque de progression rapide, afin qu'ils bénéficient d'un traitement précoce. L'objectif est de développer des thérapeutiques adaptées à des sous-groupes spécifiques de patients. Plusieurs études de traitements sont en cours chez les adultes atteints d'ADPKD. Ces traitements pourraient bénéficier aussi aux enfants atteints de ARPKD.

Lors de sa présentation à l'ESPN, le Dr Liebau a présenté de nombreux résultats d'études portant sur l'évaluation de la sévérité de la maladie rénale des PKD, ainsi que les principales études et essais cliniques en cours dans l'ADPKD.

Cette synthèse s'intéressera en particulier sur la présentation d'un outil de score de sévérité développé dans l'ARPKD. Nous proposons en complément une liste des différents travaux en cours ou d'intérêt présentés par le Dr Liebau concernant l'ADPKD.

Partie 1 : Autosomic recessive polycystic kidney disease (ARPKD) – RISK SCORING TOOL

Référence de la publication :

Burgmaier K, Kilian S, Arbeiter K, Atmis B, Boyer O, Buescher A, Dursun I, Erger F, Fila M, Galiano M, Gokce I, Haeffner K, Haffner D, Hooman N, Klaus G, König J, Lange-Sperandio B, Marlais M, Massella L, Mekahli D, Miklaszewska M, Miloševski-Lomić G, Obrycki L, Ranchin B, Seitz B, Stabouli S, Tabel Y, Taranta-Janusz K, Weber LT, Weitz M, Wühl E, Yilmaz A, Dötsch J, Schaefer F, Liebau MC; ARegPKD consortium. A risk score to predict kidney survival in patients with autosomal recessive polycystic kidney disease at the age of two months. *Kidney Int.* 2025 May;107(5):903-915. doi: 10.1016/j.kint.2025.01.023. Epub 2025 Feb 6. PMID: 39922379.

Lien vers l'article ou la présentation :

DOI : [10.1016/j.kint.2025.01.023](https://doi.org/10.1016/j.kint.2025.01.023)

- Contexte et objectifs : l'ARPKD est une maladie kystique hépatorénale rare, dont l'évolution est très variable. Cette variabilité et rareté rend difficile la réalisation d'essais cliniques, d'où l'intérêt de proposer un outil pronostique pour identifier précocement les enfants à risque élevé d'insuffisance rénale. L'objectif de ce travail était d'élaborer un score de prédiction du risque d'insuffisance rénale qui pourrait être appliqué précocement : dès l'âge de 2 mois.
- Méthodologie : Etude de cohorte observationnelle de 658 patients avec ARPKD. Suivi de la progression de la fonction rénale. Analyse de facteurs de risque associés à une progression rapide.
- Résultats ou messages principaux :
 - La probabilité estimée d'atteindre une insuffisance rénale terminale à 20 ans était d'environ **50,1 %**. Le déclin annuel moyen de la filtration glomérulaire estimée après la première année de vie était d'environ **1,3 mL/min/1,73 m²/an** en moyenne pour l'enfance et l'adolescence.
 - Le score pronostique retenu comprenait cinq facteurs mesurés à 2 mois de vie :
 - L'âge gestationnel à l'apparition d'un oligo/ anamnios
 - L'âge gestationnel à la naissance
 - Le type de mutation ou d'atteinte génétique
 - Le taux de créatinine sérique à 2 mois d'âge
 - La présence d'hypertension artérielle à l'âge de 2 mois

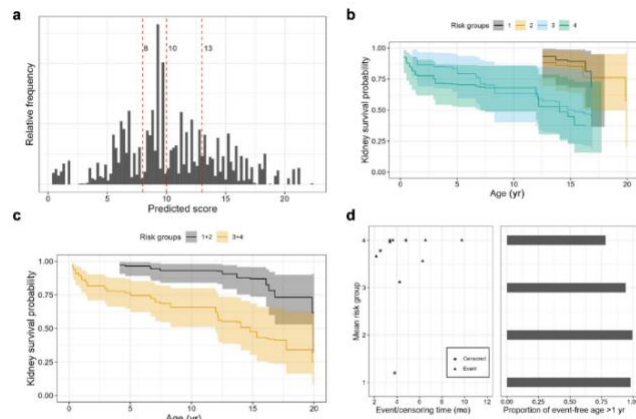


Figure 4 | Graphical evaluation of the final Cox score on the validation data set. Distribution of predicted scores with the final Cox score in the validation data set according to criteria in Table 3 with defined cutoff values of 8, 10, and 13 resulting in 4 risk groups (a). Kidney survival in the validation data set stratified by the risk groups of the final Cox score. In some risk groups, pooling of Kaplan-Meier estimates was only possible at later ages (b). Kidney survival in the validation data set stratified by post hoc combined risk groups of the final Cox score (1 | 2 and 3 | 4). Combination of risk groups was done due to similar kidney survival in groups 1 | 2 and 3 | 4 in the validation data set and was not prespecified (c). Ages at censoring or event of kidney replacement therapy in the validation data set in mean risk groups of the final Cox score. Mean risk groups were calculated over all multiple imputed data sets (d).

- Points clés à retenir : Le score a montré une **bonne performance prédictive**, notamment durant les trois premières années de vie. Il permet d'identifier les patients **non à risque** d'insuffisance rénale précoce ainsi que ceux **à risque élevé**.

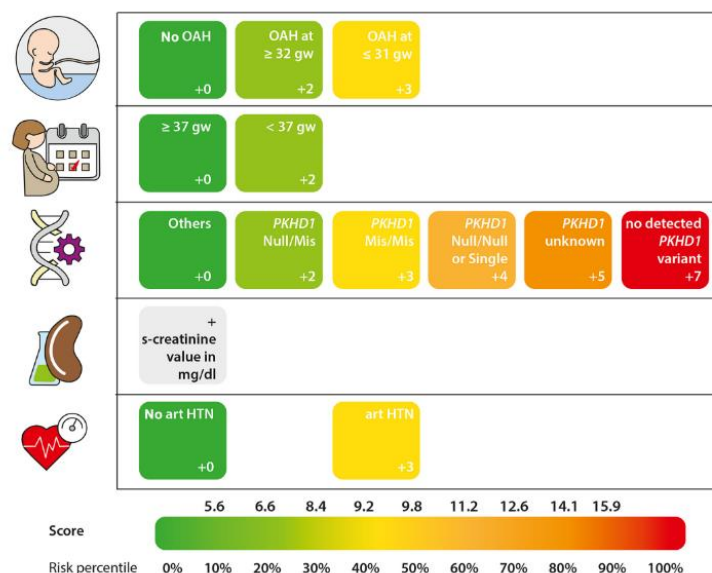


Figure 5 | Summarizing overview of the prognostic score indicating numbers to be summed up according to clinical and genetic presentation at the age of 2 months and indication of the risk percentiles according to the score. art HTN, arterial hypertension; gw, gestational weeks; Mis, Missense; OAH, oligo- or anhydramnios.

Partie 2 : Autosomic dominant polycystic kidney disease (ADPKD)

1. ADPKD - Evaluation de la sévérité « Big is bad »

Référence de la publication :

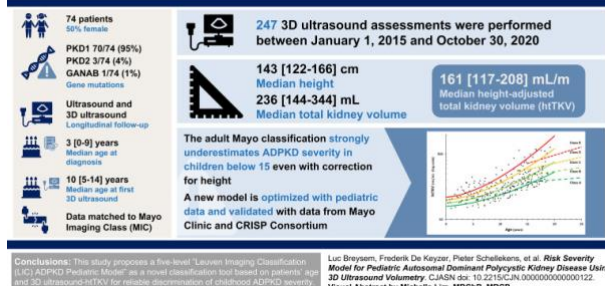
Breysem L, De Keyzer F, Schellekens P, Dachy A, De Rechter S, Janssens P, Vennekens R, Bammens B, Irazabal MV, Van Ongeval C, Harris PC, Mekahli D; CRISP Consortium. Risk Severity Model for Pediatric Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Using 3D Ultrasound Volumetry. Clin J Am Soc Nephrol. 2023 May 1;18(5):581-591

Lien vers l'article ou la présentation :

DOI : [10.2215/CJN.0000000000000122](https://doi.org/10.2215/CJN.0000000000000122)

The Leuven Imaging Classification (LIC) ADPKD Pediatric Model

CJASN



2. ADPKD – Prévention de la MRC : Le contrôle de la tension artérielle, reste la pierre angulaire de la prise en charge de la maladie rénale dans la polykystose rénale

Référence de la publication :

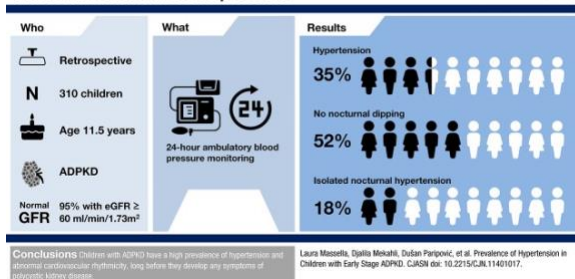
Massella, Laura; et al. Prevalence of Hypertension in Children with Early-Stage ADPKD. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 13(6):p 874-883, June 2018

Lien vers l'article ou la présentation :

DOI : [10.2215/CJN.11401017](https://doi.org/10.2215/CJN.11401017)

Do children with ADPKD have high blood pressure or abnormal nocturnal blood pressure?

CJASN



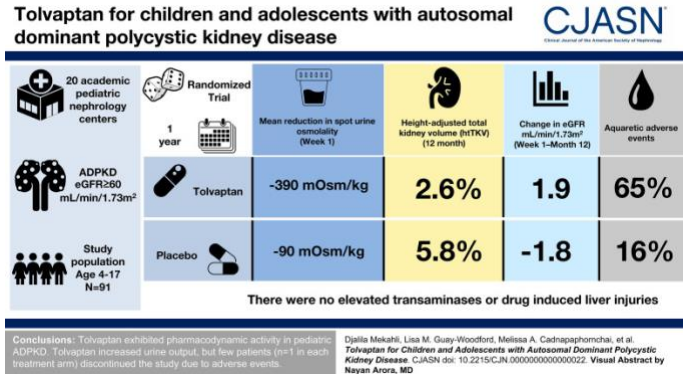
3. ADPKD – Tolvapan

Référence de la publication :

Mekahli D, Guay-Woodford LM, Cadnapaphornchai MA, Greenbaum LA, Litwin M, Seeman T, Dandurand A, Shi L, Sikes K, Shoaf SE, Schaefer F. Tolvaptan for Children and Adolescents with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Randomized Controlled Trial. Clin J Am Soc Nephrol. 2023 Jan 1;18(1):36-46.

Lien vers l'article ou la présentation :

DOI : [10.2215/CJN.0000000000000002](https://doi.org/10.2215/CJN.0000000000000002)



4. Quelques essais en cours ou à venir chez l'adulte :

- Statines dans les formes précoces d'ADPKD
- Metformine chez l'adulte (TAME PKD et IMPEDE-PKD)
- Analogues de GLP1 : NCT06582875 avec Tirzepatide vs placebo
- Inhibiteurs de SGLT2 : étude STOP-PKD
- Phase 1b : Inhibition de miR-17
- Thiazidiques et Meformine dans la réduction de la polyurie induite par le TOVALPAN

Intérêt pour la communauté ORKiD / maladies rares rénales :

L'ARPKD et l'ADPKD constituent un groupe de maladies rares dont les spectres se recoupent. De nouveaux outils se développent pour guider l'évaluation de la sévérité, le suivi et identifier les patients les plus à risque d'évolution rapide. L'optimisation des traitements et de la prévention de l'évolution de la MRC restent centrales dans les PKD. Le contrôle de la tension artérielle reste le pilier principal de la prise en charge des maladies kystiques.

Plusieurs essais cliniques sont en cours dans la prise en charge des patients atteints d'ADPKD, les traitements testés pourront être intéressants pour la prise en charge des patients atteints d'ARPKD. C'est le cas du TOVALPAN actuellement en étude de phase 3 dans l'ARPKD en pédiatrie.