

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2015

2015 TOU3 1536

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Olivia WEILL

Le 19 juin 2015

**ASSOCIATION SYNDROME NEPHROTIQUE IDIOPATHIQUE ET
DIABETE DE TYPE 1 EN PEDIATRIE : UNE SIMPLE COINCIDENCE ?**

Directeur de thèse : Docteur Arnaud GARNIER

JURY

Monsieur le Professeur	Stéphane DECRAMER	Président
Madame le Professeur	Charlotte CASPER	Assesseur
Monsieur le Professeur	Dominique CHAUXEAU	Assesseur
Monsieur le Docteur	Arnaud GARNIER	Assesseur
Monsieur le Docteur	Nicolas CONGY-JOLIVET	Suppléant
Madame le Docteur	Carole MORIN	Membre invité



TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2014

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE D.	Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Y.	Professeur Honoraire	M. BAYARD
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL B	Professeur Honoraire	M. FABIÉ
Professeur Honoraire	M. COMMANAY	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Professeur Honoraire	M. CLAUX	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. GALINIER	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES F.
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. BASTIDE	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	M. GAUBERT	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. GARRIGUES	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. DURAND
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD	Professeur Honoraire	M. POURRAT
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. QUERLEU D.
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. ARNE JL
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU J.
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER G.
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE J.
Professeur Honoraire	Mme PUEL J.	Professeur Honoraire	M. PESSEY JJ.
Professeur Honoraire	M. GOUZI		
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU		
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER		
Professeur Honoraire	M. PASCAL		

Professeurs Émérites

Professeur LARROUY	Professeur JL. ADER
Professeur ALBAREDE	Professeur Y. LAZORTHES
Professeur CONTÉ	Professeur L. LARENG
Professeur MURAT	Professeur F. JOFFRE
Professeur MANELFE	Professeur J. CORBERAND
Professeur LOUVET	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur H. DABERNAT
Professeur CARATERO	Professeur M. BOCCALON
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur B. MAZIERES
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur E. ARLET-SUAU
	Professeur J. SIMON

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. AMAR J.	Thérapeutique	M. BIRMES Ph.	Psychiatrie
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie	M. BROUCHET L.	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. AVET-LOISEAU H	Hématologie, transfusion	M. BUREAU Ch	Hépto-Gastro-Entéro
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)	M. CALVAS P.	Génétique
M. BONNEVIALLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire	Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. BRASSAT D.	Neurologie	M. CHAIX Y.	Pédiatrie
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie pathologique	Mme CHARPENTIER S.	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BUGAT R. (C.E)	<i>Cancérologie</i>	M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. CARRIE D.	Cardiologie	M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie	M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. CHAUVEAU D.	Néphrologie	M. FOURNIÉ P.	Ophthalmologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie	M. GAME X.	Urologie
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie	M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie et réanimation chir.
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
M. DEGUINE O.	O. R. L.	M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie	M. LAUWERS F.	Anatomie
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique	M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. FOURCADE O.	Anesthésiologie	M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.	M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. IZOPET J. (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. OLIVOT J-M	Neurologie
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique	M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale	M. PARIENTE J.	Neurologie
M. LANGIN D.	Nutrition	M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. LAUQUE D. (C.E)	Médecine Interne	M. PAUL C.	Dermatologie
M. LIBLAU R. (C.E)	Immunologie	M. PAYOUX P.	Biophysique
M. MAGNAVAL J.F.	Parasitologie	M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. MALAUAUD B.	Urologie	M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique	M. PERON J.M.	Hépto-Gastro-Entérologie
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses	M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique	M. SANS N.	Radiologie
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie	Mme SAVAGNER F.	Biochimie et biologie moléculaire
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique	Mme SELVES J.	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme MOYAL E.	Cancérologie	M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie
Mme NOURHASHEMI F.	Gériatrie		
M. OLIVES J.P. (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie		
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PERRET B (C.E)	Biochimie		
M. PRADERE B. (C.E)	Chirurgie générale		
M. RASCOL O.	Pharmacologie	P.U.	
M. RECHER Ch.	Hématologie	M. OUSTRIC S.	Médecine Générale
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE D. (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile		
M. SALLES J.P.	Pédiatrie		
M. SERRE G. (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON N.	Médecine Légale		
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie		

P.U. - P.H.		P.U. - P.H.	
Classe Exceptionnelle et 1ère classe		2ème classe	

M. ACAR Ph.	Pédiatrie	M. ACCADBLE F.	Chirurgie Infantile
M. ALRIC L.	Médecine Interne	Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne	M. ARBUS Ch.	Psychiatrie
M. ARNAL J.F.	Physiologie	M. BERRY A.	Parasitologie
Mme BERRY I.	Biophysique	M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale	M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
M. BUSCAIL L.	Hépto-Gastro-Entérologie	Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie	M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CARON Ph. (C.E)	Endocrinologie	M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique	M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive	M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie	M. COURBON	Biophysique
M. DELABESSE E.	Hématologie	M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie	M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. DIDIER A.	Pneumologie	M. DELORD JP.	Cancérologie
M. ELBAZ M.	Cardiologie	M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GALINIER M.	Cardiologie	M. GARRIDO-STÖWHAS I.	Chirurgie Plastique
M. GERAUD G.	Neurologie	Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. GROLLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
M. GOURDY P.	Endocrinologie	Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. GRAND A. (C.E)	Epidémi. Eco. de la Santé et Prévention	M. HUYGHE E.	Urologie
Mme HANAIRE H. (C.E)	Endocrinologie	M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. KAMAR N.	Néphrologie	M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. LARRUE V.	Neurologie	M. MARCHEIX B.	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie	M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
M. LEVADE T.	Biochimie	Mme MAZEREUW J.	Dermatologie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophthalmologie	M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène	M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses	M. OTAL Ph.	Radiologie
M. PLANTE P.	Urologie	M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile	M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. RITZ P.	Nutrition	M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie	M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. ROSTAING L (C.E).	Néphrologie	M. TACK I.	Physiologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale	M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. ROUSSEAU H.	Radiologie	M. VERGEZ S.	O.R.L.
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie	Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD J.M.	Pharmacologie		
M. SERRANO E. (C.E)	O. R. L.		
M. SOULIE M.	Urologie		
M. SUC B.	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie		
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie		

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H	
M. APOIL P. A	Immunologie	Mme ABRAVANEL F.	Bactério. Virologie Hygiène
Mme ARNAUD C.	Epidémiologie	M. BES J.C.	Histologie - Embryologie
M. BIETH E.	Génétique	M. CAMBUS J.P.	Hématologie
Mme BONGARD V.	Epidémiologie	Mme CANTERO A.	Biochimie
Mme CASPAR BAUGUIL S.	Nutrition	Mme CARFAGNA L.	Pédiatrie
Mme CASSAING S.	Parasitologie	Mme CASSOL E.	Biophysique
Mme CONCINA D.	Anesthésie-Réanimation	Mme CAUSSE E.	Biochimie
M. CONGY N.	Immunologie	M. CHASSAING N	Génétique
Mme COURBON	Pharmacologie	Mme CLAVE D.	Bactériologie Virologie
Mme DAMASE C.	Pharmacologie	M. CLAVEL C.	Biologie Cellulaire
Mme de GLISEZENSKY I.	Physiologie	Mme COLLIN L.	Cytologie
Mme DELMAS C.	Bactériologie Virologie Hygiène	M. CORRE J.	Hématologie
Mme DE-MAS V.	Hématologie	M. DEDOUIT F.	Médecine Légale
M. DUBOIS D.	Bactériologie Virologie Hygiène	M. DELPLA P.A.	Médecine Légale
Mme DUGUET A.M.	Médecine Légale	M. DESPAS F.	Pharmacologie
M. DUPUI Ph.	Physiologie	M. EDOUARD T	Pédiatrie
Mme FILLAUX J.	Parasitologie	Mme ESQUIROL Y.	Médecine du travail
M. GANTET P.	Biophysique	Mme ESCOURROU G.	Anatomie Pathologique
Mme GENNERO I.	Biochimie	Mme GALINIER A.	Nutrition
Mme GENOUX A.	Biochimie et biologie moléculaire	Mme GARDETTE V.	Epidémiologie
M. HAMDI S.	Biochimie	M. GASQ D.	Physiologie
Mme HITZEL A.	Biophysique	Mme GRARE M.	Bactériologie Virologie Hygiène
M. IRIART X.	Parasitologie et mycologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER C.	Anatomie Pathologique
M. JALBERT F.	Stomato et Maxillo Faciale	Mme GUYONNET S.	Nutrition
M. KIRZIN S	Chirurgie générale	Mme INGUENEAU C.	Biochimie
Mme LAPEYRE-MESTRE M.	Pharmacologie	M. LAHARRAGUE P.	Hématologie
M. LAURENT C.	Anatomie Pathologique	M. LAIREZ O.	Biophysique et médecine nucléaire
Mme LE TINNIER A.	Médecine du Travail	M. LEANDRI R.	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LOPEZ R.	Anatomie	M. LEPAGE B.	Biostatistique
M. MONTOYA R.	Physiologie	Mme MAUPAS F.	Biochimie
Mme MOREAU M.	Physiologie	M. MIEUSSET R.	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	Mme PERIQUET B.	Nutrition
M. PILLARD F.	Physiologie	Mme NASR N.	Neurologie
Mme PRERE M.F.	Bactériologie Virologie	Mme PRADDAUDE F.	Physiologie
Mme PUISSANT B.	Immunologie	M. RIMAILHO J.	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme RAGAB J.	Biochimie	M. RONGIERES M.	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme RAYMOND S.	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme SOMMET A.	Pharmacologie
Mme SABOURDY F.	Biochimie	M. TKACZUK J.	Immunologie
Mme SAUNE K.	Bactériologie Virologie	M. VALLET P.	Physiologie
M. SILVA SIFONTES S.	Réanimation	Mme VEZZOSI D.	Endocrinologie
M. SOLER V.	Ophthalmologie		
M. TAFANI J.A.	Biophysique		
M. TREINER E.	Immunologie		
Mme TREMOLLIERES F.	Biologie du développement		
M. TRICOIRE J.L.	Anatomie et Chirurgie Orthopédique		
M. VINCENT C.	Biologie Cellulaire		
		M. BISMUTH S.	Médecine Générale
		Mme ROUGE-BUGAT ME	Médecine Générale
		Mme ESCOURROU B.	Médecine Générale

M.C.U.

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr STILLMUNKES A.
 Dr BRILLAC Th.
 Dr ABITTEBOUL Y.
 Dr CHICOULAA B.

Dr BISMUTH M
 Dr BOYER P.
 Dr ANE S.

A Monsieur le Professeur Stéphane DECRAMER

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Néphrologie et médecine interne pédiatrique

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider mon jury de thèse. Je te remercie de m'avoir fait découvrir cette spécialité et de m'avoir accordé ta confiance pour rejoindre l'équipe prochainement. J'ai été marquée par ton attention pour toute personne travaillant autour de toi.

A Madame le Professeur Charlotte CASPER

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Néonatalogie

Mon stage en néonatalogie était mon premier semestre en temps qu'interne. Je te remercie de m'avoir guidé dans mes premiers pas et d'être présente aujourd'hui quatre ans après.

Merci d'avoir accepté de siéger parmi les membres de ce jury. Je te prie de trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Dominique CHAUVEAU

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Néphrologie et immunologie clinique

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail et d'y apporter votre regard expert.

Veillez trouver ici le témoignage de ma plus grande estime.

A Monsieur le Docteur Arnaud Garnier
Praticien Hospitalier
Néphrologie et médecine interne pédiatrique

Merci de m'avoir proposé ce travail et guidé dans sa réalisation. Tes conseils m'ont été d'une aide précieuse. Merci aussi de m'avoir permis de réaliser mon premier poster et ma première présentation orale à un congrès, j'espère prometteurs d'autres travaux ensemble car j'ai vraiment apprécié travailler avec toi.

A Monsieur le Docteur Nicolas CONGY-JOLIVET

Maître de conférences des Universités

Praticien Hospitalier

Immunologie

Merci de me faire l'honneur de siéger parmi les membres de ce jury de thèse. Merci pour votre disponibilité et pour vos conseils avisés en immunologie qui m'ont été d'une aide précieuse.

A Madame le Docteur Carole MORIN

Praticien Hospitalier

Diabétologie et gastro-entérologie pédiatrique

Merci d'avoir accepté de juger mon travail et d'y apporter ton regard de diabétologue. Je te remercie et te prie de trouver ici l'expression de mon profond respect.

Remerciements

Aux médecins ayant participé à ce travail,

Le Pr DJEDDI à Amiens, le Dr CHAMPION à Angers, le Dr HARAMBAT à Bordeaux, le Dr de PARSCAU à Brest, le Dr ECKART à Caen, le Pr MORIN à Montpellier, le DR ALLAIN-LAUNAY à Nantes, le Dr BOYER à Paris-Necker, Le Pr DESCHENES, le Dr KWON et Dr BAUDOIN à Paris Robert-Debré, le Dr MAY à Paris Sud Francilien, le Dr PIETREMENT et le Dr SALMON à Reims, le Pr DECRAMER et le Dr BROCHARD à Toulouse.

Je tiens à les remercier pour les données qu'ils m'ont fournies sans lesquelles ce travail n'aurait pas été possible.

Merci à Zeina pour ta disponibilité et tes précieux conseils en diabétologie.

Aux médecins avec lesquelles j'ai travaillé, qui m'ont encadré dans ma formation et avec qui j'ai eu beaucoup de plaisir à travailler : je remercie tout particulièrement l'équipe de néphrologie pédiatrique pour m'avoir fait découvrir cette spécialité et accordé sa confiance pour vous rejoindre plus tard, merci à Karine Brochard pour ta gentillesse et ta disponibilité, à Christine Pajot et Flavio Bandin. Merci au Pr Mazereeuw pour m'avoir formée à la dermatologie pédiatrique. Merci à Erick Grouteau, Céline Maréchal, Isabelle Claudet et toute l'équipe des urgences pédiatriques, j'ai vraiment apprécié travailler dans votre équipe. Merci à l'équipe de néonatalogie et à Corinne pour les séances de simulation, aux équipes de cardiologie et de réanimation. Merci à l'équipe de Pédiatrie de Foix et en particulier à Nathalie Meier pour sa confiance. Merci à l'équipe de néphrologie pédiatrique de Necker, au Pr Rémi Salomon pour m'avoir permis de passer 6 mois dans votre service, à Saoussen Krid, merci de m'avoir initiée à la dialyse, merci pour ton sourire en toutes circonstances, à Pauline Krug, Marina Charbit, Olivia Boyer et Laurence Heidet. Et enfin merci à l'équipe de pédiatrie de Montauban avec qui je vais finir mon internat, c'est un déjà un plaisir de travailler avec vous.

Un grand merci à mes chefs de clinique, à Stéphanie une chef exceptionnelle, à Ariane que j'espère retrouver bientôt à Montauban. Merci à Sophie, j'ai beaucoup aimé travailler avec toi, autant pour tes compétences que pour les sorties et les déjeuners sushis, à Marianne pour m'avoir soutenue dans la rédaction de mon premier article, à Kildine, pour ta bonne humeur en toutes circonstances si précieuse en réanimation, à Ameline et Melinda.

A tous mes co-internes avec qui j'ai passé de bons moments à l'hôpital mais aussi en dehors. A Nolwenn pour ta bonne humeur, nos sorties, ta « zen-attitude » ! A Chloé pour nos six premiers mois à Toulouse et notre amitié qui a suivi, à Marine, je vais partir loin on ne nous confondra plus ! A Mélanie, Elsa pour nos séances coiffures, Delphine la reine du VVT, Elisabeth notre chorégraphe, Nabil, Odile, Romain, et les nouveaux Elsa, Vincent et Sofiane ! Aux « sisters de la loose », Cécile, Julie et Laure pour ce semestre exceptionnel ! Et ceux et celles avec qui j'ai passé de bons moments dans les couloirs de l'hôpital des enfants et en dehors !

Merci aux infirmières, sages-femmes, aides-soignantes et secrétaires qui ont partagé mon quotidien pendant cet internat. Et merci aux enfants !

Merci à mes parents de m'avoir aidée pendant toutes ces années. Merci Maman pour les petits plats en D4 et toutes ces petites attentions qui m'ont rendu la vie plus facile durant ces longues études. Merci Papa pour ton soutien au long de ces années qui nous rapprochées, et au cours de ce travail. Merci à tous les deux de m'avoir permis d'en arriver là, pour votre soutien, votre amour.

Merci à mes grands-parents. Dad, merci d'être venu aujourd'hui, quelle chance à 89 ans de t'avoir à mes côtés et en pleine forme ! Mamie, tu n'as pas pu traverser la France pour l'occasion mais tu es avec nous par la pensée. Manou, ton amour et ton soutien pour toute la famille sont toujours aussi présents aujourd'hui.

A mes frères, Bastien, Lucas et Théo, mes choix (et les vôtres !) nous ont souvent éloignés géographiquement, mais quelle chance d'avoir une famille nombreuse et unie malgré la distance. Maintenant il va falloir venir me voir au Québec !

A Mano, tu auras finalement passé ta thèse avant moi !

A mes beaux-parents : Caco et Jacques pour m'avoir accueilli à bras ouverts et fait découvrir le Pays basque, à Tanguy pour partager les rares moments avec ton fils à 3. Merci à Anne pour les déjeuners familiaux du dimanche à Toulouse.

A mes amis de longues dates ; Marion, Ingrid, Mathilde, rien ne change avec le temps et les retrouvailles sont toujours aussi agréables à chaque fois. A Béa et Floriane, sept ans après l'Erasmus beaucoup de choses ont changé mais pas notre amitié ni ce grain de folie madrilène ! A Julia, 20 ans qu'on se connaît, ça ne nous rajeuni pas ! Merci d'être là ce soir. A Anna-Belle pour tes précieux conseils de statisticienne et à Lucas, pour les soirées avec vous deux. Aux amies de la fac pour les weekends retrouvailles aux quatre coins de la France : Jeanne, Clarissa, Constance, Pauline...

Et aux amis plus récents, les toulousains, en particulier Marine, Hélène, Inès pour ce semestre à l'internat et tous les diners qui ont suivis, Astrid et Matthieu pour notre semestre à Foix et les parties de squash.

Et un merci tout particulier à toi, Hadrien, qui m'a soutenue et motivée pendant ces années. Merci d'être à mes côtés, de croire en nous. Nous avons tant de choses à construire ensemble.

Table des matières

Remerciements	11
Liste des abréviations.....	15
Introduction.....	16
Généralités	18
1 Le syndrome néphrotique idiopathique.....	18
1.1 Présentation clinique	18
1.2 Physiopathologie.....	19
1.2.1 Rôle des lymphocytes T.....	19
1.2.2 Rôle des lymphocytes B.....	22
1.2.3 Rôle d'un facteur circulant	23
1.3 Epidémiologie du SNI	24
2. Le diabète de type 1	25
2.1 Physiopathologie.....	25
2.2 Epidémiologie du DT1	28
3. Le système HLA.....	31
3.1 Structure et fonction des molécules HLA	31
3.2 Système HLA et auto-immunité	35
3.3 Susceptibilité HLA du SNI	36
3.4 Susceptibilité HLA du DT1	37
4. Association SNI et DT1.....	38
5. Objectifs.....	39
Matériel et méthodes	40
1. Population.....	40
2. Mode de recueil.....	41
3. Statistiques	42
4. NEPHROVIR.....	42
5. Objectifs de l'étude et critères de jugement.....	42
Résultats	44
1. Estimation du nombre de cas attendus.....	44
1.1 Calcul des données d'incidence et prévalence du SNI.....	46

1.2 Calcul des données d'incidence et de prévalence du DT1.....	49
1.3 Nombre de cas attendus avec SNI et DT1 la première année (cas prévalents)	53
1.4 Nombre de nouveaux cas attendus avec SNI et DT1 la deuxième année (cas incidents).....	54
1.5 Calcul du nombre de cas attendus sur 10 ans (sous hypothèse d'indépendance des deux maladies)	56
2. Population.....	57
3. Caractéristiques des patients	58
4. Résultats concernant le SNI	60
4.1 Résultats de notre étude	60
4.2 Comparaison aux données de NEPHROVIR	64
5. Résultats concernant le DT1	65
6. Analyse du typage HLA	66
6.1 HLA à risque de DT1	67
6.2 HLA à risque de SNI	67
6.3 Typage HLA classe II et association des deux maladies	68
6.4 Typage HLA et antécédents immuno-allergiques.....	70
Discussion.....	71
Conclusion	76
Bibliographie	77
Annexes.....	84

Liste des abréviations

CHU : Centres Hospitaliers Universitaires

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

Cnamts : Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

CIM-10 : classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, 10e révision

CR : corticorésistant

CS : corticosensible

DFG : débit de filtration glomérulaire

DT1 : diabète de type 1

HbA1c : hémoglobine glycosylée

HLA : Human Leucocyte Antigens (antigènes des leucocytes humains)

IgG : immunoglobuline G

IL : interleukine

Insee : Institut national de la statistique et des études économiques

PBR : ponction biopsie rénale

PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

SNIIRAM : Système national d'information interrégimes de l'assurance maladie

RR : risque relatif

SN : syndrome néphrotique

SNI : syndrome néphrotique idiopathique

SNP : Société de Néphrologie Pédiatrique

Introduction

Le syndrome néphrotique idiopathique (SNI), ou néphrose lipoïdique, est une maladie définie par une protéinurie massive (>50 mg/kg/jour chez l'enfant ou >3 g/24h chez l'adulte) et une hypoalbuminémie inférieure à 30 g/l. L'histologie rénale, quand elle est réalisée, retrouve des lésions glomérulaires minimales ou une hyalinose segmentaire et focale en microscopie optique, sans dépôts immuns visibles (en immunofluorescence ou en immunohistochimie) et avec un aspect d'effacement de l'arborisation podocytaire en microscopie électronique. Il s'agit de la maladie rénale acquise la plus fréquente chez l'enfant et elle survient dans la majorité des cas entre l'âge de 1 et 10 ans. Les signes d'appels habituels associent la présence d'œdèmes et la détection d'une protéinurie à la bandelette urinaire. Le SNI répond habituellement rapidement à la corticothérapie avec une disparition de la protéinurie dans 90 % des cas. On dit alors que le SNI est corticosensible. Environ 70 % de ces enfants auront une ou plusieurs rechutes conduisant à poursuivre la corticothérapie ou obligeant à recourir à d'autres traitements. La corticodépendance est définie par la survenue d'une rechute durant la diminution des doses de corticoïdes ou dans les trois mois suivant l'arrêt des corticoïdes. Les poussées peuvent s'accompagner de complications, en particulier infectieuses ou thromboemboliques. Tant que les traitements sont efficaces pour maintenir une rémission, le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique puis terminale est très faible. Environ 10 % des enfants ne répondent pas à la corticothérapie. On dit alors que le SNI est corticorésistant. Dans ce cas, la maladie évolue dans la moitié des cas vers l'insuffisance rénale terminale dans un délai variable.

Le schéma thérapeutique adopté par la Société de Néphrologie Pédiatrique (SNP) consiste en l'administration orale de prednisone. Elle est donnée à la dose de 60 mg/m²/jour pendant 4 semaines. La corticosensibilité est définie par la disparition de la protéinurie au cours du traitement par prednisone ou dans les 15 jours suivant l'administration intraveineuse de trois bolus de méthylprednisolone lorsque le traitement oral seul a été inefficace. La prednisone est ensuite passée en discontinu un jour sur deux, à la dose de 60 mg/m² pendant 8 semaines. Par la suite, la dose est diminuée de 15 mg/m² tous les 15 jours. La durée totale du traitement de la première poussée est ainsi de quatre mois et demi et la dose cumulée de prednisone de 3990 mg/m².

Le diabète de type 1 (DT1) est la conséquence d'une destruction auto-immune des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas conduisant à une carence absolue en insuline et survenant sur un terrain génétique de susceptibilité. Le diagnostic de la maladie est fait sur la présence de deux glycémies à jeun supérieures à 1,26 g/L ou d'une glycémie supérieure à 2 g/L à n'importe quel moment de la journée, associées au caractère insulino-dépendant. La présence d'une cétonurie au diagnostic est un signe d'insulinodépendance, surtout si elle est associée à un amaigrissement rapide. L'hyperglycémie apparaît lorsqu'environ 90 % des cellules β ont été détruites. La présence d'auto-anticorps (anti-cellules des îlots, anti-insuline, anti-décarboxylase de l'acide glutamique, anti-tyrosine phosphatase membranaire) est un élément en faveur du diabète de type I, mais leur absence n'élimine pas le diagnostic. Les différentes complications du diabète sont microvasculaires (rétinopathie et néphropathie diabétiques) et macrovasculaires. Leur survenue est directement liée à la durée de la maladie et au mauvais équilibre glycémique.

La coexistence d'un SNI et d'un DT1 a été décrite de façon anecdotique chez de rares patients sans qu'aucune étude n'ait permis de mettre en évidence un lien entre ces deux maladies. Nous avons donc réalisé au cours de notre étude un recueil rétrospectif des données de 20 cas pédiatriques présentant à la fois un SNI et un DT1. L'objectif principal de ce travail était de mettre en évidence que l'association entre ces deux maladies n'était pas fortuite.

Généralités

1 Le syndrome néphrotique idiopathique

1.1 Présentation clinique

Le SNI est défini par une protéinurie massive et une hypoalbuminémie. Les adaptations de l'organisme à cette perte de protéines et à la baisse de la pression oncotique sont responsables de différents symptômes. Les plus fréquents sont décrits ci-dessous.

Les œdèmes sont souvent le premier signe d'appel du syndrome néphrotique. Ils sont blancs, mous, indolores et prennent le godet. L'œdème palpébral au réveil est souvent l'un des premiers signes d'appel de la maladie, mais un état d'anasarque avec ascite, épanchements pleuraux et hydrocèle n'est pas rare. Ces œdèmes sont la conséquence d'une baisse de la pression oncotique à laquelle s'associe un transfert de fluide du secteur vasculaire vers le secteur interstitiel, entraînant parfois une hypovolémie. Il y a aussi une rétention inappropriée de sodium par le rein avec une accumulation sodée dans le secteur extravasculaire.

Le risque de thromboses associées aux poussées de SNI est multifactoriel. Les différents facteurs impliqués sont l'excès de synthèse hépatique de nombreux facteurs de thrombophilie comme le fibrinogène, la fuite urinaire de facteurs inhibiteurs de la coagulation comme l'antithrombine et l'augmentation de la viscosité plasmatique.

La susceptibilité aux infections, en particulier aux infections à *Streptococcus pneumoniae*, est secondaire à des anomalies immunitaires. Une hypogammaglobulinémie et des anomalies de la réponse cellulaire pourraient être en cause, auxquelles il faut ajouter le risque lié aux traitements par corticoïdes et immunosuppresseurs. La présentation clinique la plus typique est la péritonite primitive à *Streptococcus pneumoniae*.

Une hyperlipidémie parfois majeure peut venir compliquer le SNI. Elle comprend une hypercholestérolémie et d'une hypertriglycéridémie liées à l'emballement des fonctions de synthèse hépatique secondaire à l'hypoalbuminémie.

Quand l'évolution de la maladie devient chronique, une dénutrition par fuite protéique ainsi qu'une hypothyroïdie par fuite urinaire de thyroglobulines peuvent venir compliquer le tableau.

1.2 Physiopathologie

L'hypothèse physiopathologique retenue actuellement est que le SNI n'est pas une maladie rénale primaire mais une maladie immunitaire dont le rein est la cible exclusive. L'intermédiaire entre le système immunitaire et la paroi glomérulaire serait un facteur soluble circulant (appelé facteur de perméabilité glomérulaire) non encore identifié dont les cibles glomérulaires sont inconnues.

De nombreuses études suggèrent un rôle important du système immunitaire dans le déclenchement ou le maintien du SNI. Les anomalies de la réponse immunitaire de ces patients ne sont pas clairement définies à ce jour.

Des études récentes montrent un dysfonctionnement lymphocytaire T, en particulier au niveau des lymphocytes T régulateurs. D'autres études s'intéressent à la participation du système lymphocytaire B dans la physiopathologie du SNI.¹

Les progrès de la recherche sur le SN ont permis de montrer que certaines formes de SN corticorésistants sont d'origine génétique. De nombreux gènes (*NPHS1*, *NPHS2*, *WT1*, *PLCE1*, *LAMB2*, *ITGA3*, *LMX1B*, *SMARCAL1*, *INF2*, *COQ6*, *MYO1E*, *CUBN*, *COQ2*, *ADCK4*, *ACTN4*, *TRPC6*, *ARHGDI1A*, *SMD*, *DGKE1*, *PDSS2*, *ARHGAP24*, *CFH*, *ITGB4*) dont les mutations sont responsables d'anomalies de structure de la barrière de filtration glomérulaire pour la majorité, ont été identifiés comme responsables de SN.^{2,3} Il est probable que d'autres gènes qui n'ont pas encore été mis en évidence soient impliqués dans la physiopathologie de SN corticorésistants.

1.2.1 Rôle des lymphocytes T

Evidence clinique

Les arguments avancés pour un dysfonctionnement lymphocytaire T dans le SNI ont été étudiés depuis longtemps puisque Shaloub s'y est intéressé dès 1974 :⁴

- La rémission prolongée après la rougeole (liée à l'inhibition de la lymphoprolifération T induite par les antigènes et l'apoptose massive des précurseurs lymphocytaires T intrathymiques) et après un traitement par cyclophosphamide (agent alkylant entraînant l'apoptose des thymocytes).⁵
- La rémission sous traitement par ciclosporine est associée à une réduction du taux d'interleukine (IL) 2, cytokine produite principalement par le lymphocyte T.⁶
- Le sCD25, la chaîne α du récepteur soluble à l'IL2 (marqueur d'activation T) est surexprimé lors des rechutes.⁷
- Le mycophénolate bloque la prolifération lymphocytaire et prévient les rechutes.
- Le SNI et la production thymique des LT naïfs involuent parallèlement avec l'âge.⁵

Bases cellulaires et moléculaires

Certaines études montrent un déséquilibre entre les lymphocytes T CD4+ et CD8+ chez les patients atteints de SNI. Il existe une diminution des lymphocytes T CD4+ alors que les lymphocytes T CD8+ et NK sont augmentés. Les lymphocytes T CD4+ auraient un rôle protecteur dans la maladie alors que les CD8+ auraient un rôle délétère.

Des travaux récents montrent un déficit fonctionnel des lymphocytes T régulateurs (CD4+ CD25+) lors des poussées de SNI. Le lymphocyte T régulateur est un lymphocyte T CD4+ différencié dans le thymus sous l'action de stimuli antigéniques et de cytokines immunosuppressives (comme le TGF β) avec une activation constitutive de CD25. (Figure 1) Son rôle est de maintenir la tolérance immunologique aux antigènes du soi et aux antigènes non dangereux. Le facteur de transcription FOXP3 est essentiel au développement et au fonctionnement des lymphocytes T régulateurs. Certains auteurs ont corrélé la sévérité du SNI à un déficit relatif en lymphocytes T régulateurs. Ces derniers inhibent la production d'un infiltrat inflammatoire du tissu rénal. La diminution de FOXP3 et de la fonctionnalité des lymphocytes T régulateurs chez les patients ayant un SNI sont corrélées à une augmentation de l'atteinte tissulaire rénale.^{1,8}

Parallèlement à la baisse des lymphocytes T régulateurs il a été montré une augmentation dans le sang des lymphocytes T Th17. Le lymphocyte T Th17 est reconnu comme un acteur principal de l'inflammation locale par l'intermédiaire des cytokines pro-inflammatoires (IL-17, IL-21, IL-22) qu'il sécrète et par l'expansion et le recrutement des neutrophiles qu'il entraîne. De ce fait, il est impliqué dans les processus inflammatoires chroniques, les maladies auto-immunes, l'allergie et le rejet de greffes allogéniques.

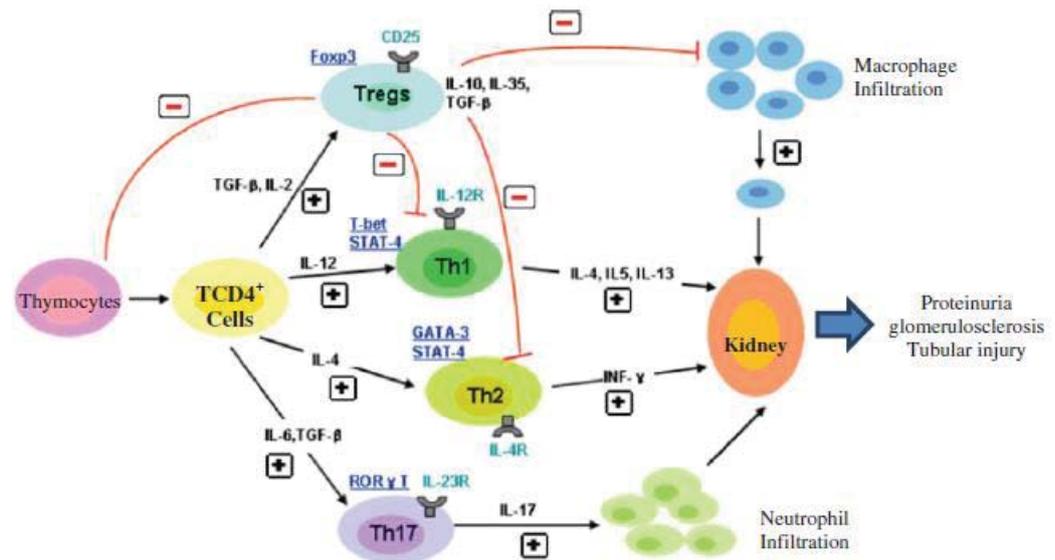


Figure 1 : Rôle des lymphocytes T régulateurs dans la modulation de la réponse immune.¹

Devant une association du SNI de l'enfant à des terrains atopiques et /ou allergiques, il a aussi été évoquée une anomalie de la réponse Th2.^{9,10} Bien que controversé selon les études, il semble que la balance Th1/Th2 soit déséquilibrée vers la voie Th2 dans le SNI.¹

Dans le SNI ces anomalies ne seraient pas constitutionnelles mais acquises après un évènement déclenchant (possiblement une infection virale), capable de modifier durablement l'expression des transcrits dans les lymphocytes T.^{11,12}

Le rôle des cellules souches hématopoïétiques (CD34+) a aussi été étudié. Certains auteurs ont ainsi mis en évidence qu'un transfert de cellules CD34+ humaines de malades atteints de SNI induisait une protéinurie chez des souris. La même expérience avec des cellules CD34-

n'induit pas de protéinurie.^{13,14} Il a aussi été montré une expansion des cellules CD34+ circulantes au cours des poussées de syndrome néphrotique.¹⁵

1.2.2 Rôle des lymphocytes B

Evidence clinique

Certaines études rapportent des arguments pour une implication du système lymphocytaire B dans la physiopathologie du SNI en plus du rôle des lymphocytes T.¹⁶ Les arguments cliniques sont les suivants :

- La rémission après déplétion des immunoglobulines plasmatiques par des séances d'immunoabsorption ;
- L'efficacité du rituximab (anticorps monoclonal thérapeutique anti-CD20) pour prévenir les rechutes ;¹⁷
- Le mycophénolate mofétil inhibe la production des immunoglobulines par les lymphocytes B et a la capacité de réduire la fréquence des rechutes ;
- La sensibilité anormale des malades aux bactéries contre lesquelles la réponse anticorps est exclusivement BCR (récepteur pour l'antigène des lymphocytes B) dépendante comme le *Streptococcus Pneumoniae* ;
- Il existe un déséquilibre des sous-classes d'immunoglobulines G (IgG) en rémission comme en poussée. En poussée, il y a un déficit des IgG-1, IgG-2 et IgG-3 et une persistance du déficit en IgG-2 en rémission pendant plusieurs mois ;¹⁸
- L'association aux lymphomes de Hodgkin.¹⁹

Bases cellulaire et moléculaire

Il a été rapporté une élévation du nombre de lymphocytes B glomérulaires et du sCD23 (récepteur soluble de faible affinité de l'IgE) sérique en rechute de SNI.^{7,20} L'élévation du sCD23 est un marqueur global de la prolifération et de l'activation des lymphocytes B.¹⁶

1.2.3 Rôle d'un facteur circulant

Evidence clinique

L'intermédiaire entre le système immunitaire et la paroi glomérulaire serait un facteur circulant qui n'a encore jamais été identifié. Son existence est supposée en raison de :

- La récurrence immédiate d'une protéinurie massive après revascularisation d'une greffe rénale chez les malades avec une forme corticorésistante secondaire ayant progressé vers l'insuffisance rénale ;²¹⁻²³
- La disparition d'une protéinurie en quelques heures après greffe du rein d'un donneur décédé au cours d'une poussée de SNI ;
- L'observation d'une protéinurie majeure pendant 2 à 3 semaines chez les nouveau-nés de mères atteintes de SNI ;²⁴
- L'effet antiprotéinurique de la déplétion en immunoglobulines par immunoadsorption du plasma ;¹⁶
- L'apparition d'une protéinurie chez le rat après injection de plasma de patients ayant un SNI en poussée.²⁵

Bases cellulaires et moléculaires

Plusieurs facteurs circulants ont été proposés comme potentiels responsables de la maladie sans qu'aucun candidat n'ait été retenu comme responsable à lui seul de la maladie.

Le rôle de certaines cytokines (IL-1, IL-6, IL-8/CXCL8) a été évoqué dans la survenue du phénomène de perméabilité glomérulaire.¹ Certains suggèrent un lien entre la présence de certaines cytokines urinaires et les modifications glomérulaires observées. Dans des modèles de SNI induit chez l'animal, l'IL-1 est sécrétée par les macrophages glomérulaires et associée à une protéinurie. L'IL-6 et l'IL-8/CXCL8 sont retrouvées dans des concentrations importantes au niveau sanguin et urinaires des modèles animaux de SNI, avec une corrélation positive entre la concentration urinaire et la protéinurie.¹

Un autre facteur ayant probablement un rôle est le facteur de transcription NFκB. Il a été montré une augmentation de l'activité de NFκB en cas de poussée de SNI. Ce facteur contrôle l'expression de nombreuses cytokines. Dans le modèle de SNI induit chez l'animal, l'élévation de NFκB est corrélée à l'atteinte glomérulaire.

Les autres candidats rapportés sont : ²⁶

- L'hémopexine : protéase qui active les protéines Kinase B et Rho A et induit une réorganisation du cytosquelette d'actine des podocytes. Elle est dépendante de la néphrine et responsable d'une protéinurie. Augmentée en cas de SNI, elle induit une protéinurie transitoire in vivo et in vitro. ²⁷⁻²⁹

- Le récepteur soluble à l'urokinase (suPAR) : élevé chez 2/3 des patients ayant un SNI et dont l'élévation de la concentration en pré-transplantation rénale est un facteur de risque de récurrence du SNI en post-transplantation. Il entraîne un effacement podocytaire. ^{30,31}

- La cardiotrophin-like cytokine-1 (CLC 1). Il s'agit d'une cytokine membre de la famille des IL6. Elle augmente l'albuminurie chez les patients en poussée. Elle diminue l'expression de néphrine par des glomérules ou des podocytes en culture. ²⁶

1.3 Epidémiologie du SNI

Le SNI est une maladie universelle qui touche toutes les ethnies sur tous les continents. L'incidence annuelle est entre 2 et 3,7 cas / 100 000 enfants par an. ¹¹

L'étude NEPHROVIR est une étude épidémiologique prospective de la région francilienne réalisée entre 2007 et 2010. Elle a retrouvé une incidence de la maladie de 3,2 pour 100 000 enfants de moins de 16 ans. ³²

La prévalence de la maladie est estimée à 16 cas pour 100 000 enfants de moins de 16 ans (source : Orphanet). On note une stabilité épidémiologique au cours de la seconde moitié du XX^e siècle.

Il existe dans certaines régions du monde une prépondérance de garçons (sex-ratio jusqu'à 3,8 à Singapour) alors que dans d'autres régions le sex-ratio est équilibré. Le sex-ratio était de 1,7 dans l'étude française NEPHROVIR. La variabilité ethnique de l'incidence dans une même zone géographique a été rapportée par plusieurs études avec une incidence plus importante chez les sujets asiatiques et africains que chez les caucasiens. Ces éléments épidémiologiques ajoutés à la présence de cas familiaux de SNI suggèrent fortement un déterminisme polygénique de la maladie.

La distribution des âges est commune dans toutes les études. L'incidence de la maladie est 4 ou 5 fois plus élevée entre 1 et 4 ans qu'entre 10 et 15 ans. L'âge médian de début de la maladie dans l'étude NEPHROVIR était de 4,5 ans. Cet élément est à rapprocher du pic d'incidence des primo-infections virales, qui pourraient être des agents environnementaux déclenchant la maladie sur un fond génétique prédisposé.¹¹ L'étude NEPHROVIR montrait des cas groupés dans l'espace et dans le temps avec une variabilité saisonnière.

2. Le diabète de type 1

2.1 Physiopathologie

Le DT1 est une maladie multifactorielle entraînant une destruction auto-immune des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas chez des individus génétiquement prédisposés avec une régulation immune défaillante.

Il est admis que la survenue d'un diabète de type 1 nécessite :

- des facteurs génétiques prédisposant : Le déterminisme de la maladie est polygénique. L'existence d'un terrain génétique de susceptibilité au DT1 a été démontrée. Des études du génome ont permis de localiser des régions génétiques impliquées dans la susceptibilité au DT1, mais pas encore d'identifier les gènes responsables. La région génétique de plus forte susceptibilité (appelée IDDM1) est située sur le bras court du chromosome 6, qui comprend les gènes HLA (antigènes des leucocytes humains). Elle intervient pour 40 % de l'ensemble

du risque génétique. Ainsi, 90 % des sujets caucasiens qui développent un diabète de type 1 dès l'enfance sont porteurs des allèles HLA de classe II DR3 et/ou DR4.³³

La région promotrice du gène de l'insuline (locus IDDM2 sur le chromosome 11) contribue pour 10 % à ce risque.

• des facteurs déclenchants : Des facteurs environnementaux semblent être impliqués dans la mise en route du processus auto-immun sans qu'aucun n'ait été absolument prouvé :^{34,35}

- une infection virale : virus de la rubéole, entérovirus (en particulier coxsackie B).

- des facteurs diététiques : introduction précoce du lait de vache dans l'alimentation du nouveau-né.

- des facteurs toxiques : les toxines alimentaires tels que les nitrites et les nitrates, le rôle supposé de la bafilomycine A1, macrolide provenant des bactéries du sol.³⁶

- le développement du processus auto-immun :

Il a pour cible les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas, où se développe une insulite avec infiltration lymphoplasmocytaire et réaction inflammatoire.

L'immunité cellulaire joue un rôle prépondérant, notamment par l'activation des lymphocytes T CD4+, responsables de l'initiation de la réponse immunitaire.

Le rôle des lymphocytes T régulateurs dans le développement de la maladie a été étudié par de nombreux auteurs.³⁷ Le grand intérêt pour les cellules T régulatrices a été alimenté en partie par l'hypothèse qu'un défaut de leur fonction ou la résistance des cellules T pathogènes à leur régulation constituait l'anomalie sous-jacente de cette maladie auto-immune. Plusieurs études se sont intéressées à la quantité et la fonctionnalité des lymphocytes T régulateurs FOXP3 chez les souris NOD (Non Obese Diabetes : modèle murin de DT1) durant le développement de la maladie. La majorité suggère qu'un dysfonctionnement des lymphocytes T régulateurs contribue probablement au développement de la maladie. La nature précise de ce dysfonctionnement reste controversée.³⁷

Dans la plupart des maladies auto-immunes, il existe un déséquilibre entre les lymphocytes T effecteurs qui vont infiltrer les organes ou tissus cibles de la maladie et les lymphocytes T régulateurs qui devraient les contrôler. Au lieu de bloquer les lymphocytes T effecteurs avec des traitements immunosuppresseurs dont la balance bénéfice-risque n'a pas été démontrée comme favorable dans le DT1, une nouvelle approche thérapeutique dans les maladies auto-immunes serait de stimuler les lymphocytes T régulateurs par l'administration de faibles doses d'IL-2. Une équipe de la Pitié-Salpêtrière à Paris a montré récemment qu'un traitement par IL-2 pourrait être une piste thérapeutique dans le traitement du DT1.³⁸ Les résultats sont encourageants chez la souris sur le taux de rémission du DT1 et les besoins en insuline à moyen terme.³⁹

Les lymphocytes B, en plus de leur rôle de cellules productrices d'anticorps, ont un rôle de modulateurs de la fonction des lymphocytes T. Un sous-type de lymphocytes B, les lymphocytes B régulateurs, a été récemment mis en évidence.³⁷ Ce sous-type de lymphocytes B aurait plutôt un rôle protecteur. Les lymphocytes B régulateurs appelés B10 semblent capables de réguler le système immunitaire via la sécrétion d'une cytokine anti-inflammatoire, l'IL-10. Plusieurs études montrent que les thérapeutiques permettant d'augmenter le nombre de lymphocytes B10, ralentissent la progression du DT1.³⁷

Des études montrent qu'un traitement chez la souris par des anticorps anti-CD20 (rituximab) entraîne une altération de la balance des lymphocytes B après repopulation lymphocytaire. Cette altération se traduit par une augmentation relative des cellules B transitionnelles, cellules qui pourraient avoir des fonctions régulatrices et être capables de contrôler l'auto-immunité.³⁷ Une étude récente de phase II sur l'utilisation du rituximab chez des patients diabétiques de type 1 montre que les cellules β sont, au moins temporairement, préservées de leur destruction par le rituximab. L'interprétation des auteurs est que le rituximab diminuerait la production de cytokines pro-inflammatoires au niveau pancréatique ou des ganglions péri-pancréatiques. Il est aussi possible que la présentation de l'antigène au lymphocyte T par le lymphocyte B soit diminuée par le rituximab.⁴⁰

Le rôle des auto-anticorps dans la destruction des cellules β

Le processus auto-immun dans le diabète de type 1 s'accompagne de l'apparition d'auto-anticorps :

- les auto-anticorps anti-cellules des îlots = ICA : ils sont très spécifiques du DT1 et sont détectables chez les sujets jeunes. Ils disparaissent par la suite chez la majorité des patients.
- les auto-anticorps anti-insuline : ils sont présents avant toute initiation de traitement par insuline et sont à distinguer de ceux qui apparaissent sous insulinothérapie. On les retrouve en particulier chez l'enfant et notamment chez les sujets HLA DR4.
- les auto-anticorps anti-décarboxylase de l'acide glutamique = anti-GAD, présents dans 85 % des cas de diabète de découverte récente.
- les auto-anticorps contre la tyrosine phosphatase membranaire : anti-IA2 (Islet. Cell Antigen 51 2) témoins de l'imminence de la maladie clinique.

Au moins un des auto-anticorps circulants est détectable dans 85 à 90 % des cas. Leur absence n'élimine pas le diagnostic.

2.2 Epidémiologie du DT1

L'observation majeure des 20 dernières années est le doublement des taux d'incidence chez l'enfant dans presque tous les pays d'Europe. En France, le taux d'incidence a augmenté de 7,4 pour 100 000 enfants en 1988 à 15 pour 100 000 enfants en 2007. Ceci représente une augmentation en proportion de 4,2 % par an pour les enfants âgés de moins de 15 ans en France.

Le réseau Eurodiab a mesuré selon une méthodologie commune, les taux d'incidence chez l'enfant de moins de 15 ans dans la majorité des pays européens.⁴¹ L'incidence globale en Europe entre 1988 et 1997 a augmenté de 3,2 % par an parmi les enfants âgés de moins de 15 ans. L'accroissement du taux d'incidence en fonction de l'âge a concerné plus particulièrement les jeunes : l'augmentation était de 4,8 % entre 0 et 4 ans, de 3,7 % entre 5 et 9 ans et de 2,1 % entre 10 et 14 ans. Ce taux d'accroissement inégal selon l'âge de l'enfant

a fait suspecter qu'il ne s'agirait pas d'une augmentation globale de la fréquence de la maladie mais d'un décalage vers un âge plus jeune au début de la maladie.

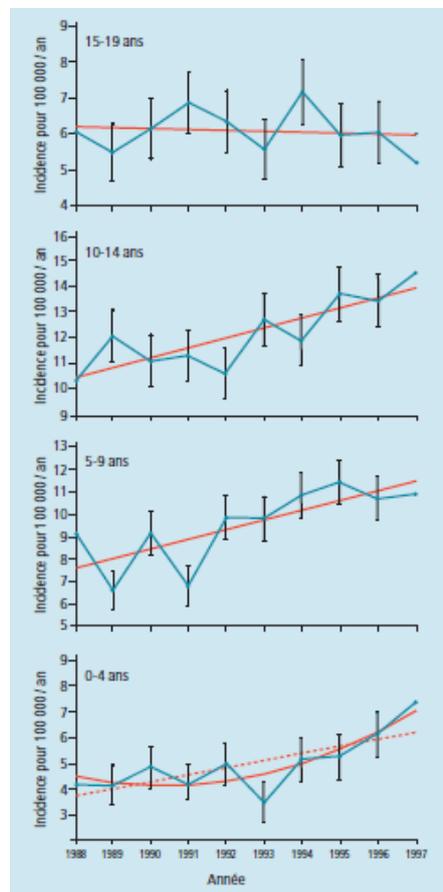


Figure 2 : Tendence du taux d'incidence du DT1 selon les tranches d'âge en France entre 1988 et 1997.⁴¹

Ceci a été confirmé par plusieurs rapports, dont celui du registre suédois où l'âge du diagnostic a diminué lors des dernières décennies. Le taux d'incidence du DT1 en fonction de l'âge au diagnostic dans le registre suédois est rapporté dans la figure 3.⁴¹

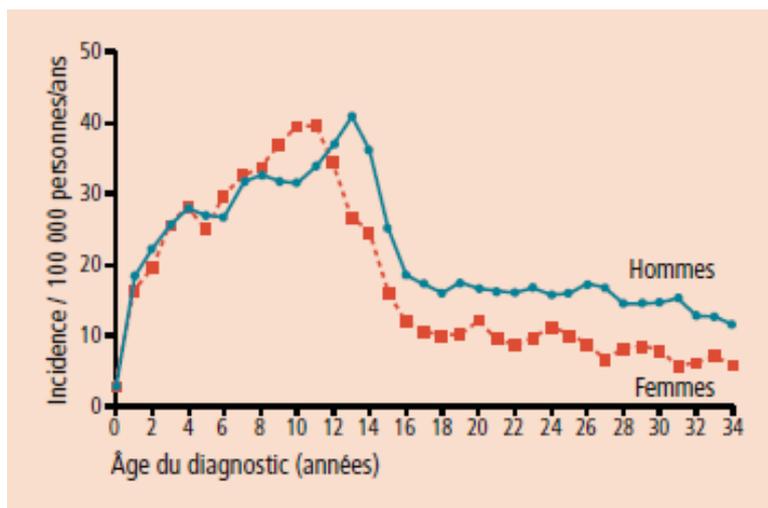


Figure 3 : Incidence du DT1 en Suède entre 1983 et 1998. ⁴¹

Le nombre de diabétiques de type 1 de moins de 15 ans en France en 2012 était de 11 986 (6 225 garçons pour 5 761 filles). La prévalence chez le moins de 15 ans est de 98,5 pour 100 000 enfants de moins de 15 ans en France (données de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts)). Le sex-ratio du DT1 est de 1,06 d'après les données d'Eurodiab, ce qui n'était pas significativement différent de celui de la population générale considérée. ⁴²

L'étude Eurodiab a confirmé que le risque de développer un DT1 dans une fratrie était supérieur à celui de la population générale. Le risque de diabète chez les apparentés au premier degré était très différent d'un pays à l'autre avec des résultats allant de 2,7 à 17,2 %. ⁴³ Selon le collège des enseignants d'endocrinologie, le risque de diabète chez les apparentés au premier degré en France est de 5 %. ⁴⁴

Les complications à long terme qui sont associées au diabète chez l'enfant sont avant tout microvasculaires. L'enfant diabétique ne présente pas de complication macrovasculaire à expression clinique. Une étude française réalisée en 2004 chez 504 enfants et adolescents diabétiques (10-18 ans) retrouve 4,6 % de formes très modérées de rétinopathie, alors que la durée moyenne du diabète était de 5 ans et l'HbA1c moyenne de 8,5 %. ⁴⁵

Concernant la fréquence des atteintes rénales, une étude française multicentrique menée auprès de 702 enfants âgés de 8 à 21 ans retrouve une fréquence de microalbuminurie de

5,1 % (pour une durée de la maladie supérieure à 3 ans).⁴⁶ Il n'est pas rapporté dans la littérature de néphropathie diabétique se traduisant par un syndrome néphrotique chez l'enfant.

3. Le système HLA

3.1 Structure et fonction des molécules HLA

Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) ou HLA (human leukocyte antigen) est un complexe génique codant pour des protéines dont le rôle principal est de présenter des peptides aux lymphocytes T. Les différents clones de lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ ne peuvent reconnaître des peptides antigéniques que lorsque ceux-ci sont présentés par les molécules du HLA de l'individu.

Les cellules présentatrices d'antigènes captent les antigènes microbiens et les présentent aux lymphocytes T afin qu'ils soient reconnus. La fonction physiologique des molécules du HLA est de présenter des peptides dérivés d'antigènes protéiques aux lymphocytes T spécifiques de cet antigène. Ceci correspond à la première étape des réponses immunitaires protectrices dépendant des cellules T. Certaines molécules codées par les gènes HLA ont également un rôle dans l'immunité innée.

Les gènes HLA sont présents chez tous les mammifères. Ils sont situés sur le bras court du chromosome 6. Ce locus contient deux ensembles de gènes hautement polymorphes, appelés gènes du HLA de classe I (loci A, B, C) et de classe II (loci DR, DQ, DP). Les molécules de classe I sont exprimées dans la quasi-totalité des cellules nucléées, alors que les molécules de classe II sont principalement exprimées sur les cellules présentatrices de l'antigène : les cellules dendritiques, les macrophages et les lymphocytes B, de façon constitutive ou induite après activation cellulaire.

Les molécules du HLA de classe I et de classe II sont des protéines membranaires qui contiennent chacune un site de liaison au peptide en forme de sillon à leur extrémité aminoterminal. Les deux classes de molécules se ressemblent par leur structure générale

mais différent dans la composition de leurs sous-unités. Chaque molécule de classe I est composée d'une chaîne α associée de manière non covalente à une molécule de β_2 -microglobuline. Les domaines α_1 et α_2 aminoterminaux de la molécule de classe I du HLA forment un site de liaison au peptide en forme de sillon permettant de capter des peptides de 8 à 11 acides aminés. Les acides aminés des molécules du HLA qui sont propres à chaque individu sont situés dans le domaine α_1 et α_2 de la chaîne α . Le domaine α_3 est constant, il contient le site de liaison au corécepteur CD8 des lymphocytes T. Les molécules du HLA de classe II sont composées de deux chaînes dénommées α et β . Les régions aminoterminales des deux chaînes portant le nom de domaine α_1 et β_1 , et contiennent des acides aminés qui sont propres à chaque individu. Elles forment un sillon permettant de recevoir des peptides de 10 à 30 acides aminés. Le domaine β_2 , non polymorphe, contient le site de liaison au corécepteur CD4 des lymphocytes T. Dans la mesure où le CD4 se lie aux molécules du HLA de classe II et non de classe I, les lymphocytes T CD4⁺ ne peuvent répondre qu'aux peptides présentés par les molécules du HLA de classe II.⁴⁷

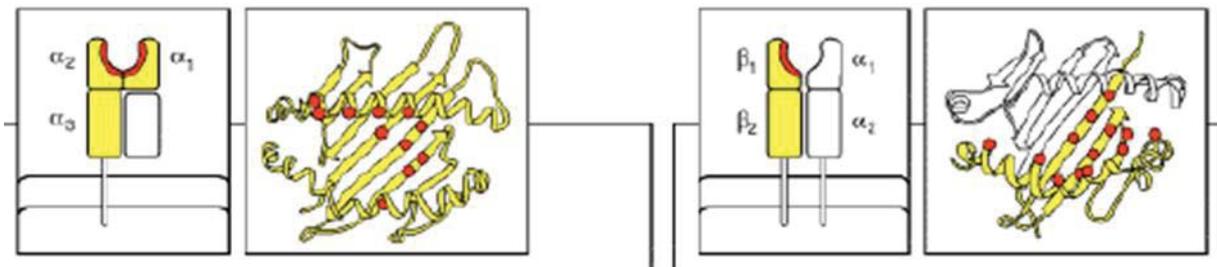


Figure 4 : Structure des molécules HLA de classe I et de classe II⁴⁸

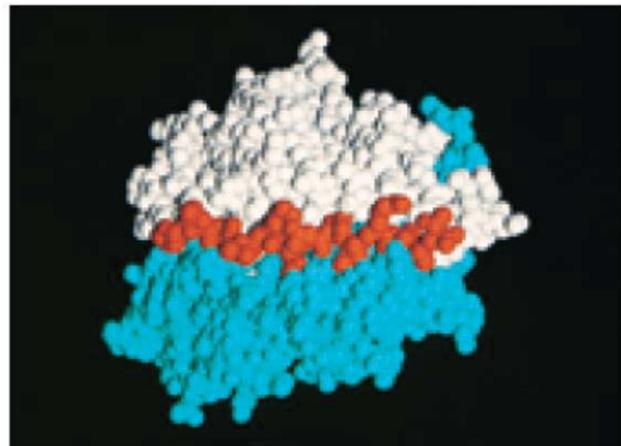
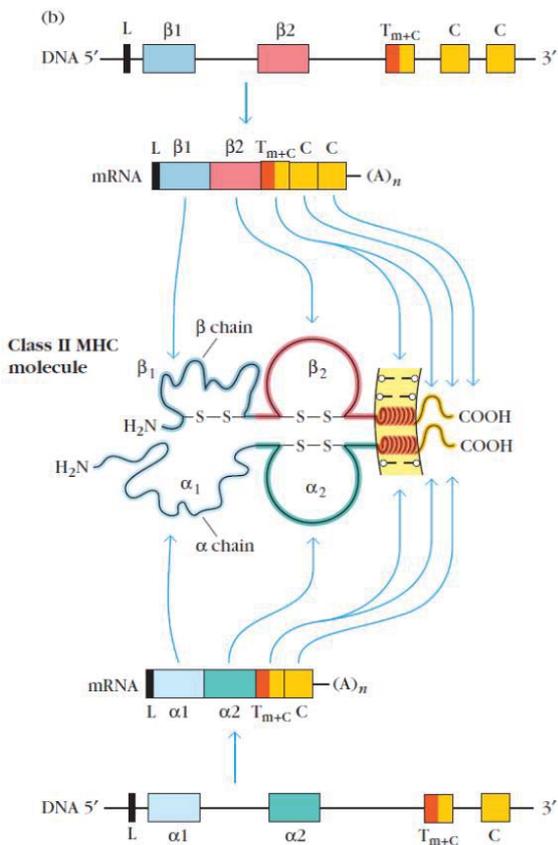
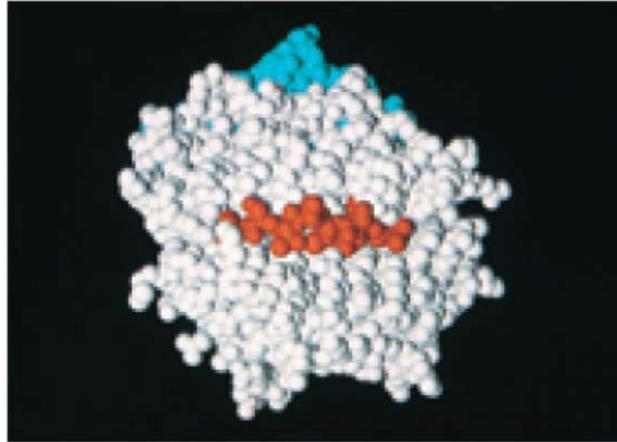
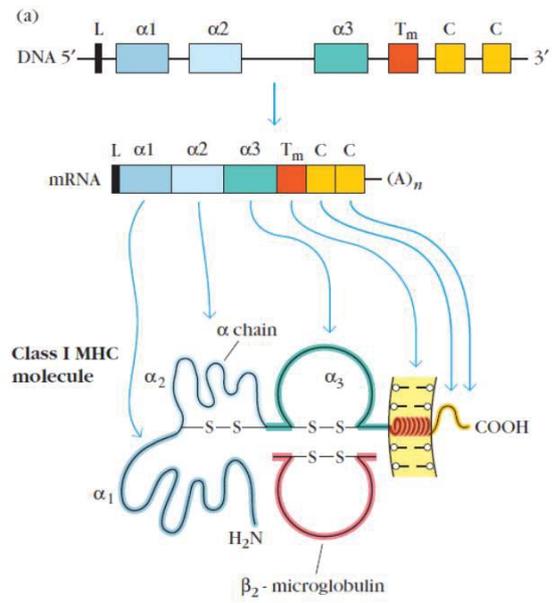


Figure 5 : Molécules HLA de classe I (a) et de classe II (b)⁴⁹

Les gènes du HLA sont exprimés de manière codominante, ce qui signifie que les allèles hérités des deux parents sont exprimés de manière équivalente. La région HLA de classe I comprend 3 gènes du HLA de classe I : HLA-A, HLA-B et HLA-C. Dans le locus de classe II, chaque individu hérite d'une paire de gènes HLA-DP (DPA1 et DPB1, codant les chaînes α et β), d'une paire de gènes HLA-DQ (DQA1 et DQB1, codant les chaînes α et β), un gène HLA-DR α (DRA1) et un ou deux HLA-DR β (DRB1 et DRB3, -4 ou -5). Chaque individu reçoit l'ensemble de ces gènes de chacun de ses deux parents et peut donc exprimer six molécules de classe I différentes et six à huit molécules de classe II différentes.

L'assortiment d'allèles du HLA présent sur chaque chromosome est nommé haplotype HLA (Figure 6). Chez l'homme chaque allèle HLA est désigné par un chiffre. Les gènes du HLA sont hautement polymorphes, ce qui signifie qu'il existe de nombreux allèles différents chez l'ensemble des individus.

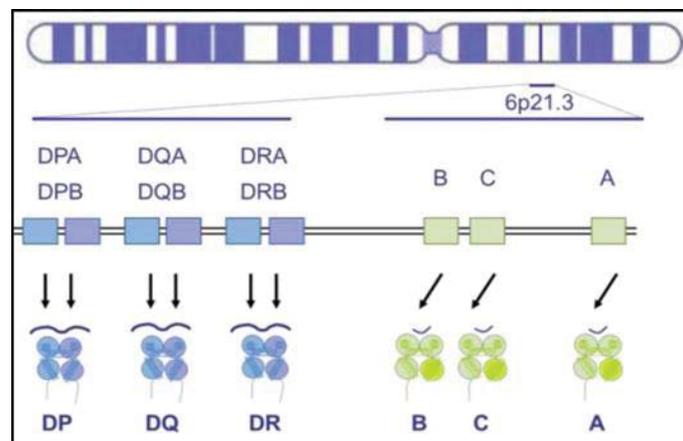


Figure 6 : Le complexe génique HLA (V. Elsermans)

Certaines combinaisons d'allèles sont observées à une fréquence beaucoup plus élevée que la fréquence théorique attendue (produit de la fréquence des deux allèles). Ce phénomène, appelé "déséquilibre de liaison", est une des caractéristiques fondamentales du système HLA.⁵⁰

3.2 Système HLA et auto-immunité

Le risque héréditaire pour la plupart des maladies auto-immunes est attribuable à de multiples locus génétiques, mais l'implication des gènes du HLA prédomine. Certaines associations entre maladies auto-immunes et la présence de certains locus HLA ont été observées.

La fonction des molécules du HLA étant de présenter les antigènes peptidiques aux lymphocytes T, l'association entre des allèles HLA et les maladies auto-immunes chez l'homme constitue l'un des arguments principaux en faveur du rôle important joué par les lymphocytes T dans ce type de maladies. Un allèle HLA peut augmenter le risque de développer une maladie auto-immune particulière, mais il n'est pas en lui-même la cause de la maladie. D'ailleurs la maladie ne se développe pas chez la grande majorité des individus porteurs de l'allèle HLA de susceptibilité. Malgré l'association nette des allèles du HLA avec plusieurs maladies auto-immunes, le rôle de ces allèles dans le développement de la maladie reste inconnu.

Certains allèles du HLA pourraient être associés par erreur à une maladie en raison d'un déséquilibre de liaison entre deux allèles du HLA ou entre un allèle HLA et un autre gène impliqué dans la maladie. Par exemple l'hémochromatose avait initialement été associée par erreur à certains gènes *HLA-A* alors qu'il a été montré par la suite que le gène impliqué était le gène *HFE* qui présente un déséquilibre de liaison avec les gènes *HLA-A3* et *HLA-A29*.⁵¹ Toutefois ces exemples sont rares et dans la majorité des cas les données sont en faveur d'une implication du HLA.

Selon certaines hypothèses, des allèles particuliers du HLA contribueraient au développement d'une auto-immunité car ils sont nécessaires à la présentation des peptides du soi aux lymphocytes T autoréactifs ou alors ils sont inefficaces dans la présentation de certains auto-antigènes dans le thymus, ce qui empêche la sélection négative des lymphocytes T. Il est possible aussi que les antigènes peptidiques présentés par les allèles du HLA ne parviennent pas à stimuler les lymphocytes T régulateurs.

Une théorie récente, la « *Cusp theory* », implique le sillon formé par les molécules HLA de classe I et II, structure tridimensionnelle très préservée au cours de l'évolution. Cette théorie propose que des ligands situés au niveau de ce sillon et codés par différents allèles du HLA, aient un rôle non lié à la présentation d'antigène. Lorsqu'ils sont en contact avec un récepteur cellulaire, ces ligands pourraient activer des voies de signalisation de l'immunité innée. Dans une situation physiologique, ces voies de signalisation seraient activées de façon normale. Toutefois, dans des circonstances particulières, ces ligands pourraient activer les différentes voies de signalisation de façon excessive ou aberrante. Ces anomalies pourraient être responsables de la pathologie.^{51,52}

3.3 Susceptibilité HLA du SNI

Devant le caractère immunologique supposé du SNI ; des auteurs se sont intéressés à la présence de marqueurs de susceptibilité HLA dans cette maladie.

Les molécules HLA de classe II ont été étudiées dans différentes populations de patients ayant un SNI. Plusieurs auteurs rapportent que le HLA DR7 est associé au SNI. Le RR est de 5,1 selon Bouissou et al.⁵³ Pour certains, il est associé à des formes plus sévères de SNI (corticodépendants, rechuteurs fréquents) mais les résultats sont contradictoires selon les études.⁵³⁻⁵⁷ Le HLA DR7 serait plus fréquent chez les patients ayant un SNI si ceux-ci présentent aussi de l'atopie.^{54,57} Ce lien n'est pas retrouvé dans d'autres études.^{55,58} La combinaison HLA DR3/DR7 serait associée au SNI avec un RR de 5,6 à 9,3 selon les études^{53,54} et la combinaison HLA DR7/DQ2 aux SNI corticosensibles.⁵⁹

Le HLA DQ2 est associé au SNI corticosensible dans plusieurs études avec un RR de 4,7 en France.^{53,59,60} Des associations moins fréquentes sont rapportées dans différentes populations avec le HLA Cw6, HLA DR15, HLA DR11.^{59,61,62}

Les HLA de classe I ne semblent pas être associés au SNI pour la majorité des auteurs. Deux études anciennes retrouvent un lien entre SNI et HLA B12^{63,64} et une étude avec les HLA A1 et B8.⁶³

3.4 Susceptibilité HLA du DT1

La susceptibilité HLA au DT1 est bien connue. Elle est médiée principalement par les gènes du système HLA de classe II. 90 à 95 % des sujets caucasiens qui développent un diabète de type 1 dès l'enfance ou l'adolescence sont porteurs des allèles DR3 et/ou DR4 alors que ces allèles sont portés par environ 50 % de la population générale.⁶⁵

Le risque relatif (RR) de développer la maladie est de 5,0 pour le HLA-DR3 ; 6,8 pour le HLA-DR4 et 14,3 pour les patients présentant les deux antigènes DR3 et DR4.⁶⁶ Le HLA-DR3 est un groupe parmi lequel il faut différencier le HLA-DR17 et le HLA-DR18. Une association au DT1 dans la population caucasienne et dans la population asiatique a été démontrée avec le DR17 (RR respectifs 3,6 et 10,1)⁶⁷ alors qu'il existe peu de données concernant le DR18. Ces associations HLA avec le diabète de type 1 sont d'autant plus fortes que le diabète débute précocement.³³

La prédisposition génétique fait aussi intervenir les molécules HLA-DQ car il existe un fort déséquilibre de liaison entre les gènes HLA-DRB1, HLA-DQB1 et HLA-DQA1. Les molécules HLA-DQ2 (DQB1*02 :01) sont préférentiellement associées au DR3 (en particulier le DR17). HLA-DQ8 (DQB1*03 :02) est principalement associé à HLA-DR4.⁶⁸

Les haplotypes DRB1*04 :05-DQA1*03 :01-DQB1*03 :02 ; DRB1*04 :01-DQA1*03 :01-DQB1*03 :02 et DRB1*04 :02-DQA1*03 :01-DQB1*03 :02 qui codent pour les mêmes antigènes DR4-DQ8 sont associés à la maladie avec un RR respectivement de 11,4 ; 8,4 et 3,6. L'haplotype DRB1*03 :01-DQA1*05 :01-DQB1*02 :01 dont les antigènes correspondant sont DR3-DQ2 est associé au DT1 avec un risque relatif de 3,6.⁶⁷

La combinaison DR3-DQ2/DR4-DQ8 présente chez 1 à 2 % de la population caucasienne, confère le risque maximal de diabète avec un RR de 49,2.⁶⁷ Elle est présente chez 30 % des diabétiques de type 1 et est associée à un âge jeune au diagnostic.⁶⁹

Certains haplotypes semblent protecteurs comme DRB1*15 :01-DQA1*0102-DQB1*06 :02 (RR 0.03), DRB1*14 :01-DQA1*01 :01-DQB1*05 :03 (RR 0.02), et le DRB1*07 :01-DQA1*02 :01-DQB1*03 :03 (RR 0.02).⁶⁷

Peu de données sont en faveur d'un rôle des gènes du HLA de classe I dans la pathogénèse de la maladie, mais certaines études suggèrent que le HLA-A24 et le HLA-B39 pourraient être impliqués.⁷⁰

Ces susceptibilités HLA ne sont pas à elles seules responsables du développement de la maladie car seulement moins de 10 % des individus prédisposés développeront un DT1.

4. Association SNI et DT1

La question d'une association entre SNI et DT1 a été soulevée depuis de nombreuses années. Dès 1969, Chan et al. publiaient une étude explorant la prévalence du diabète dans les familles d'enfants présentant un SNI. 125 enfants avec un SNI étaient comparés à 125 enfants atteints de leucémie aigüe. Cette étude ne retrouvait pas de différence significative de prévalence du diabète dans les deux groupes mais ne faisait pas de distinction entre les diabètes de type 1 et de type 2.⁷¹

Toutefois, bien que peu d'études s'y soient intéressées, l'association du SNI et du DT1 est un fait bien connu des cliniciens. Plusieurs cas isolés ou séries de cas ont été rapportés dans la littérature.⁷²⁻⁷⁸ Selon les cas, le diabète est préexistant ou non au diagnostic de SNI. L'histologie rénale, quand elle a été réalisée, retrouve quasi-exclusivement des lésions glomérulaires minimales. Basées sur ces observations, certains auteurs suggèrent que les indications d'une biopsie rénale en cas de découverte d'un SNI chez un enfant diabétique devraient être identiques à celles appliquées chez l'enfant non diabétique.⁷³ Le typage HLA a été réalisé pour quelques cas isolés retrouvant parfois des facteurs de susceptibilité HLA décrits pour les deux maladies (exemple : DR4 et DR7). Le traitement du SNI par glucocorticoïdes peut avoir pour conséquence de déséquilibrer le diabète et d'augmenter les besoins en insuline. Goldman et al. proposent d'utiliser plutôt une corticothérapie journalière qu'alternée afin de réduire les déséquilibres glycémiques.⁷³

5. Objectifs

Nous avons rencontré dans notre pratique clinique plusieurs patients présentant à la fois un SNI et un DT1. Ces observations successives nous ont interrogés sur une possible association entre les deux maladies.

L'objectif principal de ce travail est de mettre en évidence un lien entre les deux maladies afin de conforter notre hypothèse selon laquelle cette association n'est pas uniquement le fruit du hasard. Nous avons dans un premier temps estimé le nombre de cas attendus en tenant compte des incidences et prévalences respectives des deux maladies. L'hypothèse est que notre population d'étude serait supérieure en nombre s'il existait un lien statistique entre ces deux maladies.

Les objectifs secondaires ont pour but d'étudier l'évolution du SNI et du diabète chez ces patients.

Concernant le SNI, nous avons classé les patients selon leur réponse initiale à la corticothérapie. Nous nous sommes intéressés à l'histologie rénale de nos patients quand une ponction biopsie rénale avait été réalisée afin de voir si celle-ci ressemblait ou non au profil classique des patients ayant un SNI. Nous avons ensuite comparé nos résultats à ceux de l'étude NEPHROVIR afin de voir si les patients ayant les deux maladies présentaient un tableau de SNI plus sévère que les autres. Nous avons aussi étudié le recours à des thérapeutiques de deuxième ligne quand la corticothérapie n'était pas suffisante.

Nous avons ensuite étudié le profil HLA de ces patients afin de mettre en évidence des facteurs de susceptibilité. Sachant qu'il existe des facteurs de susceptibilité HLA aux deux maladies, nous avons souhaité mettre en évidence ces facteurs de susceptibilité HLA chez nos patients. Nous avons émis l'hypothèse qu'il pourrait exister un lien entre ces différents facteurs de susceptibilité.

Matériel et méthodes

1. Population

Nous avons sollicité à partir de février 2014 les différents centres inscrits sur la liste de diffusion de la SNP. Nous avons inclus le dernier patient en janvier 2015. 12 services de Néphrologie Pédiatrique de Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) nous ont fourni des informations sur 20 patients. Les centres concernés étaient les CHU de Amiens, Bordeaux, Brest, Le Havre, Lyon, Montpellier, Nantes, Paris Necker-enfants malades, Paris Robert Debré, Paris Sud, Reims et Toulouse.

Les patients recensés étaient tous des patients présentant à la fois un SNI et un DT1, âgés de moins de 18 ans lors de l'apparition de la deuxième maladie.

Les critères diagnostics du SNI étaient :

- une protéinurie >50 mg/kg/jour chez l'enfant ou un rapport protéinurie / créatininurie > 0,2 g/mmol et une albuminémie inférieure à 30 g/l au diagnostic.
- l'absence d'argument pour une autre étiologie et en particulier l'absence de néphropathie diabétique évoluée si la ponction biopsie rénale (PBR) était réalisée.

Les patients inclus avaient un SNI dont la dernière poussée de la maladie remontait à moins de 10 ans.

Les critères diagnostics du DT1 étaient :

- la présence de deux glycémies à jeun supérieures à 1,26 g/L ou d'une glycémie supérieure à 2 g/L à n'importe quel moment de la journée au diagnostic.
- le caractère insulino-dépendant.

Nous avons exclu les patients pour lesquels l'insuline avait pu être arrêtée au cours du suivi évoquant un diabète cortico-induit et non un diabète de type 1.

2. Mode de recueil

Nous avons réalisé un recueil rétrospectif des données, via un tableau Excel, et avec l'aide des médecins de l'équipe en charge de l'enfant. Les données analysées étaient issues du dossier clinique, des comptes rendus d'examens complémentaires et des comptes rendus d'hospitalisation. Tous les éléments manquants étaient recueillis auprès des médecins référents par appel téléphonique ou par courrier électronique.

Le recueil présentait plusieurs sous-parties.

- la première partie du recueil concernait l'identité du patient, sa date de naissance, sa provenance géographique, l'identité du médecin référent de l'enfant.
- La deuxième partie concernait les antécédents familiaux et personnels de l'enfant en particulier les antécédents immuno-allergiques, les antécédents familiaux de SNI, de DT1 ou de maladie auto-immune et la présence de consanguinité. Les traitements de l'enfant étaient aussi recueillis.
- La troisième partie concernait les données du SNI : date du diagnostic, la réalisation ou non d'une PBR et le résultat de celle-ci, la dose cumulée de corticoïdes lors de la première poussée, la date de la première et de la dernière rechute, le caractère corticorésistant et le recours à des thérapeutiques de seconde ligne. Les données clinico-biologiques lors des dernières nouvelles de l'enfant ont aussi été recueillies : rémission, albuminémie, créatininémie, clairance de la créatinine selon Schwartz 2009 et les traitements en cours.
- La quatrième partie concernait les données du DT1 : date du diagnostic, présence d'auto-anticorps spécifiques du diabète. Les données clinico-biologiques lors des dernières nouvelles du patient : hémoglobine glyquée (HbA1c), dose d'insuline journalière, schéma thérapeutique et présence d'une rétinopathie diabétique.
- La dernière partie concernait le typage HLA de classe I et de classe II quand il avait été réalisé.

3. Statistiques

Les statistiques ont été réalisées avec le logiciel R via l'interface BiostaTGV. Nous avons comparé les variables qualitatives avec des tests non paramétriques de comparaison de proportions, le test exact de Fisher pour les petits effectifs et le Chi². Pour comparer des variables quantitatives, nous avons utilisé un test non paramétrique spécifique pour petits échantillon, le test de Mann-Whitney. Pour comparer des moyennes entre notre population et la population générale théorique nous avons utilisé un test de Student. Le seuil de signification p était de 0,05 pour tous les tests.

4. NEPHROVIR

Nous avons à plusieurs reprises comparé les données de notre étude à celles de l'étude NEPHROVIR. NEPHROVIR est une étude prospective, multicentrique ayant inclus 184 patients ayant un diagnostic de SNI sur la période de décembre 2007 à mai 2010 en Ile-de-France. Les enfants inclus avaient entre 6 mois et 15 ans. Cette étude récente permet d'avoir une bonne idée de l'incidence actuelle de la maladie en France ainsi que des caractéristiques des patients à la fois sur le plan épidémiologique que sur la réponse au traitement.³² Parmi les patients inclus dans l'étude NEPHROVIR 92 % sont corticosensibles, dont 65 % corticodépendants. 8 % sont corticorésistants.

5. Objectifs de l'étude et critères de jugement

L'objectif principal de notre étude est de mettre en évidence que l'association entre SNI et DT1 n'est pas fortuite. Le critère de jugement principal est l'estimation des cas attendus en fonction des incidences et prévalences respectives des deux maladies.

Les objectifs secondaires ont pour but d'étudier l'évolution du SNI et du DT1 chez ces patients.

- Présentation clinique du SNI au diagnostic comparativement à une cohorte de référence (NEPHROVIR). Critères de jugement : âge au diagnostic, sexe au diagnostic, histologie rénale au diagnostic si effectuée.
- Evolution de la première poussée comparativement à une cohorte de référence (NEPHROVIR). Critères de jugement : corticosensibilité initiale, dose cumulée de corticoïdes chez nos patients.
- Evolution secondaire du SNI comparativement à une cohorte de référence (NEPHROVIR). Critères de jugement : corticodépendance, recours à des immunosuppresseurs. Nous avons aussi évalué la fonction rénale à la dernière consultation.
- Existence de prédisposition HLA commune aux deux maladies chez nos patients. Critère de jugement : analyse des typages HLA quand ils étaient disponibles.
- Evolution globale du DT1. Critères de jugement : HbA1c, dose journalière d'insuline et existence d'une rétinopathie diabétique à la dernière consultation.

Résultats

1. Estimation du nombre de cas attendus

Nous avons estimé le nombre de cas attendus d'enfants de moins de 15 ans ayant un DT1 et un SNI sur une période de dix années en France métropolitaine.

La première étape a consisté à estimer les prévalences du DT1 et du SNI en France par âge et par sexe ainsi que les taux annuels d'incidence du DT1 et du SNI également par âge et par sexe. Les estimations reposent d'une part pour le SNI sur les données de NEPHROVIR, et d'autre part pour le DT1 sur les données de l'assurance maladie (dénombrement d'enfants ayant des remboursements d'insuline).

La deuxième étape a consisté à estimer un nombre de cas attendus « N » d'enfants de moins de 15 ans ayant simultanément à une année « n » un SNI et un DT1 (maladies prévalentes) sous l'hypothèse d'indépendance de la présence des deux maladies chez un même enfant.

Pour une année donnée n, le nombre de cas attendus prévalents d'enfants ayant à la fois un SNI et un DT1 est égal à la somme des produits : prévalence SNI * prévalence DT1 * population de référence pour chaque classe d'âge et sexe (source Insee –données métropole).

$$N \text{ attendu} = \sum_{\text{âge}=0 \text{ à } 14}^{\text{sexe:H,F}} \text{Prev SNI} * \text{Prev DT1} * \text{population référence Insee}$$

La troisième étape a consisté à calculer pour l'année n+1 le nombre de nouveaux cas « N1 » de SNI associés à un DT1 et à généraliser jusqu'à l'année n+9.

A l'année n+1 le nombre de nouveaux cas attendus (cas incidents) est à la somme de trois entités :

- la somme des produits des prévalences SNI * taux d'incidence DT1 * population de chaque classe d'âge et sexe,
- la somme des produits des taux de d'incidence SNI * prévalence DT1 * population de chaque classe d'âge et sexe,

- la somme des produits des taux d'incidence SNI * taux d'incidence DT1 * population de chaque classe d'âge et sexe.

Soit N1 attendu = $\sum_{\text{âge } 0 \text{ à } 14}^{\text{sexe:H,F}} \text{Prev SNI} * \text{Taux Inc DT1} * \text{population référence Insee} +$

$\sum_{\text{âge } 0 \text{ à } 14}^{\text{sexe:H,F}} \text{Taux Inc SNI} * \text{Prev DT1} * \text{population référence Insee} +$

$\sum_{\text{âge } 0 \text{ à } 14}^{\text{sexe:H,F}} \text{Taux Inc SNI} * \text{Taux Inc DT1} * \text{population référence Insee}$

De l'année n+1 à n+9 le nombre de cas attendus est :

$9 * (\sum_{\text{âge } 0 \text{ à } 14}^{\text{sexe:H,F}} \text{Prev SNI} * \text{Taux Inc DT1} * \text{population référence Insee} +$

$\sum_{\text{âge } 0 \text{ à } 14}^{\text{sexe:H,F}} \text{Taux Inc SNI} * \text{Prev DT1} * \text{population référence Insee} +$

$\sum_{\text{âge } 0 \text{ à } 14}^{\text{sexe:H,F}} \text{Taux Inc SNI} * \text{Taux Inc DT1} * \text{population référence Insee})$

Quatrième étape :

Au total de l'année n à n + 9 (soit 10 années) l'effectif attendu est :

$\sum_{\text{âge } 0 \text{ à } 14}^{\text{sexe:H,F}} \text{Prev SNI} * \text{Prev DT1} * \text{population référence Insee} +$

$9 * (\sum_{\text{âge } 0 \text{ à } 14}^{\text{sexe:H,F}} \text{Prev SNI} * \text{Taux Inc DT1} * \text{population référence Insee} +$

$\sum_{\text{âge } 0 \text{ à } 14}^{\text{sexe:H,F}} \text{Taux Inc SNI} * \text{Prev DT1} * \text{population référence Insee} +$

$\sum_{\text{âge } 0 \text{ à } 14}^{\text{sexe:H,F}} \text{Taux Inc SNI} * \text{Taux Inc DT1} * \text{population référence Insee}).$

1ère étape

1.1 Calcul des données d'incidence et prévalence du SNI

Nous disposons de données d'incidence du SNI à partir des données de NEPHROVIR qui a recueilli les cas incidents de la région Ile-de-France du 1er décembre 2007 au 31 mai 2010.³²

Tableau 1 : Répartition par âge et par sexe du nombre de cas du registre NEPHROVIR

âge révolu	H	F	total
0	0	0	0
1	5	1	6
2	13	9	22
3	30	9	39
4	17	14	31
5	15	9	24
6	7	1	8
7	6	4	10
8	3	2	5
9	7	2	9
10	6	2	8
11	1	5	6
12	0	0	0
13	2	4	6
14	3	1	4
total	115	63	178

Les effectifs de la population d'Ile-de-France des enfants de moins de 15 ans sont fournis sur le site de l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee).^{79,80}

Une population moyenne pour l'Ile-de-France est calculée par âge et par sexe à partir des recensements 2006 et 2011. Cette population moyenne semble représentative de la population de l'étude de NEPHROVIR qui s'est déroulée sur cette période.

Tableau 2 : Pyramides des âges en région Île-de-France (Recensement Insee 2006 et 2011)

	<i>Source : Insee, RP2006 exploitation principale.</i>			<i>Source : Insee, RP2011 exploitation principale.</i>		
	<i>Hommes</i>	<i>Femmes</i>	<i>Ensemble</i>	<i>Hommes</i>	<i>Femmes</i>	<i>Ensemble</i>
Moins d'un an	83 077	80 084	163 160	85 396	82 587	167 983
1 an	81 281	78 406	159 686	84 297	80 844	165 141
2 ans	80 784	77 296	158 080	84 475	80 909	165 383
3 ans	79 705	76 552	156 257	82 935	79 311	162 246
4 ans	79 520	76 062	155 581	82 091	79 138	161 228
5 ans	78 287	75 066	153 353	80 192	77 117	157 310
6 ans	77 164	73 573	150 737	80 058	76 396	156 455
7 ans	76 411	72 630	149 041	79 027	75 091	154 118
8 ans	75 275	71 259	146 533	78 224	74 612	152 837
9 ans	72 875	69 744	142 618	77 648	74 921	152 569
10 ans	73 213	69 750	142 963	76 000	73 782	149 782
11 ans	71 765	69 270	141 035	75 543	71 613	147 157
12 ans	73 056	69 259	142 315	74 785	71 722	146 507
13 ans	72 672	69 942	142 615	73 938	70 092	144 030
14 ans	74 367	70 065	144 431	72 480	70 275	142 754
total	1 149 452	1 098 958	2 248 405	1 187 089	1 138 410	2 325 500

A partir du nombre de cas incidents de SNI recueilli en 2 ans et 6 mois (du 1er décembre 2007 au 31 mai 2010) par NEPHROVIR et de la population moyenne sur la période (2006 à 2011) un taux d'incidence par âge et par sexe est calculé.

Tableau 3 : Taux annuel d'incidence du SNI pour 100 000 par âge et par sexe estimé à partir de données du registre NEPHROVIR

âge révolu	H	F	total
0	0,00	0,00	0,00
1	2,42	0,50	1,48
2	6,29	4,55	5,44
3	14,76	4,62	9,80
4	8,42	7,22	7,83
5	7,57	4,73	6,18
6	3,56	0,53	2,08
7	3,09	2,17	2,64
8	1,56	1,10	1,34
9	3,72	1,11	2,44
10	3,22	1,11	2,19
11	0,54	2,84	1,67
12	0,00	0,00	0,00
13	1,09	2,29	1,67
14	1,63	0,57	1,11
total	3,94	2,25	3,11

Le taux annuel d'incidence recalculé global (3,11 pour 100 000) est très proche de celui indiqué dans l'étude NEPHROVIR (3,2 pour 100 000). Le sex-ratio recalculé est de 1,75 (1,7 dans NEPHROVIR).³²

Avec ce taux annuel d'incidence on procède à une modélisation de la prévalence sous contrainte de quatre hypothèses :

- L'incidence est constante dans le temps à âge et sexe égaux.
- Après trois années d'évolution le taux de guérison du SNI est de 30 %.
- Pour les 70 % d'enfants non guéris 3 années après le début de la maladie la pathologie reste prévalente jusqu'à la fin de la période d'étude.
- Le nombre de décès est nul.

Tableau 4 : Prévalence pour 100 000 personnes par âge et par sexe du SNI estimée à partir de données du registre NEPHROVIR

âge révolu	H	F	prévalence totale
0	0,00	0,00	0,00
1	2,42	0,50	1,46
2	8,71	5,05	6,88
3	23,47	9,67	16,57
4	31,08	16,72	23,90
5	36,55	19,94	28,24
6	35,19	18,93	27,06
7	35,48	18,69	27,08
8	34,52	18,21	26,36
9	37,05	19,14	28,09
10	39,24	19,53	29,38
11	39,26	22,00	30,63
12	38,02	21,64	29,83
13	38,04	23,55	30,79
14	39,49	23,17	31,33
total	29,23	15,78	22,51

La prévalence totale du SNI est donc de 22,5 pour 100 000 enfants de moins de 15 ans en Ile-de-France. Ces données ne sont pas très éloignées de celles retrouvées sur Orphanet de 16 cas pour 100 000 enfants de moins de 16 ans. Nous avons considéré pour la suite que la prévalence en France métropolitaine était égale à la prévalence en Ile-de-France.

1.2 Calcul des données d'incidence et de prévalence du DT1

Les données de prévalence du DT1 sont fournies à partir de données actualisées de la Cnamts (via le Système national d'information interrégimes de l'assurance maladie : SNIIRAM).

Le SNIIRAM regroupe : ^{81,82}

- des données sur les patients telles que l'âge, le sexe, le bénéfice de la couverture maladie universelle complémentaire, la commune et le département de résidence, ainsi que le diagnostic d'affection de longue durée et la date de décès ;

- toutes les prestations remboursées dans le cadre des soins réalisés en médecine de ville : les informations disponibles sur le prestataire de soins et éventuellement le prescripteur, le codage détaillé (médicaments, actes techniques des médecins, dispositifs médicaux, prélèvement biologiques) ainsi que la date des soins et les montants remboursés par l'Assurance maladie et payés par les patients;
- des données sur la consommation de soins en établissement : le SNIIRAM centralise les données relatives aux séjours facturés directement à l'Assurance maladie, principalement par les cliniques privées et les données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) pour l'ensemble des établissements sanitaires. Les données sur les pathologies traitées sont disponibles dans le SNIIRAM au travers des données issues du service médical codées avec la classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, 10e révision (CIM-10), à partir de traitements traceurs spécifiques (comme l'insuline chez l'enfant) ou des diagnostics hospitaliers du PMSI (codées en CIM-10).

A partir de cette base de données médico-administratives, nous avons considéré comme diabétiques de type 1 les enfants ayant bénéficié de délivrance d'insuline, au moins à trois reprises dans l'année à des dates différentes. Ces méthodes de calculs ont été appliquées dans d'autres études sur la prévalence du diabète en France.^{83,84}

Tableau 5 : Prévalence du DT1 pour 100 000 personnes (année 2012) source Cnamts – Données SNIIRAM

âge révolu	G	F
0	0,25	0,26
1	6,14	6,67
2	18,57	17,19
3	34,62	31,97
4	47,37	40,68
5	67,22	53,84
6	90,57	71,86
7	89,04	92,70
8	105,71	101,59
9	122,26	123,57
10	154,92	145,95
11	158,74	159,41
12	184,09	189,15
13	205,10	200,85
14	210,67	212,54

A partir des données de prévalence précédentes, le taux annuel d'incidence du DT1 est calculé.

Le taux annuel d'incidence du DT1 à l'âge « a+1 » est estimé par la différence entre les taux de prévalence du DT1 à l'âge « a+1 » et à l'âge « a ». L'hypothèse est que le taux de décès est nul. Le taux est moyenné par tranche quinquennale sauf pour le groupe [0 ; 4 ans] où l'on procède par âge exact.

Tableau 6 : taux d'incidence du DT1 pour 100 000 personnes (année 2011) source Cnamts – estimation à partir des données SNIIRAM

âge révolu	G	F
0	0,2	0,3
1	5,9	6,4
2	12,4	10,5
3	16,1	14,8
4	12,7	8,7
5	15,0	16,6
6	15,0	16,6
7	15,0	16,6
8	15,0	16,6
9	15,0	16,6
10	17,7	17,8
11	17,7	17,8
12	17,7	17,8
13	17,7	17,8
14	17,7	17,8
moyenne	14,0	14,2

Le taux d'incidence du DT1 est ainsi estimé à 14 pour 100 000 enfants de moins de 15 ans. Ces données sont très proches de celles retrouvées par Lévy-Marchal et al. en 2007 qui estimaient la prévalence du DT1 à 15/100 000.⁴²

2ème étape

1.3 Nombre de cas attendus avec SNI et DT1 la première année (cas prévalents)

Tableau 7 : Nombre de cas attendus avec SNI et DT1 la première année

Âge révolu	Garçons	Filles	total
0	0,000	0,000	0,000
1	0,001	0,000	0,001
2	0,006	0,003	0,009
3	0,032	0,011	0,043
4	0,059	0,026	0,084
5	0,098	0,041	0,139
6	0,125	0,051	0,175
7	0,122	0,064	0,187
8	0,142	0,068	0,210
9	0,178	0,089	0,267
10	0,240	0,108	0,348
11	0,238	0,128	0,366
12	0,267	0,149	0,416
13	0,302	0,175	0,477
14	0,327	0,185	0,512
total	2,137	1,096	3,233

3ème étape

1.4 Nombre de nouveaux cas attendus avec SNI et DT1 la deuxième année (cas incidents)

Tableau 8 : Cas 1 : SNI prévalents et DT1 incidents dans l'année

Âge révolu	G	F	total
0	0,000	0,000	0,000
1	0,001	0,000	0,001
2	0,004	0,002	0,006
3	0,015	0,005	0,020
4	0,016	0,006	0,021
5	0,022	0,013	0,034
6	0,021	0,012	0,032
7	0,021	0,011	0,032
8	0,020	0,011	0,031
9	0,022	0,012	0,034
10	0,027	0,013	0,041
11	0,027	0,014	0,041
12	0,026	0,014	0,040
13	0,026	0,015	0,042
14	0,027	0,015	0,043
total	0,273	0,144	0,417

Tableau 9 : Cas 2 : SNI incidents et DT1 prévalents dans l'année

Âge révolu	G	F	total
0	0	0	0
1	0,001	0,000	0,001
2	0,005	0,003	0,007
3	0,020	0,005	0,025
4	0,016	0,011	0,027
5	0,020	0,010	0,030
6	0,013	0,001	0,014
7	0,011	0,007	0,018
8	0,006	0,004	0,011
9	0,018	0,005	0,023
10	0,020	0,006	0,026
11	0,003	0,017	0,020
12	0,000	0,000	0,000
13	0,009	0,017	0,026
14	0,014	0,005	0,018
total	0,154	0,092	0,245

Tableau 10 : Cas 3 SNI incidents et DT1 incidents

Âge révolu	G	F	total
0	0,0000	0,0000	0,0000
1	0,0006	0,0001	0,0007
2	0,0030	0,0018	0,0048
3	0,0092	0,0025	0,0118
4	0,0043	0,0024	0,0067
5	0,0045	0,0030	0,0075
6	0,0021	0,0003	0,0024
7	0,0018	0,0013	0,0031
8	0,0009	0,0007	0,0016
9	0,0022	0,0007	0,0029
10	0,0023	0,0007	0,0030
11	0,0004	0,0018	0,0022
12	0,0000	0,0000	0,0000
13	0,0007	0,0015	0,0022
14	0,0011	0,0004	0,0015
total	0,0331	0,0173	0,0504

Le nombre de nouveaux cas à l'année n+ 1 est donc 0,713.

Tableau 11 : nombre de nouveaux cas à l'année n+ 1

	garçons	filles	total
cas prev SNI * cas inc DT1	0,2733	0,1439	0,4172
cas inc SNI * cas prev DT1	0,1539	0,0915	0,2455
cas inc DT1 * inc SNI	0,0331	0,0173	0,0504
total (année n+ 1)	0,4602	0,2528	0,7130

Le nombre de nouveaux cas de l'année n+1 à n+9 est donc de 6,417.

4ème étape

1.5 Calcul du nombre de cas attendus sur 10 ans (sous hypothèse d'indépendance des deux maladies)

Tableau 12 : nombre de cas attendus sur 10 ans

	garçons	filles	total
Cas prévalents année n	2,14	1,10	3,23
Total cas incidents (n+ 1 à n+ 9)	4,14	2,27	6,42
Total (année n à n+9)	6,28	3,37	9,65

En 10 années, le nombre de cas attendus est de 6,28 garçons et 3,37 filles soit 9,65 enfants de moins de 15 ans en France métropolitaine.

2. Population

Le recrutement rétrospectif au niveau national a permis d'identifier 20 patients au cours des dix dernières années. Les vingt patients inclus provenaient de 12 centres de Néphrologie Pédiatrique en France. (Figure 7)

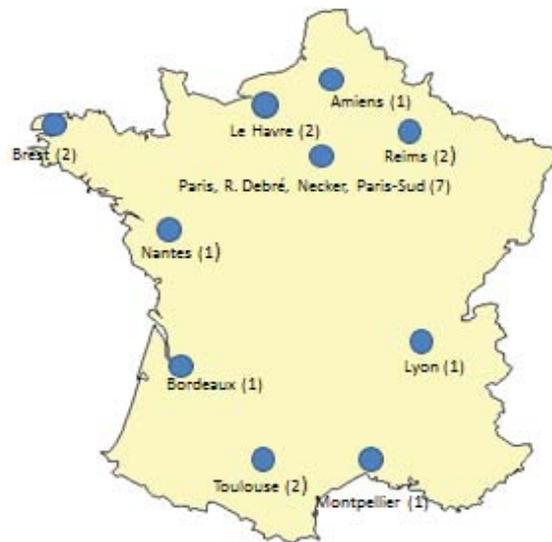


Figure 7 : Origine géographique des 20 patients recensés

Le sex-ratio était de 1,85 garçon pour une fille. L'âge médian au diagnostic était de 5,6 ans (2,4-17,2) pour le SNI et de 5,1 ans (3,3-13,3) pour le DT1. Les figures 8 et 9 rapportent l'âge au diagnostic du SNI et du DT1 en fonction du sexe.

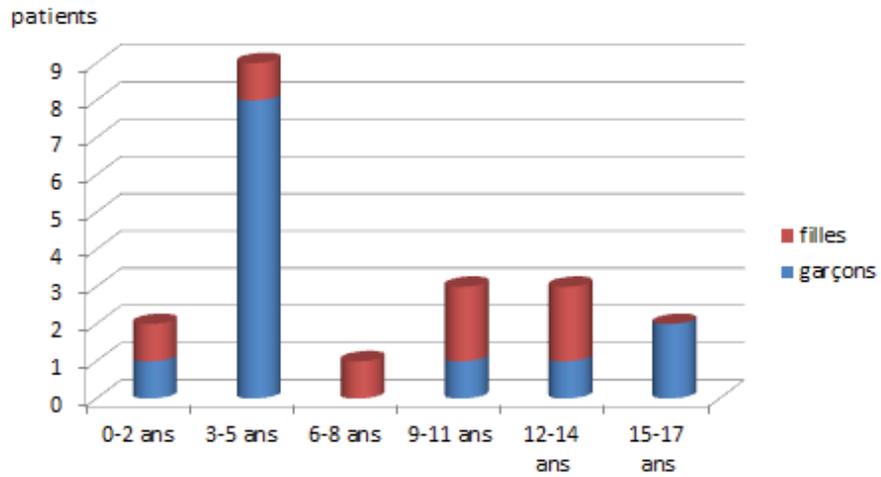


Figure 8 : Age au diagnostic de SNI

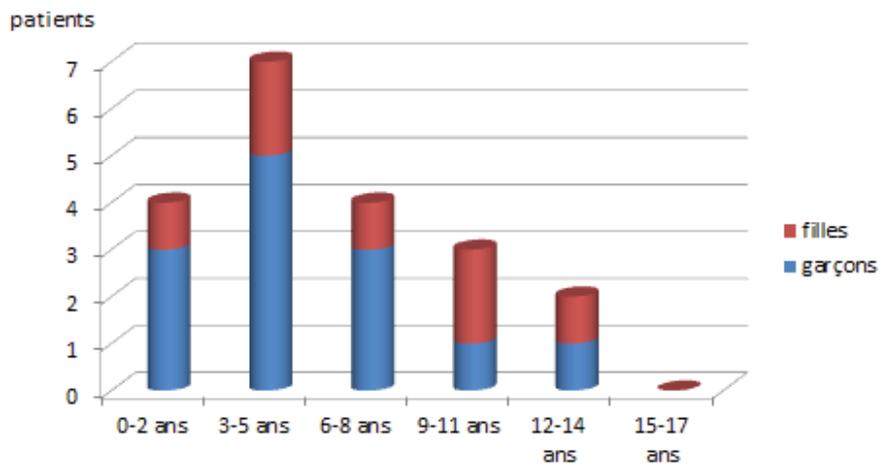


Figure 9 : Age au diagnostic du DT1

3. Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients sont décrites dans le tableau ci-dessous.

Tableau 13 : Caractéristiques des patients

Population N=20	
Garçons , n (%)	13 (65%)
Antécédent immuno-allergologique, n (%)	9 (45%)
Antécédents familiaux au 1^{er} degré	
Consanguinité, n (%)	0 (0%)
SNI, n (%)	0 (0%)
DT1, n (%)	4 (20%)
SNI	
Age au diagnostic, médiane	5,6 ans (2,4-17,2)
Ponction biopsie rénale, n (%)	12 (60%)
Résultats :	
- LGM, n (%)	9 (75%)
- HSF, n (%)	1 (8%)
- autre, n (%)	2 (17%)
Corticorésistance (CR) initiale, n (%)	3 (15%)
- Ciclosensibilité, n (% des CR)	3 (100%)
Corticosensibilité (CS) initiale, n (%)	17 (85%)
- Rechuteurs, n (% des CS)	14 (82%)
- Corticodépendants, n (% des CS)	12 (71%)
Autres traitements immunosuppresseurs, n (%)	13 (65%)
- ciclosporine, n (%)	10 (50%)
- mycoférolate mofétil (MMF), n, (%)	5 (25%)
- cyclophosphamide, n, (%)	2 (10%)
- rituximab, n, (%)	6 (30%)
Durée du suivi, médiane	5,1 ans (1,6 – 13,4)
DFG estimé (Schwartz 2009), médiane	111 ml/min/1,73m ² (51,1 -177)
> 90, n (%)	17 (85%)
entre 89 et 60, n (%)	2 (15%)
entre 59 et 30, n (%)	1 (5%)
DT1	
Age au diagnostic, médiane	5,1 ans (1,3 – 13,3)
Délai entre DT1 et SNI, médiane	24,6 mois (0- 152)
SNI avant DT1 , n (%)	6 (30%)
Délai de suivi, médiane	5,2 ans (0,6-20,3)
Dernière HbA1C, médiane	7,8 % (5,9 – 11,4)
Dose d'insuline, médiane	1,05 UI/kg/j (0,75-1,39)
Néphropathie diabétique à la PBR	1 /12 (8%)
Rétinopathie diabétique, n (%)	1 (5%)

Notre étude comprenait une majorité de garçons (65 %). Cela n'est pas étonnant compte tenu du fait que le SNI et le DT1, indépendamment, touchent en termes d'effectif en majorité les garçons. Il n'y avait pas de différence avec l'étude NEPHROVIR où la proportion de garçons était de 64 % (test de Fisher, $p=1$). Nous n'avons pas retrouvé d'antécédent familial de SNI dans notre population. Par contre, 20 % des patients avaient un antécédent familial de DT1 au premier degré. Ce chiffre est statistiquement plus élevé que les données existantes pour la population diabétique qui sont de 5 %⁴⁴ (test de Fisher, $p=0,04$). Une forte proportion des patients avaient des antécédents personnels immuno-allergiques. Nous avons inclus dans le terme « immuno-allergique » les antécédents d'autres maladies auto-immunes, d'atopie (asthme, eczéma) et d'allergie prouvée.

Il est à noter que pour un patient, le SNI est apparu au cours d'un traitement médical du diabète par injection d'antigène GAD dans le cadre d'un protocole de recherche. Ce traitement a été arrêté à la découverte du SNI. Une patiente était traitée par azathioprine dans le cadre du traitement d'une hépatite auto-immune lors du diagnostic de SNI. Les autres patients n'avaient pas de traitement notable.

4. Résultats concernant le SNI

4.1 Résultats de notre étude

Concernant le SNI, le tableau clinique au diagnostic était classique dans la grande majorité des cas avec la présence d'un syndrome œdémateux en premier lieu. Pour un seul patient le diagnostic a été fait sur la surveillance systématique de la protéinurie par bandelette urinaire dans le cadre du suivi du DT1. L'âge médian au diagnostic était de 5,6 ans ce qui est significativement plus âgé que dans l'étude NEPHROVIR où l'âge médian était de 4,5 ans (test de Mann-Whitney ; $p=0,03$). Une PBR a été réalisée chez 60 % des enfants (Figure 10). L'indication rapportée pour la réalisation de la PBR était l'âge supérieur à 10 ans au diagnostic chez 4 patients, le bilan pré-thérapeutique par ciclosporine ou le suivi d'un traitement par ciclosporine chez 4 patients et le terrain diabétique chez 4 patients. L'histologie rénale, quand elle a été réalisée, retrouve dans la majorité des cas des LGM ou de l'HSF. Toutefois, deux enfants présentaient des stigmates de prolifération endocapillaire à

la PBR, avec une immunofluorescence négative. Ces deux patients avaient été traités comme des SNI en l'absence d'argument pour une autre étiologie initialement et la PBR avait été indiquée chez eux uniquement en raison de l'antécédent de DT1.

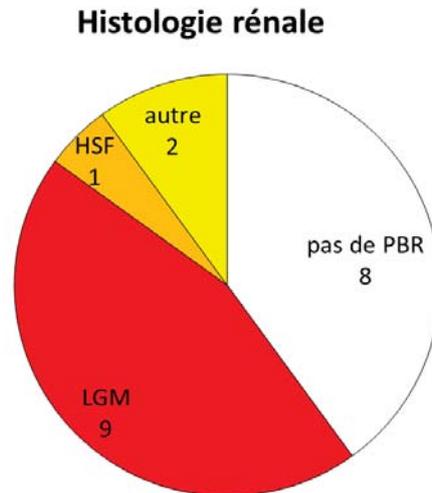


Figure 10 : Histologie rénale des patients.

Le profil de réponse des patients à la corticothérapie est rapporté dans la figure 11 ci-dessous.

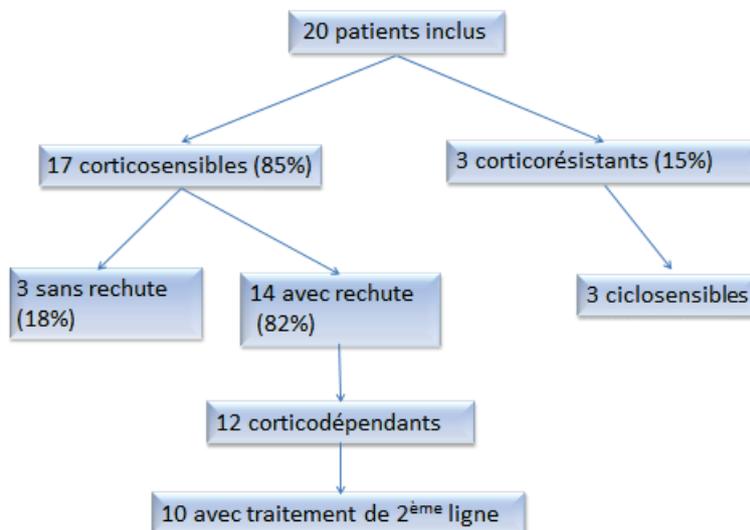


Figure 11 : Profil de réponse au traitement des patients inclus.

Chez les patients rechuteurs, le délai médian entre le diagnostic de la maladie et la première rechute était de 4,5 mois (1,0 - 45,7 mois). La moitié des patients avait donc déjà rechuté avant la fin du traitement de la première poussée.

Dans notre étude, 65 % des patients ont eu recours à un traitement de deuxième ligne pour la prise en charge du SNI contre 47 % dans l'étude NEPHROVIR (Chi^2 ; $p=0,13$). Le recours à un traitement de deuxième ligne était précoce dans notre étude, afin de limiter l'usage de la corticothérapie chez ces patients diabétiques. Le plus souvent, les patients recevaient un traitement de deuxième ligne dès la première rechute. Pour un des patients corticosensibles, un traitement par ciclosporine et rituximab a été mis en place dès la première poussée afin d'éviter les rechutes. Les patients n'ont pas tous reçus le protocole de corticothérapie classique recommandé par la Société de Néphrologie Pédiatrique lors la première poussée de SNI. Chez 6 patients, le protocole a été adapté en raison du diabète. La corticothérapie a été sevrée plus rapidement que prévu chez 4 patients. Pour trois d'entre eux, la dose totale corticoïdes reçue lors de la première poussée était inférieure à la dose recommandée de 3990 mg/m^2 . Le quatrième patient a rechuté avant la fin du traitement de la première poussée, la corticothérapie a donc été reprise à plus forte dose. Les deux derniers patients ont été considérés corticorésistants alors même qu'ils n'ont pas reçu de bolus de méthylprednisolone et ont été traités par ciclosporine après échec d'un mois complet de corticothérapie orale. 30% de la population de notre étude a reçu un traitement par rituximab alors que ce traitement est habituellement réservé à une minorité de patients. Les traitements reçus par les patients après la corticothérapie sont rapportés dans la figure 12.

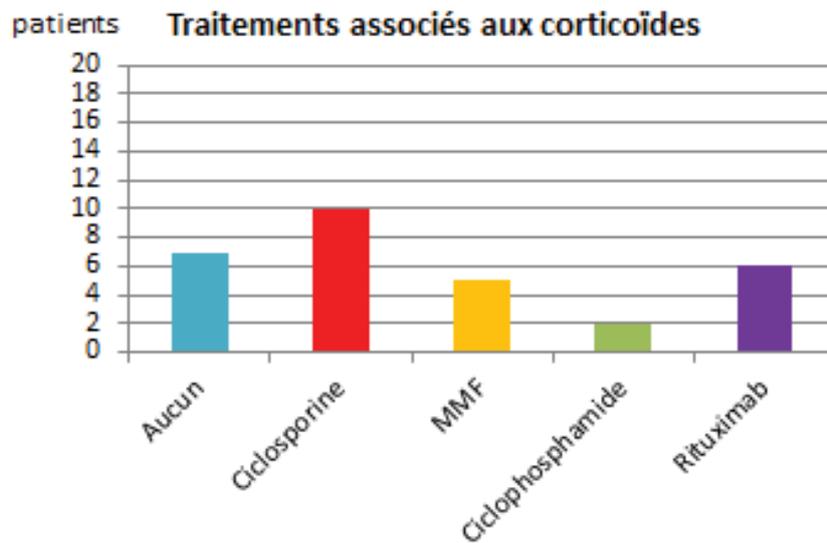


Figure 12 : Traitements associés aux corticoïdes

Lors des dernières nouvelles des patients, 18 patients sur 20 étaient en rémission de leur maladie. Nous avons calculé la clairance de la créatinine selon la formule de Schwartz 2009. Deux patients ont une maladie rénale chronique de stade II et un patient a une maladie rénale chronique de stade III. Tous les autres patients ont une maladie rénale chronique de stade I. Huit patients sont encore traités pour leur SNI alors que les 12 autres ne prennent plus aucun traitement pour le SNI.

4.2 Comparaison aux données de NEPHROVIR

Nous avons comparé nos résultats concernant la réponse à la corticothérapie à ceux de l'étude NEPHROVIR.

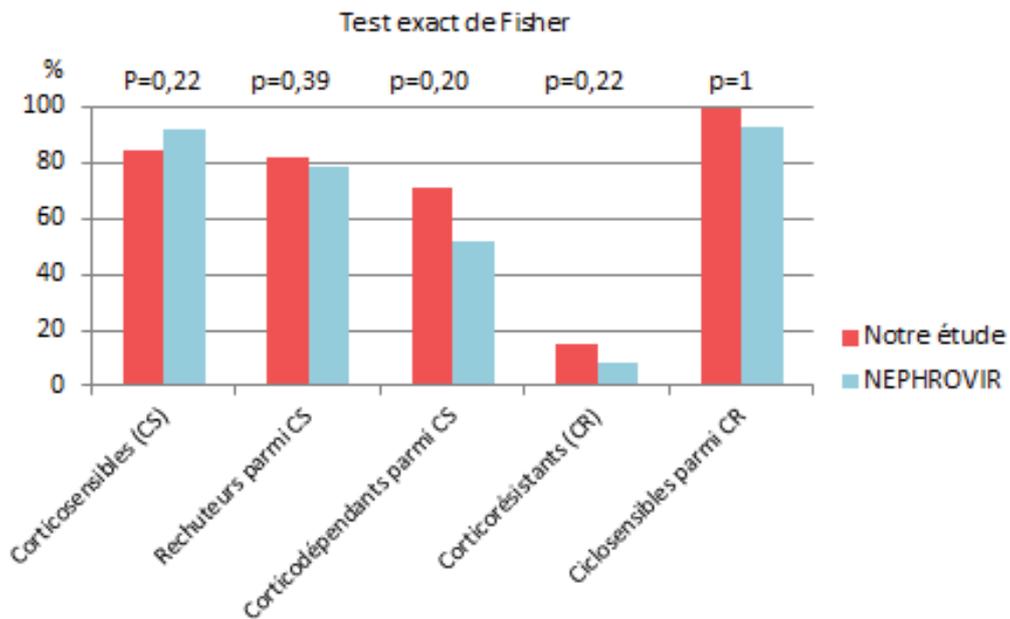


Figure 13 : Comparaison de la réponse au traitement du SNI

Dans notre population, il semble que les patients soient plus corticorésistants et plus corticodépendants que ceux de l'étude NEPHROVIR. Malgré cette tendance, une comparaison des deux populations à l'aide d'un test exact de Fisher ne retrouve pas de différence statistiquement significative, probablement en raison du faible effectif de notre cohorte. Dans notre étude, l'âge au diagnostic du SNI est significativement plus âgé que dans l'étude NEPHROVIR.

Le tableau 14 compare les données de notre étude à celle de l'étude NEPHROVIR quand elles étaient disponibles.

Tableau 14 : Comparaison des données du SNI de notre étude avec NEPHROVIR

	Notre étude	NEPHROVIR	p
Age médian au diagnostic	5,6 ans	4,5 ans	0,03
% de garçons	65%	64%	1
Corticosensibles (CS)	85%	92%	0,22
Rechuteurs parmi CS	82%	79%	0,39
Corticodépendants parmi CS	71%	52%	0,20
Corticorésistants (CR)	15%	8%	0,22
Ciclosensibles parmi CR	100%	93%	1
Traitement de 2 ^{ème} ligne après corticoïdes	65%	47%	0,13

5. Résultats concernant le DT1

Concernant le DT1, le début de la maladie était précoce avec un âge moyen de découverte de la maladie à 6,5 ans dans notre étude contre 10,6 ans habituellement dans la population française de moins de 20 ans ⁴² (test de Student, $p < 0,001$). Des adaptations des doses d'insuline ont été rendues nécessaires par la corticothérapie instaurée dans le cadre du traitement du SNI. Toutefois, dans la majorité des cas, la corticothérapie a été bien tolérée et l'adaptation de l'insulinothérapie à la corticothérapie alternée ne semble pas avoir été un problème majeur de prise en charge. Lors de la dernière consultation, la dose moyenne d'insuline était de 1,05 UI/kg/j dans notre population alors que les besoins en insuline avant la puberté sont habituellement autour de 0,80 UI/kg/j ⁸⁵ (test de Student, $p < 0,001$). Ceci peut s'expliquer par le fait que 30 % des patients étaient encore sous traitement par corticoïdes lors du recueil de données et par l'âge pubertaire d'une partie de nos patients, période d'insulinorésistance physiologique. Malgré cela, plus de la moitié des enfants avaient une HbA1c supérieure aux recommandations ($HbA1c < 7,5\%$) lors de la dernière consultation. Douze patients avaient un schéma d'insuline basal-bolus avec des injections

sous-cutanées pluriquotidiennes à l'aide d'un stylo à insuline alors que les 8 autres portaient une pompe à insuline externe.

Au diagnostic de la maladie, des auto-anticorps spécifiques du DT1 ont été retrouvés chez 12 patients. Chez deux patients, aucun auto-anticorps n'a été retrouvé. Pour les 6 autres patients cette donnée n'a pas pu être retrouvée.

Concernant les complications microvasculaires du diabète, une seule patiente présentait une rétinopathie diabétique non proliférante minime. Elle avait un diabète déséquilibré avec une durée d'évolution de 3,6 ans. Une seule patiente présentait une néphropathie diabétique avec des altérations glomérulaires modérées à la PBR ne pouvant pas être responsables du syndrome néphrotique. Chez cette patiente la PBR avait été réalisée au diagnostic de SNI soit 5,5 ans après le diagnostic de DT1. Son diabète était déséquilibré avec une mauvaise adhésion au traitement.

Tableau 15 : Comparaison des données du DT1 de notre étude avec la population française.

	Notre étude	Population française	p
Antécédent familial de DT1 au 1 ^{er} degré	20%	5%	0,04
Age moyen au diagnostic	6,5 ans	10,6 ans	<0,001
Dose moyenne d'insuline	1,04 UI/kg/j	0,80 UI/kg/j	<0,001

6. Analyse du typage HLA

Un typage HLA a pu être réalisé chez 14 patients. Le typage HLA a été déterminé par méthode de biologie moléculaire pour 13 patients alors qu'une méthode sérologique a été réalisée chez le dernier patient.

6.1 HLA à risque de DT1

Nous avons étudié la proportion de patients ayant des facteurs de susceptibilité au DT1, c'est-à-dire la présence des allèles HLA-DR3 et/ou DR4.

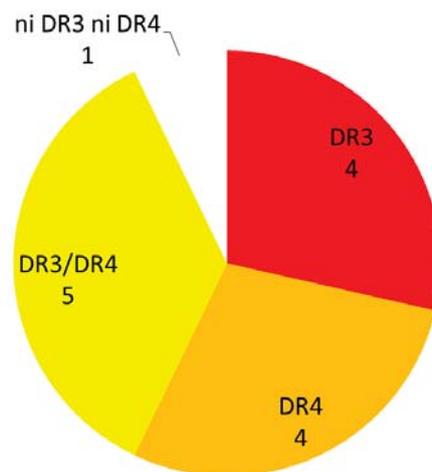


Figure 14 : Susceptibilité HLA au DT1

Dans notre étude, tous les patients sauf un présentaient des facteurs de susceptibilité HLA au DT1. Chez les patients présentant l'antigène DR3, celui-ci était systématiquement associé au DQ2. Dans la population générale on retrouve aussi cette association dans plus de 99 % des cas.⁶⁸

Dans les 9 cas HLA-DR4, il y avait une association systématique au DQ8.

6.2 HLA à risque de SNI

Le HLA-DR7 et le HLA-DQ2 sont connus pour être associés à la maladie de façon indépendante.⁵³

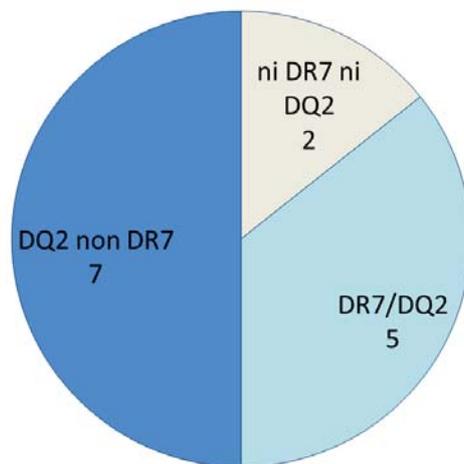


Figure 15 : Susceptibilité HLA au SNI

Douze patients sur les 14 de notre série ayant eu un typage HLA ont des facteurs de susceptibilité au SNI. Parmi les 12 patients, tous sont HLA-DQ2 et 5 sont HLA-DR7 en plus du HLA-DQ2.

Sachant que le HLA-DR3 est en déséquilibre de liaison avec le HLA-DQ2 ; réciproquement le HLA-DQ2 est souvent associé au HLA-DR3, c'est le cas pour 8 de nos patients.

6.3 Typage HLA classe II et association des deux maladies

Les patients DR3/DQ2-DR7 sont fortement à risque d'avoir les deux maladies. La combinaison allélique la plus fréquente dans notre population est DR3-DQ2/DR4-DQ8, présente chez 5 patients sur 14. Cette combinaison allélique est connue pour être la plus à risque de DT1 ; mais elle présente aussi le HLA DQ2, facteur de susceptibilité au SNI. Deux autres combinaisons alléliques à risque semblent être DR4-DQ8/DR7-DQ2 et DR3-DQ2/DR7-DQ2 présentes à elles deux chez 5 des 14 patients. Seul un patient ne présentait de facteur de susceptibilité HLA ni au DT1 ni au SNI.

Typage HLA classe II

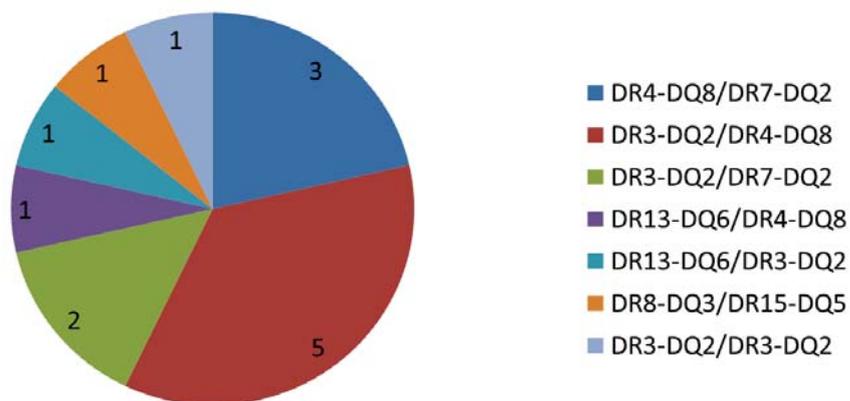


Figure 16 : typage HLA classe II des 14 patients

6.4 Typage HLA et antécédents immuno-allergiques

Parmi les 14 patients ayant eu un typage HLA nous avons comparé ceux ayant des antécédents immuno-allergiques et ceux n'en ayant pas. Le nombre de patients ayant un antécédent immuno-allergique est élevé dans notre série. Toutefois, il ne semble pas y avoir de différence terme de typage HLA entre les deux groupes.

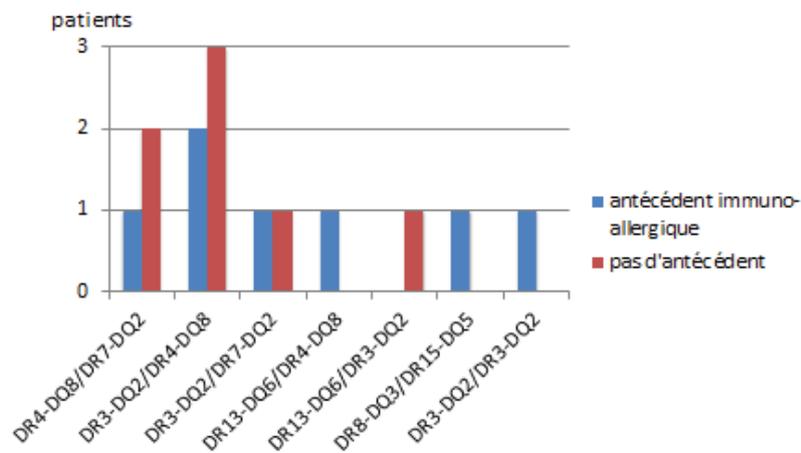


Figure 17 : Typage HLA et antécédent immuno-allergique.

Les différents antécédents rapportés étaient :

- De l'atopie personnelle (asthme, eczéma) chez 5 patients.
- D'autres maladies auto-immunes chez 3 patients : un purpura thrombopénique idiopathique, deux hépatites auto-immunes dont une associée à une thyroïdite.
- Des allergies prouvées sur le plan allergologique chez un patient.

Nous n'avons pas retrouvé d'association entre le HLA DR7 et l'atopie, car un seul patient atopique sur cinq présentait cet antigène.

Discussion

L'association de deux pathologies rares et particulièrement en pédiatrie fait envisager un lien physiopathologique éventuel entre ces deux maladies. Dans le cas du SNI et du DT1, l'expérience de plusieurs cas dans notre service ainsi que les cas rapportés dans la littérature⁷²⁻⁷⁸ nous ont fait envisager que cette association n'était pas uniquement liée au hasard. Notre étude est la première étude de cohorte à s'intéresser à l'association de ces deux maladies. Nous avons fait un recueil de données rétrospectif en France afin d'étudier le maximum de patients suivis pour ces deux pathologies au cours des dix dernières années. Nous avons ainsi pu identifier 20 patients pour lesquels nous avons pu étudier les données cliniques et biologiques.

Ayant un petit effectif de patients, nous avons d'abord voulu vérifier que l'association des deux maladies n'était pas uniquement fortuite. Nous avons estimé à 9 patients le nombre de cas attendus d'enfants de moins de 15 ans ayant un DT1 et SNI sur une période de dix années en France dans l'hypothèse d'indépendance des deux maladies. Nous avons pu en retrouver le double. Nous avons inclus deux patients ayant entre 15 et 18 ans lors de l'apparition de la deuxième maladie, nous avons donc identifié 18 patients de moins de 15 ans. Notre recueil étant rétrospectif et donc probablement non exhaustif en raison d'un biais de mémorisation, le nombre total de patients ayant les deux pathologies est probablement supérieur. On peut en conclure qu'il existe probablement un lien entre ces deux maladies.

Nous nous sommes intéressés au typage HLA comme facteur de susceptibilité aux deux maladies. La majorité des patients présentait des facteurs de susceptibilité au SNI et au DT1. Le HLA-DR3 est un facteur de susceptibilité HLA bien connu dans le DT1. Il est en déséquilibre de liaison avec le HLA-DQ2. 13,2 % de la population caucasienne est HLA-DR3. Parmi les personnes HLA-DR3, 99,6 % ont l'haplotype le plus fréquent qui associe le HLA-DQ2 au HLA-DR3.⁶⁸ Le HLA-DR7 est un facteur de susceptibilité HLA au SNI. Il est présent chez 14,8 % de la population caucasienne.⁶⁸ Le HLA-DR7 est présent dans 35 % de la population de notre étude. Le HLA-DR7 est lui aussi en déséquilibre de liaison avec le HLA-DQ2. L'association HLA DR7-DQ2 est présente chez 14,7 % de la population caucasienne.⁶⁸ Nous pensons que les patients les plus à risque de présenter les deux maladies sont ceux

présentant un haplotype de susceptibilité au DT1 (DR3-DQ2 ou DR4-DQ8) et l'haplotype DR7-DQ2 associé au SNI. L'association de l'haplotype DR7-DQ2 à l'haplotype DR3-DQ2 est rare. D'après les fréquences respectives des deux haplotypes, on devrait la retrouver chez 1,9 % de la population caucasienne.⁶⁸ Mais l'haplotype DR3-DQ2 étant retrouvé chez 34,1 % des diabétiques de type 1⁶⁷, la fréquence de l'association DR3-DQ2/DR7-DQ2 dans la population diabétique est estimée à 5,0 %. Dans notre population, cette association est retrouvée dans 14,3 % des cas. Les patients présentant l'association DR4-DQ8/DR7-DQ2 sont aussi à risque pour les deux maladies. La fréquence de l'haplotype DR4-DQ8 dans la population caucasienne est de 4,9 %. L'association de ces deux haplotypes dans la population générale est donc de 0,7 %. Mais la fréquence de haplotype DR4-DQ8 dans la population diabétique de type 1 est de 36,9 %.⁶⁷ Dans la population diabétique de type 1, la fréquence de l'association DR4-DQ8/DR7-DQ2 est donc de 5,4 %. Dans notre étude la fréquence de cette association est de 21,4 %. De plus l'haplotype DR3-DQ2 qui est un facteur de susceptibilité au DT1 apporte aussi un facteur de susceptibilité au SNI puisque le DQ2 est un facteur de susceptibilité indépendamment du DR7.⁵³ Dans la population diabétique de type 1 la fréquence de l'haplotype DR3-DQ2 est de 34,1 % comme nous l'avons dit précédemment. Dans notre cohorte 64,3 % des patients étaient HLA DR3-DQ2. Cette différence est à prendre avec précaution en raison du faible effectif de notre cohorte mais on peut envisager que les patients diabétiques de type 1 porteurs du HLA DR3-DQ2 soient plus à risque de SNI que les autres patients diabétique de type 1.

Concernant le SNI, les patients de notre étude ne présentent pas de formes plus sévères que ceux de l'étude NEPHROVIR. De plus, deux patients de notre étude ont été considérés comme corticorésistants alors même qu'ils n'ont jamais reçu de bolus de méthylprednisolone et que l'on ne puisse donc pas confirmer le caractère corticorésistant de leur SNI selon la définition de la SNP. L'histologie rénale, quand elle avait été réalisée, était classique dans la majorité des cas retrouvant principalement des LGM et une HSF. Chez deux patients, il a été retrouvé une glomérulonéphrite endocapillaire avec immunofluorescence négative, faisant partie du spectre histologique du SNI. Ces patients ont tous les deux été traités par corticoïdes, ciclosporine puis rituximab. L'évolution classique du SNI dans notre cohorte ainsi que l'absence de néphropathie diabétique pouvant être responsable de la protéinurie devraient inciter à ne pas considérer l'antécédent de DT1 comme un argument

suffisant à la réalisation d'une PBR chez ces enfants. Lorsqu'il existe un doute diagnostique, le typage HLA peut orienter vers un SNI si l'enfant présente l'haplotype DR7-DQ2 sans que celui-ci ne soit suffisant au diagnostic.

L'évolution du diabète était classique pour un DT1. Nous ne pensons pas avoir inclus de diabète cortico-induit qui ne soit pas des DT1 car chez les 6 patients ayant déclaré le diabète après le SNI, 5 présentaient des anticorps spécifiques du diabète. Cette donnée n'était pas disponible pour le dernier patient chez qui le diabète est survenu alors qu'il avait de faibles doses de corticoïdes. De plus tous les patients inclus sauf un avaient des facteurs de susceptibilité HLA au DT1, ce dernier avait bien des anticorps spécifiques de la maladie.

Nous avons mis en évidence deux particularités du DT1. La première est le jeune âge au diagnostic chez nos patients. L'âge moyen au diagnostic du DT1 était significativement plus jeune dans notre étude que dans la cohorte française pédiatrique publiée par Lévy-Marchal.⁴² Il faut noter que notre critère d'inclusion allait jusqu'à l'âge de 18 ans alors que cette étude concernait la population générale de moins de 20 ans ce qui constitue une limite de ce résultat. La seconde particularité de notre cohorte est la forte proportion de DT1 chez les apparentés au premier degré. Cette proportion est de 20 % dans notre étude contre 5 % en France d'après le collège des enseignants d'endocrinologie.⁴⁴

Dans la population diabétique de moins de 15 ans, l'haplotype HLA DR4-DQ8 est habituellement retrouvé chez 69,9 % de la population.³³ Dans notre cohorte 9 patients sur 14 soit 64,3 % sont HLA DR4-DQ8. L'haplotype DR3-DQ2 est retrouvé chez 64,6 % de la population diabétique.³³ Dans notre cohorte il y a aussi 9 patients sur 14 soit 64,3 % qui sont HLA DR3-DQ2. 37,8 % de la population diabétique de type 1 de moins de 15 ans sont hétérozygotes DR3-DQ8/DR4-DQ2.³³ Nous retrouvons un chiffre similaire dans notre cohorte puisque 35,7 % des patients sont hétérozygotes DR3/DR4-DQ2.

La fréquence des HLA de susceptibilité au DT1 chez les patients de notre cohorte est similaire à celle de la population diabétique pédiatrique. Elle ne permet pas d'expliquer le jeune âge au diagnostic et la fréquence élevée des cas de DT1 chez les apparentés au premier degré. Il existe probablement d'autres facteurs génétiques non-HLA responsables de ces caractéristiques dans notre population.

La susceptibilité génétique HLA pourrait aussi être impliquée dans la présence d'autres maladies auto-immunes chez ces patients. En effet, deux patients de notre cohorte avaient aussi une hépatite auto-immune. Il a été montré que les HLA DR3 et DR4 sont les facteurs de susceptibilité génétiques principaux dans les hépatites auto-immunes de type 1.⁸⁶

En ce qui concerne le traitement de ces patients, les glucocorticoïdes sont proposés comme traitement de référence dans le SNI. Le schéma thérapeutique classique n'a pas été respecté chez une partie des patients du fait de la peur d'un déséquilibre lié à une forte corticothérapie. Goldman et al. proposaient le recours à une corticothérapie journalière plutôt qu'une corticothérapie alternée dans cette population afin de réduire les déséquilibres glycémiques.⁷³ Cette stratégie n'a été appliquée chez aucun patient de notre cohorte. D'après les comptes rendus, la corticothérapie a été bien tolérée chez la majorité des patients. Toutefois, de nombreux patients ont eu recours à un traitement de deuxième ligne rapidement afin de permettre de réduire la corticothérapie. Le choix du traitement de deuxième ligne était majoritairement la ciclosporine A. La ciclosporine A est un immunosuppresseur inhibiteur de la calcineurine qui a fait ses preuves dans le traitement du SNI chez les enfants ayant des rechutes fréquentes.⁸⁷ La ciclosporine A a aussi été proposée dans le traitement du DT1 à la phase initiale.^{88,89} Bien qu'une certaine réduction des besoins en insuline ait été constatée, ce traitement n'a pas été retenu dans le traitement du DT1 devant l'absence de bénéfice à l'arrêt du traitement et le rapport bénéfice-risque jugé défavorable dans cette indication. Toutefois on peut envisager que ce traitement soit adapté à des patients déjà suivis pour un SNI corticodépendant qui développeraient un DT1. Le rituximab est un anticorps monoclonal dirigé contre la molécule CD20 présente à la surface des lymphocytes B. Il a été utilisé chez 30% des patients dans notre cohorte, parfois de façon précoce par rapport à l'apparition du SNI. Ce traitement a fait la preuve de son efficacité chez les patients rechuteurs de leur SNI.⁹⁰ Mais le rituximab pourrait aussi avoir un intérêt dans le traitement du DT1. Une étude de phase 2 publiée en 2009 dans *The New England Journal of Medicine* étudiait l'efficacité du rituximab sur la préservation des cellules β chez les patients diabétiques de type 1 à la phase initiale de la maladie.⁴⁰ Cette étude mettait en évidence la préservation des cellules β par un taux de C-peptide à un an du traitement plus important dans le groupe ayant été traité par rituximab que dans le groupe placebo. De plus, les patients ayant reçu du rituximab avaient une HbA1c moins élevée et des besoins en

insuline plus faibles. Les patients avaient été traités à la phase initiale du diabète, en moyenne 80 jours après le diagnostic. Malheureusement, le suivi de cette cohorte montre que le rituximab ne fait que décaler dans le temps l'insulinopénie sans modifier la physiopathologie de la maladie.⁹¹ Chez un patient suivi pour un SNI corticodépendant qui développe un diabète ou chez un patient diabétique de type 1 déclarant un SNI dans les 3 mois qui suivent le diagnostic de DT1, la question d'un traitement par rituximab doit se poser. Ce traitement pourrait permettre de préserver temporairement la destruction des cellules β du pancréas et de mettre en rémission le SNI sans nécessiter de poursuivre la corticothérapie.

Les travaux récents sur le traitement du DT1 par de faibles doses d'IL-2 sont prometteurs.³⁸ Il a été montré que de faibles doses d'IL-2 permettent de stimuler les lymphocytes T régulateurs sans effet sur les lymphocytes T effecteurs et avec une bonne tolérance. Par l'induction des lymphocytes T régulateurs on peut espérer préserver les cellules β pancréatiques d'une destruction auto-immune. Une étude est actuellement en cours afin de définir la relation dose-efficacité et la tolérance de ce traitement chez les jeunes diabétiques. Des travaux récents montrent un déficit fonctionnel des lymphocytes T régulateurs lors des poussées de SNI.^{1,8} On pourrait envisager qu'un traitement par faibles doses d'IL-2 ait sa place dans le traitement du SNI. Ce traitement n'a jamais été testé dans cette indication à notre connaissance. Si les résultats prometteurs de l'IL-2 sont confirmés par les études en cours, ce traitement pourrait avoir sa place dans le traitement des patients ayant un DT1 et un SNI.

Conclusion

L'association d'un SNI et d'un DT1 chez un même enfant est rare. Notre étude est la première étude de cohorte s'intéressant à ces patients. Nous avons pu identifier deux fois plus de patients que le nombre de patients théoriques ce qui est un argument fort en faveur d'une association entre les deux maladies. Cette association semble être favorisée par un terrain génétique particulier. Toutefois, un lien entre certains haplotypes HLA et l'association des deux maladies reste difficile à démontrer en raison de la fréquence élevée des haplotypes HLA concernés et de la rareté de l'association des deux maladies.

L'évolution du SNI et du DT1 est classique dans la majorité des cas. Le SNI des patients de notre étude semble plus sévère que celui des patients de l'étude NEPHROVIR en ce qui concerne la réponse initiale à la corticothérapie. Toutefois un traitement de deuxième ligne est souvent mis en place de façon précoce afin de limiter la corticothérapie chez ces patients.

Les particularités du DT1 étaient le jeune âge au diagnostic ainsi que le nombre important de DT1 chez les apparentés au premier degré.

Certains traitements immunosuppresseurs efficaces comme traitement de deuxième ligne du SNI peuvent aussi avoir un intérêt à la phase initiale du traitement du DT1. Un DT1 d'évolution récente chez un patient suivi pour un SNI doit faire discuter la mise en place d'un traitement immunosuppresseur comme le rituximab. Le traitement par IL-2 en cours d'évaluation dans le DT1 pourrait trouver sa place chez les patients ayant un SNI et DT1 dans les années à venir.

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil

E. SERRANO



Dr. Stéphane DECRAMER
Service Néphrologie
Hôpital des Enfants
TSA 70034 - C.H.U. TOULOUSE



Bibliographie

1. Pereira, W. de F. *et al.* The role of the immune system in idiopathic nephrotic syndrome: a review of clinical and experimental studies. *Inflamm. Res.* **63**, 1–12 (2014).
2. Tryggvason, K., Patrakka, J. & Wartiovaara, J. Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria. *N. Engl. J. Med.* **354**, 1387–401 (2006).
3. Sadowski, C. E. *et al.* A Single-Gene Cause in 29.5% of Cases of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* (2014). doi:10.1681/ASN.2014050489
4. Shalhoub, R. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet* (1974). at <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673674918807>>
5. Frange, P., Frey, M. A. & Deschênes, G. [Immunity and immunosuppression in childhood idiopathic nephrotic syndrome]. *Arch. Pediatr.* **12**, 305–15 (2005).
6. Tejani, A. T. *et al.* Cyclosporine A induced remission of relapsing nephrotic syndrome in children. *Kidney Int.* **33**, 729–34 (1988).
7. Kemper, M. J., Meyer-Jark, T., Lilova, M. & Müller-Wiefel, D. E. Combined T- and B-cell activation in childhood steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Clin. Nephrol.* **60**, 242–7 (2003).
8. Araya, C. *et al.* T regulatory cell function in idiopathic minimal lesion nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* **24**, 1691–8 (2009).
9. Stachowski, J. *et al.* Th1/Th2 balance and CD45-positive T cell subsets in primary nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* **14**, 779–85 (2000).
10. Meadow, S. R., Sarsfield, J. K., Scott, D. G. & Rajah, S. M. Steroid-responsive nephrotic syndrome and allergy: immunological studies. *Arch. Dis. Child.* **56**, 517–24 (1981).
11. Deschênes, G. & Leclerc, A. [Epidemiology of the idiopathic nephrotic syndrome]. *Arch. Pediatr.* **17**, 622–3 (2010).
12. Dossier, C. *et al.* Prevalence of herpesviruses at onset of idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* (2014). doi:10.1007/s00467-014-2860-1
13. Sellier-Leclerc, A.-L. *et al.* A humanized mouse model of idiopathic nephrotic syndrome suggests a pathogenic role for immature cells. *J. Am. Soc. Nephrol.* **18**, 2732–9 (2007).
14. Kausman, J. Y. & Kitching, A. R. A new approach to idiopathic nephrotic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* **18**, 2621–2 (2007).

15. Lapillonne, H. *et al.* Stem cell mobilization in idiopathic steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* **23**, 1251–6 (2008).
16. Deschênes, G. & Doucet, A. Free immunoglobulin light chains: A role in minimal change disease. *Biosci. Hypotheses* **2**, 135–142 (2009).
17. Ahmed, M. S. & Wong, C. F. Rituximab and nephrotic syndrome: a new therapeutic hope? *Nephrol. Dial. Transplant* **23**, 11–7 (2008).
18. Kemper, M. & Altrogge, H. Serum levels of immunoglobulins and IgG subclasses in steroid sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr. ...* (2002). at <http://link.springer.com/article/10.1007/s00467-001-0817-7>
19. Stéphan, J. L. *et al.* Nephrotic syndrome and Hodgkin disease in children: a report of five cases. *Eur. J. Pediatr.* **156**, 239–42 (1997).
20. Benz, K. *et al.* Characterisation of renal immune cell infiltrates in children with nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* **25**, 1291–8 (2010).
21. Fine, R. N. Recurrence of nephrotic syndrome/focal segmental glomerulosclerosis following renal transplantation in children. *Pediatr. Nephrol.* **22**, 496–502 (2007).
22. Hoyer, J. R. *et al.* Recurrence of idiopathic nephrotic syndrome after renal transplantation. *Lancet* **2**, 343–8 (1972).
23. Hickson, L. J. *et al.* Kidney transplantation for primary focal segmental glomerulosclerosis: outcomes and response to therapy for recurrence. *Transplantation* **87**, 1232–9 (2009).
24. Lagrue, G. *et al.* [Transmission of nephrotic syndrome to two neonates. Spontaneous regression]. *Presse Med.* **20**, 255–7 (1991).
25. Sharma, M., Sharma, R., Reddy, S. R., McCarthy, E. T. & Savin, V. J. Proteinuria after injection of human focal segmental glomerulosclerosis factor. *Transplantation* **73**, 366–72 (2002).
26. McCarthy, E. T., Sharma, M. & Savin, V. J. Circulating permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **5**, 2115–21 (2010).
27. Lennon, R. *et al.* Hemopexin induces nephrin-dependent reorganization of the actin cytoskeleton in podocytes. *J. Am. Soc. Nephrol.* **19**, 2140–9 (2008).
28. Bakker, W. W. *et al.* Protease activity of plasma hemopexin. *Kidney Int.* **68**, 603–10 (2005).
29. Bakker, W. W. *et al.* Altered activity of plasma hemopexin in patients with minimal change disease in relapse. *Pediatr. Nephrol.* **20**, 1410–5 (2005).

30. Wei, C. *et al.* Modification of kidney barrier function by the urokinase receptor. *Nat. Med.* **14**, 55–63 (2008).
31. Wei, C. *et al.* Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat. Med.* **17**, 952–60 (2011).
32. Deschênes, G. diaporama SYNDROME NÉPHROTIQUE - DIU de néphrologie pédiatrique Diapositives 19 et 20 /158. (2014).
33. Gillespie, K., Gale, E. & Bingley, P. High familial risk and genetic susceptibility in early onset childhood diabetes. *Diabetes* (2002). at <<http://diabetes.diabetesjournals.org/content/51/1/210.short>>
34. Peng, H. & Hagopian, W. Environmental factors in the development of Type 1 diabetes. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* (2006). at <<http://link.springer.com/article/10.1007/s11154-006-9024-y>>
35. Knip, M. *et al.* Environmental Triggers and Determinants of Type 1 Diabetes. *Diabetes* **54**, S125–S136 (2005).
36. Myers, M. A. *et al.* Dietary Microbial Toxins and Type 1 Diabetes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1005**, 418–422 (2003).
37. Roep, B. O. & Tree, T. I. M. Immune modulation in humans: implications for type 1 diabetes mellitus. *Nat. Rev. Endocrinol.* **10**, 229–42 (2014).
38. Rosenzweig, M. *et al.* Low-dose interleukin-2 fosters a dose-dependent regulatory T cell tuned milieu in T1D patients. *J. Autoimmun.* (2015). doi:10.1016/j.jaut.2015.01.001
39. Grinberg-Bleyer, Y. *et al.* IL-2 reverses established type 1 diabetes in NOD mice by a local effect on pancreatic regulatory T cells. *J. Exp. Med.* **207**, 1871–8 (2010).
40. Pescovitz, M. D. *et al.* Rituximab, B-lymphocyte depletion, and preservation of beta-cell function. *N. Engl. J. Med.* **361**, 2143–52 (2009).
41. Lévy-Marchal, C. Que nous a appris la mesure de l'incidence du diabète de l'enfant? *Bull. Épidémiol. Hebd.* (2007). at <http://212.234.146.165/beh/2007/44-45/beh_44_45_2007.pdf>
42. Lévy-Marchal, C., Fagot-Campagna, A. & Daniel, M. Surveillance épidémiologique du diabète de l'enfant. (2007). at <<http://lara.inist.fr/handle/2332/1286>>
43. Familial risk of type I diabetes in European children. The Eurodiab Ace Study Group and The Eurodiab Ace Substudy 2 Study Group. *Diabetologia* **41**, 1151–6 (1998).
44. Collège des enseignants d'endocrinologie. <http://www.sfendocrino.org/article/392/item-233-a-ndash-diabete-sucre-de-type-1>.

45. Massin, P. *et al.* Prevalence of diabetic retinopathy in children and adolescents with type-1 diabetes attending summer camps in France. *Diabetes Metab.* **33**, 284–9 (2007).
46. Lévy-Marchal, C., Sahler, C., Cahané, M. & Czernichow, P. Risk factors for microalbuminuria in children and adolescents with type 1 diabetes. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* **13**, 613–20 (2000).
47. Abbas, A. K. *Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique, 4ème édition.* (2013).
48. Janeway, C. *Immunobiology: the immune system in health and disease.* (1999).
49. Owen, J. *Kuby Immunology, Sixth Edition.* (2013).
50. Feingold, J. Le déséquilibre de liaison. *médecine/sciences* **7**, 161 (1991).
51. Holoshitz, J. The quest for better understanding of HLA-disease association: scenes from a road less travelled by. *Discov. Med.* (2013). at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4064294/>
52. Almeida, D. de & Holoshitz, J. MHC molecules in health and disease: At the cusp of a paradigm shift. *Self. Nonself.* (2011). at <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/self.2.1.15757>
53. Bouissou, F. *et al.* Clinical implications from studies of HLA antigens in idiopathic nephrotic syndrome in children. *Clin. Nephrol.* **44**, 279–83 (1995).
54. Cambon-Thomsen, A. *et al.* [HLA and Bf in idiopathic nephrotic syndrome in children: differences between corticosenstitive and corticoresistant forms]. *Pathol. Biol. (Paris).* **34**, 725–30 (1986).
55. Alfiler, C. A., Roy, L. P., Doran, T., Sheldon, A. & Bashir, H. HLA-DRw7 and steroid-responsive nephrotic syndrome of childhood. *Clin. Nephrol.* **14**, 71–4 (1980).
56. Bakr, A. M., El-Chenawi, F. & Al-Husseni, F. HLA alleles in frequently relapsing steroid-dependent and -resistant nephrotic syndrome in Egyptian children. *Pediatr. Nephrol.* **20**, 159–62 (2005).
57. De Mouzon-Cambon, A. *et al.* HLA-DR7 in children with idiopathic nephrotic syndrome. Correlation with atopy. *Tissue Antigens* **17**, 518–24 (1981).
58. Laurent, J. *et al.* [Idiopathic nephrotic syndrome and the HLA allele. Prevalence of age-related DR7]. *Rev. Med. Interne* **6**, 116–20 (1985).
59. Gulati, S., Tripathi, P., Patil, S. J., Sharma, R. K. & Agarwal, S. Is typing for HLA class II alleles beneficial in Indian children with idiopathic nephrotic syndrome? *Pediatr. Nephrol.* **22**, 528–32 (2007).

60. Lagueruela, C. C., Buettner, T. L., Cole, B. R., Kissane, J. M. & Robson, A. M. HLA extended haplotypes in steroid-sensitive nephrotic syndrome of childhood. *Kidney Int.* **38**, 145–50 (1990).
61. Zaki, M., Daoud, A. S., al Saleh, Q. A., al Najedi, A. K. & White, A. G. HLA antigens in Arab children with steroid-responsive nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* **8**, 74–5 (1994).
62. Huang, Y.-Y., Lin, F.-J., Fu, L.-S. & Lan, J.-L. HLA-DR, -DQB typing of steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome children in Taiwan. *Nephron. Clin. Pract.* **112**, c57–64 (2009).
63. Thomson, P. D., Stokes, C. R., Barratt, T. M., Turner, M. W. & Soothill, J. F. HLA antigens and atopic features in steroid-responsive nephrotic syndrome of childhood. *Lancet* **2**, 765–8 (1976).
64. Trompeter, R. S., Barratt, T. M., Kay, R., Turner, M. W. & Soothill, J. F. HLA, atopy, and cyclophosphamide in steroid-responsive childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int.* **17**, 113–7 (1980).
65. Todd, J. A., Bell, J. I. & McDevitt, H. O. HLA-DQ beta gene contributes to susceptibility and resistance to insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* **329**, 599–604 (1987).
66. Wolf, E., Spencer, K. M. & Cudworth, A. G. The genetic susceptibility to type 1 (insulin-dependent) diabetes: Analysis of the HLA-DR association. *Diabetologia* **24**, (1983).
67. Erlich, H. *et al.* HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. *Diabetes* **57**, 1084–92 (2008).
68. Klitz, W. *et al.* New HLA haplotype frequency reference standards: high-resolution and large sample typing of HLA DR-DQ haplotypes in a sample of European Americans. *Tissue Antigens* **62**, 296–307 (2003).
69. Todd, J. Etiology of type 1 diabetes. *Immunity* (2010). at <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761310001263>>
70. Nejentsev, S., Howson, J. & Walker, N. Localization of type 1 diabetes susceptibility to the MHC class I genes HLA-B and HLA-A. *Nature* (2007). at <<http://www.nature.com/nature/journal/v450/n7171/abs/nature06406.html>>
71. Chan, J. C. M. Diabetes Mellitus. *Am. J. Dis. Child.* **117**, 442 (1969).
72. Agras, P. I., Kinik, S. T., Cengiz, N. & Baskin, E. Type 1 diabetes mellitus associated with nephrotic syndrome. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* **19**, 1045–8 (2006).
73. Goldman, M., Hébert, D. & Geary, D. F. Management of steroid-sensitive nephrotic syndrome in children with type 1 diabetes. *Pediatr. Nephrol.* **17**, 351–4 (2002).

74. Kari, J. A., El-Desoky, S. M., Mokhtar, G. & Jalalah, S. M. Simultaneous onset of steroid resistant nephrotic syndrome and IDDM in two young children. *BMJ Case Rep.* **2010**, (2010).
75. Rego Filho, E. A., Mello, S. F. R., Omuro, A. M. & Loli, J. O. C. [Simultaneous onset of steroid-sensitive nephrotic syndrome and type 1 diabetes]. *J. Pediatr. (Rio. J.)*. **79**, 557–60
76. ROBINSON, G. C. & McCONNELL, D. Simultaneous onset of diabetes mellitus and the nephrotic syndrome. *Can. Med. Assoc. J.* **85**, 80–1 (1961).
77. Urizar, R. E., Schwartz, A., Top, F. & Vernier, R. L. The nephrotic syndrome in children with diabetes mellitus of recent onset. *N. Engl. J. Med.* **281**, 173–81 (1969).
78. Dornan, T. L., Jenkins, S., Cotton, R. E., Tattersall, R. B. & Burden, R. P. The Nephrotic Syndrome at Presentation of Insulin-dependent Diabetes Mellitus; Cause or Coincidence? *Diabet. Med.* **5**, 387–390 (1988).
79. INSEE.
http://www.insee.fr/fr/themes/tableau_local.asp?ref_id=POP1B&nivgeo=REG&codgeo=11&niveau=2&millesime=2011. (2011).
80. INSEE.
http://www.insee.fr/fr/themes/tableau_local.asp?ref_id=POP1B&nivgeo=REG&codgeo=11&niveau=2&millesime=2006. (2006).
81. Moulis, G. *et al.* French health insurance databases: What interest for medical research? *Rev. Med. Interne* (2014). doi:10.1016/j.revmed.2014.11.009
82. Tuppin, P., de Roquefeuil, L., Weill, A., Ricordeau, P. & Merlière, Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev. Epidemiol. Sante Publique* **58**, 286–90 (2010).
83. Mandereau-Bruno L, Denis P, Fagot-Campagna A, F.-E. S. Prévalence du diabète traité pharmacologiquement et disparités territoriales en France en 2012. *Bull Epidemiol Hebd.* (2014). at <http://www.invs.sante.fr/beh/2014/30-31/2014_30-31_1.html>
84. Ricci P. *Diabète traité : quelles évolutions entre 2000 et 2009 en France ?* (2010). at <http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=506>
85. Boileau, P., Merle, B. & Bougnères, P.-F. Traitement du diabète de l'enfant et de l'adolescent. *EMC - Pédiatrie* **2**, 163–178 (2005).
86. Strettell, M. *et al.* Allelic basis for HLA-encoded susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* **112**, 2028–2035 (1997).
87. Gellermann, J. *et al.* Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* **24**, 1689–97 (2013).

88. Bougneres, P. & Carel, J. Factors associated with early remission of type I diabetes in children treated with cyclosporine. *N. Engl. J. Med.* (1988). at <<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM198803173181103>>
89. De Filippo, G., Carel, J. C., Boitard, C. & Bougnères, P. F. Long-term results of early cyclosporin therapy in juvenile IDDM. *Diabetes* **45**, 101–4 (1996).
90. Ruggenti, P. & Ruggiero, B. Rituximab in steroid-dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *JASN* (2014). at <<http://jasn.asnjournals.org/content/25/4/850.short>>
91. Pescovitz, M. D. *et al.* B-lymphocyte depletion with rituximab and β -cell function: two-year results. *Diabetes Care* **37**, 453–9 (2014).

Annexes

1. Débit de filtration glomérulaire selon la formule de Schwartz 2009

DFG (ml/min/1.73m²)=36,5 x taille (cm)/ créatinine (μmol/L)

2. Classification des maladies rénales chroniques

La maladie rénale chronique est classée en 5 stades de sévérité selon le niveau de débit de filtration glomérulaire.

Stade	DFG (ml min/1,73m ²)	Définition
1	≥ 90	Marqueurs d'atteinte rénale avec DFG normal ou augmenté
2	60 < > 89	Marqueurs d'atteinte rénale avec DFG légèrement diminué
3	30 < > 59	Insuffisance rénale chronique modérée
4	15 < > 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

TITRE EN ANGLAIS :

Association of idiopathic nephrotic syndrome and type 1 diabetes in children.

RESUME EN ANGLAIS:

An association of type 1 diabetes (T1D) with idiopathic nephrotic syndrome (INS) has been reported in few patients. This is the first study to consider this association. It is a retrospective study over ten years in France. We included 20 patients in 12 Pediatric Nephrology centres. We could identify twice the expected number of patients if variables were independent. INS seems to be more severe than usually. A second line therapy was used early in the evolution of the disease to avoid corticosteroids in this diabetic population. The particularities of T1D were the young age at diagnosis and the high prevalence of T1D in first degree relative. The majority of patients of our study had HLA risk factors for both diseases. Even rare, the association of these two diseases seems not to be only accidental. Treatments as rituximab need to be discussed in these patients.

**ASSOCIATION SYNDROME NEPHROTIQUE IDIOPATHIQUE ET DIABETE DE TYPE 1 EN
PEDIATRIE: UNE SIMPLE COINCIDENCE ?**

RESUME EN FRANÇAIS :

L'association d'un syndrome néphrotique idiopathique (SNI) et d'un diabète de type 1 (DT1) chez l'enfant a été rapportée dans plusieurs observations cliniques. Nous avons mené la première étude sur le sujet. Il s'agit d'une étude rétrospective en France sur une durée de 10 ans. Nous avons inclus 20 patients présentant les deux maladies dans 12 hôpitaux différents. Nous avons pu identifier deux fois plus de patients que le nombre de patients théoriques calculé. Le SNI semble plus sévère chez nos patients qu'habituellement. Les praticiens avaient recours à des thérapeutiques de deuxième ligne plus rapidement. Le DT1 était précoce et présentait une proportion importante de cas familiaux. Nous avons mis en évidence que nos patients avaient pour la majorité d'entre eux des antigènes HLA de susceptibilité aux deux maladies. Cette association, bien que rare, ne semble pas uniquement être le fruit du hasard. Des thérapeutiques comme le rituximab doivent être discutées chez ces patients.

TITRE EN ANGLAIS : Association of idiopathic nephrotic syndrome and type 1 diabetes in children.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : syndrome néphrotique idiopathique, diabète de type 1, pédiatrie, HLA

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :
Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Dr Arnaud GARNIER