

Faculté de Médecine

Année 2023

Thèse N°3198

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 27 octobre 2023

Par VINCENT MOULU Marina

Prévalence de la protéinurie chez les enfants allergiques

Thèse dirigée par le Professeur Vincent GUIGONIS

Examineurs :

Mr. le Professeur Boris MELLONI, PU-PH, Pneumologie-Allergologie, CHU Limoges

Mme. le Professeur Fatouma TOURE, PU-PH, Néphrologie, CHU Limoges

Mme. le Docteur Camille FRAY, CCA, Pédiatrie, HME Limoges

Mme. le Docteur Céline MENETREY, PH, Pédiatrie, HME Limoges

Mme. le Docteur Camille COUMES, CCA, Allergologie, CHU Limoges



Faculté de Médecine

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 27 octobre 2023

Par VINCENT MOULU Marina

Prévalence de la protéinurie chez les enfants allergiques

Thèse dirigée par le Professeur Vincent GUIGONIS

Examineurs :

Mr. le Professeur Boris MELLONI, PU-PH, Pneumologie-Allergologie, CHU Limoges

Mme. le Professeur Fatouma TOURE, PU-PH, Néphrologie, CHU Limoges

Mme. le Docteur Camille FRAY, CCA, Pédiatrie, HME Limoges

Mme. le Docteur Céline MENETREY, PH, Pédiatrie, HME Limoges

Mme. le Docteur Camille COUMES, CCA, Allergologie, CHU Limoges



Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur **Pierre-Yves ROBERT**

Asseseurs

Madame le Professeur **Marie-Cécile PLOY**

Monsieur le Professeur **Jacques MONTEIL**

Monsieur le Professeur **Laurent FOURCADE**

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE D'ADULTES
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE

DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
HOUETO Jean-Luc	NEUROLOGIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
JOUAN Jérôme	CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE
LABROUSSE François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MAGNE Julien	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARCHEIX Pierre-Sylvain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
STURTZ Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TOURE Fatouma	NEPHROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

Professeurs Associés des Universités à mi-temps des disciplines médicales

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
------------------	---

Professeur des Universités de Médecine Générale

DUMOITIER Nathalie (Responsable du département de Médecine Générale)

Professeur associé des Universités à mi-temps de Médecine Générale

HOUDARD Gaëtan (du 01-09-2019 au 31-08-2025)

Maitres de Conférences associés à mi-temps de médecine générale

BUREAU-YNIESTA Coralie (du 01-09-2022 au 31-08-2025)

LAUCHET Nadège (du 01-09-2020 au 31-08-2023)

SEVE Léa (du 01-09-2021 au 31-08-2024)

Professeurs Emérites

ADENIS Jean-Paul du 01-09-2017 au 31-08-2021

ALDIGIER Jean-Claude du 01-09-2018 au 31-08-2022

BESSEDE Jean-Pierre du 01-09-2018 au 31-08-2022

BUCHON Daniel du 01-09-2019 au 31-08-2022

DARDE Marie-Laure du 01-09-2021 au 31-08-2023

DESSPORT Jean-Claude du 01-09-2020 au 31-08-2022

MABIT Christian du 01-09-2022 au 31-08-2024

MERLE Louis du 01-09-2017 au 31-08-2022

MOREAU Jean-Jacques du 01-09-2019 au 31-08-2023

NATHAN-DENIZOT Nathalie du 01-09-2022 au 31-08-2024

TREVES Richard du 01-09-2021 au 31-08-2023

TUBIANA-MATHIEU Nicole du 01-09-2018 au 31-08-2021

VALLAT Jean-Michel du 01-09-2019 au 31-08-2023

VIROT Patrice du 01-09-2021 au 31-08-2023

Assistants Hospitaliers Universitaires

ABDALLAH Sahar	ANESTHESIE REANIMATION
APPOURCHAUX Evan	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
BUSQUET Clémence	HEMATOLOGIE
CHAZELAS Pauline	BIOCHIMIE
LABRIFFE Marc	PHARMACOLOGIE
LADES Guillaume	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
LOPEZ Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE
MARTIN ép. DE VAULX Laury	ANESTHESIE REANIMATION
MEYER Sylvain	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE HYGIENE
MONTMAGNON Noëlie	ANESTHESIE REANIMATION
PLATEKER Olivier	ANESTHESIE REANIMATION
ROUX-DAVID Alexia	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
SERVASIER Lisa	CHIRURGIE OPTHOPEDIQUE

Chefs de Clinique – Assistants des Hôpitaux

ABDELKAFI Ezedin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
AGUADO Benoît	PNEUMOLOGIE
ALBOUYS Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
ASLANBEKOVA Natella	MEDECINE INTERNE
BAUDOUIN Maxime	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
BEAUJOUAN Florent	CHIRURGIE UROLOGIQUE
BLANCHET Aloïse	MEDECINE D'URGENCE
BLANQUART Anne-Laure	PEDIATRIE (REA)
BOGEY Clément	RADIOLOGIE

BONILLA Anthony	PSYCHIATRIE
BOSCHER Julien	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BURGUIERE Loïc	SOINS PALLIATIFS
CHASTAINGT Lucie	MEDECINE VASCULAIRE
CHAUBARD Sammara	HEMATOLOGIE
CHROSCIANY Sacha	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
COLLIN Rémi	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
COUMES-SALOMON Camille	PNEUMOLOGIE ALLERGOLOGIE
CURUMTHAULEE Faiz	OPHTALMOLOGIE
DARBAS Tiffany	ONCOLOGIE MEDICALE
DU FAYET DE LA TOUR Anaïs	MEDECINE LEGALE
DUPIRE Nicolas	CARDIOLOGIE
FESTOU Benjamin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
FORESTIER Géraud	RADIOLOGIE
FRACHET Simon	NEUROLOGIE
GIOVARA Robin	CHIRURGIE INFANTILE
LADRAT Céline	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
LAGOUEYTE Benoit	ORL
LAPLACE Benjamin	PSYCHIATRIE
LEMACON Camille	RHUMATOLOGIE
MEYNARD Alexandre	NEUROCHIRURGIE
MOI BERTOLO Emilie	DERMATOLOGIE
MOHAND O'AMAR ép. DARI Nadia	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
NASSER Yara	ENDOCRINOLOGIE
PAGES Esther	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE
PARREAU Simon	MEDECINE INTERNE

RATTI Nina	MEDECINE INTERNE
ROCHER Maxime	OPHTALMOLOGIE
SALLEE Camille	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
SEGUY ép. REBIERE Marion	MEDECINE GERIATRIQUE
THEVENOT Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
TORDJMAN Alix	GYNECOLOGIE MEDICALE
TRAN Gia Van	NEUROCHIRURGIE
VERNAT-TABARLY Odile	OPHTALMOLOGIE

Chefs de Clinique – Médecine Générale

BOURGAIN Clément
HERAULT Kévin
RUDELLE Karen

Praticiens Hospitaliers Universitaires

HARDY Jérémie	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
LAFON Thomas	MEDECINE D'URGENCE
TRICARD Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE

Dédicace à mes parents

Remerciements

A Monsieur le Professeur MELLONI,

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité et votre expertise. Veuillez recevoir l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur GUIGONIS,

Je vous remercie chaleureusement pour votre bienveillance, votre positivité et votre rigueur durant ces années de travail. Même si nous n'avons pas découvert la maladie de "Vincent-Vincent", cela aura été une très belle expérience d'écrire cette thèse ensemble.

A Madame le Professeur TOURE,

Vous me faites l'honneur de faire partie de mon jury de thèse. Je vous remercie pour vos conseils et votre écoute. Veuillez recevoir l'expression de mon profond respect.

A Madame le Docteur MENETREY,

Je te remercie pour tes relectures et tes corrections, ton implication pour inclure des patients, et de faire partie de mon jury de thèse.

A Madame le Docteur FRAY,

Je te remercie pour tes conseils et ta bienveillance tout au long de mon internat. Tu as toujours été un modèle, et je suis très heureuse de pouvoir travailler avec toi durant les mois qui arrivent.

A Madame le Docteur COUMES,

Je te remercie pour l'énergie que tu as déployée pour inclure des patients dans mon étude. Tu l'as toujours fait avec beaucoup d'entrain et de joie. Je suis très heureuse que tu fasses partie de mon jury aujourd'hui et je t'en remercie.

A Madame le Docteur EL HAMEL,

Je vous remercie pour l'énergie et l'implication dont vous avez fait preuve pour ce travail, ainsi que votre expertise et vos conseils précieux.

A Monsieur le Docteur CHIANGA,

Je vous remercie pour votre implication et votre réactivité dans ce travail. Je vous remercie également de m'avoir apporté votre expertise.

A Madame le Docteur MASSON- ROUCHAUD,

Merci pour ton implication dans cette thèse, je sais que je t'ai demandé beaucoup avec ces inclusions ! Je suis heureuse de pouvoir bientôt travailler avec toi en pédiatrie générale.

A Madame le Docteur PONTIER,

Je te remercie pour l'aide que tu m'as apportée dans ce travail de thèse. J'admire beaucoup tout ce que tu fais pour le service de réanimation pédiatrique.

Aux Docteurs LANGUEPIN, NICOLAS, LAROCHE, MOWENDABEKA, BLANQUART, HANGARD, FROGET, LAUVRAY, ARANDA, LASPOUGEAS, BLONDEL, CROSSE et BOTHOREL,

Je vous remercie de m'avoir aidée à devenir la pédiatre que je suis, grâce à vos conseils et votre bienveillance durant ces quatre ans, et plus particulièrement aux Docteurs LANGUEPIN et NICOLAS pour m'avoir transmis l'envie d'être gastro pédiatre toujours disponibles pour me transmettre vos connaissances.

A Monsieur le Professeur MAS,

Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre service durant ces 6 mois, et de m'encadrer dans ma rédaction de mémoire de gastroentérologie pédiatrique.

Aux Docteurs GIRARD, LABORDE, TADRENT, BRECHIGNAC, JERIDI, BOURCHANY, BRETON

Je vous remercie pour vos conseils et votre bienveillance durant mes 6 mois de stage à Toulouse.

Aux infirmières, infirmiers, auxiliaires de puériculture de l'hôpital mère enfant du CHU de Limoges,

Je tiens à vous remercier chaleureusement pour toutes ces années de rires, pleurs et soutiens. C'est grâce à vous aussi que j'ai pu grandir en tant que pédiatre. Vous êtes formidables, et aidez les enfants à aller mieux chaque jour, restez comme vous êtes.

Aux infirmières, infirmiers et auxiliaires de puériculture de l'hôpital mère enfant du CH de Brive,

Merci pour ces 6 mois de rigolades, entre les costumes et les batailles d'eau mais aussi bien sur le travail ensemble, on aura vraiment passé des bons moments avec Simon. A très vite !

Aux infirmières, infirmiers et auxiliaires de puériculture de gastropédiatrie du CHU de Toulouse,

Merci pour ces 6 mois à vos côtés, ce fut riche en émotions et en apprentissage. Restez comme vous êtes, j'espère vous revoir vite.

A l'équipe médicale et paramédicale d'hépatogastroentérologie du CHU de Limoges,

Merci pour votre accueil durant mes 6 derniers mois de stage, en médecine adulte. Je n'oublierai jamais ces instants de doute sur la prise en charge de la cirrhose, toxicomanie et j'en passe. Merci pour ces moments de rires malgré le stress. A bientôt

A Dimitri,

Je te remercie d'avoir été mon bras droit durant ces 10 années. Durant la préparation de l'ECN, à 2000 km loin de l'autre, durant l'internat avec ses hauts et ses bas, et finalement pendant la préparation de ma thèse. Tu sais à quel point le rêve de devenir pédiatre m'était cher et tu m'as toujours poussée à aller plus loin. Je te remercie d'avoir toujours été patient, positif et d'avoir toujours dédramatisé pour me rassurer. De la même façon, je serai toujours là pour toi. Alors nous voici embarqués dans une nouvelle aventure, sûrement pleine de surprises, mais à tes cotés cela s'annonce fabuleux. Je t'aime.

A mes parents Marie Noelle et Jacques,

Je vous dédicace cette thèse. Je n'aurais pas pu être pédiatre si vous ne m'aviez pas poussée à m'expatrier à 19 ans en Roumanie après deux années difficiles de concours. Sans vous, je n'aurais pas réalisé mon rêve. Vous avez toujours su trouver les mots pour me rassurer, vous étiez toujours là. J'espère sincèrement suivre vos pas avec Dimitri. Vous nous avez élevés dans la bienveillance et le respect, en respectant nos choix et cela n'a pas de prix. Je vous remercie profondément. Je vous aime très fort.

A ma mamie,

Ma petite mamie Lulu, toujours là pour me surprendre, même à 96 ans. Tu es un exemple de courage, je suis si fière d'être ta petite fille. Tu m'auras beaucoup appris, mais ce que je retiens le plus ce sera "courage et confiance". Je t'aime.

A mes frères, Benoit, Brice, Pierre et Nicolas,

Mes supers frérots, les sacrés frères Vincent. Je suis tellement fière d'être votre petite sœur, vous avez su m'accompagner, sans jamais me juger, toujours avec un regard rempli d'amour. Vous avez toujours été un exemple, même si vous n'étiez pas toujours exemplaires ! Je vous remercie d'avoir été là pour moi. A nos prochaines réunions de famille, qui s'annonceront toujours énergiques je l'espère ! Je vous aime.

A mes neveux, Lilou, Noah, Gabriel, Mathis et Lauren,

Vous êtes ma source de bonheur au quotidien, je suis si fière d'être votre tata. Je suis tellement heureuse de vous voir grandir, chacun si différent. Je vous aime très fort et je serai toujours là pour vous.

A mes belles sœurs, Priscille, Ida, Mélanie et Laure,

Merci d'être bien plus que des "belles" sœurs ! Vous m'apportez ce que quelquefois mes frères manquent, toujours là pour me soutenir et dire les bons mots, et bien sûr aussi pour faire la fête ! Je vous aime.

A ma belle-famille,

Mes beaux-parents, Jo et Philippe, ma belle-sœur Elisabeth, mon beau-frère Alexandre et mes neveux par alliance, merci de me faire sentir chez moi à chaque réunion familiale. Vous nous soutenez toujours avec Dimitri et je vous en remercie.

A Fatimata,

Ma sœur de cœur, je te dédie également cette thèse. Ce n'est pas par hasard que j'adorais t'accompagner aux rendez-vous médicaux, dans le service de chirurgie pédiatrique. Tu as en partie fait naître en moi cette envie de devenir pédiatre. Je suis si fière de toi, et pense très souvent au parcours exceptionnel que tu as fait.

A Manon,

Je te connais depuis quelques temps, depuis cette rentrée mouvementée au collège de la salle, classe 6e4. Tu as toujours été mon alter égo, prête à tout pour des nouvelles expériences aussi folles soient elles. On a beaucoup changé depuis ces 20 ans, mais on s'aime toujours autant, et ça ne changera pas. A nos 10 prochaines années !

A Fabien,

Mon bras droit, mon partenaire de fous rires et d'ECN, toujours à prêt à bosser à la BU 7 jours sur 7, tout en oubliant jamais de rigoler. On aura passé 6 belles années en expatriation, à finalement réaliser nos rêves. Je te remercie d'avoir été un soutien sans faille durant ces années, sans toi ça n'aura pas pu être aussi beau.

A Pauline et Léa,

Mes wonderped, depuis novembre 2019, ou dès le premier jour on s'est vu, j'ai su qu'on allait s'entendre. On aura beaucoup ri, pas mal pleuré, et surtout on aura atteint notre objectif, passer notre thèse ! Merci pour votre amour et présence durant ces années.

A Dodo,

Merci pour ta bonne humeur quotidienne, les karaokés, les just dance, sans oublier Jocelyne ! On s'ennuierait sans tout ça quand même ! Je sais en tout cas que si on travaille ensemble ça s'annonce incroyable !

A Audrey,

Ma petite drey drey tsé, qu'est-ce que tu me fais rire. A nos petits weekends à Disney, à nos petites danses arrosées, merci de m'avoir apporté de la joie durant ces années d'internat.

A Hortense,

Ou Hortanus pour les intimes, merci d'avoir été une co interne de choc, toujours là dans les bons comme dans les mauvais moments. Je vous souhaite plein de bonheur à tous les trois.

A Adeline,

Merci d'avoir été la première à me rassurer sur l'internat de pédiatrie, et de m'avoir dit que Limoges c'était top !

A Benoit,

Beubeu l'aspi, merci d'avoir été un super co équiper dans la team LIMOUZIPED, ça aura été une expérience de fou, et maintenant go simu !

A Mumu, Charlotte, Camille,

Merci pour votre bonne humeur durant toutes ces années d'internat !

A mes autres co internes de pédiatrie,

A limoges on forme une sacrée équipe, je serai toujours là si besoin.

A Théo, Hubert, Fred et Marie,

Ma famille d'adoption, merci pour votre folie, et votre joie de vivre et tous ces instants incroyables. Vous avez fait de ces dernières années des moments exceptionnels. A très vite pour de nouvelles aventures, au ski, en Espagne ou à Toulouse.

A Jade et Flora,

Mes belles demoiselles, qu'est-ce qu'aurait été l'externat sans vous ? On aura quand même bien rigolé durant ces années en stage, avec les poupinel et j'en passe. Merci d'avoir été là dans les bons et mauvais moments, vous avez été précieuses pour moi.

A Anne,

Je te remercie pour ces moments exceptionnels durant toutes ces années. Maintenant éloignées par la distance et le temps qui s'est écoulé, on gardera toujours ces précieux souvenirs dans notre esprit.

A Justine, Grégoire et Jeanne,

Je vous remercie pour tous ces moments partagés, à Toulouse ou à Treignac. On a de la chance de vous avoir, et j'ai hâte que Jeanne ait un(e) petit(e) frère/sœur pour que nos enfants grandissent ensemble.

A Peggy et Claude, Meryl et Ruben,

Ces quelques mois à Toulouse ont été riches en émotions et apéros ! Vous serez toujours les bienvenus chez nous, et pourquoi pas pour collaborer avec Dimitri hihi ! A très vite pour faire (encore) la fête.

A Romain,

On se connaît depuis un petit bout de temps maintenant, et à chaque fois c'est la folie et la fête ! Merci d'être toujours là pour Dimitri et moi et surtout, pour la soupe à l'oignon.

A Solène,

Ma marraine d'externat, plutôt marraine pour les soirées il faut se l'avouer, mais qu'est-ce qu'on a passé de belles années ! Merci d'être toujours là pour Dimitri et moi.

A Marie Alix,

Ma Mix, mon coup de cœur amical, tu as fait de ces 6 mois à Toulouse, un semestre de fou. Par ta folie, ton énergie et ton rire communicatif, je suis si heureuse de te compter parmi mes proches et d'avoir été là à ton mariage. Je serai toujours là si tu as besoin, et à bientôt à Angers !

A Madeleine,

Ma petite Madou, ça n'aura pas été facile mais j'ai trop aimé passer ces 6 mois avec toi. On aura bien rigolé quand même. Reste comme tu es, tu seras une pédiatre merveilleuse.

A Léonard et Thomas,

Mes co internes durant mon dernier semestre en médecine, adulte ! Vous avez été des sacrés renforts, pour les connaissances de gastro adulte et surtout pour le moral ! Toujours là pour rigoler et m'épauler, pour chanter sur radio nova ou nostalgie, merci encore. Et j'espère que notre amitié ne s'arrêtera pas là !

Aux autres internes de gastro adultes,

Même si vous vous êtes moqués de la petite pédiatre que je suis, j'ai adoré ce stage avec vous. Gardez votre énergie et votre bonne humeur, et surtout votre humour si fin ! J'espère que vous n'oublierez pas mon « Et Bonjouuur » !!! Et pensez à moi quand vous vaccinerez !

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :
« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »
disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations

ASB : albumine sérique bovine

DA : dermatite atopique

DC : dermatite de contact

DRESS : drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

EAC : entéropathie alimentaire chronique

GMP : glomérulonéphrite mésangioproliférative

HSF : hyalinose segmentaire et focale

IDR : intradermoréaction

IgE : immunoglobulines E

LGM : lésions glomérulaires minimales

NMIgM : néphropathie mésangiale à IgM

PA : proctocolite allergique

PHS : pneumopathie d'hypersensibilité

PLA2R : récepteur de la phospholipase A2

PLV : protéines du lait de vache

RA : rhinite allergique

RBP : retinol binding protein

SEIPA : syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires

SN : syndrome néphrotique

SNI : syndrome néphrotique idiopathique

SNLGM : syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales

Th17 : cellules T auxiliaires-17

TPO : test de provocation orale

Table des matières

Introduction.....	24
I.1. Aspect général du sujet.....	24
I.1.1. Protéinurie physiologique et pathologique.....	24
I.1.1.1. Protéinurie physiologique.....	24
I.1.1.2. Protéinurie pathologique.....	24
I.1.1.2.1. Tubulopathies.....	25
I.1.1.2.2. Protéinuries de surcharge.....	25
I.1.1.2.3. Glomérulopathies.....	25
I.1.2. Le syndrome néphrotique chez l'enfant.....	25
I.1.2.1. Généralités.....	25
I.1.2.2. Physiopathologie.....	26
I.1.3. Le syndrome néphrotique idiopathique.....	27
I.1.3.1. Généralités.....	27
I.1.3.2. Physiopathologie.....	27
I.1.3.3. Traitement.....	27
I.2. L'allergie chez l'enfant.....	28
I.2.1. Généralités.....	28
I.2.2. Epidémiologie.....	28
I.2.3. Les allergies IgE médiées.....	28
I.2.3.1. Les allergies IgE médiées atopiques.....	29
I.2.3.1.1. L'allergie alimentaire.....	29
I.2.3.1.2. La rhinite allergique (RA).....	29
I.2.3.1.3. L'asthme allergique.....	29
I.2.3.2. Les allergies IgE médiées non atopiques.....	30
I.2.4. Les allergies non IgE médiées.....	30
I.2.4.1. La dermatite de contact ou eczéma de contact allergique.....	31
I.2.4.2. Le syndrome d'entéocolite induite par les protéines alimentaires (SEIPA)....	31
I.2.4.3. La proctocolite allergique (PA).....	31
I.2.4.4. L'entéropathie alimentaire chronique (EAC).....	32
I.2.4.5. Les allergies médicamenteuses.....	32
I.2.4.6. La pneumopathie d'hypersensibilité (PHS).....	32
I.2.5. Les allergies mixtes : à médiation cellulaire et IgE médiées.....	32
I.2.5.1. La dermatite atopique (DA) ou eczéma atopique.....	32
I.2.5.2. L'œsophagite à éosinophiles (OAE).....	33
I.2.5.3. La gastroentérite à éosinophiles.....	33
I.2.6. Diagnostic d'allergie.....	33
I.2.6.1. Différents tests disponibles.....	33
I.2.6.1.1. Tests cutanés.....	33
I.2.6.1.1.1. Prick tests.....	33
I.2.6.1.1.2. Les intradermoréactions.....	34
I.2.6.1.1.3. Patch tests.....	34
I.2.6.1.2. Tests sanguins.....	34
I.2.6.1.3. Tests d'introduction des aliments ou médicaments par voie orale.....	35
I.2.6.1.3.1.1. Tests de provocation orale.....	35
I.2.6.1.3.1.2. Test d'éviction réintroduction.....	35

I.2.7. Poser le diagnostic d'allergie en pratique.....	35
I.2.7.1. Manifestations allergiques immédiates.....	35
I.2.7.2. Manifestations allergiques retardées.....	36
I.3. Aspect particulier étudié.....	37
I.3.1. Problématique allergique chez les patients ayant un SN.....	37
I.3.1.1. Études montrant un taux d'IgE élevé et un terrain allergique chez les patients présentant un syndrome néphrotique	38
I.3.1.2. Impact des allergènes et de leur éviction sur l'évolution des syndromes néphrotiques.....	42
I.3.1.2.1. Impact des allergènes respiratoires sur l'évolution du SN	42
I.3.1.2.2. Impact des allergènes alimentaires sur l'évolution du SN	43
I.3.2. Lien entre allergie et autres néphropathies	46
I.3.3. Études montrant des protéinuries chez les patients allergiques.....	47
I.4. Considérations physiopathologiques	48
I.4.1.1. Cellules T	48
I.4.1.2. Interleukines	49
I.4.1.3. Cellules B	49
I.5. Conclusion.....	50
Bibliographie.....	51
Question posée	56
Article.....	57
Annexes.....	67
Serment d'Hippocrate	75

Table des illustrations

Figure 1. Anatomie d'un glomérule.....	26
Figure 2. Marche atopique	30
Figure 3. Arbre décisionnel du diagnostic d'allergie	37

Table des tableaux

Tableau 1. Critères diagnostiques majeur et mineurs du SEIPA	35
Tableau 2. Évolution de la protéinurie au retrait des PLV et à leur réintroduction.....	43
Tableau 3. Patients SN cortico résistants répondeurs au régime sans PLV	43

Introduction

I.1. Aspect général du sujet

I.1.1. Protéinurie physiologique et pathologique

Le néphron constitue l'unité fonctionnelle du rein et ce dernier en contient environ un million. Le néphron comprend le glomérule (ou corpuscule de Malpighi) et le tube rénal (1).

Chaque jour, 100 à 150 mg de protéines sont excrétées par 24h dans l'urine soit 100 000 fois moins que le nombre de protéines traversant le rein dans le même temps. La paroi du capillaire glomérulaire s'oppose à la filtration des principales protéines, et le tubule proximal réabsorbe la grande majorité des protéines de faible poids moléculaire (< 70 kD) (2).

La protéinurie peut être dosée de manière quantitative ou qualitative. La bandelette urinaire nous indiquera la quantité d'albuminurie mais ne détecte pas les chaînes légères de protéines excrétées par le rein : un résultat « traces » ou « 1+ » n'est pas significatif, une protéinurie est considérée s'il y a « 2+ » soit 1g/l ou « 3+ » soit 2g/l (3).

Le dépistage de la protéinurie peut être effectué sur une miction (au mieux sur la 1ère miction du matin) par mesure du rapport protéinurie/créatininurie ou albuminurie/créatininurie ou par un recueil urinaire sur 24h. L'électrophorèse des protéines urinaires ne doit pas être réalisée en 1ère intention. Elle permet de classer le type de protéinurie en glomérulaire, tubulaire ou de surcharge. D'autre part, le dosage de la microalbuminurie est informative sur l'atteinte glomérulaire chez le diabétique, ce qui nous concerne peu en pédiatrie (4).

I.1.1.1. Protéinurie physiologique

La protéinurie physiologique comprend 60 % de protéines de faible poids moléculaire (lysozyme, b-2 microglobuline et chaînes légères kappa et lambda) et 40 % de protéines secrétées par le tubule ou par l'urothélium (uromoduline ou protéine de Tamm-Horsfall). La protéinurie totale physiologique est inférieure à 150 mg/j chez les enfants et les adultes. Concernant la filtration de l'albumine qui a un poids moléculaire plus important, son taux de filtration rénal est inférieur à 15 à 30 mg/j (2).

Une protéinurie peut être constatée de façon permanente ou transitoire. Il existe plusieurs circonstances passagères qui créent une protéinurie transitoire : l'orthostatisme surtout chez le sujet adolescent (la protéinurie orthostatique est caractérisée par la disparition de la protéinurie après 2h en décubitus dorsal), l'effort, la fièvre élevée, les infections urinaires, l'insuffisance cardiaque droite et la polyglobulie (2).

I.1.1.2. Protéinurie pathologique

Une protéinurie pathologique peut provenir du glomérule, du tubule ou résulter d'un mécanisme surcharge (2)

Les valeurs pathologiques de la protéinurie chez l'enfant sont :

- Entre 6 et 24 mois rapport protéinurie/créatininurie : > 50 mg/mmol ou > 500 mg/g
- Après 24 mois : > 20 mg/mmol ou > 200 mg/g

Les valeurs pathologiques de l'albuminurie sont :

- Après 24 mois rapport albuminurie/créatininurie > 3 mg/mmol ou > 30 mg/g)

Il n'y a pas de valeur déterminée pour les moins de 24 mois (4).

I.1.1.2.1. Tubulopathies

Une protéinurie tubulaire est de moins grande quantité que la protéinurie glomérulaire (<1g/24h) et provient d'un défaut de réabsorption des protéines de bas poids moléculaire (béta2-microglobuline : 12 kDa, lysozyme : 15 kDa, retinol binding protein (RBP) : 21 kDa, béta1microglobuline : 33 kDa) au niveau du tubule proximal. Les tubulopathies proximales sont d'origines toxique, médicamenteuse, ischémique, inflammatoire ou congénitale (2)

I.1.1.2.2. Protéinuries de surcharge

Elles résultent d'une augmentation de synthèse de protéines de faible poids moléculaire : chaînes légères libres kappa ou lambda (au cours des dysglobulinémies), lysozyme (leucémie myélomonocytaire), ou de la libération de protéines intracellulaires comme la myoglobine dans la rhabdomyolyse, ou l'hémoglobine dans l'hémolyse intravasculaire, qui dépassent les capacités de réabsorption tubulaire proximale (2).

I.1.1.2.3. Glomérulopathies

Elles entraînent une protéinurie pathologique supérieure à 1 g/24h (dite « sélective » si elle est constituée de plus de 80% d'albumine ou « non sélective » avec entre 50 et 80% d'albumine) et/ou une hématurie. Il y a comme signes associés possibles de l'hypertension artérielle, des œdèmes ou une insuffisance rénale. Il existe différents syndromes glomérulaires parmi lesquels nous retrouvons : le syndrome néphrotique, le syndrome néphritique aigu, le syndrome d'hématurie macroscopique récidivante, le syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive et le syndrome de glomérulonéphrite chronique (2).

Dans le cadre des protéinurie isolées, nous pouvons distinguer deux entités qui constituent une protéinurie pathologique : la microalbuminurie (taux de protéinurie/créatininurie entre 30 et 300 mg/g) et l'albuminurie (taux de protéinurie/créatininurie supérieur à 300 mg/g) (2).

Une protéinurie pathologique peut concerner aussi bien les adultes que les enfants mais nous nous intéresserons seulement au syndrome néphrotique de l'enfant dans la suite de cette thèse.

I.1.2. Le syndrome néphrotique chez l'enfant

I.1.2.1. Généralités

Le syndrome néphrotique (SN) est une glomérulopathie qui est définie par une protéinurie

> 50 mg/kg/j ou un rapport protéinurie/créatininurie supérieur à 0,2 g/mmol ou à 2 g/g sur un échantillon d'urine, ainsi qu'une hypoalbuminémie inférieure à 30 g/l (5).

La présentation clinique du syndrome néphrotique est l'apparition brutale ou progressive d'un syndrome œdémateux avec des œdèmes mous blancs indolores et déclives. Des douleurs abdominales complètent souvent le tableau clinique (5).

Le syndrome néphrotique peut être primitif (ou idiopathique) ou plus rarement secondaire à d'autres pathologies (diabète, amylose, lupus, infections, cancers...) ou prise de médicaments (6).

I.1.2.2. Physiopathologie

La perméabilité de la barrière de filtration glomérulaire est très réduite pour les protéines de haut poids moléculaire ce qui explique que la protéinurie physiologique soit inférieure à environ 150 mg/24h (soit 15 mg/mmol) alors qu'il y a environ 13 kg de protéines qui entrent en contact avec cette barrière. Le SN résulte d'un défaut de perméabilité glomérulaire qui est à l'origine d'une protéinurie de haut poids moléculaire et d'une hypoprotidémie (3). Cette barrière est constituée d'une part d'un endothélium fenêtré versant capillaire, d'une membrane basale et de podocytes. Ces derniers reposent sur la face externe de la membrane basale glomérulaire via des prolongements appelés pédicelles, qui forment des diaphragmes de fente entre eux (2).

Cellule

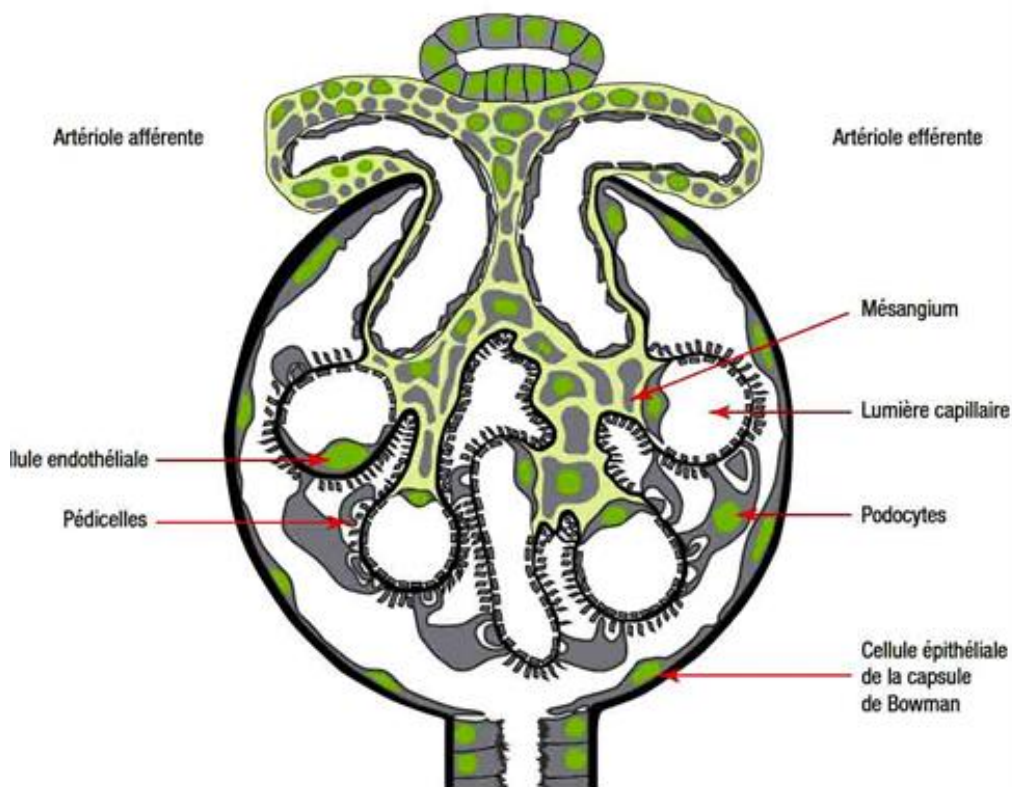


Figure 1. Anatomie d'un glomérule (7)

Le trouble de la perméabilité glomérulaire à l'origine du SN peut résulter de différentes anomalies :

- Au niveau de la structure de la membrane basale glomérulaire (syndrome d'Alport)

- Via une perte des charges électronégatives de la membrane basale glomérulaire (glomérulopathie à lésion glomérulaire minimale ou SNLGM).
- Une altération des podocytes dans les hyalinoses segmentaires et focales (HSF).
- Une altération de l'endothélium au cours des microangiopathies thrombotiques.
- Des dépôts de protéines dans les glomérules au cours de la glomérulonéphrite extramembraneuse et des amyloses. La glomérulonéphrite extramembraneuse est l'une des causes les plus fréquentes du syndrome néphrotique chez les adultes non diabétiques, représentant jusqu'à un tiers des cas de syndrome néphrotique biopsiés. Elle est causée par des dépôts de complexes immuns sur la membrane glomérulaire. Deux antigènes de ces complexes immuns ont été mis en cause : le récepteur de la phospholipase A2 (PLA2R) et l'endopeptidase (6).

I.1.3. Le syndrome néphrotique idiopathique

I.1.3.1. Généralités

Le syndrome néphrotique idiopathique (SNI) est une atteinte glomérulaire qui représente près de 90 % des syndromes néphrotiques de l'enfant et 15 à 20 % de ceux de l'adulte (8). Le SNI touche le plus souvent des enfants entre 1 et 10 ans, avec une prédominance chez le garçon. Son incidence annuelle en France est de 2 à 3 pour 100 000 enfants. Il est qualifié de pur s'il n'est accompagné ni d'hématurie, ni d'hypertension artérielle, ni d'insuffisance rénale persistante. Dans le cas contraire, le SN est qualifié d'impur (5). La biopsie rénale n'est pas systématique en pédiatrie, elle est réalisée en l'absence de réponse à la corticothérapie ou en cas de situation atypique d'emblée : âge inférieur à 2 ans ou supérieur à 10 ans, hématurie macroscopique, insuffisance rénale d'allure organique, suspicion de maladie dysimmunitaire avec signes extrarénaux (5).

I.1.3.2. Physiopathologie

L'origine du SNI est inconnue, mais immunomédiée, liée aux cellules T, cellules B et cytokines (9) La physiopathologie sera abordée plus tard dans le paragraphe « considérations physiopathologiques ».

I.1.3.3. Traitement

Le caractère immunologique du SNI est confirmé dans la plupart des cas par l'efficacité du traitement immunosuppresseur. En effet, le syndrome néphrotique idiopathique répond habituellement rapidement aux corticoïdes avec une disparition de la protéinurie dans 90% des cas. Une ou plusieurs rechutes sont constatées chez 80% des enfants, ce qui occasionne une reprise de la corticothérapie ou l'utilisation d'autres immunosuppresseurs. Les 10% des patients restant sont corticorésistants et évoluent pour la moitié d'entre eux vers l'insuffisance rénale terminale (5).

Lors de la réalisation d'une biopsie rénale d'un enfant atteint de SNI nous pouvons retrouver deux formes anatomopathologiques : la LGM (lésions glomérulaires minimes), la HSF (hyalinose segmentaire et focale) ou prolifération mésangiale diffuse (5).

La revue de la littérature a mis en lien le syndrome néphrotique idiopathique et l'allergie depuis les années 1950. Une partie spécifique de ce travail traitera du lien entre ces deux entités.

I.2. L'allergie chez l'enfant

I.2.1. Généralités

L'allergie de l'enfant est une pathologie très fréquemment rencontrée en pratique quotidienne. Il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité aux allergènes via l'immunité humorale (Immunoglobulines de type E ou IgE) ou l'immunité cellulaire (lymphocyte T, cellule présentatrice d'antigène) (10).

Un allergène est une substance capable de déclencher une réaction allergique chez un patient préalablement sensibilisé. Un sujet sensibilisé a un taux d'IgE spécifique ou des tests cutanés positifs à un ou des allergène(s). Par ailleurs, une sensibilisation à un allergène ne présage pas d'une réaction allergique par la suite.

Les allergènes sont de différents types : trophallergènes (alimentaires), pneumallergènes (respiratoires) et allergènes professionnels (10).

I.2.2. Epidémiologie

Une revue systématique de la littérature rapporte une prévalence de l'allergie alimentaire chez les enfants entre 1,5 et 2,7% (symptômes et tests sérologiques/cutanés ou tests de provocation orale concordants). La sensibilisation à au moins un aliment est plus fréquente autour de 10,1% (11).

Concernant la dermatite atopique et la rhinite allergique leur prévalence a été étudiée au niveau mondial à grande échelle (498 083 enfants entre 6 et 14 ans) dans 93 pays entre 2002 et 2003 (12).

La prévalence de la dermatite atopique, aussi appelée « eczéma atopique », est importante autour de 15-20% des enfants, malgré une grande variabilité mondiale. La rhinite allergique est elle aussi très présente en pédiatrie avec une prévalence entre 5 et 20% dans le monde (13).

Concernant la prévalence de l'asthme, une enquête française au début des années 2000 a rapporté une prévalence de 8,7 % chez les enfants en classe de CM2 et de 8,6 % en classe de troisième (patients ayant eu des symptômes dans les 12 derniers mois). Concernant la prévalence cumulée, elle était de 12,7% en France (13).

I.2.3. Les allergies IgE médiées

Les allergies IgE médiées (ou réaction d'hypersensibilité de type 1) se manifestent souvent dans les deux heures suivant le contact avec l'allergène alors que celles à mécanisme cellulaire sont retardées (14).

Elles résultent de deux phases : la phase de sensibilisation, asymptomatique, où il y a une production d'IgE spécifiques à l'allergène lors du contact avec ce dernier puis la phase effectrice où les symptômes apparaissent dans un délai variable (14).

L'atopie conditionne en partie des allergies IgE médiées. C'est une prédisposition héréditaire à produire des IgE aux allergènes rencontrés. L'atopie est considérée comme un facteur de risque de développer des manifestations d'hypersensibilité immédiate comme : l'asthme, la rhino-conjonctivite, la dermatite atopique, les allergies alimentaires et professionnelles.

L'anaphylaxie est une réaction allergique IgE médiée dont les critères sont définis par Sampson *et al.* L'anaphylaxie est très probable lorsqu'un des trois critères suivants est rempli, et nécessite donc une administration rapide d'adrénaline (15) :

- Installation aiguë d'une atteinte cutanéomuqueuse de type urticarienne accompagnée d'une atteinte respiratoire ou de signes d'hypoperfusion périphérique.
- Atteinte cutanéomuqueuse, respiratoire, signes gastro intestinaux ou hypoperfusion périphérique apparaissant rapidement.
- Hypotension artérielle.

I.2.3.1. Les allergies IgE médiées atopiques

I.2.3.1.1. L'allergie alimentaire

Elle est la plupart du temps IgE médiée. Les allergènes les plus fréquemment rencontrés chez l'enfant sont l'œuf de poule, le lait de vache, l'arachide, les fruits à coque, le poisson et le blé (16). Les symptômes de l'allergie alimentaire peuvent être cutanés (dermatite atopique, l'urticaire aiguë ou l'angioœdème), digestifs (vomissements ou diarrhées), oral (syndrome oral avec picotement vélopalatin, œdème des lèvres et dysphagie), respiratoire (asthme, rarement isolé) ou hémodynamiques (17).

I.2.3.1.2. La rhinite allergique (RA)

Elle se diagnostique cliniquement en présence d'un ou plusieurs des symptômes suivants : prurit nasal, anosmie, rhinorrhée, éternuements et/ou obstruction nasale. Elle est fréquemment accompagnée d'une conjonctivite allergique (18). La rhinite allergique est classée en intermittente (< 4 jours/semaine et < 4 semaines consécutives/an) ou en persistante (≥4 jours/semaine et ≥ 4 semaines consécutives/an) selon le score de l'ARIA. C'est une étape importante de la marche atopique. Elle précède dans 16 à 40% des cas l'asthme (19).

I.2.3.1.3. L'asthme allergique

L'asthme est la pathologie chronique la plus fréquemment rencontrée chez l'enfant. Sa prévalence semble augmenter, ce qui entraîne une hausse de la morbidité, des coûts

économiques et, dans certains pays, de la mortalité (18–20). Le phénotype allergique de l'asthme est le plus fréquent : l'allergie respiratoire est associée chez 50 à 80 % des enfants asthmatiques (19). Les patients ayant un asthme allergique sont plus jeunes et sont plus souvent des garçons. Deux éléments sont considérés comme nécessaires pour identifier le phénotype de l'asthme allergique : la sensibilisation allergique (aux pneumallergènes : pollens d'arbres, de graminées, d'herbacés, acariens, moisissures, poils d'animaux) et les symptômes en réponse à l'exposition aux allergènes (21).

Tous ces symptômes constituent la « marche atopique » qui représente l'histoire naturelle des manifestations atopiques, où sont décrits successivement : allergie alimentaire, dermatite atopique, rhinite allergique et asthme (20).

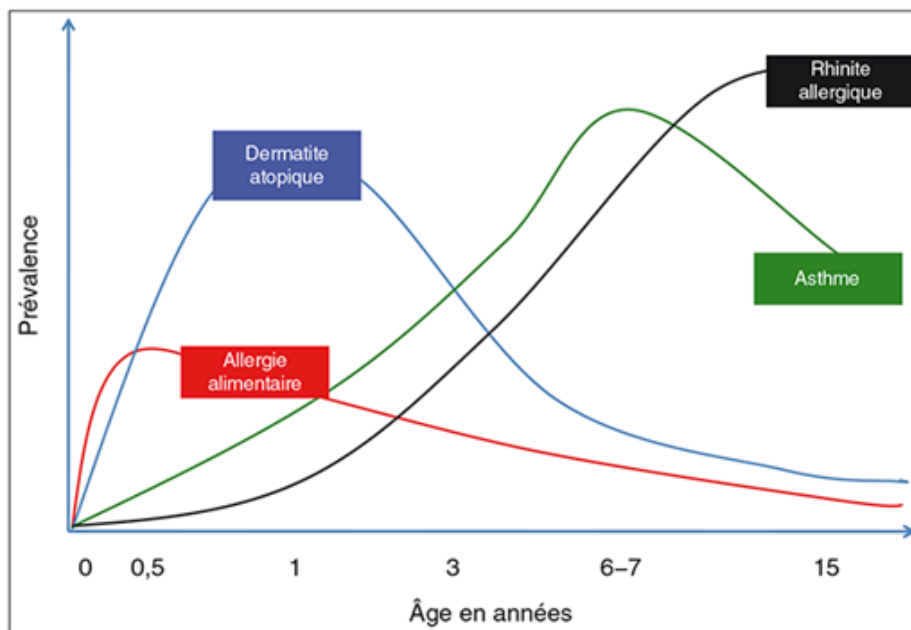


Figure 2. Marche atopique (19)

I.2.3.2. Les allergies IgE médiées non atopiques

Elles correspondent aux réactions IgE médiées survenant lors des piqûres d'insectes (hyménoptères) ou lors de la prise de médicaments. Elles ne sont pas influencées par la génétique (14).

I.2.4. Les allergies non IgE médiées

Les allergies non IgE médiées (ou réactions d'hypersensibilité de type 4), sont semi-retardées ou retardées. C'est une réaction de type cytotoxique 24-72 heures après le contact avec l'allergène, médiée par les lymphocytes T qui reconnaissent l'allergène. Au niveau cutané, il peut s'agir d'eczéma (médiation cellulaire). Il peut s'agir également de certaines allergies médicamenteuses ou l'hypersensibilité de type III liée au dépôt d'antigène-anticorps comme dans les pneumopathies d'hypersensibilité. Sur le plan alimentaire, le SEIPA, la proctocolite allergique et l'entéropathie alimentaire chronique sont des pathologies allergiques non IgE médiées(14).

I.2.4.1. La dermatite de contact ou eczéma de contact allergique

Elle a la même symptomatologie que la dermatite atopique. Il s'agit d'une intolérance immunologique à la suite d'une exposition à des allergènes de contact : métaux, cosmétiques, vêtements, allergènes professionnels ou encore des médicaments topiques. Les lésions apparaissent initialement au niveau de la peau en contact avec l'allergène puis diffusent à partir du point de contact pouvant parfois s'étendre sur tout le corps (22).

I.2.4.2. Le syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires (SEIPA)

Son incidence cumulée sur une étude de grande échelle (13234 enfants de la naissance jusqu'à 2 ans) était de 0,34% (23).

Parmi les allergies alimentaires non IgE médiées, nous retrouvons le SEIPA induit par la consommation de protéines alimentaires (principalement de lait de vache, de soja, riz, avoine ou poisson) chez les nourrissons âgés de 2 à 7 mois. La majorité des enfants (65 à 80% des enfants) ont un SEIPA qu'à un seul aliment (24).

Il faut distinguer le SEIPA aigu et chronique.

Le SEIPA aigu se caractérise par des vomissements 1 à 4h et souvent des diarrhées aqueuses ou sanglantes dans les 5 à 10h après l'ingestion de l'allergène, avec une léthargie et pâleur. Elle peut s'accompagner d'instabilité hémodynamique dans 15% des cas et donc représenter une urgence diagnostique. Les symptômes du SEIPA aigu disparaissent généralement dans les 24 heures suivant l'ingestion d'aliments. La plupart des enfants atteints de cette pathologie sont en bon état général entre les épisodes aigus et ont une croissance normale (25).

Le SEIPA chronique est moins bien caractérisé et n'a été rapporté que chez les nourrissons de moins de 4 mois nourris au lait de vache ou au soja. Il se développe lors de l'ingestion régulière ou répétée de l'aliment déclencheur et se manifeste par des vomissements chroniques ou intermittents, une diarrhée aqueuse et un retard de croissance. Les nourrissons atteints de SEIPA chronique retrouvent généralement leur état de santé habituel dans les 3 à 10 jours qui suivent le passage à une préparation hypoallergénique, bien que dans les cas graves, un repos intestinal temporaire et des amines puissent être nécessaires. L'ingestion ultérieure de l'aliment incriminé après une période d'éviction entraîne des symptômes de SEIPA aigu. Il peut y avoir une sensibilisation concomitante aux protéines alimentaires, ce qui rendrait l'allergie probablement plus difficile à contrôler (25).

I.2.4.3. La proctocolite allergique (PA)

Il s'agit d'une allergie alimentaire aux protéines de lait de vache non IgE médiée. Elle atteint principalement des nourrissons consommant des formules artificielles ou plus rarement des enfants bénéficiant d'un allaitement maternel (allergènes passant dans le lait maternel). Les symptômes de la proctocolite sont principalement des rectorragies, l'enfant gardant un bon état général. Le diagnostic est confirmé par l'épreuve d'éviction-réintroduction. Les lésions observées au niveau du colon, correspondent à un œdème de la muqueuse qui est infiltrée d'éosinophiles (26).

I.2.4.4. L'entéropathie alimentaire chronique (EAC)

Elle se manifeste par des diarrhées chroniques voire une stéatorrhée, des vomissements et un retard staturo pondéral. Le principal diagnostic différentiel est la maladie cœliaque. Le diagnostic repose sur une épreuve d'exclusion- réintroduction et l'aspect en endoscopie qui montre une atrophie villositaire et dans les biopsies, la prédominance de cellules mononuclées et d'éosinophiles. Le régime d'exclusion de l'allergène permet un amendement des symptômes en quelques jours à quelques semaines (26).

I.2.4.5. Les allergies médicamenteuses

Les allergies médicamenteuses non médiées par les IgE comprennent l'exanthème maculopapuleux non grave et les réactions cutanées graves telles que la pustulose exanthématique aiguë généralisée, la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) et le syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique (27).

I.2.4.6. La pneumopathie d'hypersensibilité (PHS)

C'est une pathologie allergique non IgE médiée rare qui concerne peu les enfants. Elle fait suite à l'exposition à des substances organiques ou chimiques. La plus connue est la maladie du « poumon de fermier », celle des « éleveurs d'oiseaux » et les PHS aux fluides de coupe (secteurs de l'automobile et de la métallurgie) (28).

I.2.5. Les allergies mixtes : à médiation cellulaire et IgE médiées

I.2.5.1. La dermatite atopique (DA) ou eczéma atopique

C'est une atteinte cutanée inflammatoire atteignant principalement les jeunes nourrissons, constituée de plaques érythémateuses sèches, squameuses, localisées sur les joues, ou sur les faces de flexion des coudes, des genoux ou le cuir chevelu chez les enfants plus grands. Elle est responsable d'un prurit important et de ce fait impacte la qualité de vie de ces enfants (29).

Il s'agit d'une manifestation précoce de l'atopie chez l'enfant ou « comorbidité » des allergies alimentaires IgE médiée, avec une association statistique plus élevée d'apparition d'autres sensibilisations (17). Environ 50 à 70 % des enfants présentant un début de DA sont sensibilisés à un ou plusieurs allergènes : alimentaires (le lait de vache, l'œuf de poule et les cacahuètes étant les aliments les plus fréquemment en cause) mais aussi aux pneumallergènes. 50% des enfants atteints de la DA développent d'autres symptômes allergiques au cours de leur première année de vie, et 85 % des patients avant l'âge de 5 ans (29). Un début de DA précoce est un facteur de risque d'asthme à l'âge scolaire (19).

I.2.5.2. L'œsophagite à éosinophiles (OAE)

Elle résulte d'une infiltration de la muqueuse œsophagienne par les éosinophiles, ce qui traduit cliniquement en des douleurs abdominales et épigastriques, un reflux gastro œsophagien, une dysphagie et des impactions alimentaires. Chez le nourrisson, les blocages alimentaires peuvent entraîner une stagnation pondérale. Les aliments les plus fréquemment responsables sont : lait, œuf, blé, soja, arachide, noix, poissons, crustacés, bœuf et poulet (26).

L'OAE est résistante aux inhibiteurs de la pompe à protons. Son diagnostic se fait par la biopsie étagée de l'œsophage qui montre plus de 15 éosinophiles par champ (26). Des études ont montré que le diagnostic d'OAE variait avec les saisons avec une recrudescence de cas au cours du printemps pendant la saison pollinique (30). Sa physiopathologie est encore mal connue, mais fait intervenir des mécanismes cellulaires et humoraux (26).

I.2.5.3. La gastroentérite à éosinophiles

Elle peut se manifester comme une œsophagite ou une gastrite, avec une perte de poids et un retard staturopondéral. Le diagnostic se fait également sur biopsie intestinale où on retrouve plus de 10 éosinophiles par champ. Le traitement consiste en l'éviction du/des aliment(s) incriminé(s) et/ou les corticoïdes (26).

I.2.6. Diagnostic d'allergie

Le diagnostic d'allergie n'est pas toujours aisé.

Il repose sur une anamnèse précise qui met en évidence le lien fort entre le contact avec l'allergène et l'apparition de symptômes. Il se confirme par la suite avec des tests allergologiques cutanés, sanguins ou des tests de provocation orale (16).

I.2.6.1. Différents tests disponibles

I.2.6.1.1. Tests cutanés

Les tests cutanés sont de deux types : prick tests et IDR (médicaments et hyménoptères) ou patch tests.

I.2.6.1.1.1. Prick tests

Les prick tests sont souvent utilisés car ils sont faciles de réalisation et occasionnent peu de risque chez le patient. Ils sont à lecture immédiate. Leur valeur prédictive positive est excellente autour de 95-100% mais leur sensibilité dépend de l'extrait utilisé. Les allergènes testés sont alimentaires (blanc/jaune d'œuf, arachide, soja, moutarde, céleri, noix de cajou, noisette) ou respiratoires (acariens, graminées, poils d'animaux, bouleau, cyprès, olivier, armoisie, ambroisie) (31).

On reproche aux tests cutanés des performances variables liées à la qualité des extraits utilisés mais aussi aux techniques opérateurs dépendants (31).

Une papule ayant un diamètre au moins de 3 mm et supérieur ou égal à 50% du témoin positif et /ou supérieur de 3 mm à celle provoquée par le témoin négatif atteste d'une sensibilisation à l'allergène (31).

C'est la méthode de choix pour étudier la sensibilisation IgE médiée et quantifier la réaction liée aux IgE spécifiques fixées sur les mastocytes cutanés vis-à-vis d'un ou plusieurs allergène(s) (32).

I.2.6.1.1.2. Les intradermoréactions

Ce sont des tests indispensables pour évaluer l'effet dose d'une allergie alimentaire. Leur réalisation nécessite une inclinaison précise de l'aiguille et la maîtrise des dilutions. Elles sont notamment très utiles pour l'allergie aux pénicillines chez l'enfant (31).

I.2.6.1.1.3. Patch tests

Les patch test consistent à apposer l'allergène (aliment, médicaments, allergènes de contact) suspect sur la peau pendant 48h, la lecture se faisant entre 48h et 72h (voire 96h et 7 jours pour certains allergènes (dermocorticoïdes). Ils mettent en évidence des allergies à mécanisme cellulaire (32). Ils ont une bonne spécificité mais une faible sensibilité pour le dépistage de l'allergie alimentaire en particulier chez les enfants ayant des symptômes gastro-intestinaux (31). Les patch tests peuvent être utiles dans le cas d'une allergie alimentaire non IgE médiée (33).

I.2.6.1.2. Tests sanguins

Le dosage d'IgE spécifiques se fait par méthode ELISA et les taux s'expriment en kUA/l. Les dosages sanguins d'IgE spécifiques peuvent être utiles pour évaluer le degré de sensibilisation à l'allergène et pour la prédiction d'acquisition de tolérance par leur diminution. Leur sensibilité est généralement inférieure aux tests cutanés pour le diagnostic des allergies IgE médiées. Dans certaines conditions, notamment chez les enfants porteurs d'une dermatite atopique en poussée, il constitue la seule alternative diagnostic possible (14) Leur seuil de détection est de 0,1 kUA/l. Leur interprétation doit être faite en regard du contexte clinique (10).

Ces différents IgE spécifiques peuvent être regroupés par famille d'allergènes : il s'agit des tests de dépistage multi allergéniques : trophatop (allergènes alimentaires) et phadiatop (pneumallergènes). Ces tests ont l'avantage de pouvoir rechercher un plus grand nombre de sensibilisations mais ont une moins bonne sensibilité que les tests unitaires car leur seuil de détection est plus élevé que ces derniers (33).

Leur dosage peut être utile également chez les patients atteints d'allergies non IgE médiées notamment les SEIPA induits par les protéines de lait de vache (PLV). Les IgE spécifiques doivent être dosées avant de réaliser un test de provocation alimentaire, étant donné le risque de conversion en une allergie au PLV médiée par les IgE (24).

I.2.6.1.3. Tests d'introduction des aliments ou médicaments par voie orale

I.2.6.1.3.1.1. Tests de provocation orale

Le test de provocation par voie orale est le gold standard pour diagnostiquer une allergie alimentaire ou médicamenteuse. Se baser seulement sur les tests cutanés et/ou biologiques qui traduisent une sensibilisation, pourrait entraîner des évictions alimentaires par excès (14). Les tests de provocation orale présentent des risques, et sont contraignants, puisqu'ils doivent être réalisés lors d'une hospitalisation de jour pour surveillance clinique. D'autre part, il serait idéal qu'ils soient faits en double aveugle, ce qui est peu réalisé en pratique courante (32).

I.2.6.1.3.1.2. Test d'éviction réintroduction

Le test d'éviction- réintroduction est utilisé à titre d'épreuve thérapeutique, et conforte l'hypothèse d'allergie si les symptômes s'amendent lors de la période d'éviction de l'aliment, qui doit durer au moins 4 semaines, et récidivent lors de la réintroduction (32).

I.2.7. Poser le diagnostic d'allergie en pratique

En pratique, la stratégie diagnostique d'allergie dépend du délai des manifestations à la suite de l'exposition à l'allergène. Les différentes stratégies sont synthétisées dans la figure 3 et détaillées ci-dessous.

I.2.7.1. Manifestations allergiques immédiates

S'il y a une réaction immédiate et des IgE spécifiques et/ou tests cutanés concordants, le diagnostic d'allergie peut être posé. Si l'allergie est suspectée sur l'histoire clinique mais les tests allergiques sont non concordants, un TPO sera proposé pour confirmer le diagnostic. S'il s'agit d'une allergie respiratoire les tests cutanés allergologiques sont recommandés en première intention. Le dosage des IgE spécifiques est plus sensible mais moins spécifique que les tests cutanés. En cas de contexte clinique clair et de tests positifs l'enfant est considéré comme allergique (37).

I.2.7.2. Manifestations allergiques mixtes (immédiates et retardées)

Concernant le SEIPA aigu, son diagnostic n'est pas aisé et souvent retardé. Il est basé sur l'histoire clinique et l'amélioration des symptômes au retrait de l'allergène. Si l'histoire est évocatrice et qu'il y a le critère majeur avec 3 critères mineurs (cf tableau 1), le diagnostic est posé. Si l'histoire n'est pas assez évocatrice le diagnostic se fera par un TPO. Le diagnostic doit être également confirmé par un TPO s'il y a eu un seul épisode de SEIPA aigu. Le TPO est positif s'il y a 1 critère majeur et 2 mineurs (cf tableau 1) (24).

Tableau 1. Critères diagnostiques majeur et mineurs du SEIPA (24).

Critère majeur du SEIPA	Critères mineurs du SEIPA
Vomissements 1 à 4h après l'ingestion de l'aliment suspect et absence de symptômes allergiques classiques IgE médiés cutanés ou respiratoires	Un 2 ^e ou plus épisode de vomissement après avoir ingéré le même aliment
	Vomissements répétés 1 à 4h après avoir ingéré un aliment différent
	Léthargie importante
	Pâleur importante
	Recours à un service d'urgence
	Recours à une hydratation intraveineuse
	Diarrhées dans les 24h (habituellement 5-10h)
	Hypotension
	Hypothermie

I.2.7.3. Manifestations allergiques retardées

Si l'enfant présente une symptomatologie retardée, l'enquête alimentaire est primordiale et le diagnostic est fait par l'amélioration des symptômes à l'éviction du/des aliment(s) suspecté(s). Si le régime est efficace, le diagnostic d'allergie pourra être posé. Si le régime n'est pas efficace, le diagnostic d'allergie sera posé si les symptômes apparaissent lors du TPO (34). Le diagnostic de SEIPA chronique doit être confirmé par un TPO. Le TPO est positif s'il y a les symptômes du critère majeur et les symptômes de 2 critères mineurs au décours de la prise alimentaire, cf figure 3 (24).

Les prick-tests (PT), sont habituellement négatifs et les patch-tests effectués de préférence avec les allergènes natifs suspectés sont positifs dans des proportions différentes selon les auteurs (26).

La biopsie intestinale ou œsophagienne sont nécessaires pour compléter le diagnostic dans l'œsophagite à éosinophiles, la gastroentérite à éosinophiles et l'entéropathie alimentaire chronique (pour faire le diagnostic différentiel avec la maladie cœliaque) (26).

A l'aide de multiples références, nous nous sommes appuyés sur cet arbre décisionnel afin de classer les patients de notre étude en allergiques/non allergiques (10,14,34–39).

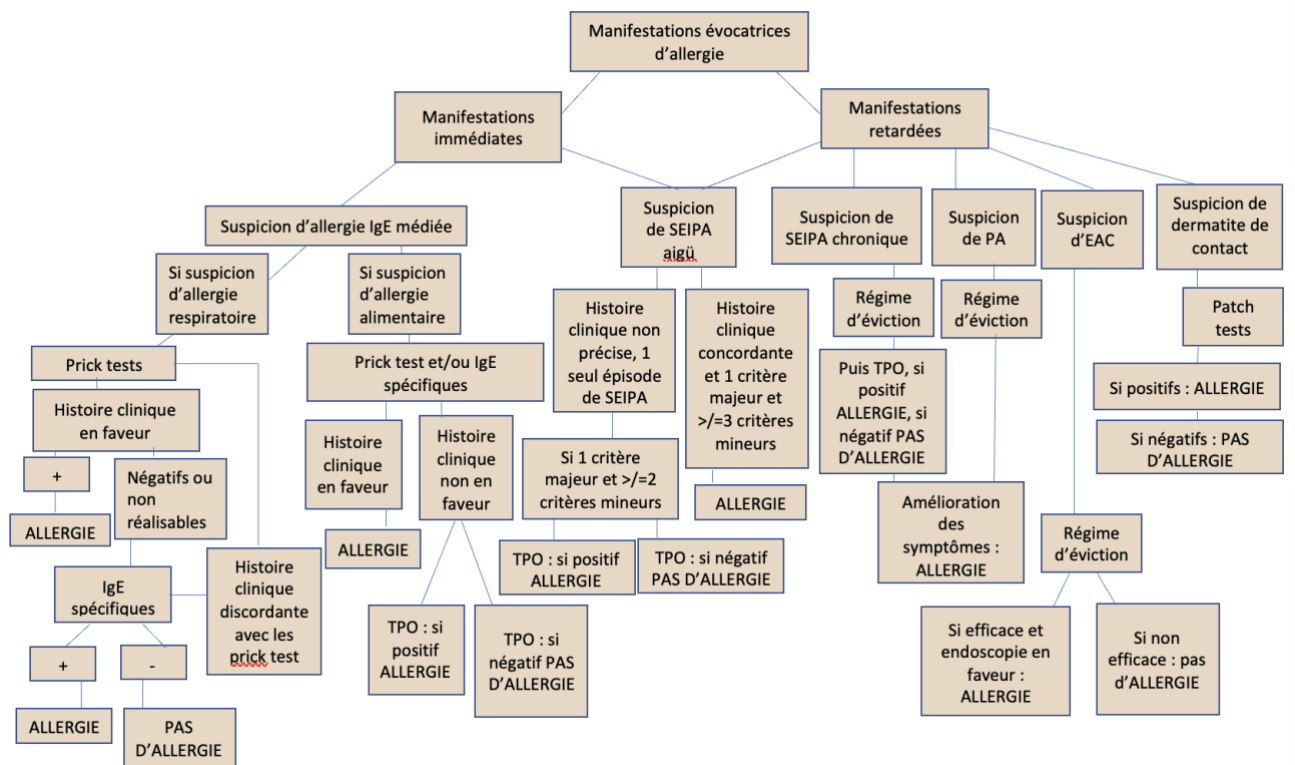


Figure 3. Arbre décisionnel du diagnostic d'allergie

TPO : test de provocation orale

SEIPA : syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires

PA : proctocolite allergique

EAC : entérocolite alimentaire chronique

I.3. Aspect particulier étudié

La physiopathologie du SNI est incomplètement élucidée mais il est affirmé que son mécanisme est multifactoriel avec une composante immunologique, d'autant plus que les immunosuppresseurs jouent un rôle central dans le contrôle de la maladie (40). Dans un autre cadre, l'allergie résulte également d'un désordre immunologique, cependant mieux analysé mais dont le mécanisme reste encore peu clair. Il n'est donc pas impossible que ces deux pathologies soient liées. Depuis les années 1950, plusieurs études ont rapporté un lien entre SNI et atopie et un impact possible de l'exposition à des allergènes sur l'évolution des SNI.

I.3.1. Problématique allergique chez les patients ayant un SN

I.3.1.1. Études montrant un taux d'IgE élevé et un terrain allergique chez les patients présentant un syndrome néphrotique

En 1973, Groshong *et al.* ont publié une étude sur 53 enfants avec une protéinurie glomérulaire dans 3 hôpitaux différents aux États-Unis, répartis en 3 groupes : SNI : 17 patients, probable SNI : 9 patients (critère clinique sans biopsie rénale) et contrôles : 27 patients (atteints d'autres glomérulonéphropathies, dont 9 qui avaient un SN) (41). Un diagnostic d'allergie (RA, DA, asthme allergique, urticaire) était posé seulement pour les cas certains. La plupart des patients SNI avait eu un dosage des IgE totales alors qu'ils étaient en rémission et recevaient des corticoïdes. Concernant les résultats, une incidence significativement plus élevée d'une ou plusieurs de ces allergies a été observée chez les patients atteints de SNI (41 %) et de SNI probable (44 %) par rapport à la population contrôle (22 %) ($p < 0,02$). Les taux d'IgE totaux des enfants atteints de SNI (moyenne de 362UI/ml) étaient significativement plus élevés que les taux d'IgE des contrôles (moyenne de 174 UI/ml) ($p < 0,01$), et ce malgré les traitements immunosuppresseurs (11/17 traités par cyclophosphamide avant l'étude). En effet, nous ne connaissons pas vraiment l'impact des immunosuppresseurs sur le taux d'IgE, mais auraient plutôt tendance à les abaisser ce qui renforce l'argument qui suggère un taux d'atopie supérieur chez les SNI. Cette étude présente un biais de confusion puisque la durée du traitement n'est pas précisée et l'impact des corticoïdes sur les IgE n'est pas connu après 14 jours de traitement.

En 1979, Schulte Wissermann *et al.* ont publié une étude sur 30 enfants atteints de SNI et 32 enfants atteints de glomérulonéphrite mésangioproliférative (GMP) à différents stades de la maladie et du traitement (42). Le groupe contrôle comprenait 17 patients atteints de pyélonéphrite aiguë ou d'exacerbation aiguë de pyélonéphrite chronique. 30 enfants sans pathologie ont servi de 2^e groupe contrôle. Les deux groupes contrôle étaient appariés en âge avec les groupes SNLGM et GMP. Les patients ont eu un dosage des IgE totales et une recherche d'IgE sur les biopsies rénales (6/30 patients SNI et tous les patient GMP ont été biopsiés). Les sérums obtenus ont été répartis en quatre groupes : ceux obtenus pendant la phase aiguë de la maladie, ceux pendant la rémission, ceux pendant le traitement par corticostéroïdes ou cyclophosphamide, et ceux sans traitement durant les 4 semaines précédant l'étude. Le taux d'IgE des SNI (moyenne de 324 U/ml) était significativement plus élevé que le taux d'IgE totales des témoins (pyélonéphrite : moyenne de 125 U/ml ; enfants sains : 123 U/ml). Aucune différence significative n'a été constatée entre les valeurs d'IgE obtenues pendant la phase aiguë de la maladie et pendant la rémission dans les 4 groupes. Chez les patients atteints de SNI, les niveaux élevés trouvés dans la phase de rechute n'ont que légèrement diminué pendant la rémission, et sont restés significativement élevés par rapport aux groupes témoins ($P < 0,01$). L'observation était similaire dans le groupe GMP. D'autre part, aucun dépôt d'IgE n'a été détecté dans les glomérules des patients SNI ou GMP. Cette étude présente des limitations : elle ne rapporte pas d'analyse statistique concernant la différence du taux d'IgE entre les SNI et les contrôles. Le fait que les IgE ne soient pas retrouvées sur les biopsies rénales des SNLGM n'est pas en faveur d'un rôle pathogène des IgE dans le développement de la maladie rénale, mais l'augmentation des taux d'IgE est une indication d'une perturbation du système immunitaire. Les auteurs précisent cependant que l'immunofluorescence sur les biopsies peut manquer de précision. D'autre part il a été observé une absence de différence significative du taux d'IgE entre la rechute et la

rémission dans le groupe SNI, ce qui va à l'encontre d'une possible pathogénie des IgE dans le SN.

En 1980, Lyndon *et al.* ont publié une étude sur 67 patients âgés de 3 à 16 ans atteints de différentes néphropathies (43). Le groupe contrôle était composé de 88 enfants, âgés de 5 à 13 ans choisis au hasard pour une autre étude dans un milieu scolaire. Le diagnostic de néphropathie a été fait par biopsie rénale (réalisée avant le lancement de l'étude) sauf pour un patient atteint de SNI ayant une bonne réponse aux corticoïdes. Une mesure des IgE totales a été faite chez ces patients dans le cadre de leur suivi habituel ou dans le cadre d'autres études. Au moment où les échantillons ont été obtenus, 30 patients présentaient un SNI (22 avec une protéinurie >3 g/24 h et 8 non protéinuriques), 24 patients présentaient d'autres néphropathies compliquées de SN (7 GMP, 5 HSF et 12 glomérulonéphrites prolifératives) et 13 autres patients avaient d'autres types de néphropathies. Le traitement des SN consistait en des corticoïdes seuls ou associés à du cyclophosphamide. Concernant les résultats, 5 des 30 patients atteints de SNI avaient une maladie allergique concomitante (3 asthmes, 2 DA) et 3 des 24 patients néphrotiques non SNI étaient asthmatiques. Les patients non néphrotiques n'étaient pas allergiques. Le groupe de patients ayant une néphropathie avec protéinurie, avait une moyenne d'IgE totales supérieure par rapport aux néphropathies non protéinuriques (503 IgG vs 101 UI/ml, $p < 0,002$). Il y avait également une différence significative entre le taux d'IgE totales chez les SNI avec protéinurie et les autres néphropathies compliquées de SN par rapport au groupe contrôle d'enfants sains (782 et 537 vs 63 UI/ml : $p = 0,002$). De plus il y avait une différence significative du taux d'IgE chez les patients néphrotiques au début et à la fin du traitement (791 vs 229 UI/ml, $p < 0,002$). Cet article suggère que les IgE sériques pourraient être impliquées dans les néphropathies avec protéinurie, notamment le SNI. Cependant dans cet article, il y a peu de précision concernant le type de traitement reçu et pendant combien de temps. Par ailleurs, l'incidence des pathologies atopiques chez les patients néphrotiques n'est pas plus élevée qu'en population générale contrairement aux articles cités par la suite.

En 1981, Meadow *et al.* ont publié une étude à l'hôpital universitaire de Leeds comparant un groupe de 84 enfants atteints de SN cortico sensibles (groupe SN) à deux groupes contrôles (groupe A de 80 enfants recrutés en consultation pédiatrique et groupe B de 60 enfants en bonne santé recrutés dans un village à côté de Leeds) d'enfants du même âge et du même sexe (44). Le groupe SN comprenait 12 enfants ayant eu une seule poussée de SN, et les 72 autres avaient eu plusieurs rechutes. Le diagnostic d'allergie a été fait via un questionnaire par deux praticiens différents, qui se concertaient par la suite pour se mettre d'accord sur le statut allergique de l'enfant. Étaient exclus du groupe contrôle A les patients consultant pour de l'asthme, de la dermatite atopique (DA) ou une rhinite allergique (RA) (bien qu'un enfant ayant des antécédents d'atopie se présentant pour une autre raison puisse être inclus). Ils ont observé un taux d'incidence de pathologies allergiques et un taux d'IgE totales supérieur dans le groupe SN. Plus précisément, l'incidence d'allergie chez les patients SN était de 34% contre 19% et 13% chez les groupes contrôles A et B ($p < 0,01$). Les patients du groupe SN étaient plus nombreux à avoir un taux moyen d'IgE totales élevé (21% vs 7% du groupe A, le caractère significatif des résultats n'était pas spécifié dans l'article). De plus, le taux d'IgE total était plus élevé chez les enfants ayant eu plusieurs rechutes de leur SN. Nous pouvons dire que ce type le diagnostic d'allergie via questionnaire manque d'objectivité, et est à risque de biais de confusion, entraînant possiblement une majoration du nombre de patients allergiques. Par

ailleurs, les auteurs précisent que les IgE spécifiques sont utiles au diagnostic d'allergie, sans autre précision, ce qui est un biais de sélection.

En 1988, Kuo-hsiung Shu *et al.* ont publié un article sur 119 patients suivis de septembre 1982 à octobre 1985 (enfants et adultes de 14 à 73 ans) (45). Ces patients étaient atteints de glomérulopathies primaires : 22 SNLGM, 13 néphropathies à IgM (NMIgM), 33 HSF, 22 GEM, 24 cas de néphropathies à dépôts d'IgA et 5 cas de GMP. 33 personnes de 19 à 71 ans ne présentant ni atopie ni néphropathies constituaient le groupe contrôle. Une mesure du taux d'IgE totales a été réalisée dans le groupe néphropathies au moment de la biopsie et dans le groupe contrôle. Parmi les SNLGM et NMIgM ont été créés deux groupes : groupe A : « non ou peu rechuteurs » (moins de deux rechutes dans les 6 mois après une rémission complète) et groupe B : « rechuteurs » (au moins deux rechutes dans les 6 mois après une rémission complète). Concernant les résultats, le taux d'IgE totales était significativement élevé chez les SNLGM (médiane 630 UI/ml) par rapport au groupe contrôle (médiane 39 UI/ml) $p < 0,0001$. Le taux d'IgE était également significativement élevé NMIgM (médiane 618 UI/ml), HSF (médiane 373 UI/ml) et GMP (médiane 144 UI/ml) par rapport au groupe contrôle, $p < 0,001$. En ce qui concerne l'analyse en sous-groupe, le groupe B avaient un taux plus élevé d'IgE de façon significative chez les SNLGM (904 vs 240 UI/ml) et les NMIgM (3134 vs 174 UI/ml), $p < 0,05$. Cet article suggère que les IgE pourraient jouer un rôle dans ces différentes glomérulopathies puisque leur taux est plus élevé chez les patients atteints que sains. Plus précisément, la différence du taux d'IgE totales entre les SN ayant de nombreuses rechutes et ceux « non ou peu rechuteurs » suggère que l'intensité du SN pourrait être liée au taux d'IgE. Cependant il n'y a pas de dynamique d'évolution des IgE en fonction des rechutes ou rémissions, ce qui pourrait être informatif quant à l'évolution du SN en fonction du taux d'IgE.

En 1990, Ching Yuang Lin *et al.* ont réalisé une étude descriptive d'une population de 206 enfants de moins de 14 ans avec SNI en Chine de janvier 1985 à décembre 1988 comparée à un groupe contrôle (46). 100 patients ont été biopsiés et répartis en 3 groupes : SNLGM, HSF et néphropathie mésangiale à IgM (NMIgM). Les prises de sang ont été faites pendant la phase néphrotique aiguë, avant le début du traitement par corticoïdes, et pendant les rémissions et les rechutes. Selon les auteurs, le taux d'incidence d'atopie était plus élevé que dans le groupe SN de façon significative : 44,2% des garçons et 38,5% des filles rapportaient des symptômes d'allergie. Plus précisément, comparé aux contrôles, l'incidence de l'asthme était environ trois fois plus importante chez les garçons atteints de SN (14,3% vs 5,99%), celle de la RA était environ trois fois plus importante chez SN (28,6 et 15,4% vs 9,91 et 6,14% respectivement), et l'incidence de la DA était environ dix fois supérieure chez les SN (14,3 et 8% vs 1,2 % et 1,27% respectivement). L'incidence des allergies alimentaires était légèrement plus élevée chez les SN (2,6% et 3,8 vs 2,15% et 2,46% respectivement). Il y avait un taux plus élevé d'IgE totales sériques dans les sous-groupes SNLGM et NMIgM qu'en population générale ($p < 0,01$). Durant la rémission, après avoir stoppé les corticoïdes, le taux d'IgE était abaissé par rapport au groupe qui n'avait pas reçu de traitement, et ce taux était à nouveau augmenté lors des rechutes ($p < 0,01$). Les limitations de cette étude sont premièrement l'absence de présentation d'analyse statistique pour les résultats des pourcentages d'incidence d'atopie malgré le fait qu'ils aient précisé dans matériel et méthodes qu'ils avaient utilisé le test student. D'autre part, le diagnostic d'allergie manque d'objectivité puisque ce dernier a été fait via des questionnaires. D'autre part, il n'y a pas de description du groupe contrôle, nous ne savons pas de combien d'enfants il est constitué, les auteurs parlant « d'incidence dans la population pédiatrique chinoise ».

En 2003, Tain *et al.* ont publié une étude sur 87 enfants atteints d'un SN (47). Une corticothérapie de 4 semaines a été introduite chez ces enfants au diagnostic et ils ont été classés en corticosensibles ou corticorésistants. Une prise de sang (comprenant des IgE totales et des IgE spécifiques dirigés contre les acariens, le lait, les œufs, la pénicilline et les cafards) a été réalisée avant et 4 semaines après le traitement. Il y avait deux groupes contrôles : un groupe sans pathologies (57 enfants) et un groupe d'enfants asthmatiques (36 enfants). Concernant les résultats, 10% des enfants SN rapportaient des symptômes d'allergie. En prétraitement, les IgE totales étaient significativement plus élevées chez les patients atteints de SN que chez les témoins allergiques ($p = 0,032$) et les témoins sans pathologie ($p = 0,02$). Après 4 semaines de traitement, le taux d'IgE totales avait diminué chez les enfants SN mais était plus élevé que chez les témoins sans pathologie ($p = 0,021$). Les IgE totales des patients SN corticorésistants étaient significativement plus élevées que ceux des patients corticosensibles avant et après le traitement ($p < 0,05$). Les IgE spécifiques étaient positives chez 49 % (38/78) des enfants SN ayant eu le prélèvement pour les IgE spécifiques. Les taux de positivité des IgE spécifiques aux acariens, au lait, aux œufs, aux blattes et à la pénicilline étaient respectivement de 23 %, 24 %, 9 %, 8 % et 1 %. Le taux d'IgE totales semble corrélé à l'activité de la maladie puisqu'il est plus élevé chez les SN corticorésistants, et diminue après traitement, ce qui va dans le même sens que les précédentes études. Ces chiffres sont indicatifs mais nous ne pouvons pas en conclure une implication directe dans la genèse du syndrome néphrotique.

Plus récemment, en 2015, Wei *et al.* ont réalisé une étude cas témoins avec 1340 enfants nouvellement diagnostiqués d'un SNI et 5360 contrôles, inclus entre 2000 et 2007 (48). Les patients ont été suivis jusqu'à l'apparition des manifestations atopiques ou jusqu'à la censure des cas en raison de l'échec du suivi, du décès ou atteinte de l'année 2008. A l'issue de cette période, le taux d'incidence de quatre pathologies allergiques a été calculé dans ces deux groupes : rhinite allergique, conjonctivite allergique, dermatite atopique et asthme. Le diagnostic d'allergie a été fait par deux cliniciens différents ayant un avis concordant ce qui est une force par rapport aux études précédentes évitant un biais d'évaluation. Les patients présentant des allergies avant le diagnostic de SNI étaient exclus. De façon significative, le taux d'incidence de ces allergies était plus élevé chez les patients atteints de SNI. La plus grosse différence concernait la RA (31,2 vs 9,61 pour 1000 personnes-années dans la cohorte SNI vs cohorte non SNI avec un hazard ratio (HR) ajusté à l'âge le sexe et la fréquence des visites médicales à 1,71, $p < 0,01$). Concernant la CA, le HR ajusté était de 1,73 (11,7 vs 5,82 pour 1000 personnes-années dans la cohorte SNI vs cohorte non SNI $p < 0,01$). Pour l'asthme, le HR ajusté était de 1,96 (7,99 vs 2,6 pour 1000 personnes-années pour la cohorte SNI et la cohorte non SNI, $p < 0,01$). Et enfin pour la DA le HR ajusté était de 4,13 (4,59 vs 1,01 pour 1000 personnes-années pour la cohorte SNI et la cohorte non SNI $p < 0,01$). Le plus souvent, ces allergies se déclaraient dans les 2 à 6 mois suivant le diagnostic de SNI. Il résulte cependant un biais de confusion car les patients atteints de SNI seraient plus fréquemment diagnostiqués allergiques car allant plus régulièrement consulter leur médecin traitant. C'est la première étude aussi bien menée avec un grand nombre de patients traitant ce sujet.

Ces études mettent en évidence un taux d'incidence plus élevé de terrain atopique chez les patients atteints de SN qu'en population générale. De plus, ces études retrouvaient une tendance à un taux plus élevé d'IgE totales chez ces mêmes patients. Cependant, pour nuancer ces avancées, il faut souligner que le diagnostic d'allergie n'a pas été fait de la même

façon dans toutes ces études (questionnaires, taux d'IgE spécifiques) et par ailleurs nous ne pouvons pas tirer beaucoup d'information d'une élévation isolée des IgE totales. Pour étayer ce lien entre SN et allergie, des travaux ont voulu étudier l'impact des allergènes sur l'évolution des syndromes néphrotiques.

I.3.1.2. Impact des allergènes et de leur éviction sur l'évolution des syndromes néphrotiques

Depuis les années 1950, des études à faible nombre de patients ont rapporté un possible impact des allergènes respiratoires ou alimentaires sur l'évolution des SN et notamment sur les rechutes

I.3.1.2.1. Impact des allergènes respiratoires sur l'évolution du SN

En 1959, Hardwicke *et al.* ont publié un case report à Birmingham sur l'impact de l'exposition aux pollens sur l'évolution d'un SN chez un patient de 45 ans (49). Ce dernier présentait des symptômes d'allergie concordant aux tests cutanés positifs aux pollens d'arbres et graminées. Entre 1949 et 1955, il a présenté six rechutes pendant les périodes de juillet à septembre, toutes spontanément résolutive en 3 à 6 semaines sauf une. Il s'est présenté à l'hôpital de Birmingham en octobre 1955 lors de sa 7^e rechute mais a refusé d'être hospitalisé, un court traitement par corticoïde a été inefficace. Il a finalement été admis à l'hôpital de Birmingham en décembre 1955, toujours en SN et il a eu une rémission avec 10 jours de corticoïdes. Durant cette hospitalisation, des prick tests étaient positifs aux pollens de graminées et d'arbres. Malgré la poursuite des corticoïdes, il a eu une nouvelle rechute en juillet 1956 à nouveau résolutive sous corticoïdes. A la suite, une désensibilisation à plusieurs pollens a été réalisée sur 2 ans entre 1956 et 1958. Sous couvert d'une corticothérapie, il a passé 2 ans sans rechute alors qu'il en avait eu plusieurs sous traitement corticoïde seul. Ce case report d'un patient adulte est informative quant au potentiel impact des allergènes respiratoires (ici les pollens) sur l'évolution des SN car ce patient a eu de nombreuses rechutes de SN lors des périodes polliniques. Cet article suggère une désensibilisation comme possible aide thérapeutique. Nous ne pouvons cependant pas nous appuyer sur cet article pour affirmer l'impact direct des allergènes respiratoires sur le SN, sachant que ce patient bénéficie dans le même temps d'une corticothérapie et d'une désensibilisation.

En 1975, Reeves *et al.* ont décrit trois patients ayant un syndrome néphrotique avec des exacerbations saisonnières (saison des pollens de graminées) à Londres (50). Le premier patient (18 ans, diagnostiqué d'un SN à 11 ans) a eu quatre rechutes saisonnières consécutives, chacune nécessitant une corticothérapie. Il présentait des symptômes de RA et avait des tests cutanés positifs aux pollens de graminées. Les taux d'IgE totaux et spécifiques contre les pollens de graminées étaient normaux pendant la majeure partie de l'année, mais augmentait de façon assez marquée avec l'arrivée de la saison pollinique (ex : passage des IgE totales de 50 ng/l à 300 ng/l et des IgE spécifiques d'environ 10 ng/l à environ 150 ng/l entre janvier 1971 et juillet 1971). Ce pic coïncidait avec un pic similaire du nombre de pollens présents dans l'air, de l'excrétion urinaire de protéines sur 24 heures, de l'hypoalbuminurie et de l'apparition d'œdèmes. Une désensibilisation à ces derniers a permis à ce patient de ne pas faire de rechute durant 3 ans. Le second patient (20 ans, diagnostiqué d'un SN à 2 ans) a également présenté un syndrome néphrotique récurrent sensible aux stéroïdes, associé à

la saison pollinique avec des symptômes de RA. Il avait des prick tests positifs aux pollens d'arbre et de graminées. Chez ce patient, un traitement par cyclophosphamide a réduit sa tendance à la rechute. Le troisième patient (55 ans), présentait des symptômes de RA et d'asthme et avait des prick tests positifs aux pollens d'arbre et de graminées. Il présentait des rechutes de son SN lors des périodes polliniques. De la même manière, cet article suggère un impact des pollens sur l'évolution du SN, mais ne nous permet pas d'imputer les pollens comme déclencheurs du SN.

Ces deux études à très faible de patients ne peuvent pas nous confirmer l'impact des pollens sur l'évolution de SN malgré l'observation de plusieurs rechutes de SN en période pollinique. Contrairement aux allergies alimentaires, aucune étude interventionnelle n'a été faite sur le retrait des allergènes respiratoires et l'évaluation de l'impact sur le SN. D'autre part l'implication d'autres thérapeutiques (ex : corticothérapie ou cyclophosphamide) dans le même temps nous empêche d'imputer la rémission du SN seulement à la désensibilisation pollinique. Cela ne nous permet donc pas d'en tirer des conclusions fortes et de modifier les pratiques concernant la prise en charge du SN.

I.3.1.2.2. Impact des allergènes alimentaires sur l'évolution du SN

En ce qui concerne l'impact des allergènes alimentaires, des études ont proposé la mise en place de régimes d'exclusion et ont étudié leur impact sur l'évolution du SN.

Sandberg *et al.* ont publié en 1977 une étude sur 6 enfants de 10 à 13 ans atteints de SNI sévère aux États Unis (51). Ils étaient traités par une corticothérapie et cette dernière avait été arrêtée au début de l'étude. Deux patients avaient préalablement à l'étude reçu de la vincristine ou du cyclophosphamide en plus des corticoïdes. Dès qu'une bandelette urinaire détectait 2 croix de protéinurie (5 patients sur 6), ils étaient inclus dans l'étude. Des tests sanguins et urinaires journaliers (dont la protéinurie des 24h) étaient réalisés puis les patients étaient placés sous une formule liquide élémentaire comme seul régime alimentaire (mélange d'acides aminés, lipides, sucres, oligoéléments et vitamines). A partir d'une baisse de la protéinurie en dessous de 500mg/24h, un TPO au lait de vache était réalisé ainsi que des prises de sang et des tests cutanés. Concernant les résultats, 5 patients sur 6 ont eu une rechute à l'arrêt des corticoïdes. A partir de la mise en place du régime élémentaire, il a été observé une baisse de la protéinurie entre 1 et 7 jours (cf tableau 2). Sa recrudescence a été observée entre 3 et 10 jours suite au TPO au lait de vache (cf tableau 2).

Tableau 2. Évolution de la protéinurie au retrait des PLV et à leur réintroduction

	Cas N°1	Cas N°2	Cas N°3	Cas N°5	Cas N°6
PU après régime (g/24h)	0,4	0,1	0,2	0,1	0,3
Entre 3 et 10 jours post TPO au LDV (g/24h)	9,1	5,6	2	24	29,2

Cette étude interventionnelle avec peu de patients a le mérite d'avoir été bien menée. Les exacerbations et rémissions du syndrome néphrotique associées à des changements de régime alimentaire soutiennent fortement l'idée que les allergènes alimentaires notamment les protéines de lait de vache peuvent être liées à l'activité clinique du SN car à la mise en place du régime élémentaire (qui ne contenait pas de PLV), il y avait une rémission du SN. Cet article

présente cependant des biais puisqu'aucune analyse statistique n'est rapportée, nous ne pouvons pas dire si les résultats présentés ont une différence significative.

Sieniawska *et al.* ont publié une étude en 1992 sur 17 enfants entre 1 et 15 ans avec un SN résistant aux corticoïdes (après 8 semaines de traitement à 2 mg/kg/j) (52). Un régime sans PLV a été introduit et le traitement par corticoïdes a été poursuivi mais la dose n'est pas précisée dans l'article. Concernant les résultats, 6 patients sur 17 (35%) n'avaient plus de protéinurie en 3 à 8 jours après l'introduction du régime, patients qu'on appellera par la suite « répondeurs ». De plus, 4/6 (66%) patients répondeurs avaient des symptômes allergiques avant l'apparition du SN contre 3/11 (27%) des « non répondeurs ». Chez 3 des patients répondeurs, la réintroduction du lait de vache a entraîné une rechute dans la période de rémission précoce pendant qu'ils recevaient encore des corticoïdes. Le retrait des PLV chez ces 3 patients a entraîné une rémission (cependant pour obtenir cette rémission l'un d'entre eux a eu cependant besoin d'une hausse de la corticothérapie). La réintroduction des PLV en rémission tardive dans les 15 à 18 mois chez 5 patients sur les 6 répondeurs a entraîné une protéinurie chez 3 patients (cf tableau 3)

Tableau 3. Patients SN cortico résistants répondeurs au régime sans PLV

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6
Durée traitement par corticoïdes avant le régime (mois)	5	2	3	24	5	3
Durée traitement par Chlorambucil (jours)				82	59	
Durée traitement par Cyclophosphamide (jours)				78		
Rechute après réintroduction PLV en rémission précoce	Pas de réintroduction	oui	oui	non	non	oui
Rechute après réintroduction PLV en rémission tardive	Pas de réintroduction	oui	oui	non	non	oui

La rémission et la rechute du SN en fonction du retrait ou de la réintroduction du lait de vache sans discontinuer la corticothérapie chez 3 patients (2, 3 et 6) suggère que les PLV pourrait être en cause dans le SN. Cependant la nécessité de hausse du traitement par corticothérapie pour maintenir la rémission d'un de ces patients n'est pas en faveur du seul impact du régime sans PLV. La dose des corticoïdes et la notion de rémission précoce et tardive n'est pas expliquée dans l'article ce qui est un biais de confusion. Concernant l'utilisation du cyclophosphamide et du chlorambucil avant la mise en place du régime, il semble peu probable que la rémission du syndrome néphrotique soit un de leur effet retardé et nous pouvons supposer que le régime sans PLV pourrait avoir joué un rôle dans la rémission. Par ailleurs ces deux patients n'ont pas rechuté après réintroduction par deux fois des PLV.

Lemley *et al.* ont publié en 2016 dans le journal *pediatrics* une étude rétrospective sur 8 enfants atteints de SN, corticosensibles, dépendants ou résistants suivis dans plusieurs centres de néphrologie pédiatrique aux états unis (53). La durée de suivi de ces patients était variable

allant de 7 mois à 14 ans. Le régime sans gluten a été choisi comme ligne de conduite thérapeutique par l'équipe médicale ou par la famille et le patient. L'adhésion au régime était volontaire et n'a pas été évaluée de manière systématique. Durant le régime sans gluten, le patient 1 était sous tacrolimus, le patient 7 sous corticoïdes et tacrolimus et les autres patients n'avaient pas de traitement. Concernant les résultats, tous les patients ont eu une réduction significative du taux de rechute avec le régime sans gluten par rapport à l'année précédant le changement de régime. De plus, dans chaque cas, le néphrologue a pu diminuer la dose ou arrêter l'utilisation de corticoïdes et d'autres immunosuppresseurs. Il y a des limitations à cette étude : elle est rétrospective, les cas sélectionnés ont suivi le régime sur la base du volontariat, ce qui pourrait entraîner un biais de sélection (les patients ayant eu un échec de régime ne voulant pas participer à l'étude). Le régime sans gluten était administré sans surveillance à domicile. De plus, il n'y a pas de tests statistiques renseignés dans cette étude malgré le fait que les auteurs précisent que les résultats sont significatifs. Cette série de cas suggère que, dans un sous-ensemble d'enfants atteints de SN difficile à gérer, l'élimination du gluten du régime alimentaire, pourrait réduire le taux de rechute du SN et diminuer les doses ou le recours au traitement immunosuppresseur. Cependant il faudrait une étude plus large et prospective pour pouvoir conclure.

Concernant les études chez les adultes, Laurent *et al.* ont publié une étude en 1987 sur treize patients atteints de SNI (8 hommes et 5 femmes d'âge moyen 35 ans) qui ont été suivis pendant 2 ans (54). Cinq d'entre eux étaient corticodépendants (rechutes constantes de protéinurie, chaque fois que la dose de corticoïdes était réduite en dessous d'un certain seuil), 3 étaient cortico-résistants; 5 étaient des rechuteurs multiples (plus de 2 rechutes en 6 mois après une réponse complète initiale), sous corticothérapie à long terme (0-9 ans). La dose de corticoïdes a été inchangée durant l'étude. Les 13 patients ont reçu un questionnaire pour savoir s'ils avaient des symptômes allergiques, et des tests allergiques ont été faits (tests cutanés et IgE spécifiques alimentaires). Un régime oligoantigénique composé de 4 à 7 aliments sans restriction calorique a été donné pendant 10 à 15 jours (comprenant une viande, un glucide, un légume et un fruit). Les aliments auxquels les patients étaient sensibilisés n'étaient jamais inclus. La protéinurie des 24 heures a été dosée avant, pendant et à la fin du régime. Le bénéfice du régime sur la protéinurie était considéré positif lorsque cette dernière avait diminué de plus de 50 % par rapport au niveau initial. Concernant les résultats, des antécédents d'allergie étaient présents chez 8 des 13 patients SNI : 2 asthmes, 2 eczémas, 3 rhinites allergiques et une allergie aux PLV dans l'enfance. Une diminution significative de la protéinurie a été observée chez 9 des 13 patients SNI (3 corticodépendants, 3 corticorésistants et 3 rechuteurs multiples) soumis au régime oligoantigénique ($p < 0,05$), avec une rémission complète dans 5 cas ce qui est supérieur au taux de rémission habituel. 8 ont rechuté peu après la fin du régime. De fortes doses de corticoïdes (1-2 mg/kg/jour) ont ensuite été nécessaires dans 7 de ces cas. Chez un patient parmi ces 9 répondeurs, un nouvel essai du régime oligoantigénique a été immédiatement tenté et une rémission complète a de nouveau été obtenue, avec aucune rechute par la suite (en gardant de multiples exclusions alimentaires). Chez un patient, qui a eu une rémission incomplète, le régime normal n'a pas été réintroduit et le régime oligoantigénique a été immédiatement suivi d'un régime évitant les aliments auxquels le patient était sensibilisé. La protéinurie a disparu en quelques jours. La rémission entraînée suite à la suppression d'allergènes alimentaires suggère qu'ils pourraient avoir un rôle dans la pathogénie du SNI. Les auteurs suggèrent également une utilisation du régime oligoantigénique en complément de la corticothérapie, pour éviter

l'utilisation éventuelle d'immunosuppresseurs. Il est nécessaire cependant d'avoir des études à plus grande échelle afin de conclure.

Ces études, à nombre restreint de patients, étaient plutôt en faveur d'un effet bénéfique du régime d'exclusion des protéines de lait de vache sur la protéinurie. Des rémissions de SN ont été observées avec le changement de régime seul et leur rechute avec réintroduction de PLV. Cela suggère que l'éviction de ces allergènes pourraient induire en rémission des syndromes néphrotiques corticorésistants sans traitement adjuvant. A contrario, la ré exposition à des allergènes alimentaires pourrait entraîner une rechute des SN. Leur faible nombre ne nous permet pas cela dit d'en tirer des conclusions assez solides pour changer les attitudes thérapeutiques concernant le SN.

I.3.2. Lien entre allergie et autres néphropathies

L'albumine sérique bovine (ASB) est une des protéines du lait de vache ou du bœuf qui peut induire la formation d'anticorps dirigés contre elle en traversant la barrière intestinale (47).

En 2020 a été publiée une étude de Debiec *et al.* (55). Cette étude contrôlée a recherché la présence d'anticorps anti sérum albumine bovine chez 50 patients (9 enfants et 41 adultes) atteints d'une glomérulopathie extramembraneuse (GEM). Tous ces patients ont été biopsiés entre 2004 et 2009. Les enfants étaient répartis en deux groupes : moins de 5 ans et entre 5 et 16 ans. Cette étude avait pour hypothèse qu'une réaction immunitaire à l'albumine sérique bovine serait la cause de ces néphropathies. Aucune manifestation d'allergie aux protéines de lait de vache n'avait été rapporté. Il y avait 109 contrôles et 63 patients ayant une autre glomérulopathie. Les cryosections de biopsie ont été incubées avec des anticorps de lapin anti-sérum albumine bovine, des anticorps de lapin IgG Fab, des anticorps humain anti souris IgG1 IgG2 IgG3 et IgG4 et des anticorps de lapin anti-souris.

Concernant les résultats, 4 des 5 enfants avec GEM de moins de 5 ans avaient des anticorps anti ASB élevés (contre 7/41 adultes) comparé au groupe d'enfants de moins de 16 ans avec d'autres glomérulopathies et comparé au groupe de moins de 5 ans sans protéinurie. Parmi les contrôles des groupes d'âge plus élevés (5 à 16 ans et >16 ans), deux présentaient des taux élevés d'anticorps anti-sérum-albumine bovine. Les 4 patients de moins de 5 ans ayant une GEM et 4 des 7 adultes GEM avec des anticorps anti ASB élevés présentaient également un taux de ASB sanguin élevé contrairement aux groupes contrôles. Durant la rémission, ces taux ont diminué.

Des dépôts granulaires sous-épithéliaux d'ASB ont été détectés uniquement chez les enfants qui présentaient à la fois des taux élevés d'ASB plasmatique et d'anticorps anti ASB (plus précisément des IgG). Ces données suggèrent fortement que chez ces patients, l'ASB cationique s'est implantée dans la paroi capillaire glomérulaire anionique, ce qui a conduit à la déposition d'IgG anti ASB. L'ASB pourrait donc être à l'origine d'une GEM via les complexes immuns qu'elle génère.

Les anticorps anti-sérum-albumine bovine appartenaient principalement aux sous-classes d'IgG, avec une prédominance des IgG1 ou des IgG4. Contrairement aux patients présentant une allergie à l'ASB médiée par les IgE, ceux atteints de néphropathie membraneuse ne présentaient pas d'augmentation détectable du taux d'IgE anti BSA. Cependant, l'anaphylaxie médiée par les IgG a été démontrée chez les souris et reste encore discutée chez l'Homme. De plus, des études récentes chez des humains ont montré que la résolution naturelle des

allergies alimentaires est associée à une augmentation des taux d'IgG spécifiques des aliments. En outre, l'immunothérapie orale, s'accompagne d'une forte induction d'anticorps IgG spécifiques de l'allergène, tant chez les sujets humains que chez les modèles murins. (49) Ces différents arguments pourraient nous laisser supposer que les IgG peuvent être impliquées dans les pathologies allergiques et que dans ces dernière un taux élevé d'IgG pourrait être retrouvé allergiques au même titre que les IgE. Cependant, il faut rester prudent car il s'agit là d'une étude sur l'ASB protéine retrouvée dans le lait de vache et dans le bœuf, nous n'avons pas de données pour les autres allergènes.

I.3.3. Études montrant des protéinuries chez les patients allergiques

Un faible nombre d'études ont évalué la présence de la protéinurie parmi les patients allergiques.

Salazar de Sousa *et al.* ont publié un case report de 1995 concernant un nourrisson de 5 mois, ayant une allergie aux protéines de lait de vache (56). Depuis ses 2 mois et demi elle buvait du lait de vache cru. Elle a été hospitalisée pour œdèmes généralisés, hématurie macroscopique et diarrhées sanglantes. Elle avait une protéinurie à 190 mg/m²/h (pathologique à partir de 2,5 mg/m²/h) une biopsie rénale a été réalisée en faveur d'un syndrome néphrotique idiopathique (SNLGM). Elle a reçu par la suite un hydrolysat de protéines de lait de vache et une régression complète des œdèmes a été obtenue en 2 semaines, la protéinurie ayant disparu au bout de 4 semaines. La réintroduction de lait de vache à 10 mois n'a pas entraîné de rechute, ce qui n'était pas inattendu car la tolérance aux PLV peut s'acquérir à cet âge.

Ce case report, avec un patient et à faible niveau de preuve, ne nous permet pas de tirer des conclusions assez solides concernant la prévalence de la protéinurie chez les patients allergiques. Des études plus solides et contrôlées sont nécessaires pour établir un lien entre l'allergie et l'apparition d'une protéinurie.

En 2014, Wei *et al.* ont publié la première étude à grande échelle sur l'apparition d'une protéinurie chez les patients allergiques à Taiwan (57). La cohorte rétrospective de l'étude était composée de 192 295 patients de moins de 18 ans nouvellement diagnostiqués atteints de DA entre 2000 et 2007. Chaque enfant atteint de la DA (diagnostic posé après au moins trois diagnostics consécutifs concordants) a été apparié par sexe, âge (dans un intervalle d'un an), urbanisation de la zone de résidence, profession des parents, avec quatre enfants non atteints de la DA. Le groupe contrôle était composé de 769 179 enfants. Les cohortes DA et non DA ont été suivies à partir de 2000 jusqu'à l'apparition d'un SNI ou jusqu'à la date de fin d'étude du 31/12/2008. Les patients présentant un SN secondaire ont été exclus de l'étude, de même que les patients ayant des antécédents de SNI avant le début de l'étude ou pour lesquels les informations sur l'âge ou le sexe étaient incomplètes. Concernant les résultats, l'incidence du SNI était deux fois plus élevée dans la cohorte atteinte de DA que dans la cohorte non DA (7,20 contre 3,60 pour 100 000 personnes-années, respectivement), avec un HR ajusté de 2,00 (95 % CI 1,50-2,66 p <0,001). Les enfants atteints de DA présentaient un HR ajusté plus élevé de 2,13 (IC à 95 % 1,58-2,88) pour le diagnostic de SNI dans les 5 ans suivant le diagnostic de la DA. Le HR ajusté a diminué à 1,19 (95 % CI 0,48-2,95) après le suivi de 5 ans. Le taux d'incidence du SNI était le plus élevé dans le groupe d'âge de 5 à 12 ans de la cohorte DA. Le HR correspondant augmentait avec l'âge. Les enfants âgés de plus de 12 ans présentaient le HR ajusté à l'âge le plus élevé pour le SNI (HR1 2 ; IC 95 % : 2,42-59,4 p

<0,01) par rapport à la cohorte n'ayant pas de DA. L'analyse de Kaplan-Meier a montré que le taux d'incidence cumulé du SNI était significativement plus élevé dans la cohorte DA ($P < 0,0001$) et plus élevé chez les enfants de la cohorte de la DA ayant reçu plus de visites médicales liées à la DA ($P < 0,0001$). Dans l'ensemble, le risque de SNI augmentait avec le nombre de visites médicales et variait de 0,94 (IC 95 % 0,64-1,39) pour ceux ayant ≤ 3 visites à 38,6 pour ceux ayant > 6 visites ($P < 0,0001$). Cette étude bien menée à grande échelle contrairement aux deux études précédentes, malgré le fait qu'elle soit rétrospective, est fortement en faveur d'un lien entre DA et SNI. Cependant nous ne pouvons pas déterminer si la DA est à l'origine du SNI ou si ces deux pathologies ont des déterminants communs au début de la vie d'un individu. D'autre part, les traitements ne sont pas renseignés dans cette étude ce qui constitue un biais de confusion.

I.4. Considérations physiopathologiques

La physiopathologie du SNI de l'enfant n'est pas clairement comprise. Le fait que la prednisone et d'autres immunosuppresseurs soient la thérapeutique de choix indique indirectement que le système immunitaire joue un rôle central dans la genèse de cette pathologie, sans que le mécanisme exact ne soit connu.

Les patients atteints de SNI pourraient être sujets à l'allergie en raison d'un système immunologique sous-jacent qui les prédispose aux deux troubles.

Les rechutes du SNI sont souvent déclenchées par les infections virales ou les allergènes, ces derniers causant un déséquilibre immunologique via la libération de cytokines (47).

I.4.1.1. Cellules T

Des preuves solides suggèrent que le SNI peut être causé par un facteur circulant, peut-être lié aux lymphocytes T, qui provoque un dysfonctionnement des podocytes entraînant une protéinurie massive (58).

La sensibilité du SN à la prednisone et au cyclophosphamide (effet immunosuppresseurs sur les lymphocytes T), l'association du SN sensible aux stéroïdes avec les lymphomes à cellules T et la rémission spontanée après une infection par la rougeole, qui supprime l'activité des cellules T.11, faisait suspecter un rôle prépondérant des cellules T dans la pathogenèse du SN, mais cela était basé sur des preuves indirectes. Les études réalisées depuis 2020 chez les patients SN, rapportent une augmentation des cellules T auxiliaires-17 (Th17) et des cytokines liées à ces dernières, un dépôt d'IL-17 dans les biopsies rénales et une diminution des Tregs CD4+, CD25+ (59)

Une étude concernant 16 enfants avec SN résistant aux stéroïdes, a objectivé via un régime sans gluten et sans laitage une modification du microbiote intestinal, avec augmentation des Treg, diminution des Th17 et réduisant la protéinurie chez deux patients (60).

Une étude antérieure a révélé que la pathogenèse de la SNI pourrait être corrélée à l'activation Th2. En outre, les patients atteints de SN présentent généralement une baisse des cellules Th1 et une hausse des cellules Th2, ce qui entraîne un déséquilibre Th1/Th2 et pourrait constituer l'un des mécanismes importants de l'apparition et du développement de la SN (61). Sous la stimulation d'allergènes, la réponse immunitaire médiée par les cellules Th2 est renforcée chez les personnes atopiques ce qui entraîne un déséquilibre Th1/Th2. Les cellules

Th2 sécrètent une variété de cytokines (telles que IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, etc.) pour promouvoir la synthèse et la sécrétion d'IgE par les cellules B, ce qui entraîne l'apparition de maladies allergiques (62). L'activation des Th2 pourrait être le lien immunologique entre l'allergie et le SN.

I.4.1.2. Interleukines

Par ailleurs, la protéinurie et le taux d'IgE élevé chez les patients avec SNI peuvent être dus à un taux élevé d'interleukine 13 (sécrétée par les cellules T activées) qui est augmentée chez ces derniers (15).

En effet l'interleukine 13 est connue pour stimuler la sécrétion d'IgE via les cellules B et l'expression du CD 80 par le podocyte. Le CD80 est une protéine transmembranaire exprimée par les cellules B activées et les cellules présentatrices d'antigènes et a un rôle dans la stimulation des cellules T (63). L'induction du CD 80 par les podocytes pourrait être à l'origine du SNI en induisant une protéinurie. En effet, le taux de CD 80 est élevé lors des rechutes et normal après rémission, et de façon parallèle, le taux d'IgE se module en augmentant pendant les rechutes de SNI et diminue pendant les rémissions (64). Il n'est pas certain que l'augmentation des taux d'IgE chez les SNI soit pathogène ou coïncidente à celle objectivée chez les enfants allergiques (47).

Les inhibiteurs de la calcineurine (IC), la cyclosporine et le tacrolimus ont indiqué que les cellules immunitaires étaient des effecteurs clés du SIN. Les inhibiteurs de la calcineurine inhibent la synthèse des interleukines, en particulier de l'IL-2 (produite par les cellules T CD4 et CD8 activées), qui est essentielle pour l'auto-activation et la différenciation des cellules T. Ces traitements sont utilisés pour les SN à rechutes fréquentes ou dépendants des stéroïdes, et permettent leur arrêt chez la majorité des patients.

I.4.1.3. Cellules B

Par ailleurs, les réactions allergiques reposent principalement sur l'action d'anticorps spécifiques, les IgE et comme tous anticorps, ils sont produits par des lymphocytes B.

Au cours des 15 dernières années, l'utilisation efficace d'anticorps monoclonaux, principalement le rituximab, dans les formes récurrentes du syndrome néphrotique sensible aux stéroïdes a suscité l'intérêt pour le rôle pathogène des cellules B. L'apparition parallèle d'une déplétion en lymphocytes B et d'une diminution de l'activité de la maladie dans le SNI suggère fortement une implication directe de la pathologie des lymphocytes B (9)

La reconstitution des cellules B mémoires après un traitement par anticorps anti-CD20 précède et prédit la rechute. Le mycophénolate mofétil, cible précisément ces lymphocytes B mémoire (9).

Une étude réalisée en 2022 a décrit la présence d'anticorps anti-néphrine dans le sérum et les biopsies rénales d'un sous-groupe de patients, et des anticorps anti-podocyte ont déjà été identifiés dans le plasma d'enfants atteints d'un SN en rechute. (65)

Les cellules B interagissent également avec les cellules T dans la présentation générale de l'antigène ; par conséquent, le système immunitaire est extrêmement interdépendant, de sorte que les deux types de cellules ne peuvent être séparés (9).

Les cellules B sont impliquées dans le SNI et l'allergie et pourraient de ce fait être un lien entre ces deux pathologies.

I.5. Conclusion

En conclusion de cette partie introductive, de nombreuses études depuis les années 1950 ont mis en évidence une prédominance du terrain atopique et des taux d'IgE plus élevé chez les sujets SNI comparé à la population générale. Par la suite, des travaux ont voulu étudier l'impact des allergènes sur l'évolution des syndromes néphrotiques. Des études avec des petites cohortes ont montré un effet bénéfique du retrait des PLV sur la protéinurie avec un rechute à leur réintroduction. Ces études suggèrent que l'éviction de ces allergènes pourraient induire en rémission des syndromes néphrotiques corticorésistants sans traitement adjuvant. Il n'y a pas eu de résultats pour le moment sur l'impact des allergènes respiratoires sur l'évolution du SN.

Trop peu d'études ont été réalisées pour le moment sur la prévalence des SN chez les allergiques pour en tirer des conclusions solides, malgré le fait que l'étude à grande échelle de Wei *et al.* en 2014 rapportait un taux d'incidence plus élevé de SNI chez les enfants atteints de dermatite atopique par rapport à la population générale. Notre travail s'inscrit en continuité de cette étude, avec la recherche de protéinurie chez des sujets allergiques avec des symptômes variés, qu'ils soient respiratoires, digestifs, cutanés ou ORL.

Bibliographie

1. Collège universitaire des enseignants en néphrologie : éléments de physiologie rénale [en ligne]. 2023 [cité le 4 septembre 2023]. Disponible sur : https://cuen.fr/lmd/IMG/pdf/chapitre_entier_publication_du_cuen_elements_de_physiologie_renale_maj_2016_.pdf
2. Pallet N, Bastard JP, Claeysens S, Fellahi S, Delanaye P, Piéroni L, et al. Proteinuria typing: how, why and for whom? *Annales de Biologie Clinique*. février 2019;77(1):13-25.
3. Collège universitaire des enseignants en néphrologie : protéinurie et syndrome néphrotique, item 259 [en ligne]. 2023 [cité le 4 septembre 2023]. Disponible sur : <https://cuen.fr/manuel3/spip.php?article35>
4. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Maladie Rénale Chronique (MRC) de l'Enfant. 2018 [cité le 4 septembre 2023]. Disponible sur : <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/pndsmrchas30112018.pdf>
5. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant. 2022 [cité le 4 septembre 2023]. Disponible sur : https://www.filiereorkid.com/wp-content/uploads/2023/01/Texte_PNDS_SNI_Enfant_20221231.pdf
6. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Syndrome néphrotique idiopathique de l'adulte. [cité le 4 septembre 2023] Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-12/pnds_-_syndrome_nephrotique_idiopathique_de_ladulte.pdf
7. Collège universitaire des enseignants en néphrologie : néphropathies glomérulaires, item 261. 2023 [cité le 4 septembre 2023]. Disponible sur : <http://cuen.fr/manuel3/spip.php?article119>
8. Audard V, Lang P, Sahali D. Pathogénie du syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes. *Med Sci (Paris)*. octobre 2008;24(10):853-8.
9. Horinouchi T, Nozu K, Iijima K. An updated view of the pathogenesis of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. septembre 2022;37(9):1957-65.
10. Chabane H, Vitte J, Sarrat A, Seve E, Apoil PA, Dalampira G, et al. Recommandations pour la prescription et l'interprétation des examens biologiques utilisables dans le cadre du diagnostic ou du suivi des allergies, disponibles en France. Partie 1 : préambule. *Revue Française d'Allergologie*. novembre 2021;61(7):459-78.
11. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Cardona V, et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. Janvier 2014;69(1):62-75.
12. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CKW, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. 2006;368:11.
13. Delmas MC, Guignon N, Leynaert B, Com-Ruelle L, Annesi-Maesano I, Herbet JB, et al. Prévalence de l'asthme chez l'enfant en France. *Archives de Pédiatrie*. Septembre 2009;16(9):1261-9.
14. Collège universitaire des enseignants en pneumologie : hypersensibilités et Allergies chez l'enfant et l'adulte : aspects physiopathologiques, épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement, item 186 [en ligne]. 2021 [cité le 2 septembre 2023]. Disponible sur : https://www.elsevier.com/_data/assets/pdf_file/0015/1321503/75fd253a59712b26478e4799

70bc1ab8678eca9c.pdf

15. Cheng A, Société canadienne de pédiatrie, Comité de soins aigus. Le traitement d'urgence de l'anaphylaxie chez les nourrissons et les enfants. *Paediatrics & Child Health*. 1 Janvier 2011;16(1):41-6.
16. Roethlisberger DS. Allergies alimentaires de l'enfant : un défi diagnostique. *REVUE MÉDICALE SUISSE*. 2016;
17. Bidat E. Allergie alimentaire de l'enfant. *Archives de Pédiatrie*. Octobre 2006;13(10):1349-53.
18. Dykewicz MS, Wallace DV, Amrol DJ, Baroody FM, Bernstein JA, Craig TJ, et al. Rhinitis 2020: A practice parameter update. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Octobre 2020;146(4):721-67.
19. Amat F, Leboulanger N. Allergie respiratoire en pédiatrie et marche allergique. In: *Rhinites Allergiques* [Internet]. Elsevier; 2019 [cité 8 févr 2022]. p. 25-34. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294766770000058>
20. O'Connell EJ. The burden of atopy and asthma in children. *Allergy*. Août 2004;59(s78):7-11.
21. Schatz M, Rosenwasser L. The Allergic Asthma Phenotype. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. Novembre 2014;2(6):645-8.
22. Bircher A. La_dermatite_de_contact. *Fondation aha ! centre d'allergie suisse*. Novembre 2010;1:1-11
23. Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: A large-scale, prospective population-based study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Mars 2011;127(3):647-653.e3.
24. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al. DG et PEC SEIPA. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Avril 2017;139(4):1111-1126.e4.
25. Nowak-Węgrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Mai 2015;135(5):1114-24.
26. Molkhov P. sensibilisation alim non IgE médiées. *Revue Française d'Allergologie*. Mars 2016;56(2):76-83.
27. Maniu DCM. C.-M. Maniu G. Buss L. Feldmeyer F. Spertini C. Ribi. Formes sévères d'hypersensibilité médicamenteuses retardées. *Rev Med Suisse* 2013 ; 9 : 803-11.
28. Paris C. Pneumopathies d'hypersensibilité professionnelles. *Références en santé au travail*. Septembre 2017;151 : 91-107.
29. Nutten S. Atopic Dermatitis: Global Epidemiology and Risk Factors. *Ann Nutr Metab*. 2015;66(Suppl. 1):8-16.
30. Onbasi K, Sin AZ, Doganavsargil B, Onder GF, Bor S, Sebik F. Eosinophil infiltration of the oesophageal mucosa in patients with pollen allergy during the season. *Clin Exp Allergy*. Novembre 2005;35(11):1423-31.
31. Labbé A. Le diagnostic allergologique est-il en train de changer ? *Revue Française d'Allergologie*. Octobre 2020;60(6-7):529-35.
32. Abid A, Mikou N, Fehri M, Slaoui B, Bousfiha AA. Organe officiel du Groupe Scientifique Marocain pour la Recherche, . : 2020; 45 : 9-14.
33. Garnier L, Bienvenu F. Tests biologiques diagnostiques dans l'APLV. *Revue Française d'Allergologie*. Novembre 2017;57(7):494-8.
34. Nemni A, Tome P, Billard-Larue C, Guiddir T. Questionnaire d'aide au diagnostic des allergies alimentaires IgE-médiées de l'enfant. *Revue Française d'Allergologie*. Avril 2020;60(3):138-42.

35. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al. SEIPA. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Avril 2017;139(4):1111-1126.e4.
36. Chabane H, Metz-Favre C, Klingebiel C, Mailhol C, Le Pabic F, Castelain C, et al. Recommandations pour la prescription et l'interprétation des examens biologiques utilisables dans le cadre du diagnostic ou du suivi des allergies, disponibles en France. Partie 2 : allergie respiratoire. *Revue Française d'Allergologie*. Novembre 2021;61(7):479-94.
37. Chabane H, Dalampira G, Klingebiel C, Lefevre S, Palussière C, Nicaise-Roland P, et al. Recommandations pour la prescription et l'interprétation des examens biologiques utilisables dans le cadre du diagnostic ou du suivi des allergies, disponibles en France. Partie 3 : allergie alimentaire. *Revue Française d'Allergologie*. Novembre 2021;61(7):495-524.
38. Villard-Truc F, Gomez SA, Deschildre A, Rancé F. Test de provocation par voie orale aux aliments chez l'enfant. Quand, pour qui et comment? Sélection des patients. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. Octobre 2006;46(6):610-24.
39. Vandenplas Y, Brueton M, Dupont C, Hill D, Isolauri E, Koletzko S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Archives of Disease in Childhood*. Octobre 2007;92(10):902-8.
40. Elie V, Fakhoury M, Deschênes G, Jacqz-Aigrain E. Physiopathology of idiopathic nephrotic syndrome: lessons from glucocorticoids and epigenetic perspectives. *Pediatr Nephrol*. Août 2012;27(8):1249-56.
41. Groshong T, Mendelson L, Mendoza S, Bazaraal M, Hamburger R, Tune B. Serum IgE in patients with minimal change nephrotic syndrome. *The Journal of Pediatrics*. Novembre 1973 ; 83 (5) 767-771
42. Schulte-Wissermann H, Görtz W, Straub E. IgE in patients with glomerulonephritis and minimal-change nephrotic syndrome. *Eur J Pediatr*. 1979;131(2):105-11.
43. Mansfield E, Ajugwo E. Serum concentrations of immunoglobulins E and G and cu,-macroglobulin in childhood renal disease. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL*. 1980;66 (3) :227-232
44. Meadow SR, Sarsfield JK, Scott DG, Rajah SM. Steroid-responsive nephrotic syndrome and allergy: immunological studies. *Archives of Disease in Childhood*. Juillet 1981;56(7):517-24.
45. Shu K, Lian J, Yang Y, Ly Y, Wang J. Serum IgE in primary glomerular diseases and its clinical significance. *Nephron*. 1988;49 : 24-28.
46. Lin CY, Lee BH, Lin CC, Chen WP. A Study of the Relationship between Childhood Nephrotic Syndrome and Allergic Diseases. *Chest*. Juin 1990;97(6):1408-11.
47. Tain YL, Chen TY, Yang KD. Implication of serum IgE in childhood nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*. Décembre 2003;18(12):1211-5.
48. Wei CC, Lin CL, Shen TC, Sung FC. Occurrence of Common Allergic Diseases in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Journal of Epidemiology*. 2015;25(5):370-7.
49. Hardwicke J, Soothill JF, Squire JR, Holti G. NEPHROTIC SYNDROME WITH POLLEN HYPERSENSITIVITY. *The Lancet*. Mars 1959;273(7071):500-2.
50. Reeves WG, Cameron JS, Johansson SGO, Ogg CS, Peters DK, Weller RO. Description and immunological findings. *Clin Exp Allergy*. Juin 1975;5(2):121-37.
51. Sandberg D.H, McIntosh R.M, Bernstein C.W, Carr R. Severe steroid responsive nephrosis associated with hypersensitivity. *The Lancet*, février 1977; 19 : 388-391
52. Sieniawska M, Szymanik-Grzelak H, Kowalewska M, Wasik M, Koleska D. The role of cow's milk protein intolerance in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Acta Paediatrica*. Décembre 1992;81(12):1007-12.
53. Lemley KV, Faul C, Schramm K, Meyers K, Kaskel F, Dell KM, et al. The Effect of a Gluten-Free Diet in Children With Difficult-to-Manage Nephrotic Syndrome. *Pediatrics*. Juillet

2016;138(1):e20154528.

54. Laurent J, Rostoker G, Robeva R, Bruneau C, Lagrue G. Is Adult Idiopathic Nephrotic Syndrome Food Allergy? *Nephron*. 1987;47(1):7-11.
55. Debiec H, Lefeu F, Kemper MJ, Niaudet P, Deschênes G, Remuzzi G, et al. Early-Childhood Membranous Nephropathy Due to Cationic Bovine Serum Albumin. *N Engl J Med*. Juin 2011;364(22):2101-10.
56. Salazar de Sousa J, Coelho Rosa F, Baptista A, Fonseca H, Sa G. Cow's milk protein sensitivity: a possible cause of nephrotic syndrome in early infancy. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1995; 21: 235-237.
57. Wei CC, Tsai JD, Lin CL, Shen TC, Li TC, Chung CJ. Increased risk of idiopathic nephrotic syndrome in children with atopic dermatitis. *Pediatr Nephrol*. Novembre 2014;29(11):2157-63.
58. Koyama A, Fujisaki M, Kobayashi M, Igarashi M, Narita M. A glomerular permeability factor produced by human T cell hybridomas. *Kidney International*. Septembre 1991;40(3):453-60.
59. Vivarelli M, Gibson K, Sinha A, Boyer O. Childhood nephrotic syndrome. *The Lancet*. Septembre 2023;402(10404):809-24.
60. Pérez-Sáez MJ, Uffing A, Leon J, Murakami N, Watanabe A, Borges TJ, et al. Immunological Impact of a Gluten-Free Dairy-Free Diet in Children With Kidney Disease: A Feasibility Study. *Front Immunol*. Juin 2021;12:624821.
61. Kanai T, Shiraishi H, Yamagata T, Ito T, Odaka J, Saito T, et al. Th2 cells predominate in idiopathic steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol*. Décembre 2010;14(6):578-83.
62. Zheng Y, Hou L, Wang XL, Zhao CG, Du Y. A review of nephrotic syndrome and atopic diseases in children. *Transl Androl Urol*. Janvier 2021;10(1):475-82.
63. Abdel-Hafez M, Shimada M, Lee PY, Johnson RJ, Garin EH. Idiopathic Nephrotic Syndrome and Atopy: Is There a Common Link? *American Journal of Kidney Diseases*. Novembre 2009;54(5):945-53.
64. Reiser J, Von Gersdorff G, Loos M, Oh J, Asanuma K, Giardino L, et al. Induction of B7-1 in podocytes is associated with nephrotic syndrome. *J Clin Invest*. Mai 2004;113(10):1390-7.
65. Jamin A, Berthelot L, Couderc A, Chemouny JM, Boedec E, Dehoux L, et al. Autoantibodies against podocytic UCHL1 are associated with idiopathic nephrotic syndrome relapses and induce proteinuria in mice. *Journal of Autoimmunity*. Mai 2018;89:149-61.

Question posée

Toutes les études précédemment citées ont surtout analysé la présence d'allergie ou non dans les populations pédiatriques présentant un syndrome néphrotique. Elles sont plutôt en faveur d'un taux supérieur d'allergies et d'IgE totales dans cette population par rapport à la population générale. Il y a eu également des études de l'impact des allergènes sur le SNI, qui montre un effet bénéfique du régime d'exclusion des protéines de lait de vache sur la protéinurie. Cependant peu d'études se sont intéressées à la prévalence de la protéinurie pathologique, néphrotique ou non parmi les enfants allergiques.

La physiopathologie du SNI de l'enfant résultant de mécanismes immunologiques pouvant être communs à l'allergie, nous nous sommes questionnés sur la possible implication des allergies dans la genèse des SNI pédiatriques et de ce fait dans l'apparition d'une protéinurie qui précéderait la survenue d'un SNI.

Notre hypothèse de travail consiste à objectiver une protéinurie, possiblement modérée, qui pourrait être considérée comme une condition prémorbide avant l'apparition d'un SNI chez les enfants allergiques.

La suite de notre travail sera présentée sous forme d'article, présenté de cette façon pour être soumis à la revue « Pediatric Nephrology », et sera relu sur le plan linguistique avant la soumission.

Les remarques du jury issues de la soutenance de thèse seront intégrées avant la soumission de cet article.

Article

Proteinuria prevalence in allergic children

Marina Vincent¹ MD, Laure Ponthier^{1,2}, MD, Thierry Chianea³, Pharm D, Céline Menetrey¹, MD, Chahrazed El Hamel^{1,2}, PhD, Vincent Guignonis^{1,2}, MD.

Affiliations:

¹ Department of Pediatric, Hopital de la Mère et de l'Enfant, Limoges, France,

² Collection Biologique Hôpital de la Mère et de l'Enfant (CB-HME), University Hospital Center, Limoges, France

³ Department of Biochemistry, University Hospital Center, Limoges, France

Correspondence to : Marina Vincent, Service de pédiatrie, Hôpital de la mère et de l'enfant, CHU Limoges, 8 Avenue Dominique Larrey- 87042 LIMOGES CEDEX, France.

E-mail address: marina.vincent@chu-limoges.fr,

Keywords Children. Allergy. Proteinuria. Idiopathic nephrotic syndrome.

Abbreviations

MCD Minimal Change Disease

IgE Immunoglobulin E

NS Nephrotic syndrome

Word count: 2434

Funding Source: This work was supported by grants from the Conseil régional, Limousin, France.

Financial Disclosure: The authors have no financial relationships relevant to this article to disclose.

Conflict of Interest: The authors have no potential conflicts of interest to disclose.

ABSTRACT

BACKGROUND Numerous studies since the 1950's reported an atopic background in patients suffering from idiopathic nephrotic syndrome. Proteinuria has also been reported in allergic patients, but in a limited number of studies with, for most of them, a low level of evidence. If confirmed, presence of proteinuria in allergic children could be a clue that could help to understand idiopathic nephrotic syndrome pathophysiology.

OBJECTIVE We conduct a prospective study to compare the urine total protein levels in allergic and non-allergic children.

PATIENTS AND METHODS Urine samples were collected from 196 children with a suspicion of allergy. Included patients were secondary dispatched in allergic and non-allergic groups thanks to allergological assessment. Total protein, albumin, and creatinine were measured in urine, their distribution and upper-limit values determined.

RESULTS In the allergic group, six children (6%) were proteinuric (proteinuria/creatinuria ratio ranging from 20 to 1449 mg/mmol *versus* eight (8%) (21 to 219 mg/mmol) among the non-allergic patients (NS). The mean proteinuria/creatinuria ratio in the allergic and non-allergic group were 28.13 and 18.18 mg/mmol, respectively. Except for one, all proteinuric patients presented with proteinuria only moderately above the upper limit of physiologic proteinuria (median 162.2 mg/mmol).

CONCLUSIONS These results do not support a pathophysiological link that could lead from allergy to INS through a presence of pathologic proteinuria in allergic patients. Other approaches still need to be explored to understand the origin of INS.

Introduction

Idiopathic Nephrotic Syndrome (INS) is the most frequent glomerulopathy in children defined by a proteinuria/creatinuria ratio greater than 200 mg/mmol or 2 g/g on a urine sample, and hypoalbuminemia less than 30 g/L associated with minimal changes on kidney biopsy (when performed) [1]. The pathophysiology of INS is not fully elucidated, but its mechanisms are probably multifactorial, with a major immunological component, as recently summarized by Vivarelli *et al.* [2].

Since the 1950s, several studies have reported an association between INS and atopy and a possible impact of exposure to allergens on the evolution of INS. Indeed, several studies have reported an allergic background and elevated IgE in patients with INS more frequently than in the general populations [3–9]. Other studies, with a limited number of patients, have evaluated the impact of allergens and their avoidance on the development of nephrotic syndromes and tended to show a beneficial effect of cow's milk proteins exclusion diet on the presence of proteinuria. Indeed, remissions of INS have been observed with the allergen eviction alone and their relapse with the reintroduction of cow's milk [11-13]. Moreover, similar situations have been reported with other food allergens such as gluten [14]. Even if the levels of evidence of these studies are low, a pathophysiological link between allergy and INS cannot be ruled out.

Moreover, some authors question if allergic conditions could be a favorable background for patients to develop INS. Indeed, beyond several anecdotal case reports [15], Wei *et al.* performed a retrospective study that revealed an increased incidence of INS in 192 295 patients with atopic dermatitis compared to general population with an odds ratio of 2.13 (95% CI 1.58-2.88). In this study 0.03% of allergic patients developed a MCD [8].

To take this hypothesis further, we planned to prospectively evaluate if allergic patients could present a clinically moderate proteinuria, that could therefore be discussed as premorbid condition before the occurrence, in some patients, of a complete INS.

Subjects and method

This study was performed from May 2021 to December 2022 at the pediatric department of Mother and Child Hospital of Limoges, France.

All patients, under 18 years old, who presented to the clinic, the day care facility, the emergency room or hospitalization units with a clinical suspicion of allergy were eligible to the study if the following criterion were met: clinical suspicion of food or respiratory allergy that had led to the prescription of specific IgE antibodies and/or skin tests and/or an oral provocation test. Among these patients, were included in the study those who met these additional criteria (i) medical situation allowing to collect a urine sample (on pads or bottle), (ii) informed consent signed by parents. The flowchart of the eligible and included patients is presented Figure 2.

Exclusion criteria were patients (or parents) who refused to participate to the study, patients with allergies other than food or respiratory, patients with unconfirmed allergic diagnosis, patients with preexisting nephropathy and patients with a urine sample that did not fulfill the necessary quality criteria (see below).

Included patients were retrospectively classified as allergic or non-allergic using a preestablished decision tree based on published guideline [16–22] , in Figure 1.

Collected urine samples were aliquoted and frozen within 24 hours at -80°C waiting for analysis or destroyed if not processed in time. At the end of the study period, samples of included

patients were warmed up and analyzed for determination of creatininuria, proteinuria and microalbuminuria.

Creatininuria was measured by an enzymatic method, proteinuria by turbidimetry and microalbuminuria by immunoturbidimetry. All three measurements were made with Cobas automated analyser in the local biochemistry laboratory of Limoges University Hospital. When the result of the proteinuria was under the detection limit (40 mg/L) the value was substituted by an arbitrary value of 20 mg/l to have a valid proteinuria/creatininuria ratio for calculations.

Pathologic proteinuria was defined as more than 50 mg/mmol proteinuria/creatininuria between 6 months and 2 years of age and more than 20 mg/mmol after 2 years old (9). No validated references for proteinuria/creatininuria ratio are available before 6 months old but normal values are probably more important than 50 mg/mmol [23,24].

We considered patients under 6 months old proteinuric if they had ratio more than 50 mg/mmol. The primary objective was to determine the proportion of allergic patients with significant proteinuria. The main criterion was the ratio of proteinuria to creatininuria on urine sample. It was analysed in all included patients and then in subgroup analysis: according to sex, age, allergen, and type of allergy (immediate / delayed).

Secondary endpoints were to study the ratio of albuminuria to creatininuria and the possible determinants of the presence of proteinuria: age, sex of the patient, type of allergen, IgE-mediated nature of the allergy, time between sampling and the most recent symptomatology.

Statistics analysis

Statistical analyses were performed using R Studio software. Patient data are presented as mean and standard deviation. Patient characteristics are presented in tables 1 and 2.

Distributions of urine total protein-to-creatinine ratios obtained for the whole cohort are presented as histograms. Urine protein-to-creatinine ratios were compared between the two groups using a Wilcoxon Mann Whitney test. Qualitative data were compared with Chi-square test.

We tested the following variables in univariate analysis: age, sex, age of first allergic symptoms, type of suspected allergy, type of allergic symptoms, symptomatology during the urine testing and treatments during allergy tests.

A probability P value of < 0.05 was considered as statistically significant.

Ethic statement

Written informed consent was obtained from the parents of all children included in this study before any collection was done. This study was approved by the local Ethics Committee (CPP SOOM 4, Limoges, France).

The authors confirm they have complied with the World Medical Association Declaration of Helsinki regarding ethical conduct of research involving human subjects.

Results

Among the 985 eligible patients, urine samples were collected in 269 (27%). Seventy-three patients were secondary excluded leaving 196 patients included for analysis. Reasons for exclusions are presented in the flow chart in figure 2.

The 196 patients included were retrospectively classified as allergic for 99 and non-allergic for 97. Population characteristics are presented in Table 1.

There were no significant differences between the two groups except for type of suspected allergy, symptoms during allergy tests, airways symptoms and inhaled corticoids treatments (table 1). Specifically, there were no differences in terms of ongoing systemic treatment.

Among the included patients, six (6%) were proteinuric (proteinuria/creatinuria ratio ranging from 20 to 1449 mg/mmol in the allergic group versus eight (8%) (21 to 219 mg/mmol) among the non-allergic patients ($p = 0,751$).

There was a significant difference between ratios median and was superior in non-allergic versus allergic patients: 13,2 mg/mmol versus 11,7 mg/mmol ($p = 0,012$) (table 2).

Most of proteinuric patients presented with proteinuria slightly above the upper limit of physiologic proteinuria (median 162.2 mg/mmol), except for one with a significantly higher amount (1440 mg/mmol). This one-month-old infant presented with rectal bleeding and was suspected of cow's milk proctocolitis. She has positive for IgE cow's milk with a good tolerance and remission of symptomatology with cow's milk protein hydrolysate (table 3).

Discussion

In this study patients with allergy are not more frequently proteinuric than non-allergic controls. In addition, the level of proteinuria when present, is not higher in allergic patients. Consequently, this study does not support that proteinuria could appear in allergic more than non-allergic patients.

Given the prospective design of this study and the large number of patients included, we consider this negative result as noteworthy. Indeed, to our knowledge, this is the first prospective study to investigate the presence of proteinuria in a large group of allergic patients.

This result is in contradiction with already published data. Nevertheless, most of the studies that reported an increased prevalence of proteinuria in allergic patients involved a small number of patients, with a high probability of import bias as far as most of these reports were based on case reports. Therefore, these results are associated with a low level of evidence. One can discuss the possibility of the lack of power of our study compared the one published by *Wei et.al* where 0.03% (n=57) of 192 295 allergic patients developed a INS compared to 0,01% (n=141) of the 769 169 controls ($p < 0,001$). Nevertheless, this study was limited to patients with atopic dermatitis that developed INS, and given the very low proportion of proteinuric patients, a pathophysiological link between these to condition is very unlikely.

Despite its strength this study presents some limits. Inclusion rate is not as high as expected with only 27% of eligible patients included population. Clinical context of sampling which may have influenced the results (i.e. associated infection, orthostatism, ...) was not precisely detailed. Nevertheless, these conditions are essentially known to provide false positive results of proteinuria. In addition, some patients were receiving corticosteroid treatment at the time of urine sampling, which may have influence proteinuria excretion. But these patients were rare in this study and their proportion were not different between the two groups. The fact that we didn't find any allergy-related proteinuria may have been due to poor sampling timing. Indeed, most of our patients were asymptomatic during urine collection and allergic tests. We can hypothesis that a better sensitivity could be achieved if urine samples would have been collected when allergic patients are symptomatic. For future studies, on could focus in patients during an oral challenge to directly compare proteinuria in symptomatic and asymptomatic patients. Finally, not all types of allergic patients were represented. Indeed, most of allergics patients presented with respiratory symptoms. This is not representative of the general population and may have underestimate the prevalence of proteinuria if we assume that food-allergic patients are more frequently proteinuric. In addition, most of the included patients presented with immediate symptoms (suggesting IgE-mediated allergy). It remains possible

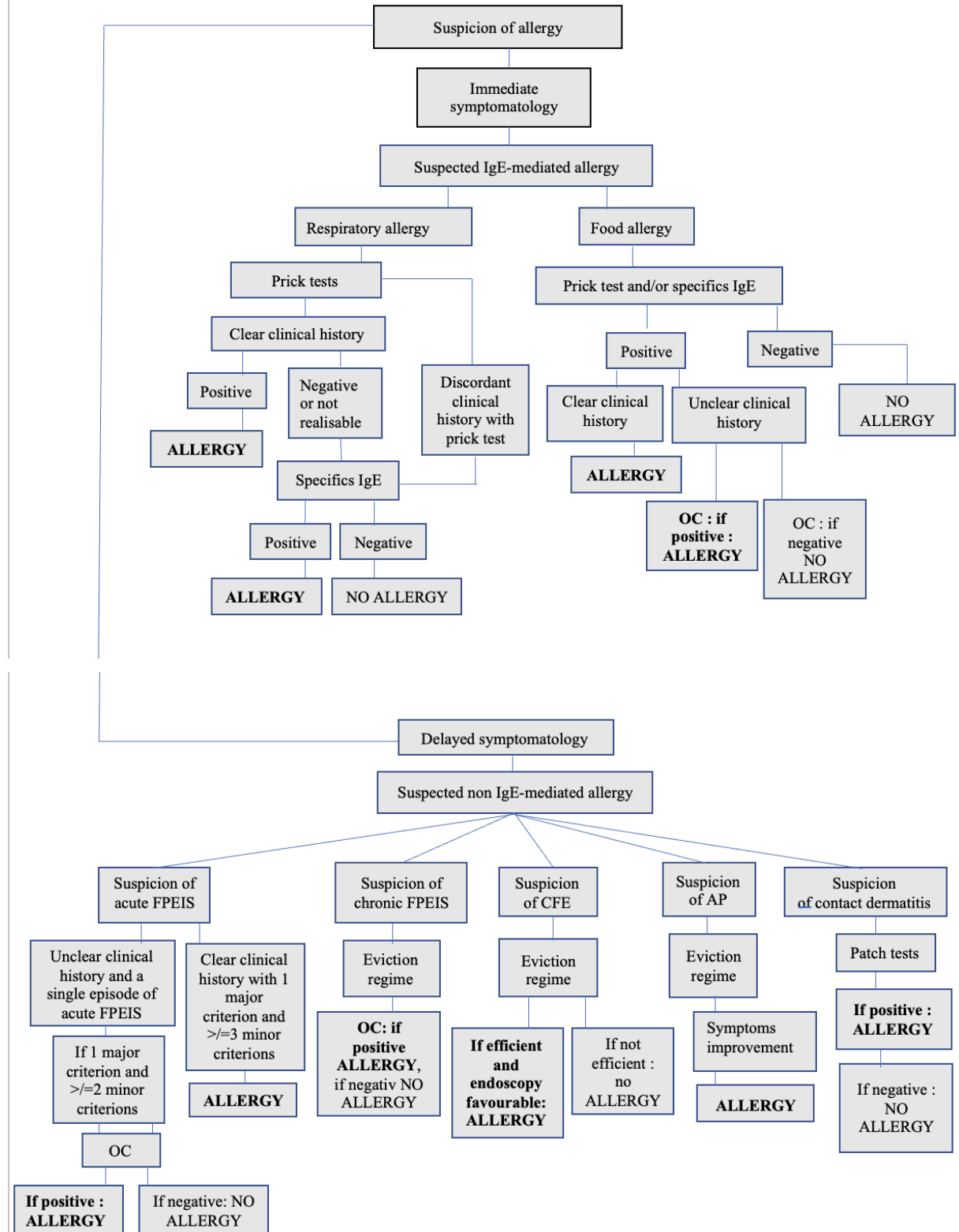
that patients with delayed symptoms (i.e. non IgE allergy) could present with proteinuria more frequently.

Conclusion

In conclusion, the results of this study do not support a pathophysiological link that could lead from allergy to MCD through a presence of pathologic proteinuria in allergic patients. Other hypotheses still need to be explored to understand the origin of INS.

Annexes

Fig 1. Classification of allergic and non-allergic patients



OC : oral challenge
 FPIES : food protein-induced enterocolitis syndrome
 CFE : chronic food enteropathy
 AP : allergic proctocolitis

Fig 2. Flow chart of study population

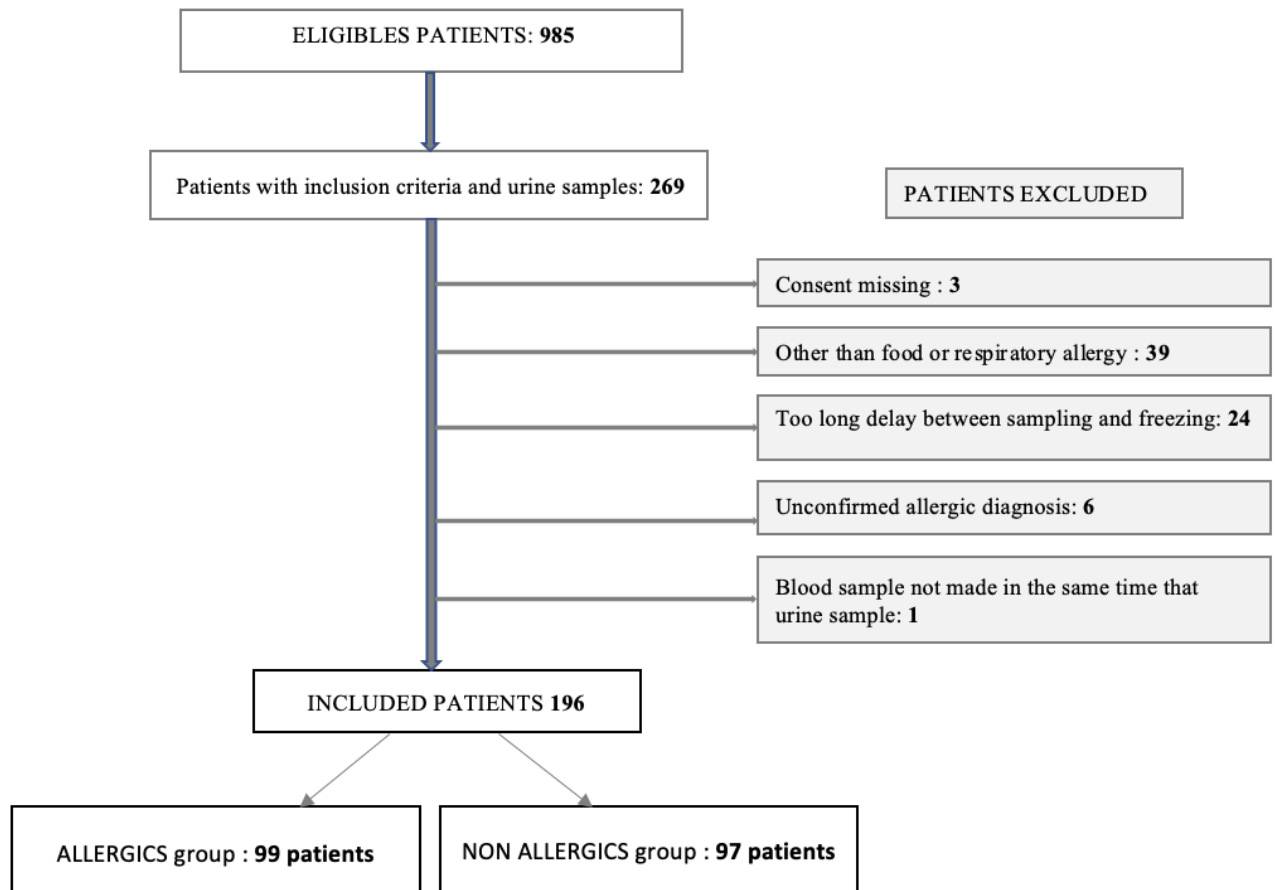


Table 1. Patients characteristics.

	Allergics group n = 99	Non allergics group n = 97	p.overall
Age at the time of sampling (years)	7.53 [5.13;9.86]	6.29 [3.89;10.1]	0,142
Weight at the time of sampling (kg)	25.1 [19.2;33.9]	21.4 [16.0;33.1]	0,03
Sex	1.000		
<i>Girls</i>	30 (30,3%)	29 (29,9%)	
<i>Boys</i>	69 (70,4%)	68 (70,1%)	
Type of suspected allergy			
<i>Food allergy</i>	26 (26,3%)	52 (53,6%)	< 0.001
Cow milk allergy	5 (5,05%)	10 (10,3%)	0.264
Other food allergy	22 (22,2%)	42 (43,3%)	0.003
<i>Respiratory allergy</i>	71 (71,7%)	40 (41,2%)	< 0.001
<i>Mixt allergy</i>	1	0	
Age of first allergic symptoms (month)	36 [12.0;60.0]	36 [12.0;72.0]	0.856
Type of allergic symptoms			
<i>Cutaneous</i>	23 (92%)	34 (94,4%)	1
<i>Airways</i>	80 (80,8%)	53 (54,6%)	< 0.001
<i>Digestive</i>	12 (12,1%)	16 (16,4%)	0,448
<i>Immediate</i>	24 (24,2%)	17 (17,5%)	0,327
<i>Delayed</i>	3 (3,03%)	13 (13,4%)	0,017
Symptoms during allergy tests	0,003		
<i>yes</i>	37 (37,4%)	18 (18,6%)	
<i>no</i>	61 (61,6%)	79 (81,4%)	
<i>Not specified</i>	1 (1,01%)		
Type of symptoms during allergy tests			
<i>cutaneous</i>	10 (10%)	3 (3%)	1
<i>airways</i>	30 (30,3%)	14 (14,4%)	0,013
<i>digestive</i>	8 (8,08%)	1 (1%)	1
<i>Not specified</i>	1 (1,01%)	0	
Treatments during allergy tests			
<i>Inhaled corticoids</i>	32 (32,3%)	15 (15,5%)	0,009
<i>Systemic corticoids</i>	2 (2,02%)	0 (0%)	0,497
<i>Antihistaminic</i>	16 (16,2%)	12 (12,4%)	0,580

Data are presented as a median (quartile).

Table 2. Comparison of proteinuria/creatininuria ratio in both groups.

	Allergics group n = 99	Non allergic group n = 97	p.overall
% patients with pathologic proteinuria	6 (6,06%)	8 (8,25%)	0,751
Mean proteinuria (mg/mmol)	28,1 (145)	18,3 (25,7)	0,507
Median proteinuria (mg/mmol)	11.7 [9.05 ;14.2]	13.2 [10.4 ;17.1]	0,012
Mean proteinuria in patients with pathologic proteinuria (mg/mmol)	162,2		
Mean proteinuria in patients with pathologic proteinuria (mg/mmol)	284,51	70,47	
Median proteinuria in patients with pathologic proteinuria (mg/mmol)	69,14	31,29	

Mean values are presented with standard deviation.

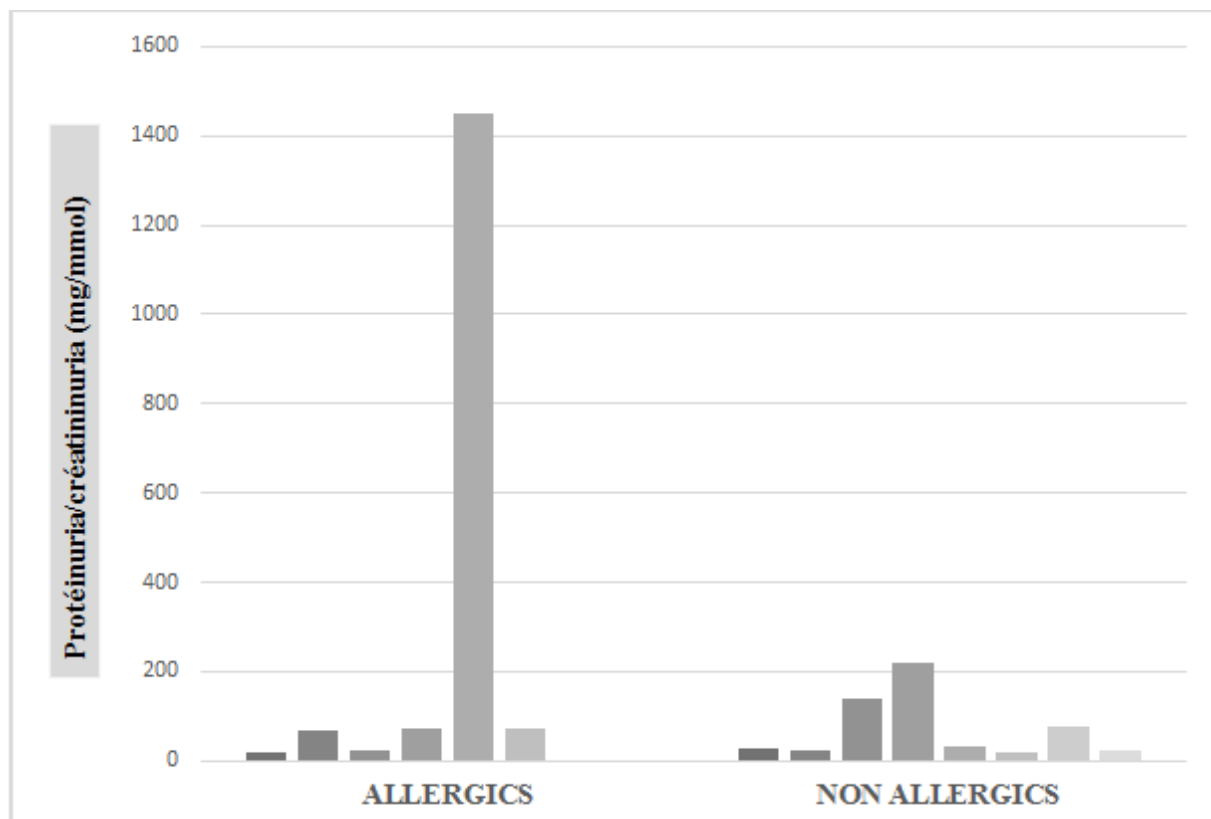
Median values are presented with quartiles.

Table 3. Comparison of albuminuria/creatininuria ratio in both groups.

	Allergics group n = 99	Non allergics group n = 97	p.overall
% patients with pathologic albuminuria/creatininuria ratio	12 (12%)	9 (9,28%)	0,680
Mean ratio (mg/mmol)	9,84	3,04	
Mean ratio in patients with pathologic albuminuria' (mg/mmol)	53,9264		
Mean ratio in patients with pathologic ratio (mg/mmol)	75,26	25,48	
Median ratio in patients with pathologic ratio (mg/mmol)	7,51	12,88	

Table 4. Proteinuric patients characteristics

	Allergics Group (n=6)	Non allergics Group (n=8)
Age (median, in months)	21	36
Sex		
<i>Girls</i>	2	3
<i>Boys</i>	4	5
Type of suspected allergy		
<i>Food</i>	5	5
<i>Respiratory</i>	1	3
Type of allergen if allergy was confirmed		
<i>Food</i>	Kiwi, eggs x 2, cow milk x2	
<i>Respiratory</i>	mites	
Type of allergy if allergy was confirmed		
<i>Immediate</i>	4	
<i>Delayed</i>	1	
<i>Not specified</i>	1	
Symptoms during allergy tests		
<i>Yes</i>	4	0
<i>No</i>	1	8
<i>Not specified</i>	1	0



Graph 1. Proteinuria/creatininuria ratio in proteinuric patients

Bibliography

1. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant. 2022 [cité le 4 septembre 2023]. Disponible sur : https://www.filiereorkid.com/wp-content/uploads/2023/01/Texte_PNDS_SNI_Enfant_20221231.pdf
2. Vivarelli M, Gibson K, Sinha A, Boyer O. Childhood nephrotic syndrome. *The Lancet*. Septembre 2023;402(10404):809-24.
3. Mansfield E, Ajugwo E. Serum concentrations of immunoglobulins E and G and alpha 2 macroglobulin in childhood renal disease. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL*. 1980;66 (3) :227-232.
4. Tain YL, Chen TY, Yang KD. Implication of serum IgE in childhood nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*. Décembre 2003;18(12):1211-5.
5. Meadow SR, Sarsfield JK, Scott DG, Rajah SM. Steroid-responsive nephrotic syndrome and allergy: immunological studies. *Archives of Disease in Childhood*. Juillet 1981;56(7):517-24.
6. Meadow SR, Sarsfield JK. Steroid-responsive nephrotic syndrome and allergy: clinical studies. *Archives of disease in childhood*. Juillet 1981;56: 509-516.
7. Schulte-Wissermann H, Görtz W, Straub E. IgE in patients with glomerulonephritis and minimal-change nephrotic syndrome. *Eur J Pediatr*. 1979;131(2):105-11.
8. Wei CC, Tsai JD, Lin CL, Shen TC, Li TC, Chung CJ. Increased risk of idiopathic nephrotic syndrome in children with atopic dermatitis. *Pediatr Nephrol*. Novembre 2014;29(11):2157-63.
9. Lin CY, Lee BH, Lin CC, Chen WP. A Study of the Relationship between Childhood Nephrotic Syndrome and Allergic Diseases. *Chest*. Juin 1990;97(6):1408-11.
10. Groshong T, Mendelson L, Mendoza S, Bazaral M, Hamburger R, Tune B. Serum IgE in patients with minimal change nephrotic syndrome. *The Journal of Pediatrics*. Novembre 1973 ; 83 (5) :767-771
11. Sieniawska M, Szymanik-Grzelak H, Kowalewska M, Wasik M, Koleska D. The role of cow's milk protein intolerance in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Acta Paediatrica*.; Décembre 1992;81(12):1007-12.
12. Laurent J, Rostoker G, Robeva R, Bruneau C, Lagrue G. Is Adult Idiopathic Nephrotic Syndrome Food Allergy? *Nephron*. 1987;47(1):7-11.
13. Sandberg D.H, McIntosh R.M, Bernstein C.W, Carr R. Severe steroid responsive nephrosis associated with hypersensitivity. *The Lancet*. Février 1977; 19: 388-391
14. Lemley KV, Faul C, Schramm K, Meyers K, Kaskel F, Dell KM, et al. The Effect of a Gluten-Free Diet in Children With Difficult-to-Manage Nephrotic Syndrome. *Pediatrics*. Juillet 2016;138(1): e20154528.
15. Salazar de Sousa J, Coelho Rosa F, Baptista A, Fonseca H, Sa G. Cow's milk protein sensitivity: a possible cause of nephrotic syndrome in early infancy. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1995; 21: 235-237.
16. Chabane H, Vitte J, Sarrat A, Seve E, Apoil PA, Dalampira G, et al. Recommandations pour la prescription et l'interprétation des examens biologiques utilisables

dans le cadre du diagnostic ou du suivi des allergies, disponibles en France. Partie 1 : préambule. *Revue Française d'Allergologie*. Novembre 2021;61(7):459-78.

17. Chabane H, Metz-Favre C, Klingebiel C, Mailhol C, Le Pabic F, Castelain C, et al. Recommandations pour la prescription et l'interprétation des examens biologiques utilisables dans le cadre du diagnostic ou du suivi des allergies, disponibles en France. Partie 2 : allergie respiratoire. *Revue Française d'Allergologie*. Novembre 2021 ;61(7):479-94.

18. Chabane H, Dalampira G, Klingebiel C, Lefevre S, Palussière C, Nicaise-Roland P, et al. Recommandations pour la prescription et l'interprétation des examens biologiques utilisables dans le cadre du diagnostic ou du suivi des allergies, disponibles en France. Partie 3 : allergie alimentaire. *Revue Française d'Allergologie*. Novembre 2021;61(7):495-524.

19. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al. DG et PEC SEIPA. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Avril 2017;139(4):1111-1126.e4.

20. Nemni A, Tome P, Billard-Larue C, Guiddir T. Questionnaire d'aide au diagnostic des allergies alimentaires IgE-médiées de l'enfant. *Revue Française d'Allergologie*. Avril 2020;60(3):138-42.

21. Villard-Truc F, Gomez SA, Deschildre A, Rancé F. Test de provocation par voie orale aux aliments chez l'enfant. Quand, pour qui et comment ? Sélection des patients. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. Octobre 2006 ;46(6):610-24.

22. Vandenplas Y, Brueton M, Dupont C, Hill D, Isolauri E, Koletzko S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Archives of Disease in Childhood*. Octobre 2007;92(10):902-8.

23. El Hamel C, Chianea T, Thon S, Lepichoux A, Yardin C, Guignonis V. Normal values of urine total protein- and albumin-to-creatinine ratios in term newborns. *Pediatric Nephrology*. Janvier 2017;32(1):113-8.

24. Ponthier L, Trigolet M, Chianea T, Mons f, Yardin C, Guignonis V *et al*. Distribution of proteinuria- and albuminuria-to-creatinine ratios in preterm newborns. *Pediatric Nephrology*. Janvier 2021: 1-12

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Prévalence de la protéinurie chez les enfants allergiques

CONTEXTE De nombreuses études réalisées depuis les années 1950 ont fait état d'un terrain atopique chez les patients souffrant du syndrome néphrotique idiopathique. Par ailleurs, une protéinurie a été rapportée chez les patients allergiques, mais dans un nombre limité d'études avec, pour la plupart d'entre elles, un faible niveau de preuve. Si elle est confirmée, elle pourrait être un indice permettant de comprendre la physiopathologie du syndrome néphrotique idiopathique.

OBJECTIF Nous avons mené une étude prospective pour comparer les valeurs des ratio protéinurie/créatininurie chez des enfants allergiques et non allergiques.

PATIENTS ET MÉTHODES Des échantillons d'urine ont été prélevés chez 196 enfants suspectés d'allergie. Les patients inclus ont été répartis secondairement dans les groupes allergiques et non allergiques grâce à un bilan allergologique préétabli. Les protéines totales, l'albumine et la créatinine ont été mesurées dans l'urine, leur distribution et les valeurs limites supérieures ont été déterminées.

RESULTATS Six (6%) étaient protéinuriques (ratio protéinurie/créatininurie allant de 20 à 1449 mg/mmol dans le groupe allergique contre huit (8%) (21 à 219 mg/mmol) parmi les patients non allergiques (NS). Le rapport protéinurie/créatininurie moyen dans le groupe allergique et non allergique était respectivement de 28,13 et 18,18 mg/mmol (NS). A l'exception d'un seul, tous les patients protéinuriques présentaient une protéinurie à peine supérieure à la limite supérieure de la protéinurie physiologique (médiane 162,2 mg/mmol).

CONCLUSIONS Les résultats de cette étude ne sont pas en faveur de l'existence d'un lien physiopathologique qui pourrait conduire de l'allergie au syndrome néphrotique idiopathique par la présence d'une protéinurie pathologique chez les patients allergiques. D'autres hypothèses doivent encore être explorées pour comprendre l'origine du SNI.

Mots-clés : Enfants . Allergie . Protéinurie . Créatinurie . Syndrome néphrotique idiopathique .

Proteinuria prevalence in allergic children

BACKGROUND Numerous studies since the 1950's reported an atopic background in patients suffering from idiopathic nephrotic syndrome (INS). Proteinuria has been reported in allergic patients, but in a limited number of studies with, foremost of them, a low level of evidence. If confirmed, this could be a clue that could help to understand idiopathic nephrotic syndrome pathophysiology.

OBJECTIVE We conduct a prospective study to compare the urine total protein values in allergic and non-allergic children.

PATIENTS AND METHODS Urine samples were collected from 196 children who were suspected of allergy. Included patients were secondary dispatched in allergic and non-allergic groups thanks to preestablished allergological assessment. Total protein, albumin, and creatinine were measured in urine, their distribution and upper-limit values determined.

RESULTS Six (6%) were proteinuric (proteinuria/creatinuria ratio ranging from 20 to 1449 mg/mmol in the allergic group versus eight (8%) (21 to 219 mg/mmol) among the non-allergic patients (NS). The mean proteinuria/creatinuria ratio in the allergic and non-allergic group were 28.13 and 18.18 mg/mmol, respectively (NS). Except for one, all proteinuric patients presented with proteinuria only slightly above the upper limit of physiologic proteinuria (median 162.2 mg/mmol).

CONCLUSIONS The results of this study do not support a pathophysiological link that could lead from allergy to INS through a presence of pathologic proteinuria in allergic patients. Other hypotheses still need to be explored to understand the origin of INS.

Keywords : Children . Allergy . Proteinuria . Creatinuria . Idiopathic nephrotic syndrome

