



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Article original

Test de provocation par voie orale aux aliments dans le syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires (SEIPA) : étude rétrospective



Oral food challenge in Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES): A retrospective study

A. Dieme^{a,*}, G. Benoist^a, C. Feuillet-Dassonval^a, C. Tressol^a, A. Valean^a, E. Bidat^b

^a Service de pédiatrie générale, hôpital de jour et consultations asthme et allergies, CHU d'Ambroise-Paré, 9, avenue Charles-de-Gaulle, 92100 Boulogne-Billancourt, France

^b Cabinet d'allergologie, 60, boulevard Emile-Augier, 75116 Paris, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :
 Reçu le 7 janvier 2020
 Accepté le 14 janvier 2020
 Disponible sur Internet le 17 avril 2020

Mots clés :
 SEIPA
 Enfant
 Test de provocation orale
 Dose unique

Keywords:
 FPIES
 Child
 Oral Food Challenge
 Single dose

RÉSUMÉ

Introduction. – Les recommandations de 2017 sur le syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires (SEIPA) préconisent un test de provocation orale (TPO) hospitalier en 3 doses équivalentes pour évaluer l'acquisition de la tolérance. Peu d'équipes proposent le protocole unique. Notre but était de décrire notre cohorte et d'étudier la faisabilité et la sécurité du TPO en dose unique.

Méthodologie. – Nous avons analysé rétrospectivement les TPO SEIPA dans le service d'Hôpital de jour d'allergologie pédiatrique de l'Hôpital Ambroise Paré, menés entre janvier 2017 et mai 2019. Nous avons comparé les caractéristiques clinico-biologiques des TPO réactogènes (TPO+) et des TPO négatifs (TPO–) et des TPO faits en dose unique (DU), en « quantité normale pour l'âge » et en protocole progressif (PP).

Résultats. – Trente-huit TPO ont été faits chez 33 patients avec suspicion de SEIPA principalement pour le lait de vache (42 %), le poisson (15 %) et l'œuf (12 %) et à l'âge moyen de 32 mois. Il n'y avait pas différence clinique et biologique entre les groupes TPO+ (16) et TPO– (22). Le taux de réactivité était de 27 % pour les TPO en DU (7 sur 26) et de 75 % pour les TPO en PP (9 sur 12). Les enfants TPO+ étaient plus jeunes en PP (moyenne de 32 mois contre 58 mois en DU) et présentaient des difficultés à la prise de l'aliment (5 sur 9). 2 enfants en PP ont été hospitalisés (réactions tardives).

Conclusion. – Les protocoles DU peuvent être proposés en sécurité pour les TPO SEIPA sous la forme d'une dose de 30 % d'une portion normale pour l'âge par repas.

© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Introduction. – Since 2017, Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome guidelines have recommended a hospital oral food challenge (OFC) in three equal doses, but few teams administer OFC with a single full age-appropriate serving dose of the food. Our aim was to describe our population and study the practicability and safety of single OFC.

Methods. – The retrospective study analyzed the FPIES OFC in the Pediatric Allergy Center at the Ambroise Paré Hospital between January 2017 and May 2019. We compared clinical and biological elements between OFCs with reactions (OFC+) and without reactions (OFC–), and between the single-dose protocol (SDP) and the gradual protocol (GP).

* Auteur correspondant.
 Adresse e-mail : aicha.dieme@gmail.com (A. Dieme).

Results. – Thirty-eight OFC were performed for cow milk (42%), fish (15%) and egg (12%) FPIES in 33 children of mean age 32 months. No clinical or laboratory differences were found between OFC+ (16) and OFC – (22). In total, 27% of SDP-OFC tests were positive vs. 75% of GP-OFC tests. Children undergoing GD-OFC were younger (32 months, 58 months for GP-OFC) and had difficulty in ingesting food (5 of 9). Two children undergoing GP-OFC had to be transferred to a pediatric unit following delayed reactions.

Conclusion. – Single-dose protocols comprising 30% of a normal age-related serving per meal may be safely recommended for OFC.

© 2020 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Le syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires (SEIPA) est une allergie alimentaire non IgE-médiée se manifestant classiquement par des vomissements répétés survenant 1 à 4 heures après l'ingestion de l'aliment suspect, accompagnés d'une asthénie et d'une pâleur, parfois suivis d'une diarrhée 5 à 10 heures après l'ingestion et régressant au bout de 24 heures [1]. Cette allergie non IgE médiée nécessite une réhydratation rapide, orale ou intraveineuse afin d'éviter une hypovolémie.

En France, les aliments en cause, sont par ordre de fréquence : le lait de vache, le poisson, l'œuf de poule, les viandes (poulet, bœuf), le blé et d'autres légumes (haricot vert, carotte, pomme de terre). Certains de ces aliments diffèrent de ceux habituellement responsables des manifestations d'allergie IgE-médiée [2–4].

Aucune étude en France n'a, à ce jour, évalué la prévalence du SEIPA. Aux États-Unis, elle est estimée à 0,5 % chez l'enfant, en Espagne à 0,7 %, en Australie entre 1 et 30 enfants pour 10 000 seraient concernés ; en Israël 0,34 % des nourrissons ont un SEIPA aux protéines de lait de vache [5–7].

La conférence de consensus de 2017 précise les critères de diagnostic clinique. Il nécessite la présence du critère majeur : les vomissements, 1 à 4 heures après l'ingestion de l'allergène, en l'absence de symptômes respiratoires et cutanés classiques d'une allergie IgE médiée. Ce critère majeur doit être associé à 2 critères mineurs parmi la pâleur, la léthargie, la diarrhée 5 à 10 heures après l'ingestion, l'hypotension, l'hypothermie ou l'augmentation du taux sanguin de polynucléaires neutrophiles [1].

Le test de provocation par voie orale (TPO) reste le critère de référence pour confirmer ou infirmer le diagnostic si le tableau clinique est incomplet. Il permet surtout de suivre l'évolution clinique et de rechercher l'acquisition d'une tolérance. Les recommandations actuelles proposent les modalités de cette réintroduction en milieu hospitalier avec consommation de 0,3 grammes de protéines par kilo (entre 0,06 et 0,6 g/kg), réparties en 3 doses équivalentes, toutes les 30 minutes, sans dépasser les 3 grammes de protéines ou les 10 grammes de l'aliment (100 mL s'il s'agit d'un liquide), avec une surveillance de 4 à 6 heures [1]. Elles précisent néanmoins que d'autres protocoles ne proposent qu'une seule dose lors du TPO. Une alternative avec des plus petites doses et une période de surveillance plus longue est envisagée pour les patients avec des antécédents de réactions sévères [1].

Dans notre service, en raison des délais de survenue des réactions, nous proposons le plus souvent un protocole en dose unique d'une quantité usuelle de l'aliment concerné [2]. La durée de surveillance est adaptée en fonction des réactions antérieures, mais n'est jamais réduite à moins de 5 heures [2]. Une voie veineuse périphérique étaient systématiquement posée avant le début des TPO [1,2].

Nous avons mené une analyse rétrospective de nos pratiques du TPO dans le SEIPA. Ceci nous a permis d'évaluer la faisabilité et la sécurité du protocole en dose unique.

2. Matériel et méthodes

Nous avons mené une étude rétrospective dans le service d'Hôpital de jour (HDJ) asthme et allergie du CHU Ambroise Paré à Boulogne-Billancourt. Les enfants inclus ont bénéficié d'un TPO avec un protocole dédié au SEIPA entre janvier 2017 et mai 2019.

Pour chaque enfant, il est décrit les antécédents familiaux ou personnels d'atopie : asthme, allergie respiratoire, allergie alimentaire IgE médiée, sensibilisation isolée à des trophallergènes et dermatite atopique.

Sont rapportés les éléments suivants : nombre d'aliments avec suspicion diagnostique de SEIPA, âges de la première et de la dernière manifestation clinique, âge au diagnostic si précisé et type de signes observés. Les résultats du bilan biologique allergologique avec les IgE totales et les IgE spécifiques pour l'allergène concerné sont également spécifiés.

Pour chaque TPO, il est précisé l'allergène réintroduit, l'âge au moment de la réintroduction, le délai entre la dernière manifestation et l'hôpital de jour et le délai entre deux éventuels TPO. Les informations concernant le déroulement de la réintroduction étaient collectées dans les dossiers de soins, observations médicales et dossiers paramédicaux : la présentation de l'aliment (cuit, peu cuit ou cru, ainsi que la présence éventuelle d'un véhicule), la quantité consommée, la facilité de prise de l'aliment. Le TPO était considéré comme positif si l'enfant présentait une réaction compatible avec un SEIPA lors de l'hôpital de jour ou à son décours immédiat (diarrhée), ou après poursuite de la consommation au domicile. En cas de TPO positif, il était détaillé le délai de survenue, le type de réaction, les traitements entrepris, le délai de récupération et la nécessité d'une hospitalisation.

Nous avons analysé puis comparé les issues des TPO en fonction du protocole utilisé : TPO en dose unique (DU) et TPO en protocole progressif (PP). Le PP était prévu initialement par l'allergologue référent ou « décidé » par l'enfant en raison des difficultés de prises de l'aliment, le conduisant à des prises fractionnées et prolongée dans le temps. Nous avons précisé lorsque certains enfants avaient eu des protocoles en vue d'une immunothérapie orale malgré un échec du TPO.

Les tests de Chi² et de Mann–Whitney ont été utilisés pour comparer les groupes (Excel et XLStat). Le degré de significativité de 5 % a été respecté pour chaque analyse.

Une note explicative sur l'analyse rétrospective des données cliniques et biologiques recueillies dans le cadre du soin a été envoyée aux parents des enfants suivis pour un SEIPA. Elle les informait de l'utilisation de ces données pseudonymisées, du but de l'étude ainsi que de la possibilité de s'y opposer en envoyant un mail à la secrétaire du service. Aucune demande d'opposition n'a été communiquée.

3. Résultats

Entre janvier 2017 et mai 2019, 33 patients ont été reçus en HDJ soit un nombre total de 38 TPO suivant un protocole SEIPA.

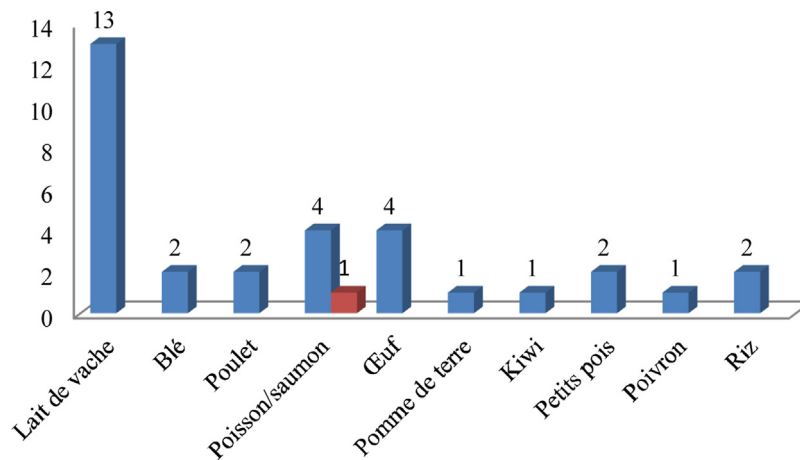


Fig. 1. Allergènes incriminés pour nos patients reçus en TPO.

Parmi eux, 16 enfants avaient des antécédents d'atopie familiale, 17 enfants avaient au moins un antécédent personnel d'atopie (12 dermatite atopique, 7 asthme, 4 allergie IgE médiée ou une sensibilisation IgE pour un autre aliment et 1 rhino conjonctivite allergique). Pour 19 patients, des IgE totales étaient retrouvées avec un taux moyen à 187,8 kU/L [2–1915]. Le patient avec des IgE à 1915 kU/L avait, par ailleurs, une allergie IgE médiée à l'arachide. En excluant cette valeur extrême, le taux moyen d'IgE totales est de 92 kU/L [2;558].

Le lait de vache, le poisson et l'œuf étaient les principaux allergènes impliqués (Fig. 1). Pour 13 enfants (39 %), un deuxième aliment était suspect ou retenu comme SEIPA (en moyenne, 1,9 aliments par enfant [0–6]). Les premières manifestations survenaient en moyenne à 6,3 mois [0–12] et se caractérisaient principalement par des vomissements (Fig. 2). L'âge moyen au diagnostic était de 10,5 mois [0,2–48]), proche de l'âge des dernières manifestations 10,3 mois [0–62]). On retrouvait 5 patients avec des IgE positives (>0,35 kU/L) pour l'aliment suspecté de SEIPA.

Sur les 38 TPO, 17 sont réalisés à visée diagnostique devant des critères incomplets au regard des recommandations de 2017 [1]. Cinq patients ont eu 2 TPO pour le même aliment sur la période des 30 mois. Les 38 TPO étaient réalisés en moyenne à l'âge de 32 mois [8–107] et lorsque 2 TPO étaient réalisés, le délai moyen était de 21,8 mois [13–35] entre les deux TPO. Les réintroductions de lait de vache sont plus précoces (19 mois [8–32]) que pour les aliments solides (39 mois [13–107]).

Parmi les 33 patients, 5 enfants présentaient une forme mixte avec des IgE positives pour l'aliment concerné (lait de vache : 4 ; œuf : 1) dont 3 avec des IgE encore supérieures à 0,35 kU/L au moment du TPO. Le Tableau 1 suivant détaille les caractéristiques cliniques et biologiques de ces patients.

On compte 16 TPO positifs (sur 38) chez 12 patients. Parmi les 5 patients ayant eu 2 TPO, 4 ont réagi aux 2 réintroductions du même aliment. Concernant les TPO pour les PLV, 71 % étaient négatifs. Pour les poissons, l'œuf et le poulet, le nombre de TPO positifs (+) étaient plus importants que les TPO négatifs (–) (Fig. 3). Il n'y avait pas de différence significative entre les tableaux cliniques inauguraux des groupes TPO (+) et TPO (–). Il y avait notamment autant de patients avec des antécédents de recours aux urgences (TPO (+) : 2, 12,5 % et TPO (–) : 3, 13,6 %) et de réhydratation intraveineuse (TPO (+) : 1, 6,3 % et TPO (–) : 2, 9 %). Seul la léthargie semblait plus marquée chez les patients avec un TPO (+) (TPO (+) : 9 ; 56,3 % et TPO (–) : 3, 36,4 %) mais sans différence significative ($p=0,6$).

Les patients ayant des TPO+ étaient plus âgés au moment de l'HDJ (TPO+ : 43 mois [8–107] vs TPO– : 24 mois [13–84], $p=0,006$).

Leurs dernières manifestations étaient néanmoins plus tardives (TPO+ : 19 mois [4–62] vs TPO– : 8 mois [0;22], $p=0,003$). Concernant les signes lors du TPO : 15 patients sur 16 ont présenté des vomissements, 2 un épisode de pâleur, 2 un épisode de léthargie et 5 des douleurs abdominales. Deux cas d'éruption cutanée ont été constatés parmi les 16 patients. Un enfant avec des IgE faiblement positives a présenté une urticaire avant les vomissements (son deuxième TPO sera considéré comme positif pour une forme IgE médiée et négatif pour un SEIPA devant une urticaire rapide et isolée). Un enfant, dont les IgE étaient négatifs pour l'aliment concerné, a présenté une plaque érythémateuse isolée à 1h45 du vomissement.

Le délai moyen de réaction était de 155 min soit environ 2h30 [90–240 min] avec un délai moyen de récupération de 168 min [45–360]. L'administration intraveineuse d'Odansetron (Zophren®) a été effectuée 10 fois (10/16) et le remplissage vasculaire 8 fois (8/16). Quatre injections de corticoïdes par voie intraveineuse furent administrées. Deux hospitalisations furent nécessaires chez des enfants dont les vomissements avaient débuté tardivement (2 épisodes de vomissements à 5 et 6 heures du début du TPO et vomissements survenant à 4 heures du début du TPO et se poursuivant pendant 1 heure). Un enfant a secondairement présenté un tableau de vomissement, pâleur et léthargie suite à la consommation au domicile de l'aliment de poisson, testé en HDJ. De manière rétrospective, les parents ont rapporté qu'il s'était plaint de ballonnements abdominaux pendant le TPO, que nous avons donc considéré comme positif. Pour les deux enfants ayant présenté des réactions uniquement au domicile, des protocoles d'immunothérapie orale avaient été décidés au décours de leur HDJ.

La majorité des TPO réalisés en HDJ ont été en dose unique (26 TPO en DU contre 12 en PP). Nous retrouvons dans les observations et dans les dossiers de soins les quantités précises ou des équivalents de « quantité normale pour l'âge ».

Les enfants du groupe TPO DU semblaient être plus asthmatiques (DU : 23 % contre PP : 17 %, $p=0,7$), avoir plus d'eczéma (DU : 38 % vs PP : 25 %, $p=0,4$) mais moins d'allergie IgE médiée ou de sensibilisation à un autre aliment associé (DU : 7,7 % vs PP : 16,7 %, $p=0,4$). Aucune différence significative n'était rapportée (Tableau 2). Les critères diagnostiques du SEIPA étaient comparables et les allergènes réintroduits lors des TPO étaient en proportion les mêmes (Tableau 3). Les TPO étaient faits en moyenne plus tardivement pour les protocoles DU (DU : 33,5 mois [13–107] vs PP : 28,7 mois [8–84], $p=0,9$).

Seuls 7 enfants sur 26 ayant bénéficié d'un protocole SEIPA en dose unique ont eu des TPO (+) alors que 9 enfants sur 12 en protocole SEIPA progressif ont eu des TPO (+), ce qui correspond à un

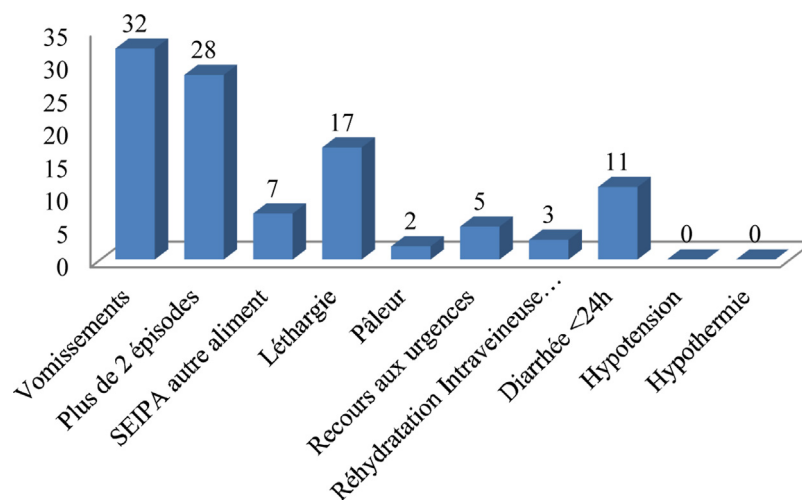


Fig. 2. Tableaux cliniques initiaux de SEIPA pour nos patients reçus en TPO.

Tableau 1

Patients avec formes mixtes : SEIPA et sensibilisation IgE associée.

Allergène	Manifestations initiales	Taux d'IgE
Œuf	7 mois : à 2 reprises, vomissements en jet entre 1 h et 2,5 h	F1 : 0,87 kU/L (08/16) et F1 : 0,29, F233 < 0,1 kU/L (03/17 au TPO, à 20 mois)
PLV	6 mois : vomissements en jet, 1 à 3 par semaine	F2 : 4,65 kU/L, F78 : 1,99 kU/L (12/16, TPO fait en 04/17)
PLV	3 mois : vomissements à 2 h, répétés X4, > 2 épisodes, léthargie	F78 : 4,93 kU/L (au moment du TPO)
PLV	6 mois : 5 prises de lait suivies 2 h après par 4–5 vomissements alimentaires en jet, diarrhée, léthargie. Deux remplissages vasculaires aux SAU puis hospitalisation en réanimation pendant 2 jours	F2 : 0,88 kU/L (au moment du TPO)
PLV	3 mois : vomissements en jet répétés, 2 h après la prise, pendant 4 h, pâleur, léthargie	F2 : 0,92 kU/L (01/18) et 0,15 kU/L (10/18)

PLV : protéines de lait de vache ; SAU : service d'accueil des urgences.

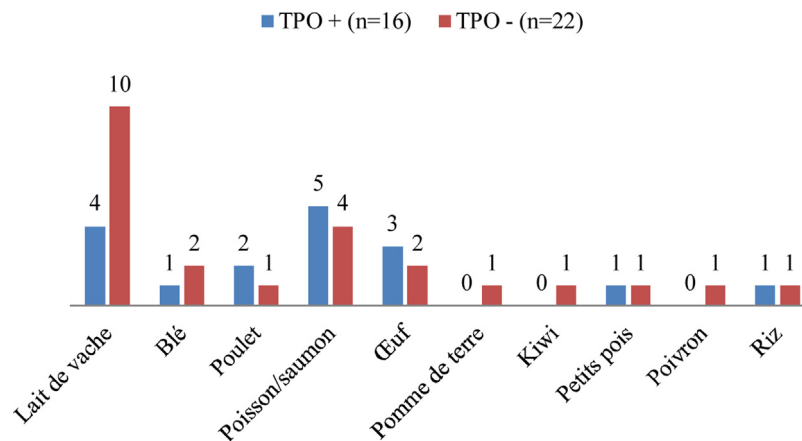


Fig. 3. Comparaison des allergènes réintroduits lors des HDJ entre les TPO (+) et les TPO (-).

Tableau 2

Comparaison du terrain clinico-biologique des patients entre les TPO DU et les TPO PP.

	Dose Unique (n = 26)		Protocole Progressif (n = 12)		p
<i>Terrain atopique</i>	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	
Asthme	6	23,1	2	16,7	0,7
Dermatite atopique	10	38,5	3	25	0,4
Allergie IgE médiée/sensibilisation	2	7,7	2	16,7	0,4
Rhino conjonctivite	0		1	8,3	0,2
Antécédents familiaux d'atopie	18	69,2	5	41,7	0,1
	Moyenne	[Min-max]	Moyenne	[Min-max]	
IgE totales (kU/L)	96,2	2–558	284,9	2–1915	0,8
Âge des premières manifestations (mois)	6,9	0–12	5,8	2–11	0,2
Âge des dernières manifestations (mois)	12,1	0–62	12,8	2–62	0,8
Âge au diagnostic (mois)	11,3	0,2–48	9	4–17	0,8

Tableau 3

Comparaison des allergènes et des manifestations initiales entre les TPO DU et les TPO PP.

	Dose unique n = 26	Protocole progressif n = 12		Dose unique n = 26	Protocole progressif n = 12		Dose unique n = 6	Protocole progressif n = 12
<i>Allergènes impliqués dans le SEIPA</i>								
Lait	7	7	Poisson/saumon	4	1	Kiwi	1	0
Blé	3	0	Œuf	4	1	Petits pois	1	1
Poulet	2	1	Pomme de terre	1	0	Riz	1	1
						Poivron	1	0
<i>Manifestations initiales</i>								
Vomissements	24	12	Léthargie	10	7	Réhydratation IV	2	1
Plus de	20	11	Pâleur	1	1	Diarrhée	10	4
2 épisodes						< 24 h		
SEIPA autre	3	4	Recours aux	3	2			
aliment			urgences					

Aucune différence significative pour les allergènes incriminés et les manifestations initiales.

taux de réactivité de 27 % pour les doses uniques contre 75 % pour les PP ($p = 0,005$).

En dose unique, les 7 réactions ont eu lieu pendant des réintroductions d'œuf [2], de poissons [2], de saumon [1], de blé [1] et de poulet [1]. Les enfants avaient presque 5 ans (58 mois en moyenne [26–107]) lors du TPO. Six ont vomi, 3 se sont plaints des douleurs abdominales avec des réactions survenant en moyenne à 2h30 [90–240 min] après le début du TPO. Des corticoïdes injectables et de l'Odansetron ont été prescrits pour 5 patients, un patient a reçu un remplissage et aucun d'entre eux n'a été secondairement hospitalisé.

Les TPO avec PP étaient proposés à des patients plus jeunes (32 mois en moyenne [8–84], $p = 0,1$). Les symptômes, vomissements [8], léthargie [1] et pâleur [1], survenaient dans un délai comparable (2h30 en moyenne [90–240 min]). Ils menaient à une prise en charge avec davantage de remplissages [7], autant de corticoïdes injectables et de l'Odansetron [5], et permettaient un retour à domicile pour 7 des 9 patients. Les 2 hospitalisations à la suite des HDJ ont concerné des enfants en protocole progressif (vomissements tardifs et prolongés).

Sur les 5 patients avec des formes mixtes (présence d'IgE), 3 ont eu des protocoles DU (un pour l'œuf, 2 pour le lait de vache) et 2 ont eu des protocoles progressifs (lait de vache). Ces 5 TPO se sont avérés négatifs. Le TPO œuf en DU a été fait avec de l'œuf cuit. Un des TPO lait de vache en DU a été fait à petites doses (2 petits LU® en vue d'une ITO). Les 2 TPO faits en PP ont suivi les protocoles des allergies IgE médiées aux protéines de lait de vache. Une autre enfant avec une suspicion de forme mixte (tableau SEIPA et IgE faiblement positives pour les protéines de lait de vache) a eu un protocole petites doses en vue d'une ITO. Le TPO s'est avéré positif après 50 mL de lait.

La revue des dossiers a permis d'identifier des difficultés à la prise de l'aliment lors des réintroductions hospitalières. Ainsi, 3 TPO initialement prévus en dose unique ont été faits en PP car l'enfant présentait des difficultés à la prise de leur aliment. Parmi ces 3 HDJ, 2 TPO se sont révélés positifs (riz et petits pois) et 1 échec d'ITO pour le lait de vache. De même, 4 TPO avec protocole progressif en 3 doses ont été associés à des difficultés à la prise de l'aliment. Parmi ces 4 TPO, 3 se sont révélés positifs (poulet, poisson et œuf) soit un taux de réactivité de 55,6 % (5 sur 9) des patients avec difficultés d'ingestion.

4. Discussion

L'analyse des dossiers des 33 patients évalués pour un TPO SEIPA identifie 26 TPO faits en dose unique, avec une positivité de 27 % et sans réaction sévère (pas de léthargie sévère, pas de cyanose, pas d'hospitalisation).

Au total, 17 TPO sur 38 ont été programmés devant des tableaux cliniques incomplets, suivant les critères des recommandations 2017 [1]. Le TPO dans le SEIPA devrait être précocement réalisé lorsque les enfants ne présentent pas tous les critères cliniques diagnostiques de la conférence de consensus [1]. Dans notre pratique, nous programmons de plus en plus de TPO à visée diagnostique, notamment devant des critères plus exigeants depuis 2017 [2]. Ces TPO diagnostique représentaient déjà 30 % des réintroductions dans une étude rétrospective menée sur 10 ans au Mont Sinaï à New York et publiée avant les recommandations [9]. Une étude grecque récente décrit avoir réalisé 8,5 % de TPO pour confirmer le diagnostic [8].

Les patients présentant des TPO positifs étaient plus âgés (presque 20 mois de différence) que les patients dont les TPO étaient négatifs, et ce, quel que soit le tableau clinique initial. Aucune explication médicale n'a pu être apportée mais nous pouvons supposer qu'il s'agissait de la sous-population avec une guérison tardive.

Nos TPO ont été réalisés en moyenne à l'âge de 32 mois [8–107], ce qui est plus tardif que dans les autres études. Une autre série française menée entre janvier 2016 et décembre 2018 a montré que l'âge médian au premier TPO était de 19 mois [3]. Le souhait des parents et leur vécu des réactions antérieures chez leur enfant pourraient expliquer le délai tardif de la réintroduction hospitalière. Les pratiques varient en fonction de la nature de l'allergène. Pour nos patients, la réintroduction de lait de vache était plus précoce (19 mois [8–32]) que pour les allergènes solides (39 mois [13–107]). On retrouve cette même distinction dans la littérature, auxquelles s'ajoutent de nombreuses données sur l'acquisition plus précoce de la tolérance pour le lait de vache [6,8,9]. Des travaux et les recommandations internationales nous ont amenés à programmer nos TPO plus précocement en 2018 et 2019. Dans un premier temps, nous nous alignions sur les publications américaines qui décrivaient un âge de guérison tardif. Par la suite, les publications ont montré des particularités géographiques avec des âges de guérison plus précoces que ceux observés dans les études nord-américaines. Des équipes ont montré que les âges d'acquisition de tolérance se situaient entre 2 et 3 ans pour le lait de vache contre 5 ans pour une étude nord-américaine de 2014. L'équipe de Katz décrivait en 2011 que 88,9 % de leurs patients (32/36) toléraient les protéines de lait de vache dès l'âge de 2 ans [7–9].

Les réintroductions sont maintenant proposées 12 à 18 mois après le diagnostic [1,8,10–12]. En Australie, une étude rétrospective a montré une réintroduction plus précoce pour le lait, l'œuf, le poisson et le riz, 6 à 12 mois après le dernier accident [6].

Dans notre cohorte, 5 patients présentaient une forme mixte avec une sensibilisation IgE médiée pour l'allergène concerné. Ce type de SEIPA « atypique » n'est pas exceptionnel et sa prise en charge est évoquée dans la conférence de consensus [1]. Certaines

sensibilisations IgE peuvent apparaître secondairement [9,13]. Dans notre cohorte, un enfant présentant initialement des IgE faiblement positives pour le lait de vache a développé une allergie IgE médiée, alors que le tableau initial était celui de vomissements retardés et répétés. Ces formes sont également décrites dans la littérature [9,10,13]. La présence d'IgE retarderait l'âge d'acquisition de la tolérance [6–9,14]. Dans notre expérience, 3 enfants avec IgE positives ont eu des TPO en dose unique négatifs. Les allergènes ont été présentés sous forme cuite pour 2 de ces TPO (œuf et lait). Des protocoles d'immunothérapie orale (ITO) ont été envisagés pour certains patients avec des SEIPA au lait de vache, au blé et au riz après des échecs de TPO hospitalier. Seul un patient a acquis une tolérance après une augmentation très progressive du riz au domicile. Pour les deux autres, des symptômes sont survenus au domicile, conduisant à l'arrêt de la tentative d'ITO. L'ITO pour le SEIPA ne fait actuellement pas partie des recommandations de prise en charge.

Nous avons mené la majorité de nos réintroductions sous un format dose unique. Les recommandations actuelles, qui sont en cours de discussion, sont de prescrire un TPO avec 3 doses, espacées de 45 minutes, équivalentes à 0,06 à 0,6 g de protéines/kg de poids corporel [1]. Il s'agit du protocole le plus souvent retrouvé dans les études cliniques, notamment depuis 2017 [14]. Certaines équipes procèdent différemment. En 2016, en Australie, l'équipe de Lee proposait une dose unique « équivalente d'âge » contenant au moins 3 grammes de protéines chez les enfants sans sensibilisation IgE. Sur les 81 TPO réalisés, 20 étaient positifs, soit un taux de réactivité de 25 %, identique à celui de notre étude [6]. Pour les protocoles progressifs, ces chiffres sont comparables voire plus élevés (autour de 40 %) [8,9,15]. Une équipe américaine réintroduit les allergènes en une dose unique, correspondant à un tiers de la quantité normale pour l'âge [10]. Une augmentation progressive la semaine suivante est prévue en cas de TPO négatif. Trente échecs de réintroduction sur 169 furent constatés avec 10 % de réactions pendant le TPO. Trois hospitalisations furent nécessaires devant des vomissements persistants (dont 1 en soins intensifs chez un patient avec antécédent de prématurité) [10]. En Espagne, il a été montré qu'une dose unique de 25 % d'allergène (0,3 g de protéines par kilos de poids) permettait de tester la tolérance des patients [12]. Toujours en Espagne, une longue étude rétrospective menée sur 22 ans a comparé, pour le poisson, un protocole avec une réintroduction en plusieurs doses (1/8^e, 1/4, 1/2, dose restante, avec 30 min entre chaque dose) sur une journée et une réintroduction de 3 doses uniques au cours de 3 HDJ, réalisés à 48 h d'intervalle : 25 %, 50 % et 100 % de la quantité normale pour l'âge [15]. Une nouvelle fois, une dose unique de 25 % était suffisante pour déclencher des réactions avec 81,5 % des symptômes survenant après ce premier TPO. Dix-neuf pour cent des réactions survenaient après la réintroduction hospitalière de la dose pleine. Concernant la sécurité, les auteurs ont considéré le second protocole (3 doses uniques en 3 TPO) plus sûr que le premier protocole (4 doses sur 1 TPO). Les patients, dont la majorité a réagi après la dose de 25 %, avaient présenté des symptômes plutôt légers dans 69 % des cas alors qu'il avait été objectivé des symptômes modérés (42 %) et sévères (40 %) pour les patients du premier protocole [15]. Nous supposons ainsi qu'une réintroduction hospitalière d'une dose unique équivalente à 30 % d'une portion normale pour l'âge au cours d'un repas permettra de distinguer les TPO réactogènes ou non, tout en assurant une prise en charge sûre pour les enfants.

Les protocoles en dose unique peuvent ainsi être utilisés pour les TPO à visée diagnostique et pour suivre l'évolution du SEIPA, comme proposés dans notre service. Pour plus de prudence, ils ne pourront pas être proposés à des enfants avec des antécédents de réactions cliniques sévères [12]. À l'inverse, la recherche à l'interrogatoire de prises antérieures accidentelles et bien tolérées pourrait amener le praticien à proposer une dose unique afin

de faciliter la prise en charge et de réduire la durée de l'HDJ sans amputer la durée minimum de surveillance hospitalière.

Notre travail comporte des limites. Le faible effectif de notre cohorte nous a confrontés à la réalité des profils distincts de patients suivis pour SEIPA. Nous avons ainsi décrit au maximum leurs tableaux cliniques. Le caractère rétrospectif de cette étude a posé le problème de la distinction entre les TPO de diagnostic et les TPO de tolérance, avec l'évolution propre aux données de la littérature et aux recommandations. La distinction s'est avérée très arbitraire et alors que nos pratiques ont évolué avec des TPO classés initialement comme diagnostiques faits tardivement et des TPO classés comme « d'évolution » faits précocement.

5. Conclusion

Le test de provocation orale en dose unique pour confirmer le diagnostic de SEIPA ou évaluer l'acquisition d'une tolérance est une alternative que l'allergologue peut proposer aux familles. La réintroduction en milieu hospitalier pourrait se faire à 12 mois du dernier accident, avec une dose équivalente à 30 % d'une portion normale pour l'âge au cours d'un repas. En l'absence de réaction au cours de l'hôpital de jour, les parents pourront donner, 48 h après au domicile, une dose habituelle de l'aliment pour l'âge. La conduite à tenir en cas de réaction sera réexpliquée par orale au moment du retour à domicile et une fiche d'information sera également remise.

Les enfants avec une sensibilisation IgE pour l'allergène concerné (SEIPA atypique) ou avec des antécédents de réactions à faibles doses ou très sévères devront bénéficier d'une réintroduction plus prudente et plus progressive. Il reste à définir à partir de quel seuil de sensibilisation celle-ci est considérée comme positive (prick test ou IgE). Il peut également se discuter des TPO avec l'aliment cru ou cuit (notamment pour l'œuf et le lait de vache en cas de sensibilisation). Pour ces SEIPA atypiques ou sévères, le délai de la réalisation du TPO par rapport au dernier accident peut être de plus de 12 mois.

Le choix du délai entre la réintroduction hospitalière et la date des dernières réactions doit toujours être discuté avec les parents. Il tient compte du vécu des réactions antérieures par la famille qui ne sont pas toujours prêtes à tenter une réintroduction 12 mois après un accident souvent vécu comme traumatisant.

Des nouvelles recommandations françaises sous l'égide du groupe de travail en allergie alimentaire de la société française d'allergologie (SFA) sont en cours d'élaboration et les différents services prenant régulièrement en charge les patients suivis pour SEIPA sont invités à y participer.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: executive summary – Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(4):1111e4–26e4.
- [2] Bidat E. Syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires (SEIPA) : des présentations variées. *Rev Fr Allergol* 2018;58(2):106–10.
- [3] Colas AS, Challier P, Pauliat-Desbordes S, Dubern B, Mamann N, Lemale J, et al. Le syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires (SEIPA) : une cohorte française de 68 patients. *Rev Fr Allergol* 2019;59(3):243.
- [4] Blanc S, De Boissieu D, Bourrier T, Campeotto F, Cordier-Collet MP, Giovannini-Chami L, et al. Le syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires : une série française de 81 enfants. *Rev Fr Allergol* 2015;55(3):212.
- [5] Alonso SB, Ezquiaga JG, Berzal PT, Tardón SD, San José MM, López PA, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome: increased prevalence of this great unknown—results of the PREVALE study. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143(1):430–3.

- [6] Lee E, Campbell DE, Barnes EH, Mehr SS. Resolution of acute food protein-induced enterocolitis syndrome in children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5(2):486e1–8e1.
- [7] 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. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(3):647e3–53e3.
- [8] Douros K, Tsabouri S, Feketea G, Grammeniatas V, Koliototi EG, Papadopoulos M, et al. Retrospective study identified fish and milk as the main culprits in cases of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Acta Paediatr* 2019;108(10):1901–4.
- [9] Caubet JC, Ford LS, Sickles L, Järvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, et al. Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134(2):382e4–9e4.
- [10] Wang KY, Lee J, Cianferoni A, Ruffner MA, Dean A, Molleston JM, et al. Food protein – Induced enterocolitis syndrome food challenges: experience from a large referral center. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(2):444–50.
- [11] Nowak-Węgrzyn A, Jarocka-Cyrta E, Moschione Castro A. Food protein – Induced enterocolitis syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2017;27(1):1–18.
- [12] Barni S, Mori F, Bianchi A, Pucci N, Novembre E. Shift from IgE-mediated cow's milk allergy to food protein-induced enterocolitis syndrome in 2 infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2018;29(4):446–7.
- [13] Onesimo R, Iacono ID, Giorgio V, Limongelli MG, Sopo SM. Can food protein induced enterocolitis syndrome shift to immediate gastrointestinal hypersensitivity? A report of two cases. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2011;43(2):61–3.
- [14] Agyemang A, Nowak-Węgrzyn A. Food protein – Induced enterocolitis syndrome: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019;57(2):261–71.
- [15] Infante S, Marco-Martín G, Zubeldia JM, Fuentes-Aparicio V, Alvarez-Perea A, Cabrera-Freitag P, et al. Oral food challenge in food protein-induced enterocolitis syndrome by fish: is there any room for improvement? *Int Arch Allergy Immunol* 2019;179(3):215–20.