



ELSEVIER

Reçu le :
3 février 2016
Accepté le :
23 octobre 2016

Syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires (SEIPA) : à propos d'une observation de diarrhée avec choc hypovolémique et méthémoglobinémie

Food protein-induced enterocolitis syndrome: A case report of diarrhea with hypovolemic shock and methemoglobinemia

L. Genere^a, N. Pecciarini^{a,b}, N. Peretti^{a,b}, F. Villard^a, A. Lachaux^{a,*}

^a Service de gastroentérologie hépatologie et nutrition pédiatrique, hospices civils de Lyon, hôpital Femme-Mère-Enfant du CHU de Lyon, 59, boulevard Pinel, 69677 Bron cedex, France
^b Faculté de médecine Lyon-Est, université Claude-Bernard Lyon 1, 69003 Lyon, France

Disponible en ligne sur

ScienceDirect

www.sciencedirect.com

Summary

We report on the case of a young infant with chronic diarrhea that worsened and turned into hypovolemic shock with methemoglobinemia. We underline and discuss the main features of food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES). FPIES is a non-IgE-mediated food allergy involving tumor necrosis factor- α (TNF- α). Many triggering foods exist but cow's milk, as in the case reported herein, is one of the most frequent. It can start early or be delayed and start around the average age of 5 months. Symptoms are nonspecific with diarrhea and vomiting, but in the presence of methemoglobinemia, the diagnosis must be seriously considered. The oral food challenge remains the gold standard to confirm the diagnosis if there is still a doubt. Treatment of FPIES associates emergency treatment of acute dehydration with the prevention of relapses by avoiding the suspected protein.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Résumé

Nous rapportons l'observation d'un jeune nourrisson qui a présenté une diarrhée traînante qui s'est aggravée et compliquée d'un choc hypovolémique avec méthémoglobinémie (MHG). Cette observation permet de rappeler et de discuter les principales caractéristiques du syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires (SEIPA). Ce syndrome fait partie des allergies aux protéines de mécanisme non réaginique impliquant le *tumor necrosis factor- α* . Comme dans notre observation, il peut être observé avec des protéines issues du lait de vache, mais il a aussi été décrit avec d'autres allergènes. Son âge de début dépend du premier contact avec l'allergène. Il peut être très précoce ou plus tardif avec un âge de révélation moyen de 5 mois. La symptomatologie, faite de diarrhée pouvant être isolée ou de vomissements, est trompeuse ; la présence d'une MHG doit faire évoquer ce diagnostic. En cas d'incertitude, la seule façon de confirmer le diagnostic est de faire un test de provocation orale. Le traitement du SEIPA associe avant tout le traitement en urgence de la déshydratation aiguë et la prévention de la récurrence par l'éviction de la protéine en cause.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

Le syndrome d'entérocolite induit par les protéines alimentaires (SEIPA) est souvent méconnu [1,2]. Ceci est lié au fait que

la présentation clinique est faite de symptômes non spécifiques comme une diarrhée parfois isolée ou des vomissements pouvant se compliquer d'un choc hypovolémique. En cas de doute diagnostique, un test de provocation peut être proposé car il n'existe pas de test biologique spécifique. La présence d'une MHG doit le faire évoquer et la confirmation se fait par la réintroduction de l'allergène causal. Nous rapportons

* Auteur correspondant.
e-mail : alain.lachaux@chu-lyon.fr (A. Lachaux).

l'observation d'un jeune nourrisson ayant présenté une diarrhée traînante, aggravée et compliquée d'un choc hypovolémique.

2. Observation

Cette enfant, née au terme d'une grossesse sans particularité était la seconde de sa fratrie. Elle n'avait aucun antécédent familial en particulier allergique. Elle avait été alimentée d'emblée avec une préparation pour nourrissons et recevait alors 6 biberons de 120 mL/j. Elle présentait initialement deux selles quotidiennes, de consistance normale, puis à partir de 3 semaines les parents avaient noté que le transit s'était modifié avec 3 à 4 selles liquides par jour, sans vomissements. L'état général avait initialement été conservé et la prise de poids était restée régulière (20 g par jour, jusqu'à j23). Le caractère liquide des selles avait toutefois inquiété la maman qui avait consulté à 3 reprises durant les 3 semaines. L'état clinique de l'enfant étant rassurant, aucune surveillance pondérale ni prise de soluté de réhydratation orale n'avait été proposée.

À j38, les parents avaient consulté au service d'accueil des urgences car l'enfant était très peu réactive, avait un teint gris et présentait depuis 48 h une augmentation de la fréquence des selles (5 à 6 selles liquides/j). À l'arrivée, son poids était le même qu'à la naissance (3,690 kg), elle était hypotonique, son teint était gris et cyanique. Il existait un pli cutané persistant, la fontanelle antérieure était déprimée et les muqueuses étaient sèches. La fréquence cardiaque (FC) était à 180 battements par minute et la pression artérielle à 96/48 mmHg. Le bilan biologique initial a donné les résultats suivants : natrémie = 147 mmol/L, kaliémie = 3,8 mmol/L, azotémie = 9,7 mmol/L, créatininémie = 44 mmol/L ; pH sanguin = 7,18, pression partielle en CO₂ (pCO₂) = 3,7 kPa, taux de bicarbonates = 10 mmol/L. Devant ce tableau de déshydratation aiguë avec hypovolémie, cinq expansions volémiques avec du NaCl physiologique à la dose de 20 mL/kg toutes les 20 min ont été réalisés. L'état clinique s'est amélioré en moins de 2 heures, la FC se stabilisant à 130 battements par minute. Toutefois, alors que les constantes hémodynamiques s'étaient normalisées, le teint restait gris bleuté faisant réaliser un dosage de la méthémoglobine qui s'est avéré élevé à 23,5 % ($n < 2$ %). Un traitement par bleu de méthylène 0,5 % par voie intraveineuse (IV) (1 mg/kg en 15 min) a permis d'abaisser le taux de méthémoglobine à 3,9 % en moins de trois heures. Le taux de protéine C réactive (CRP) était à 156 mg/L et le compte des polynucléaires neutrophiles à 15,92 giga/L. Les examens bactériologiques (urines, liquide céphalo-rachidien [LCR], hémocultures) et la virologie des selles se sont avérés sans particularité. L'enfant a bénéficié d'une réhydratation IV pendant 3 jours et son transit s'est normalisé en moins de 24 h. Une allergie aux protéines du lait de vache (APLV) de type réaginique a été suspectée devant l'association alimentation artificielle,

diarrhée sévère et présence d'anticorps spécifiques pour les protéines du lait de vache (1,9 kUI/L) mais les *pricks tests* se sont avérés négatifs. Le dosage de la tryptase sérique n'a pas été réalisé.

À j41 l'enfant refusait toujours la réalimentation avec un hydrolysate de protéines, puis avec une préparation contenant des protéines de riz et enfin avec une solution élémentaire d'acides aminés. Par erreur, il a alors été décidé de lui proposer à nouveau la préparation pour nourrissons qu'elle prenait avant l'hospitalisation. L'enfant en a bu 80 mL sans vomir mais 2 heures plus tard est apparu une diarrhée aqueuse sévère faite de selles incessantes. Rapidement s'est constituée une hypotonie, le teint est redevenu gris bleu, les yeux se sont cernés, la fontanelle s'est déprimée. Le temps de recoloration cutané était alors à 4 secondes, la FC à 180/min. L'administration de 3 bolus de 20 mL/kg de solution salée isotonique en 2 h a permis d'obtenir une amélioration de l'état hémodynamique, mais la cyanose du visage et des extrémités a de nouveau été observée. La saturation de l'hémoglobine en oxygène en air ambiant était de 90 %. La méthémoglobinémie était à 18 % (normalisé à 0,1 % lors du contrôle à j40), le nombre de leucocytes était à 39,8 giga/L (polynucléaires neutrophiles = 15,92 giga/L, absence de polynucléaires éosinophiles) et le taux de CRP à 30 mg/L. Une injection IV de bleu de méthylène (1 mg/kg en 15 min) a permis la régression de la cyanose en moins de 1 h. Après une période de réhydratation IV puis orale, l'enfant a été réalimentée avec un hydrolysate de protéines de lait de vache. La prise de poids a alors été satisfaisante (20 g/j) et le transit est resté régulier (2 selles normales/j). Le taux de méthémoglobine était normal (0,6 %). Avec un recul de 6 mois, l'enfant était bien portante. Elle a bénéficié d'une diversification alimentaire à partir de 4 mois et sa croissance pondérale a été satisfaisante.

3. Discussion

Dans le cas de cette observation le diagnostic de SEIPA a été retenu. Le SEIPA est, avec l'entéropathie induite aux protéines alimentaires et la colite allergique induite aux protéines alimentaires, une des composantes de l'APLV non réaginique [1–3]. Dans celle-ci, plusieurs mécanismes peuvent être en cause [3]. Dans le SEIPA, le *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α) semble jouer un rôle important en modifiant la perméabilité de la paroi intestinale et en activant des lymphocytes spécifiques exprimant la *cytotoxic granule-associated RNA binding protein 1* (TIA1) [4] et les CD4+. Cette donnée explique que les bolus de corticoïdes soient proposés comme traitement adjuvant dans les formes sévères de SEIPA [5]. Le deuxième mécanisme en cause serait la diminution de l'expression du récepteur du *transforming growth factor* β_1 (TGF- β_1) qui entraîne une diminution de l'activité du TGF- β_1 . Or, le TGF- β_1 est un facteur protecteur de la barrière épithéliale et a une expression atténuée chez les nourrissons de moins de trois

mois [6]. Ces données expliqueraient, comme le montre notre observation, le caractère très sévère et brutal des déshydratations observées chez les jeunes nourrissons [6]. Cette observation souligne la méconnaissance de cette pathologie bien qu'elle ait été décrite en 1967 par Gryboski qui avait rapporté 21 cas d'enfants avec une symptomatologie digestive dont 7 ayant fait un choc hypovolémique après la réintroduction du lait de vache [7]. Le terme de *food protein-induced enterocolitis syndrome* (FPIES) a été introduit par Powell en 1986 [8] et il a fallu attendre 2010 pour que soit rapporté le premier cas français [9]. Les descriptions distinguent deux présentations cliniques différentes du SEIPA : une forme aiguë et une forme chronique. Notre observation souligne une donnée importante qui est le passage d'une présentation chronique à une décompensation sur un mode aigu [10]. De plus la diarrhée était au premier plan de la symptomatologie alors que les vomissements étaient quasiment absents. Peu de cas de formes chroniques ont été décrits dans la littérature [2,11] car devant ce type de présentation (diarrhée chronique parfois sanglante ou glaireuse, vomissements intermittents) un SEIPA est rarement évoqué. Ces formes, comme dans notre observation, sont le plus souvent reconnues lorsque le tableau s'aggrave avec apparition de manifestations aiguës : vomissements survenant 1 à 3 heures après l'ingestion de l'aliment responsable ou diarrhée profuse dans les 5 à 10 heures. Comme dans notre observation, sont considérés comme évocateurs le caractère très brutal des symptômes à l'origine d'une déshydratation aiguë avec pâleur, hypotonie, malaise ou somnolence et parfois choc hypovolémique [2]. Ainsi, le diagnostic de SEIPA demande une vigilance particulière, car devant de tels tableaux, les errances diagnostiques sont fréquentes et les pathologies évoquées recoupent une multitude d'affections tant médicales (choc septique, maladies métaboliques, intoxications...) que chirurgicales (invagination intestinale aiguë...) [3,5,9]. Cette observation permet aussi de rappeler que devant des troubles digestifs aigus ou chroniques du jeune nourrisson, il convient d'être attentif à la chronologie des troubles par rapport à l'alimentation et que les premiers mois de vie sont particuliers car ils correspondent aux premiers contacts avec des protéines allergisantes qui sont souvent, comme dans cette observation, des protéines du lait de vache. Si les allergènes en cause dans le SEIPA sont multiples et peuvent être liquides ou solides, et varient selon les pays, les trois principaux restent le lait de vache, le riz et le soja [11]. Pour le lait de vache, la dose moyenne agissant comme facteur déclenchant est de l'ordre du gramme de fraction protéique du lait [2]. Aussi n'est-on pas surpris de constater dans notre observation une réaction sévère après l'absorption de 80 mL de lait, soit environ 1 gramme de protéines. On doit noter que 83 % des patients ne réagissent qu'à un seul aliment, 61 % réagissant dès la première exposition à l'aliment [11], mais aussi que dans les formes chroniques de SEIPA, le lait de vache et le soja soient les 2 allergènes essentiellement mis en cause [12]. Un autre

élément à prendre en compte quand on envisage le diagnostic de SEIPA est l'âge. En effet, si l'âge moyen de début des symptômes est de 5 mois [8], l'âge médian pour les SEIPA aux protéines du lait de vache est de 20 jours, proche de celui de notre patiente [5]. Cette affection est donc une pathologie qu'il faut évoquer chez le jeune nourrisson dès les premières semaines de vie mais aussi possiblement chez des nouveau-nés ou des prématurés [8,13]. Enfin, des SEIPA peuvent être observés chez des enfants sous allaitement maternel exclusif par transfert de protéines par le lait maternel [14,15].

La place des examens biologiques dans le diagnostic de SEIPA doit être discutée car ils ne sont pas spécifiques et peuvent même égarer le clinicien. Dans les formes sévères comme dans notre observation, on peut observer une acidose métabolique, une élévation du taux de polynucléaires neutrophiles, une thrombocytose ($> 500 \times 10^9$ cellules/L) [7]. La CRP est souvent augmentée et, comme dans notre observation, peut être interprétée à tort comme le témoin d'un processus infectieux. On peut également signaler que dans les formes chroniques de SEIPA, une hypo-albuminémie et une anémie sont fréquentes mais sont, elles aussi, non spécifiques [10]. La présence d'immunoglobulines E (IgE) spécifiques de l'allergène n'est pas un élément pris en compte pour le diagnostic mais a un intérêt pronostique signalant le risque d'évolution vers une forme chronique ou vers une allergie réaginique [7]. En revanche, il faut insister sur l'importance de la MHG. En effet, cette anomalie, quand elle est associée comme dans notre observation à des troubles digestifs aigus responsables d'une déshydratation sévère, doit faire évoquer en premier lieu le diagnostic de SEIPA notamment en relation avec les protéines du lait de vache (1,5 %) [9]. Les autres causes de MHG congénitale ou acquises pourront être discutées que ce soit la forme congénitale avec présence d'une hémoglobine M ou les formes acquises après ingestion de substances (nitrates) ou de traitements oxydants (lidocaïne, quinine, sulfamides...) [16]. Dans le SEIPA, la MHG est expliquée par l'existence d'une réaction inflammatoire intestinale qui entraîne une production de nitrites responsable de l'oxydation du hème [5]. De plus, l'enzyme réductrice de l'hème oxydé (Fe^{3+}) a une activité diminuée de moitié avant l'âge de 6 mois ce qui explique que les SEIPA avec MHG soient l'apanage des jeunes nourrissons [16].

En l'absence de tableau clinique évocateur ou en cas de doute sur le diagnostic, il peut être proposé de faire un test de provocation orale (TPO). On utilise habituellement les critères diagnostiques de Powell qui prennent en compte les vomissements, la diarrhée, la présence de sang ou de leucocytes ou d'éosinophiles dans les selles, un taux de polynucléaires supérieurs à 3500 cellules/mL [8,17]. Pour réaliser ce test on utilise 0,15 à 0,3 g/kg (maximum 3 g) de la protéine suspecte, administrés en trois fois sur une période de 45 minutes. Le test est positif si 3 des 5 critères sont présents. Plus récemment Sicherer a proposé de nouveaux critères :

- nourrisson de moins de 9 mois ;

- exposition répétée à l'aliment en cause provoquant des vomissements itératifs ou une diarrhée dans les 24 heures sans autre cause pouvant expliquer ces symptômes ;
- symptomatologie uniquement digestive ;
- éviction de la protéine incriminée permettant la résolution des symptômes ou TPO entraînant des vomissements ou des diarrhées dans les 24 heures suivant l'ingestion [18].

Il faut noter que dans notre observation le diagnostic a été fait de façon certaine après une deuxième exposition aux protéines de lait de vache équivalent à un TPO. En effet, après la réintroduction de 1 g de protéines (soit plus de 250 mg/kg) l'enfant avait bien les critères du SEIPA définis selon Powell ou Sicherer. Il faut aussi rappeler que la réalisation d'un TPO est parfois dangereuse chez ces patients et qu'il faut impérativement les réaliser dans une structure de soins adaptée avec une surveillance rapprochée des paramètres hémodynamiques et qu'une voie d'abord doit être posée avant le début de l'épreuve [5,7,11,17,19]. Si les risques de choc hypovolémique lors du TPO semblent importants, certains auteurs proposent de retenir le diagnostic de SEIPA sans faire de TPO quand les symptômes apparaissent dans les 2 à 4 heures suivant l'ingestion de l'aliment en cause, il n'existe pas d'autres explications au tableau clinique et si l'enfant est asymptomatique après l'éviction de l'aliment [7].

Cette observation permet enfin de rappeler que le traitement de la forme aiguë du SEIPA est avant tout celui d'une déshydratation sévère et du choc éventuellement associé, consistant à administrer des bolus de sérum physiologique pour maintenir un état hémodynamique stable. L'utilisation de drogues vasopressives comme l'adrénaline ne présente pas d'intérêt une fois le remplissage vasculaire effectué voire peut être dangereuse [4]. Sicherer a proposé l'utilisation des corticoïdes pour limiter la réaction lymphocytaire chez les patients aux antécédents de forme grave de SEIPA [5]. L'utilisation de l'odanetron pendant des tests de provocation orale avait permis la résolution des symptômes dans l'heure suivant son administration chez 10 patients dans 2 études différentes [18,20], évitant ainsi un remplissage vasculaire en urgence. Lorsque le diagnostic a été posé, l'éviction de l'allergène causal s'impose. Pour les SEIPA au lait de vache, les hydrolysats sont en général bien tolérés et dans le cas contraire une préparation élémentaire d'acides aminés peut être proposée ; elle est recommandée d'emblée par certains auteurs [1,2].

Le SEIPA évolue comme beaucoup d'allergies alimentaires du jeune nourrisson vers l'acquisition progressive d'une tolérance. Ainsi, il est rare de voir persister un SEIPA après 3 ans [11] bien que quelques cas aient été rapportés jusqu'à 5 ans [7,11,21]. Les facteurs associés aux SEIPA persistants sont :

- les manifestations aiguës sévères ;
- les réactions avec les protéines du lait de vache ou du soja ;
- la présence d'IgE spécifiques de l'allergène au diagnostic [7].

Avec un recul de 6 mois notre patiente était en parfait état général mais elle présentait bien les 3 facteurs de risque associés aux formes prolongées. On devra donc être attentif aux conditions de réintroduction des protéines du lait de vache. Il n'existait pas d'élément à l'interrogatoire permettant de laisser présager une maladie allergique mais en revanche, comme cela a été décrit, la présence d'IgE spécifiques au diagnostic augmentait le risque d'évolution vers une allergie réaginique [17,19].

4. Conclusion

Le SEIPA est une affection souvent méconnue qui doit être évoquée chez le jeune nourrisson devant des vomissements, une diarrhée ou leur association survenant dans les heures suivant l'ingestion de lait ou d'un autre allergène. Le plus souvent c'est la sévérité et la brutalité de survenue des troubles digestifs ainsi que leur retentissement avec hypotonie, somnolence et parfois choc hypovolémique qui alerte le clinicien. La présence d'une MHG est une manifestation rare mais évocatrice. Habituellement induit par les protéines du lait de vache, du soja ou du riz, son diagnostic est confirmé par la reproduction des symptômes lors de la réintroduction de l'allergène (TPO) ou leur disparition après son éviction.

Déclaration de liens d'intérêts

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

Références

- [1] Blanc S, De Boissieu D, Bourrier T, et al. Le syndrome d'entérococolite induite par les protéines alimentaires : une série française de 81 enfants. *Rev Fr Allergol* 2015;55:212S.
- [2] Benoist G, Chevallier B, Bidat B. Malaises graves d'origine allergique chez le nourrisson. *Arch Pediatr* 2014;21:489–92.
- [3] Nowak-Węgrzyn A, Katz Y, Mehr S, et al. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1114–24.
- [4] Berin C. Immunopathophysiology of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1108–13.
- [5] Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:149–56.
- [6] Coates RW, Weaver KR, Lloyd R, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome as a cause for infant hypotension. *West J Emerg Med* 2011;12:512–4.
- [7] Caubet JC, Ford LS, Sickles L, et al. Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:382–9.
- [8] Powell GK. Food protein-induced enterocolitis of infancy: differential diagnosis and management. *Compr Ther* 1986;12:28–37.
- [9] Chaabane M, Bidat E, Chevallier B. Syndrome d'entérococolite induit par les protéines alimentaires, à propos d'une observation. *Arch Pediatr* 2010;17:502–6.

-
- [10] Mane SK, Bahna SL. Clinical manifestations of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;14:217–21.
 - [11] Mehr S, Kakakios A, Frith K, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience. *Pediatrics* 2009;123:e459–64.
 - [12] Mehr S, Frith K, Campbell DE. Epidemiology of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;14:208–16.
 - [13] Nomura I, Morita H, Hosokawa S, et al. Four distinct subtypes of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants, distinguished by their initial symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:685–8.
 - [14] Monti G, Castagno E, Liguori SA, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome by cow's milk proteins passed through breast milk. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:679–80.
 - [15] Tan J, Campbell D, Mehr S. Food protein-induced enterocolitis syndrome in an exclusively breast-fed infant an uncommon entity. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:873.
 - [16] Anand RK, Appachi E. Case report of methemoglobinemia in two patients with food protein-induced enterocolitis. *Clin Pediatr* 2006;45:679–82.
 - [17] Feuille E, Nowak-Węgrzyn A. Definition, etiology, and diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;14:222–8.
 - [18] Holbrook T, Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, et al. Use of ondansetron for food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1219–20.
 - [19] Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr* 1998;133:214–9.
 - [20] Miceli Sopo S, Battista A, Greco M, et al. Ondansetron for food protein-induced enterocolitis syndrome. *Int Arch Allergy Immunol* 2014;164:137–9.
 - [21] Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, et al. 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;127:647–53.