



Reçu le :
14 décembre 2008
Accepté le :
11 février 2010

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Syndrome d'entéocolite induit par les protéines alimentaires, à propos d'une observation

A new case of food protein-induced enterocolitis syndrome

M. Chaabane^{a*}, E. Bidat^b, B. Chevallier^b

^a Département mère-enfant, service de néonatalogie, centre hospitalier Sud-Essonne, 26, avenue Charles-de-Gaulle, BP 107, 91152 Étampes cedex 02, France

^b Service de pédiatrie, hôpital Ambroise-Paré, Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), 9, avenue du Général-de-Gaulle, 92104 Boulogne cedex, France

Summary

We report a case of food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) with milk whose signs of milk intolerance began in the 1st days of life, consisting in minor and nonspecific symptoms. The 3 foods in question were cow's milk, soja, and wheat. The diagnosis of FPIES was suspected at the age of 9 months, after 3 hospitalizations for vomiting, sometimes associated with lethargy and hypotension, which occurred around 2 h after cow's milk ingestion. Symptoms were not associated with positive specific IgE and cutaneous tests. Signs then occurred with soja and wheat. Because of the late diagnosis, 3 anaphylactic shock episodes occurred. FPIES is an uncommon cell-mediated food allergy reaction. This syndrome is characterized by gastrointestinal symptoms, especially severe vomiting, sometimes associated with anaphylactic shock. Usually signs occur 2 h after ingestion. These reactions begin early, in the 1st months of life, and regress by the age of 3 years in 38–100% of cases depending on the responsible food. They are usually induced by cow's milk and soy proteins. Diagnosis is difficult and delayed because of nonspecific symptoms. Oral food challenge is the only examination that confirms the diagnosis. Treatment involves the exclusion of the specific food involved. Severe reactions require treatment of shock and adjunction of corticosteroids.

© 2010 Published by Elsevier Masson SAS.

Résumé

Nous rapportons une observation de syndrome d'entéocolite induit par les protéines alimentaires (SEIPA) dont les signes d'intolérance au lait avaient débuté dès les 1^{ers} jours de vie, par des symptômes mineurs et non spécifiques. Trois aliments étaient en cause, lait de vache, soja et blé. Le retard diagnostique n'avait pas permis de donner des conseils appropriés aux parents et 3 épisodes de choc hypovolémique étaient survenus. Le SEIPA est une réaction allergique peu commune et méconnue. Il se manifeste habituellement 2 h environ après l'ingestion de lait de vache ou de protéines de soja par des vomissements sévères et une diarrhée qui sont associés dans les formes graves à des signes de choc. Ces réactions apparaissent souvent tôt dans le 1^{er} mois de la vie et régressent sous régime d'exclusion. Le diagnostic est difficile et retardé devant des symptômes non spécifiques. Le test de provocation par voie orale (TPO) est le seul examen qui permet de confirmer le diagnostic. Le traitement consiste en un régime d'exclusion. La prise en charge d'une réaction sévère nécessite un remplissage vasculaire et ce qui est particulier à cette pathologie un traitement corticoïde par voie intraveineuse.

© 2010 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Allergie alimentaire, Entéocolite, Vomissements, Alimentation du nourrisson, Soja

1. Introduction

La prévalence de l'allergie alimentaire, en population générale en France, est estimée entre 2,1 et 3,8 %. Les

symptômes digestifs représentent une des manifestations de l'allergie alimentaire [1]. Le syndrome d'entéocolite induit par les protéines alimentaires (SEIPA) est une entité particulière d'allergie alimentaire provoquant des manifestations principalement digestives. Il a été décrit il y a une dizaine d'années, son diagnostic est souvent effectué avec retard. Nous rapportons une observation, qui d'après nos

* Auteur correspondant.
e-mail : chaabane.mohamed@neuf.fr

connaissances, est le seul cas publié dans la littérature française.

2. Observation

Cet enfant né à terme était le 1^{er} de la fratrie. Ses parents étaient asthmatiques et la mère avait présenté une allergie aux protéines de lait de vache.

2.1. Réaction au lait de vache

Dès la naissance, l'enfant avait été alimenté par une préparation pour nourrissons. Au 6^e jour de vie, il avait présenté des vomissements avec difficulté de prise des biberons ayant justifié la prescription d'un anti-H2 par voie orale. À l'âge d'1 mois, il avait été hospitalisé pour une diarrhée, des vomissements et une stagnation pondérale. L'échographie abdominale ne montrant pas de sténose de pylore, une allergie aux protéines du lait de vache non IgE dépendante avait été évoquée et la préparation pour nourrisson avait été remplacée par un hydrolysate de caséine (Nutramigen®). Sous ce régime, les troubles du transit s'étaient améliorés et la croissance avait repris. À l'âge de 3 mois, en raison des difficultés à prendre l'hydrolysate, les parents avaient tenté la réintroduction d'une préparation pour nourrisson à leur domicile. Deux heures après l'ingestion de 30 ml, l'enfant avait présenté des vomissements en jet avec hypotonie, pâleur et cyanose buccale sans œdème. Cet épisode avait duré environ 4 h et il avait été hospitalisé pour simple surveillance. Une alimentation par hydrolysate extensif de caséine exclusive avait été reprise. À l'âge de 4 mois, 2 h après l'ingestion par erreur d'un yaourt à base de lait de vache, l'enfant avait présenté des vomissements intenses avec choc. Il avait alors été hospitalisé et avait reçu une dose d'adrénaline. Le taux des IgE spécifiques dirigées contre les protéines de lait de vache et de soja était inférieur à 0,35 kU/l et les IgE totales étaient à 7 kU/l. Les tests cutanés au lait de vache étaient négatifs. À l'âge de 9 mois, les symptômes et leur association faisaient évoquer le diagnostic de SEIPA. À l'âge de 15 mois, l'enfant était admis en hôpital de jour pour un test de provocation par voie orale (TPO) au lait de vache. Une heure après la prise de 90 ml, soit une dose cumulée de 101 ml de lait de vache, apparaissaient des vomissements en jet, une hypotonie sans détresse respiratoire, une tachycardie avec pâleur et une hypotension (70/40), qui nécessitaient 2 remplissages par 20 ml/kg de sérum physiologique, 2 injections d'adrénaline et une injection de méthylprednisolone. Les suites étaient favorables sous l'hydrolysate de caséine.

2.2. Réaction au soja

À 3 mois, devant le refus de l'hydrolysate extensif de caséine, l'essai d'un jus de soja provoquait l'apparition de selles liquides abondantes. Le taux des IgE spécifiques en (dosage par la méthode du pharmacie CAP system) était inférieur à 0,35 kU/l.

2.3. Réaction au gluten

À l'âge de 9 mois, l'enfant consommait pour la 1^{re} fois de la farine de blé. Deux heures après l'ingestion, il présentait de nouveau des signes de choc avec tachycardie et vomissements. Il était hospitalisé, perfusé et recevait 2 injections d'adrénaline. Sous régime d'éviction du soja, du blé, du lait de vache et des laitages avec substitution par un hydrolysate de caséine, l'enfant ne présentait plus d'accident ni de signes digestifs. La croissance staturopondérale était régulière. À l'âge de 2 ans et 9 mois, les prick-tests, les IgE et les *atopy patch tests* (ATP) au soja, au blé et au lait de vache étaient négatifs. Un TPO au blé étant négatif, le blé était réintroduit progressivement dans l'alimentation. Un TPO au lait de vache pratiqué à l'âge de 3 ans et 6 mois était à nouveau positif après une dose de 50 ml, avec apparition de douleurs abdominales 1 h après le début du test et des vomissements intenses et répétés 1 h 30 après le début du test. L'évolution était favorable après un remplissage vasculaire et traitement par méthylprednisolone et antihistaminique. Les tests cutanés et les IgE spécifiques étaient toujours négatifs. La numération sanguine montrait une augmentation des polynucléaires de plus de 4000 éléments/mm³ entre le prélèvement fait avant le test et celui effectué 4 h après la réaction.

3. Discussion

Le retard au diagnostic de SEIPA observé dans cette observation est habituel. Le tableau clinique inaugural est habituellement caractérisé par des manifestations digestives non spécifiques. Dans cette observation, il s'agissait d'un tableau complet de SEIPA débutant par des manifestations insidieuses et suivi par des signes aigus. Il était induit par plusieurs protéines alimentaires : le lait, le soja qui sont les aliments le plus souvent responsables de ce syndrome dans la littérature, mais aussi le blé qui avait provoqué les mêmes symptômes et dont la responsabilité n'a pas été jusque-là décrite dans le SEIPA. Rubin a rapporté l'observation d'un enfant qui avait présenté une diarrhée sévère et sanglante, résolue après exclusion de lait de vache [2]. Gryboski a présenté une série de 21 enfants hospitalisés entre 1950 et 1966 pour manifestations gastro-intestinales secondaires à une allergie au lait avec comme principale manifestation une diarrhée. L'état de ces enfants avait été amélioré par un régime sans protéine de lait de vache et 7 d'entre eux enfants avaient développé un choc avec collapsus cardiovasculaire après un test de réintroduction [3]. La sigmoïdoscopie et la biopsie rectale pratiquées chez 8 enfants avaient montré des signes de colite non spécifique et ces lésions avaient été réversibles rapidement après un régime d'exclusion. Gryboski parlait de colite induite par le lait. Il est possible que certaines de ses observations correspondent à un SEIPA. Powell a rapporté 2 observations de prématurés ayant présenté un tableau d'entéocolite ulcéronécrosante survenu après l'ingestion de lait de vache

puis de formules à base de protéines de soja. Le bilan infectieux et bactériologique était négatif. Powell a déterminé les principales caractéristiques cliniques de cette entité en rapportant une série de 9 cas et a donné à ce syndrome la nomination de *food protein-induced enterocolitis* ou en français SEIPA [5]. Nous avons ainsi répertorié dans la littérature 164 observations de ce type [5–19].

Le SEIPA est une réaction d'hypersensibilité à médiation cellulaire. Van Sickle et al. [6,20] ont montré in vitro que chez les enfants atteints de SEIPA, la stimulation des cellules mononucléées sanguines (PBMCS) avec l'antigène causal entraînait une prolifération cellulaire plus importante que chez les enfants avec TPO négatif, et un transfert de la production des anticorps IgM vers les isotopes IgG et IgA. D'autres auteurs ont mis en évidence une augmentation de la concentration de *Tumor Necrosis Factor* (TNF) α [10]. Le TNF α augmente la perméabilité intestinale qui contribue très probablement à l'afflux des antigènes à travers la barrière intestinale avec éventuellement une activation des lymphocytes. Le TNF α joue probablement un rôle primordial dans la physiopathologie des symptômes aigus et chroniques de cette entité [10]. Chung et al. ont montré aussi qu'il y avait une diminution de l'activité de *Transforming Growth Factor* (TGF β 1) liée à une expression basse du récepteur TGF bêta receptor II (TGF- β RII) (ces récepteurs étaient diminués dans les échantillons des biopsies duodénales des enfants atteints de SEIPA) [10]. Le mécanisme reste encore imprécis.

Le diagnostic de SEIPA repose sur des critères cliniques et sur le test d'exclusion-réintroduction de l'aliment responsable. Les signes d'appel sont rapportés dans le [tableau I](#). L'âge médian de survenue de la 1^{re} réaction est de 20 j pour le lait de vache et de 195 j pour les autres protéines alimentaires. Le lait de vache et les protéines de soja sont en cause successivement ou simultanément dans environ 50 % des cas. Les aliments également incriminés sont le riz, l'avoine, le poisson, le poulet, la dinde, le pois, l'orge, le haricot vert, la courge, la lentille et l'œuf [11].

Deux formes cliniques sont possibles. Une forme à début insidieux sur un fond de chronicité avec agitation, reflux gastro-œsophagien ou selles molles. Cette forme survient surtout dans le SEIPA au lait de vache et aux protéines de soja. Ce tableau évolue fréquemment vers l'aggravation avec manifestations aiguës. Le retard de croissance peut être un signe révélateur dans le SEIPA au lait de vache. La forme aiguë se voit surtout avec les aliments solides ou à la suite d'une réintroduction du lait après une période de sevrage. Elle est caractérisée par des vomissements, qui surviennent 1 à 3 h après l'ingestion de l'aliment incriminé. Une diarrhée s'installe 6 à 12 h après, parfois glairo-sanglante.

Les prick-tests et les IgE spécifiques sériques sont négatifs. La positivité des tests et la détection des anticorps spécifiques sont pour certains auteurs en faveur d'une forme atypique dont l'évolution peut être plus prolongée, avec un mauvais pronostic d'acquisition de la tolérance aux aliments [11,14].

Tableau I
Signes d'appel rapportés dans la littérature. Analyse des publications: [5–19].

Les signes d'appel	Lait	Aliment solide
Nombre de réactions	184	66
Vomissement	45 (24)	62 (93)
Diarrhée	53 (29)	27 (41)
Rectorragie	14 (8)	4 (6)
Léthargie	10 (5)	21 (31)
Déshydratation $\pm$ acidose	24 (13)	11 (17)
Retard de croissance	20 (11)	0
Tableau infectieux	12 (6)	17 (26)
Méthémoglobinémie	3 (1,5)	0
Hospitalisation	24 (13)	24 (36)

Tableau II
Procédure de réalisation de test de provocation proposé par Powell [5] pour le diagnostic de syndrome d'entéocolite induit par les protéines alimentaires (SEIPA).

Prélèvement des selles dans les 24 h précédant le test à la recherche de sang, des leucocytes et d'éosinophilie, le test doit être reporté si ces derniers sont positifs
Vérifier la bonne prise pondérale et la disparition des signes gastro-intestinaux
À jeun pendant 6 h
Une numération sanguine de base avant le début
L'aliment peut être donné par la mère si une infirmière est présente
Surveillance sous scope des fonctions cardiaques et respiratoires
Accès facile aux solutés de perfusion et aux médicaments, corticoïdes et éventuellement adrénaline avec seringues prêtes à l'emploi
Prélèvement sanguin pour une numération leucocytaire 6 à 8 h après l'ingestion
Prélèvement des selles sur les 24 h et s'il y a de la fièvre sur 36 h

Le TPO constitue l'élément incontournable pour le diagnostic du SEIPA, réalisé selon une procédure propre à cette pathologie ([tableau II](#)). Les critères de positivité retenus sont : apparition de vomissements, de diarrhée, de sang dans les selles (micro- ou macroscopique), de leucocytes et d'éosinophiles dans les selles, augmentation de la numération de polynucléaires dans le sang périphérique (supérieure à 3500 cellules/mm³) [4,5]. Pour d'autres [14], l'importance des vomissements et la présence d'autres symptômes comme l'hypotension semblent être plus significatives que certains critères biologiques comme la présence d'éosinophiles dans les selles. Le test de provocation peut être considéré comme douteux devant l'apparition des douleurs abdominales associées à l'augmentation des polynucléaires, nécessitant la répétition du test avec des doses plus élevées.

De nombreux désordres d'origine allergique ou non peuvent s'exprimer chez l'enfant par des symptômes similaires. Selon l'âge il faut éliminer les entéocolites infectieuses, les plus fréquentes dans la période néonatale, mais aussi la maladie

de Hirschsprung et d'autres causes de colite qui sont discutées surtout devant une diarrhée chronique et des rectorragies (malabsorption [5], mucoviscidose et tumeurs digestives). D'autres types d'hypersensibilité alimentaire se manifestent par des symptômes digestifs diversement associés les uns aux autres, qu'il faut également rechercher. Les manifestations d'hypersensibilité immédiate, ou anaphylaxie digestive, sont des réactions médiées par les IgE. Les réactions à éosinophiles peuvent être responsables d'œsophagite, de gastrite, de gastroentérocolite ou de colite à éosinophiles.

Le traitement du SEIPA comporte 2 volets : le traitement d'urgence du choc et le traitement préventif. Lors d'une réaction aiguë le remplissage vasculaire est primordial. L'administration de corticoïdes par voie intraveineuse peut arrêter l'évolution : il s'agit d'une spécificité de cette entité. L'administration d'adrénaline par voie intramusculaire est souvent pratiquée, mais son bénéfice semble moindre que dans les réactions allergiques dépendantes des IgE. Le régime alimentaire dépend de l'âge de l'enfant, de l'aliment incriminé et du résultat du test de provocation. L'acquisition de la tolérance survient généralement vers l'âge de 2 à 3 ans. La persistance de SEIPA au-delà de 4 ans a été rapportée mais il s'agit de formes inhabituelles. Dans 2 séries [11,12], l'acquisition de la tolérance à l'âge de 3 ans était comprise entre 38 et 100 % selon les aliments :

- lait de vache : 75 % ;
- soja : 38 % ;
- avoine : 66 % ;
- riz : 40 % ;
- orge et volaille : 100 %.

Une information écrite des parents et surtout des intervenants doit être établie quand le diagnostic est porté, cette entité est peu connue et la survenue de symptômes en rapport avec le SEIPA peut égarer les médecins d'urgence confrontés à ces enfants (*Annexe 1*).

4. Conclusion

Le SEIPA constitue une réaction allergique peu commune. Ses symptômes apparaissent souvent dès le 1^{er} mois de vie et régressent sous régime d'exclusion. Il est habituellement induit par le lait de vache et les protéines de soja. Cette entité demeure souvent méconnue. Le diagnostic est difficile et retardé devant des symptômes non spécifiques. Le TPO est le seul examen qui permet de confirmer le diagnostic. Le traitement consiste en un régime d'exclusion. La prise en charge d'une réaction sévère nécessite une hospitalisation pour un remplissage vasculaire et un traitement corticoïde par voie intraveineuse.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Annexe 1. Proposition de lettre à remettre aux parents (traduction de la lettre publiée sur Internet Fig. E1 sur le site <http://www.mosby.com/jaci>) [14].

Le : L'enfant :
.....Né le :
.....

Cher docteur,

Le patient nommé ci-dessus présente une allergie appelée syndrome d'entérocolite induit par les protéines alimentaires, il s'agit d'une allergie qui ne se manifeste pas par des signes d'allergie habituels tels que urticaire ou sifflement mais plutôt par des signes digestifs.

Les aliments à éviter pour cet enfant sont :
.....

Cette réaction allergique peut se manifester par :

- des vomissements répétés dont le début est souvent décalé de quelques (fréquemment : 2 h), après ingestion de l'aliment responsable. Les petites quantités peuvent provoquer également les mêmes réactions ;
- une diarrhée peut s'installer plus tardivement (après 6 h) ;
- dans certains cas, 20 %, une léthargie, une hypotension, une acidose et plus rarement une méthémoglobinémie.

Le traitement est symptomatique à base de :

- perfusion intraveineuse pour un remplissage vasculaire (exemple par du sérum physiologique à la dose de 20 ml/kg de poids) ;
- et de corticoïdes (exemple solumédrol 1 à 2 mg par kg de poids).

Ces informations sont données pour que cette entité soit envisagée dans le diagnostic différentiel devant de tels symptômes. Bien sûr, cette maladie ne doit pas écarter les autres diagnostics (tels que infection ou intoxication...) ou d'autres types de réactions allergiques que le médecin responsable doit évaluer. De même le médecin traitant peut prescrire d'autres traitements qu'il juge nécessaires (tel que l'adrénaline pour le choc et, ou les antibiotiques...).

Nous sommes à votre disposition pour d'autres informations. Sincèrement votre,

Docteur.....

Références

- [1] Bidat E. Allergie alimentaire de l'enfant. Arch Pediatr 2006;13:1349-53.
- [2] Rubin M. Allergic intestinal bleeding in the newborn. Am J Med Sci 1940;200:385-7.
- [3] Gryboski J. Gastrointestinal milk allergy in infancy. Pediatrics 1967;40:354-62.

- [4] Powell GK. Enterocolitis in low-birth-weight infants associated with milk and soy protein intolerance. *J Pediatr* 1976;88:840-4.
- [5] Powell GK. Food protein-induced enterocolitis of infancy: differential diagnosis and management. *Compr Ther* 1986;12:28-37.
- [6] McDonald PJ, Goldblum RM, Van Sickle GJ, et al. Food protein-induced enterocolitis: altered antibody response to ingested antigen. *Pediatr Res* 1984;18:751-5.
- [7] Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr* 1998;133:214-9.
- [8] Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: clinical perspectives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:45-9.
- [9] Marr HY, Chen WC, Lin LH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: report of one case. *Acta Paediatr Taiwan* 2001;42:49-52.
- [10] Chung HL, Hwang JB, Park JJ, et al. Expression of transforming growth factor beta1, transforming growth factor type I and II receptors, and TNF-alpha in the mucosa of the small intestine in infants with food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:150-4.
- [11] Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA, Wood RA, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics* 2003;111:829-35.
- [12] Levy Y, Danon YL. Food protein-induced enterocolitis syndrome-not only due to cow's milk and soy. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14:325-9.
- [13] Gray HC, Foy TM, Becker BA, et al. Rice-induced enterocolitis in an infant: TH1/TH2 cellular hypersensitivity and absent IgE reactivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:601-5.
- [14] Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:149-56.
- [15] Shek LP, Bardina L, Castro R, et al. Humoral and cellular responses to cow milk proteins in patients with milk-induced IgE mediated and non-IgE-mediated disorders. *Allergy* 2005;60:912-9.
- [16] Zapatero Remon L, Alonso Lebrero E, Martin Fernandez E, et al. Food-protein-induced enterocolitis syndrome caused by fish. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2005;33:312-6.
- [17] Hojsak I, Kljaic-Turkalj M, Misak Z, et al. Rice protein-induced enterocolitis syndrome. *Clin Nutr* 2006;25:533-6.
- [18] Fogg MI, Brown-Whitehorn TA, Pawlowski NA, et al. Atopy patch test for the diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:351-5.
- [19] Anand RK, Appachi E. Case report of methemoglobinemia in two patients with food protein-induced enterocolitis. *Clin Pediatr (Phila)* 2006;45:679-82.
- [20] Van Sickle GJ, Powell GK, McDonald PJ, et al. Milk- and soy protein-induced enterocolitis: evidence for lymphocyte sensitization to specific food proteins. *Gastroenterology* 1985;88:1915-21.