

## ■ Revues générales

# Syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires (SEIPA) : des phénotypes multiples

**RÉSUMÉ :** Le syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires (SEIPA) est une forme de plus en plus souvent retrouvée d'allergie alimentaire non IgE médiée. Différents phénotypes sont possibles, aigus ou chroniques, avec des sous-phénotypes. Le SEIPA ne se manifestant que par des diarrhées est possible. Les aliments en cause sont avant tout le lait de vache mais des aliments inhabituels en allergie alimentaire sont parfois retrouvés. La répartition des aliments est variable suivant les continents. En raison des multiples phénotypes, des critères diagnostiques stricts sont à respecter. Ils ont été définis dans des recommandations internationales récentes [1]. Si le patient ne répond pas aux critères diagnostiques définis, le test de provocation par voie orale (TPO) est indispensable afin d'éviter des régimes d'éviction prolongés inutiles et parfois délétères.



**É. BIDAT**

Consultation d'allergologie pédiatrique,  
Hôpital de jour de pneumo-allergologie,  
CHU Ambroise Paré,  
BOULOGNE-BILLANCOURT.

### ■ Phénotypes cliniques

On distingue un phénotype de SEIPA de survenue précoce, avant 9 mois, et un phénotype de survenue tardive, après 9 mois [1]. L'âge médian de la première réaction est de 20 jours pour le lait de vache et de 195 jours pour les autres protéines alimentaires [2]. Dans une autre série, l'âge de début, tous aliments confondus, est de  $9,7 \pm 10,2$  mois [3]. Les signes peuvent survenir lors de la première exposition orale à l'aliment [4].

Classiquement, on distingue une forme aiguë et une forme chronique [5] (*tableau I*).

Dans la forme aiguë, l'enfant présente des vomissements itératifs, en jet, 10 à 20 à la suite, 30 minutes à 6 heures après l'ingestion de l'aliment, en moyenne 2 heures. Ces vomissements s'accompagnent d'une léthargie, l'enfant est pâle, gris. Une déshydratation, voire

un choc hypovolémique est possible. La diarrhée survient 2 à 10 heures après l'ingestion de l'aliment dans 50 % des observations. En période aiguë, les polynucléaires neutrophiles sont augmentés, une acidose, une thrombocytose ont été rapportés. Une méthémoglobinémie est possible. Elle est expliquée par la réaction inflammatoire digestive qui entraîne une production de nitrites responsable de l'oxydation de l'hème [6].

La forme chronique n'est possible que pour des aliments consommés quotidiennement. Les signes sont peu spécifiques : vomissements intermittents tardifs pouvant être associés à une diarrhée chronique parfois sanglante ou glaireuse, mauvaise croissance. Ces formes sont le plus souvent diagnostiquées rétrospectivement lorsque le tableau évolue vers l'aggravation avec apparition de manifestations aiguës. Les anomalies biologiques sont les mêmes que dans la forme aiguë, bien que moins fréquentes.

## Revue générale

Il est parfois constaté une anémie et une hypo albuminémie. Devant un tableau de SEIPA à forme chronique, il est souvent évoqué une allergie non IgE médiée, sans diagnostic précis. Le régime d'éviction entraîne une amélioration. Le danger est de ne pas faire le diagnostic précis de SEIPA. Un régime d'éviction peut être responsable, lors de la réintroduction de l'aliment, du passage à une forme aiguë.

La différence entre forme aiguë et chronique n'est pas toujours aisée. Il existe des formes aiguës légères pouvant se manifester par des vomissements répétés se résolvant spontanément ou avec une réhydratation orale au domicile [1].

A l'opposé, il existe des formes chroniques sévères avec vomissements intermittents et/ou diarrhée conduisant à une déshydratation, une acidose métabolique et des troubles de la croissance [1]. Dans la forme chronique sévère, un régime d'exclusion s'accompagne d'un retour à la normale en 3-10 jours, mais parfois, dans cette forme, un repos digestif est nécessaire avec nutrition parentérale [1].

La forme aiguë sévère correspond à la description "classique". Elle est maintenant bien connue, elle correspond à la description initiale (**tableau I**).

La forme chronique modérée, quand sont en cause des aliments solides ou une allergie alimentaire *via* le lait de mère, se manifeste par des vomissements intermittents et/ou une diarrhée avec perte de poids, sans déshydratation ni acidose métabolique. Le diagnostic est souvent tardif, s'il n'existe pas de manifestations plus violentes pour certains aliments.

Un nouveau phénotype clinique est à ajouter, celui de SEIPA sans vomissement. Les critères diagnostiques actuels excluent le SEIPA, s'il n'existe pas de vomissements [1]. Dans les observations historiques, les auteurs mettaient en avant la diarrhée. La première observation de SEIPA attribuée à Rubin en 1940

| Forme aiguë                                                         | Forme chronique                              |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Vomissements répétés (10-20), en jet (1-6 heures après l'ingestion) | Vomissements intermittents                   |
| Léthargie, pâleur, teint gris                                       | Mauvaise prise de poids                      |
| +/- Diarrhée (2-10 heures après l'ingestion)                        | Diarrhées sanglantes ou saignements occultes |
| Hypothermie                                                         | Distension abdominale                        |
| Déshydratation, hypotension, choc                                   | Déshydratation                               |
|                                                                     | Irritabilité                                 |
| Augmentation des globules blancs                                    | Augmentation des globules blancs             |
| Méthémoglobinémie                                                   | Méthémoglobinémie (1/3)                      |
| Acidose                                                             | Acidose (1/3)                                |
| Thrombocytose                                                       | Anémie                                       |
|                                                                     | Hypo albuminémie                             |

**Tableau I :** Signes "classiques" du syndrome d'entéocolite induite par les protéines alimentaires (d'après [5]).

décrit un enfant qui présente une diarrhée sévère sanglante résolutive après éviction du lait de vache [5]. En 1967, Gryboski rapporte 21 observations d'enfants qui présentent des diarrhées, une léthargie et chez 4 d'entre eux des vomissements. Ces signes disparaissent sous régime d'éviction du lait de vache (LV) et récidivent à la réintroduction [5]. En 2017, l'équipe lyonnaise publie une observation parfaitement documentée de SEIPA se manifestant par des diarrhées, un choc hypovolémique, une méthémoglobine, mais sans vomissement [7].

Ces multiples phénotypes cliniques imposent des critères diagnostiques stricts afin d'éviter tout sur-diagnostic.

### Phénotypes IgE

Classiquement, le SEIPA ne s'accompagne pas de sensibilisation IgE médiée pour l'aliment. C'est un des éléments d'orientation pour le diagnostic lorsqu'un enfant présente des manifestations sévères suite à l'ingestion d'un aliment.

Dans les formes atypiques, il est retrouvé une sensibilisation IgE vis-à-vis de l'aliment. Dans ces formes, classiquement, le délai de guérison est plus tardif.

Il est possible de voir apparaître une sensibilisation IgE secondairement dans 24 % des cas. L'évolution de la symptomatologie peut parfois se faire vers des manifestations typiques d'allergie IgE médiée [3,8].

### Phénotypes association de mécanismes immunologiques

Dans notre expérience, parfois confirmée par d'autres [9], nous avons pu observer des observations particulières :

- présence d'une allergie IgE médiée pour un aliment qui évolue vers un SEIPA pour le même aliment ;
- alternance de manifestations cliniques d'allergie IgE médiée et de SEIPA pour le même aliment ;
- manifestations cliniques de SEIPA qui évoluent vers des signes d'allergie IgE médiée ;
- manifestations de SEIPA pour des aliments et allergie IgE médiées pour d'autres aliments ;
- manifestations de SEIPA pour un ou plusieurs aliments et entéropathie pour d'autres aliments.

Seule une analyse sémiologique fine permet d'identifier ces différents phénotypes. L'intérêt n'est pas uniquement

théorique. En fonction du phénotype, le mode d'exploration et de suivi sera adapté. Par exemple, un SEIPA avec manifestations IgE médiées est exploré avec les protocoles d'une allergie IgE médiée.

## ■ Phénotypes alimentaires

Dans la forme aiguë, tous les aliments sont possibles. La forme chronique a été décrite initialement pour le lait de vache et le soja [5], mais elle est possible dès que l'aliment solide est consommé régulièrement ou pour les aliments responsables de SEIPA via le lait de mère [1]. Dans notre expérience, de nombreux aliments solides sont responsables de forme chronique.

Les premières publications de SEIPA ont surtout concerné le LV et le soja. Ces deux aliments restent le plus souvent en cause [3,10]. Les séries issues d'Amérique du nord retrouvent comme aliments solides dominants le riz et autres céréales, le poisson, le poulet, la dinde et autres viandes, les légumes, les fruits [3]. On remarque que certains aliments sont rarement en cause dans les allergies IgE médiées et dans les autres formes d'allergie non IgE médiée. Dans les SEIPA avec des aliments "inhabituels", la symptomatologie peu spécifique de la forme chronique, l'absence de test de certitude en dehors du TPO, sont à l'origine du retard diagnostique [8].

Les publications en dehors de l'Amérique du nord retrouvent une fréquence d'aliments solides différente, et des aliments parfois non précédemment décrits. Il existe des différences en fonction des continents. En Espagne, le poisson semble être l'aliment solide le plus souvent en cause [11]. Il est aussi fréquemment retrouvé en Italie [12].

La fréquence d'association d'aliments est très variable suivant les séries. Pour certains, 80 % des enfants qui réagissent à un aliment solide réagissent à des aliments solides d'autres familles [13]. Pour d'autres, seulement 5,7 % des enfants

qui réagissent à une famille réagissent à d'autres familles d'aliments [12]. En cas d'allergie au LV, 20 % réagiraient aux hydrolysats [13]. Cette fréquence élevée d'allergie aux hydrolysats n'est pas confirmée par d'autres [14]. En cas d'allergie au LV, 33 % réagiraient aux solides. Pour certains, passé l'âge de 1 an, il serait rare de développer de nouvelles allergies aux solides [13]. Ceci n'est pas confirmé pour tous. L'âge moyen du premier épisode de SEIPA aux produits de la mer étant de 14 mois, avec des extrêmes de 6 à 46 mois [12].

En raison des différences entre les continents, il nous paraît intéressant de présenter les résultats de notre série personnelle, française, actuellement de 72 enfants. Les aliments le plus souvent en cause sont le LV (51 %), les poisons (22 %), l'œuf de poule (15 %), le poulet (11 %), le bœuf (8 %), le riz (7 %), le blé (5 %), les haricots verts (4 %). L'allergie alimentaire via le lait de mère qui semble exceptionnelle dans les autres séries concerne 7 % de nos observations. Les aliments peu fréquents en allergie alimentaire, retrouvés dans notre série, sont rapportés dans le **tableau II**. Parmi nos patients, 25 % ont réagi à plus de deux familles d'aliments. Un enfant a réagi à 13 aliments.

Lait de vache 37 (51 %)  
Poissons 16 (22 %) (9/16 que poisson)  
Poulet 8 (11 %)  
Œuf 11 (15 %)  
Riz 5 (7 %)  
Blé 4 (5 %)  
Bœuf 6 (8 %) (1 via le lait de mère)  
Haricot vert 4 (5 %)  
Via le lait de mère 6 (7 %)

### Deux enfants :

Modilac riz, patate douce, pomme de terre, petits pois, poire dont compote, poivron, pomme dont compote.

### Un enfant :

Aubergine, avoine, banane, betterave, brocolis, carottes crues, carottes cuites, caroube, châtaigne, datte, fraise, jambon, miel, noix de muscade, olives, Peptijunior, soja, tomate.

**Tableau II :** Série personnelle de SEIPA chez l'enfant (72 observations au 13 septembre 2017).

## ■ Devant les multiples phénotypes, des critères diagnostiques précis

Devant les multiples phénotypes, le danger est de porter trop rapidement le diagnostic de SEIPA et de prescrire des régimes d'éviction prolongés inutiles et parfois délétères.

La démarche diagnostique est celle habituelle en allergie alimentaire, aidée par les recommandations internationales [1]. L'interrogatoire retrouve des antécédents familiaux atopiques dans 40-80 % des observations, et des antécédents familiaux de SEIPA dans 6 % [3,8,10].

Dans le phénotype aigu, le test de provocation par voie orale (TPO) n'est pas nécessaire si les signes sont typiques, reproductibles, et guérissent sous éviction. Il doit être observé un critère majeur et plus de 2 critères mineurs (**tableau III**) [1].

### Critère majeur :

Vomissements 4 heures après l'ingestion de l'aliment suspect en l'absence de signe cutané ou respiratoire d'allergie IgE médiée

### Critères mineurs :

1. ≥ 2 épisodes de vomissements répétés après la reprise de l'aliment suspect
2. vomissements répétés 1-4 heure après l'ingestion d'un autre aliment
3. léthargie lors d'une réaction
4. pâleur marquée lors d'une réaction
5. consultation d'urgence lors d'une réaction
6. perfusion IV lors d'une réaction
7. diarrhée dans les 24 heures (habituellement 5-10 h)
8. hypotension
9. hypothermie

Si un seul épisode est survenu un TPO est souvent nécessaire tant les gastro-entérites sont fréquentes dans cette tranche d'âge. Un épisode aigu de SEIPA est résolutif en quelques heures beaucoup plus rapidement qu'une gastroentérite. Une fois l'aliment suspect éliminé le patient doit être asymptomatique et grandir normalement.

**Tableau III :** Critères diagnostiques du SEIPA aigu (1 critère majeur et ≥ 3 critères mineurs) [1].

## Revue générale

### POINTS FORTS

- Des vomissements tardifs après la prise d'aliment.
- Une forme aiguë explosive, mais pas toujours sévère.
- Une forme chronique insidieuse, modérée ou sévère.
- Possibilité de SEIPA sans vomissement.
- Des critères diagnostiques à respecter.
- Des aliments variables suivant les continents.

Dans la forme chronique, il ne faut pas hésiter à recourir au TPO ou à une épreuve d'exclusion/réintroduction (**tableau IV**). Il est important de faire le diagnostic précis de forme chronique. Le régime d'éviction est commun aux autres allergies alimentaires non IgE médiée mais le risque d'accident sévère lors de la réintroduction est très important en cas de SEIPA. Le TPO ou le test de réintroduction d'un SEIPA à forme chronique doit se faire le plus souvent en milieu hospitalier, suivant un protocole adapté [1]. Une réintroduction à domicile peut être discutée dans les formes chroniques légères, avec des familles informées et capables de comprendre les enjeux.

Dans notre pratique, quand nous avons étudié les premières observations de SEIPA [2], nous envisagions rarement le TPO à visée diagnostique. Nous n'étions confrontés qu'aux formes aiguës sévères. Le TPO était pratiqué pour tester la guérison. Actuellement, nous sommes de plus en plus souvent confrontés à de possibles formes aiguës modérées ou des suspicions de formes chroniques

légères. Nous pratiquons de plus en plus souvent des TPO à visée diagnostique, ou parfois, dans les suspicions de formes chroniques légères, des épreuves d'éviction/réintroduction à domicile.

### Test de provocation par voie orale dans le SEIPA

Le TPO est toujours effectué pour tester l'acquisition de la tolérance. Ce TPO se fait suivant des modalités particulières. Une voie d'abord intraveineuse solide est posée avant le début du test. Certains conseillent même la pose de deux voies d'abord afin de ne pas avoir de difficulté pour effectuer un remplissage vasculaire en cas d'accident aigu. Les critères de positivité du TPO sont définis [1]. En cas de sensibilité IgE médiée pour l'aliment à tester, nous effectuons une augmentation des quantités d'aliments suivant les protocoles usuels en cas d'allergie IgE médiée [15]. S'il n'existe pas de sensibilité IgE médiée associée deux protocoles sont possibles. Une progression en 3 doses, toutes les 45 minutes avec une dernière prise qui doit être la dose normale pour l'âge. La surveillance est de 4 à 8 h. Elle est adaptée en fonction de la cinétique des accidents antérieurs [8]. Dans notre pratique, en accord avec les recommandations [1], vu la cinétique habituelle des réactions, nous proposons une prise unique de la quantité usuelle de l'aliment à tester. Le TPO est habituellement effectué en ouvert, exceptionnellement en double aveugle (**tableau V**).

#### Critère majeur :

Vomissements 4 heures après l'ingestion de l'aliment suspect en l'absence de signe cutané ou respiratoire d'allergie IgE médiée

#### Critères mineurs :

1. léthargie
2. paleur
3. diarrhée 5-10 h après l'ingestion
4. hypotension
5. hypothermie
6. augmentation des polynucléaires neutrophiles  $\geq 1500$  par rapport à la valeur de base

**Tableau V :** Critères diagnostiques pour interpréter un TPO en cas de suspicion de SEIPA (1 critère majeur et  $\geq 2$  critères mineurs) [1].

### Conclusion

Le SEIPA est une pathologie émergente, mais aussi mieux reconnue. Les recommandations internationales précisent les critères diagnostiques. Bien que récentes, elles vont évoluer devant la description de nouveaux phénotypes cliniques. Nous avons encore beaucoup à apprendre de cette pathologie. Il est essentiel d'adresser les patients à un centre expert afin de confirmer le diagnostic, surtout dans les formes atypiques, et d'optimiser la prise en charge globale de ces enfants.

### BIBLIOGRAPHIE

1. NOWAK-WĘGRZYŃA, CHEHADE M, GROETCH M *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;139:1111-1126.
2. BIDAT E, CHAABANE M, CHEVALLIER B *et al.* Syndrome d'entéocolite induit par les protéines alimentaires : nouvelle observation et revue de la littérature. *Rev Fr Allergol*, 2011;51:701-705.
3. RUFFNER MA, RUYMANN K, BARNI S *et al.* Food protein-induced Enterocolitis Syndrome: Insights from Review of a Large Referral Population. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2013;1:343-349.

Résolution des signes en quelques jours de régime d'exclusion

Réapparition des signes lors de la réintroduction :

Vomissements en 1-4 heures  
Diarrhée dans les 24 heures  
(habituellement 5-10 h)

En l'absence d'épreuve d'exclusion/réintroduction le diagnostic reste présumé

**Tableau IV :** Critères diagnostiques du SEIPA chronique [1].

## Revue générale

4. VILA L, GARCÍA V, RIAL MJ *et al.* Fish is a major trigger of solid food protein-induced enterocolitis syndrome in Spanish children. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2015;3:621-623.
5. BIDAT E, BENOIST G. le syndrome d'entérocologie induite par les protéines alimentaires. *Presse Med*, 2017;46: 263-270.
6. SICHNER SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome : Case presentations and management lessons. *J Allergy Clinical Immunol*. 2005;115:149-156.
7. GENERE L, PECCIARINI N, PERETTI N *et al.* Food protein-induced enterocolitis syndrome: A case report of diarrhea with hypovolemic shock and methemoglobinemia. *Arch Pediatr*, 2017;24:28-32.
8. 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;134:382-389.
9. MICELI SOPO S, MONACO S, CERCHIARA G *et al.* A very unusual case of food allergy, between FPIES and IgE-mediated food allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2017;49:42-44.
10. JÄRVINEN KM, NOWAK-WĘGRZYN A. Food protein-induced Enterocolitis Syndrome : Current Management Strategies and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2013;1:317-322.
11. VILA L, GARCÍA V, RIAL MJ *et al.* Fish is a major trigger of solid food protein-induced enterocolitis syndrome in Spanish children. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2015;3:621-623.
12. MICELI SOPO S, MONACO S, BADINA L *et al.* Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by fish and/or shellfish in Italy. *Pediatr Allergy Immunol*, 2015;26:731-736.
13. GUIBAS GV, TSABOURI S, MAKRISS M *et al.* Food protein-induced enterocolitis syndrome: pitfalls in the diagnosis. *Pediatr Allergy Immunol*, 2014;25: 622-629.
14. VENTER C, GROETCH M. Nutritional management of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2014;14:255-262.
15. RANCÉ F, DESCHILDRE A, VILLARD-TRUC F *et al.* Oral food challenge in children : an expert review. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2009;41:35-49.

---

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.