



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

# Le syndrome d'entéocolite induite par les protéines alimentaires : SEIPA



*Food protein-induced enterocolitis syndrome: FPIES*

**J. Lemale**

*Service de nutrition et gastroentérologie pédiatriques, hôpital Trousseau, groupe hospitalier Est parisien, AP-HP, 26, avenue du Dr-A.-Netter, 75571 Paris cedex 12, France*

Accepté le 26 février 2018

## MOTS CLÉS

SEIPA ;  
Allergie alimentaire ;  
Enfants ;  
Nutrition

**Résumé** Le syndrome d'entéocolite induite par les protéines alimentaires (SEIPA) est une allergie alimentaire non IgE médiée, à médiation cellulaire dont le mode de présentation peut être sévère. Il se révèle le plus souvent dans la première année de vie mais peut aussi survenir chez l'enfant plus grand, voire chez l'adulte. Deux formes sont décrites. La forme aiguë dont les manifestations apparaissent 1 à 4 heures après la prise de l'aliment avec des vomissements incoercibles entraînant une déshydratation pouvant aller jusqu'à un choc hypovolémique. La forme chronique, observée essentiellement chez le petit nourrisson se manifeste par des symptômes non spécifiques à type de diarrhée parfois sanglante, de vomissements et d'une mauvaise croissance staturo-pondérale. Les aliments en cause varient selon les pays, les plus fréquents sont le lait de vache, le soja, le riz, l'avoine. Chez les enfants plus grands, des SEIPA à d'autres aliments, comme la volaille, le poisson, la pomme de terre ou encore la banane ont été décrits. Il n'existe aucun test allergologique cutané ou sanguin permettant d'affirmer le diagnostic. Celui est affirmé sur les signes cliniques qui s'améliorent rapidement après le retrait de l'aliment en cause. Dans la plupart des cas, l'évolution est favorable avec l'acquisition de la tolérance vers 3–5 ans. Un test de provocation oral est généralement proposé 12–18 mois après la dernière réaction selon un protocole spécifique, le développement d'une allergie IgE médiée associée doit être éliminé au préalable. Des formes persistantes à l'âge adulte ont été décrites.

© 2018 Publié par Elsevier Masson SAS.

Adresse e-mail : [julie.lemale@aphp.fr](mailto:julie.lemale@aphp.fr)

<https://doi.org/10.1016/j.jpp.2018.02.005>

0987-7983/© 2018 Publié par Elsevier Masson SAS.

**KEYWORDS**

FPIES;  
Food allergy;  
Children;  
Nutrition

**Summary** Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) is a non-immunoglobulin E, cell mediated gastrointestinal food allergy. Clinical manifestations are potentially severe and often begin during the first year of life. Two forms are classically described. Acute FPIES is characterized by repetitive vomiting occurring 1–4 hours after ingestion of the incriminated food associated with pallor and lethargy with a risk of hypovolemic shock. In the chronic form, especially in infants aged less than 3 months, frequent emesis, diarrhea with blood and lethargy are observed with failure to thrive. FPIES can be frequently induced by cow milk, soy, grains but by not common allergic food too like banana, meat or potatoes. Geographical variations are described; FPIES to fish are more common in Spain or Italy in older children. The diagnosis is difficult, based on typical clinical manifestations and after exclusion of other causes. There are no specific biomarkers to confirm the diagnosis, digestive symptoms resolve after avoidance of the offending foods. Natural history is favorable with a resolution before 5 years of age. To test the tolerance, an oral food challenge with a specific protocol is proposed 12–18 months after the last reaction. The switch to IgE food allergy, associated to a more prolonged phenotype, should be eliminated. Persistent FPIES into adulthood have been reported.

© 2018 Published by Elsevier Masson SAS.

## Introduction

Le syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires (SEIPA) est une forme sévère d'allergie alimentaire à médiation cellulaire pour laquelle les IgE ont peu ou pas de rôle. Le diagnostic est avant tout clinique devant une symptomatologie digestive bruyante survenant à distance de la prise de l'aliment en cause.

Il s'agit d'une affection probablement ancienne mais les signes non spécifiques présentés par les enfants participant à une errance diagnostique. Dès les années 1960–1970, des auteurs ont rapporté des descriptions cliniques de symptômes s'apparentant aux SEIPA chez des nourrissons de 6 semaines alimentés par des formules infantiles. Les symptômes étaient améliorés après réhydratation et réalimentation par des hydrolysats de protéines de lait de vache (PLV) mais pas avec des formules infantiles au soja. C'est en 1998 que Sicherer définit les premiers critères qui aident au diagnostic [1].

## Données épidémiologiques

Bien que le SEIPA soit décrit depuis plusieurs années, la prévalence est inconnue car les données épidémiologiques sont manquantes. La seule cohorte prospective obtenue en Israël montrait une incidence cumulative des SEIPA sur 2 ans à 3 pour 1000 nouveau-nés [2]. Une discrète prédominance a été décrite chez les garçons [3]. Un risque de récurrence dans la fratrie n'est pas observé [4] en revanche un terrain atopique familial est noté dans 20 à 77 % des cas [4,5].

Concernant les facteurs de risque, une association a été décrite avec une naissance par césarienne, ceci reste cependant à confirmer [2].

## Présentation clinique

Les SEIPA peuvent se manifester sous forme aiguë ou chronique. Ils touchent essentiellement les nourrissons et les jeunes enfants.

Les formes aiguës se manifestent par des vomissements répétés 1 à 4 heures (moyenne 2 heures) après l'exposition à l'aliment impliqué. Ils sont associés à une pâleur, une léthargie. Des épisodes de diarrhée aqueuse (parfois avec du sang et/ou du mucus) peuvent survenir en moyenne 5 à 10 heures et jusqu'à 24 heures après l'ingestion alimentaire. Les symptômes peuvent conduire à une déshydratation rapide pouvant aller jusqu'au choc hypovolémique. Une résolution des symptômes est observée en général dans les 24 heures suivant l'arrêt de l'ingestion de l'aliment. La croissance de l'enfant est par ailleurs normale. Au niveau biologique, on observe une augmentation des leucocytes (polynucléaires neutrophiles et éosinophiles) et des plaquettes. Une acidose métabolique est fréquente secondaire à la déshydratation, une méthémoglobinémie est parfois notée chez les jeunes nourrissons. Certaines équipes asiatiques ont décrit une augmentation de la CRP dans les 24 heures suivant l'ingestion de l'aliment en cause [6]. En cas de réalisation d'une ponction lombaire devant l'état clinique préoccupant de l'enfant, le liquide céphalo-rachidien peut être le siège d'une augmentation des globules blancs. L'analyse des selles retrouve de nombreux éosinophiles et globules blancs et parfois la présence de sang y est observée.

Les manifestations et la sévérité dépendent de la fréquence et de la quantité d'aliments reçus par l'enfant. L'expression phénotypique varie d'un individu à l'autre et au cours du temps.

À l'inverse, les formes chroniques sont moins bien caractérisées, elles surviennent chez des enfants de moins de 4 mois et se manifestent par des vomissements intermittents et/ou une diarrhée chronique responsables d'un retard

de la croissance staturo-pondérale. Les signes cliniques se développent avec de faibles doses d'allergènes. Une déshydratation et un choc hypovolémique sont possibles. Les symptômes peuvent survenir sur un mode aigu lors de la réintroduction de l'aliment en cause après une exclusion prolongée de celui-ci. Sur le plan biologique, on observe une hypoalbuminémie, une augmentation des leucocytes (polynucléaires neutrophiles et éosinophiles), des plaquettes et une anémie. La présence de sang dans les selles est fréquente. La résolution des symptômes est plus lente et peut prendre jusqu'à plusieurs semaines.

## Aliments responsables

Dans les SEIPA aigus, les aliments le plus souvent en cause sont les protéines de lait de vache (PLV), le soja, le riz, l'avoine. Soixante à soixante-dix pour cent des enfants réagissent à un seul aliment, surtout le lait de vache. Des formes de SEIPA au cours d'un allaitement maternel ont été décrites mais sont extrêmement rares. Vingt à trente pour cent réagissent à 2–3 aliments et 10 % à plus de 4 aliments (Céréales, fruits, légumes, volaille...) [7,8]. Chez l'enfant grand, des réactions aux crustacés, au poisson et à l'œuf sont possibles. Le type d'aliments en cause semble également varier selon l'origine géographique des enfants, ainsi les SEIPA au poisson sont plus fréquents chez les jeunes enfants en Espagne et en Italie [9,10]. Des aliments réputés peu allergisants comme la banane ou la pomme de terre sont parfois en cause.

Pour les PLV, les symptômes peuvent survenir dès les premiers jours de vie et jusqu'à 12 mois, en moyenne vers 3–5 mois. Pour les aliments solides, un début vers 4–7 mois est habituel.

Les SEIPA chroniques ont été décrits essentiellement chez des nourrissons consommant des PLV ou du soja [11].

## Physiopathologie

Celle-ci est mal comprise. Les SEIPA font classiquement partie des formes d'allergie non IgE médiée. Il s'agit d'une allergie à médiation cellulaire impliquant les lymphocytes T, les monocytes et des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF $\alpha$ . L'inflammation induit une augmentation de la perméabilité intestinale. Il existe également une diminution de l'expression des récepteurs du TGF- $\beta$ , cette cytokine a normalement un effet protecteur sur la barrière intestinale, sa diminution contribue à une déshydratation rapide chez le jeune nourrisson. La voie de la sérotonine semble être aussi impliquée comme en témoigne l'efficacité de l'ondansetron. Les cellules entérochromaffines du tube digestif relargueraient cette neurohormone qui stimulerait le nerf vague déclenchant alors un réflexe nauséux [12].

## Diagnostic

Nowak-Wegrzyn et al. ont récemment établi des critères diagnostiques pour pouvoir porter le diagnostic (Tableau 1) [13]. Celui-ci repose sur l'histoire clinique, l'exclusion des autres étiologies et sur la réalisation d'un test de provoca-

**Tableau 1** Critères diagnostiques d'un SEIPA aigu.

Critères majeurs	Critères mineurs
Vomissements 1 à 4 h après l'ingestion de l'aliment suspect et l'absence de signes cliniques évoquant une allergie IgE médiée	Un second épisode de vomissements répétés après l'ingestion du même aliment suspect Épisode de vomissements répétés 1–4 h après l'ingestion d'un aliment différent Léthargie extrême au moment de la réaction Une pâleur marquée au moment de la réaction Nécessité d'une consultation aux urgences Une réhydratation intra-veineuse Une diarrhée dans les 24 heures Hypotension Hypothermie

Le critère majeur et au moins 3 critères mineurs sont nécessaires pour porter le diagnostic.

tion orale (TPO) sauf si la réaction a été sévère. Ce dernier est surtout indiqué dans les formes chroniques de diagnostic plus difficile.

Les tests allergologiques ont un intérêt limité, en revanche avant un TPO, le dosage des IgE spécifiques de l'aliment suspect est nécessaire car certains enfants peuvent évoluer vers une allergie IgE médiée associée. Les endoscopies digestives ne doivent pas être réalisées en pratique courante, elles n'ont d'utilité qu'en cas de doute pour éliminer un diagnostic différentiel.

Le diagnostic est difficile à poser après un premier épisode.

Les diagnostics différentiels comprennent les pathologies infectieuses, les autres formes d'allergie, des pathologies chirurgicales digestives, des maladies métaboliques (Tableau 2).

Plusieurs protocoles ont été publiés pour la réalisation d'un TPO diagnostique. Les grands principes sont la pose d'une voie d'abord veineuse indispensable, un monitoring strict et la réalisation d'une NFS avant et après le test.

Le plus fréquemment, l'administration de 0,3 g de protéines/kg en 3 doses toutes les 30 minutes est réalisée sans excéder 3 g de protéine soit 10 g d'aliments. La surveillance est plus longue que pour les TPO des autres formes d'allergies alimentaires avec un minimum de 4 à 6 heures. Si le TPO est positif, il faut prévenir les parents du risque de survenue d'une diarrhée secondaire potentiellement grave si l'enfant à moins de 12 mois.

Le traitement en phase aiguë en cas de TPO positif comprend un remplissage vasculaire avec du sérum physiologique (20 mL/kg) et l'administration d'ondansetron (0,15 mg/kg/dose). Dans les formes sévères, l'administration d'une dose unique de méthylprednisolone

**Tableau 2** Principaux diagnostics différentiels d'un SEIPA aigu.

Causes infectieuses	Gastro-entérite virale aiguë Gastro-entérite bactérienne ( <i>Salmonelle</i> , <i>Shigelle</i> , <i>Yersinose</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>E. coli</i> entérotoxigène...) Parasitose Sepsis divers
Causes allergiques	Allergie IgE médiée
Causes chirurgicales	Volvulus Sténose du pylore Invagination intestinale Entérocolite ulcéro-nécrosante
Autres	Maladie métabolique Intoxication Pathologie neurologique Méthémoglobinémie congénitale

(1 mg/kg) est recommandée mais aucune étude n'a été réalisée pour démontrer son efficacité. Rarement, une prise en charge en réanimation est nécessaire pour assistance ventilatoire et support hémodynamique. L'administration d'adrénaline n'est pas recommandée dans les SEIPA sauf si une allergie IgE médiée concomitante existe [13].

### Prise en charge en cas de SEIPA confirmé

Celle-ci repose sur l'éviction stricte de(s) l'aliment(s) en cause.

Pour les SEIPA aux PLV confirmés, une poursuite d'un allaitement maternel est recommandée en cas d'apparition des symptômes au sevrage. Dans les rares cas de SEIPA au cours d'un allaitement maternel, un régime d'éviction spécifique chez la mère est alors nécessaire. Dans les autres cas, un hydrolysat extensif de PLV est prescrit. Cependant 10–40 % des enfants réagissent aux hydrolysats extensifs et une formule d'acides aminés est alors nécessaire, ces formules sont même recommandées d'emblée par le comité de nutrition de l'ESPGHAN surtout si une mauvaise croissance staturo-pondérale est observée [14]. L'administration de lait non bovin n'est pas recommandée même si le risque d'allergie croisée n'est pas établi. La diversification alimentaire pour les autres aliments doit se faire comme pour les enfants non allergiques.

### Évolution

L'histoire naturelle est favorable mais les différentes séries retrouvent des résultats discordants concernant l'acquisition de la tolérance. Pour les PLV, une résolution est observée dans 94 % des cas vers l'âge de 3 ans en Israël et vers 6 ans aux États-Unis [2,15]. Si les prick tests et les IgE spécifiques pour l'aliment sont positifs, la résolution du SEIPA est plus longue. Pour les aliments solides, la résolution est différente selon l'aliment, plutôt aux alentours de

35 mois pour les céréales, 42 mois pour les autres solides, sauf le poisson où la tolérance est acquise vers 5 ans [8].

L'âge idéal pour la réintroduction des aliments ne répond à aucun consensus. Les réintroductions sont toujours réalisées à l'hôpital sous surveillance médicale selon le même protocole que le TPO diagnostique, en général 12–18 mois après la dernière réaction puis tous les 12–18 mois en cas d'échec, en vérifiant qu'une allergie IgE médiée ne se soit pas développée secondairement.

### Conclusion

Les SEIPA sont des formes d'allergies non IgE médiée dont la symptomatologie digestive, sévère, est au premier plan. Cette entité doit être connue des pédiatres et médecins traitants pour éviter une errance diagnostique due à l'absence de marqueurs biologiques spécifiques. La prise en charge consiste en une éviction stricte de l'aliment. L'évolution est favorable dans la majorité des cas.

### Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

### Références

- [1] Sicherer SH, Eiggemann PA, Sampson HA. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr* 1998;133:214–9.
- [2] 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;127:647–53.
- [3] Mehr S, Frith K, Campbell DE. Epidemiology of food protein induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;14:208–16.
- [4] Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA, Wood R, Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics* 2003;111:829–35.
- [5] Shoda T, Isozaki A, Kawano Y. Food protein-induced gastrointestinal syndromes in identical fraternal twins. *Allergol Int* 2001;60:103–8.
- [6] Kimura M, Ito Y, Tokunaga F, Meguro T, Shimomura M, Morishita H, et al. Increased C-reactive protein and fever in Japanese infants with food protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatr Int* 2016;58:826–30.
- [7] Nowak-Węgrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1114–24.
- [8] Katz Y, Golberg MR. Natural history of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;14:229–39.
- [9] Vila L, García V, Rial MJ, Novoa E, Cacharron T. Fish is a major trigger of solid food protein-induced enterocolitis syndrome in Spanish children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:621–3.
- [10] Miceli Sopo S, Monaco S, Badina L, Barni S, Longo G, Novembre E, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by fish and/or shellfish in Italy. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:731–6.
- [11] Hwang JB, Sohn SM, Kim AS. Prospective follow-up oral food challenge in food protein-induced enterocolitis syndrome. *Arch Dis Child* 2009;94:425–8.

- [12] Berin MC. Immunopathophysiology of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1108–13.
- [13] Nowak-Wegrzyn A, Chehade M, Groetch M, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food Protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1111–26.
- [14] Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:221–9.
- [15] 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;134:382–9.