

**ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES**



Syndrome d'entérocolite induite par une protéine alimentaire

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Dr Sabah SEBTI

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

Spécialité : PEDIATRIE.

Sous la direction de :

Professeur Mounia LAKHDAR IDRISSE

Mai 2014

REMERCIEMENTS

A notre maître, monsieur le professeur HIDA MOUSTAPHA

Nous avons eu la grande opportunité de découvrir la pédiatrie dans votre Service. Quotidiennement, la mesure de vos critiques toujours constructives et Argumentées nous permet de progresser dans le sens de la compréhension des connaissances partagées, avec tout le doute nécessaire à la pratique de la Médecine en général et de la pédiatrie clinique en particulier.

Nous sommes tout particulièrement touchés par la patience et par la grande Confiance accordée tout au long de notre cursus.

Veillez trouver ici, Monsieur, l'expression de notre profonde reconnaissance. Soyez assuré de notre respect le plus sincère

A notre maître, monsieur le professeur BOUHARROU ABDELHAK

Nous avons eu la chance et le privilège de travailler sous votre direction, de profiter de votre culture scientifique, vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines qui vous valent l'admiration et le respect.

Puissent des générations et des générations avoir la chance de profiter de votre savoir qui n'a d'égal que votre sagesse et votre bonté.

Veillez, Cher Maître, trouvé dans ce modeste travail l'expression de notre haute Considération et notre profond respect pour avoir guidé les premiers pas de notre carrière.

A notre maître, professeur Madame IDRISSI LAKHDAR MOUNIA

Nous vous reconnaissons la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.

Vous vous y êtes grandement impliqués par vos directives, vos remarques et suggestions, mais aussi par vos encouragements dans les moments clés de son élaboration.

Nous tenons à vous remercier aussi pour cette liberté que vous avez permise, votre manière de penser et de procéder, votre manière d'être, bref toute votre personnalité.

Veillez accepter l'expression de ma sincère reconnaissance.

PLAN

INTRODUCTION	10
OBSERVATION	12
1. Identité	13
2. Antécédents	13
3. Histoire clinique.....	13
4. Examen clinique	14
5. Examens complémentaires.....	15
6. Traitement	16
7. Evolution	17
DISCUSSION	18
1) Historique	19
2) Physiopathologie	20
3) Epidémiologie.....	25
4) Diagnostic	26
i) Antécédents d'atopie	26
ii) Clinique.....	26
iii) Diagnostic différentiel.....	29
iv) Formes cliniques.....	29
(1) forme chronique	29
(2) forme aiguë	30
(3) forme de grand enfant	30
(4) SEIPA atypique	30
v) Protéines alimentaires allergènes	31
(1) Lait et soja	31

(2) Autres aliments	32
(a) Le riz.....	32
(b) La dinde /poulet.....	32
(c) Le blé.....	33
(d) Association de plusieurs aliments	33
vi) Examens complémentaires.....	34
vii)Test de provocation orale.....	35
viii) Diagnostic positif	39
5) Traitement.....	40
6) Evolution	41
CONCLUSION	43
RESUME	45
BIBLIOGRAPHIE	48

ABREVIATIONS

SEIPA	:	Syndrome d'entérocologie induit par une protéine alimentaire.
PBMCs	:	Cellules mono- nucléées sanguines.
TPO	:	Test de provocation orale.
TNF	:	Facteur de nécrose tumorale.
TGF	:	Transforming growth factor.
DS	:	Déviation standard.
IgE	:	Immunoglobuline E.
IgA	:	Immunoglobuline A.
NFS	:	Numération formule sanguine.
ATCDs	:	Antécédents.
RAST	:	Test Radio Allergo Absorbant.
CIC	:	Complexes immuns circulants.
APLV	:	Allergie aux protéines du lait de vache.

INTRODUCTION

Le syndrome d'entérocolite induit par les protéines alimentaires est une entité particulière d'allergie alimentaire non IgE-médiée, elle débute entre 1 et 18 mois, et se caractérise par des manifestations principalement digestives et une réponse inflammatoire systémique chez les jeunes enfants. Il a été décrit il y a une dizaine d'années, son diagnostic est souvent effectué avec retard [1].

Le nourrisson présente une altération de l'état général avec des vomissements répétés et une diarrhée glairo-sanglante, pouvant mener à une déshydratation. La courbe pondérale s'infléchit en quelques jours. Les troubles surviennent 2 à 4 h après l'ingestion du lait de vache.

Les prick tests sont négatifs. La biopsie du grêle peut montrer une atrophie villositaire subtotale avec un infiltrat mixte. Le TNF α est augmenté dans les selles. Les troubles régressent dans 80 % des cas sous régime en 1 à 2 semaines, et pendant une durée de 12 mois [2].

OBSERVATION

Identité :

Il s'agit d'une fille âgée de 9 mois, née à terme, issue d'un mariage non consanguin. Elle était la cadette de la fratrie.

Motif d'hospitalisation :

Rectorragies de moyenne abondance associées à quelques épisodes de méléna.

Antécédents :

- Accouchement par voie basse à terme
- Poids à la naissance : 4kg600.
- Bonne adaptation à la vie extra utérine.
- Développement psychomoteur : Position assise non encore acquise.
- Notion d'asthme chez le grand père.
- Allaitement maternel remplacé par le lait de vache à l'âge de 4mois puis diversification alimentaire à l'âge de 5 mois par des céréales, yaourt et légumes.

Histoire clinique :

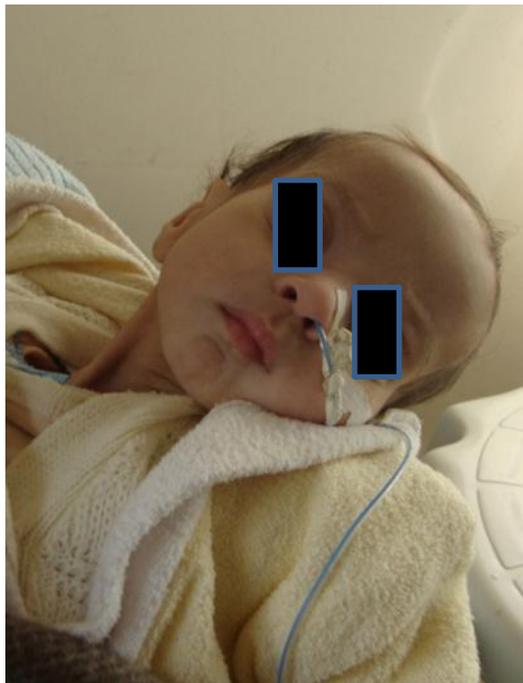
Dès l'âge de 5 mois, elle avait présenté une diarrhée liquidienne parfois glaireuse, des vomissements post prandiaux et une stagnation puis infléchissement de la courbe pondérale ; plusieurs traitements symptomatiques et antibiotiques ont été prescrits sans amélioration.

A l'âge de 9 mois, elle avait été hospitalisée pour rectorragie évoluant depuis une semaine associée à un ballonnement abdominal, un syndrome œdémateux, et un retard staturo-pondéral.

Examen clinique :

L'examen clinique a trouvé une fille hypotonique, déshydratée et hypotrophique avec un poids à 4 kg 400 (-3DS) et une taille à 61 cm. Elle avait un teint gris-pâle, des œdèmes des paupières et des membres inférieurs ; ainsi qu'un ballonnement abdominal.

L'examen des couches avait noté du sang rouge. Le reste de l'examen était sans particularité.



Examens complémentaires :

La numération formule sanguine a objectivé une anémie à 8,5g/dl, hypochrome microcytaire arégénérative (taux de réticulocytes à 34000éléments/mm³), avec un taux élevé d'éosinophiles à 770 éléments/mm³.

Elle avait par ailleurs :

- Une hypo protidémie à 44mg/l.
- une hypo albuminémie à 24 mg/l.
- une bandelette urinaire négative
- une hypocalcémie à 51 mg/l.
- une fonction rénale correcte.
- une hyponatrémie à 127meq/l.
- une hypokaliémie à 2.7meq/l.

L'électrophorèse des protides est revenue normale.

La sérologie de la maladie cœliaque (à savoir les AC anti gliadines et anti-transglutaminases IgA et IgG) était négative.

Le bilan allergologique avait montré :

- des IgE totales supérieur à 33.6 kU/l,
- des IgE spécifiques dirigés contre les protéines du lait de vache négatifs.

Les tests cutanés au lait de vache-Prick test-étaient négatifs.

La biopsie jéjunale a montré une atrophie villositaire modérée sans exocytose lymphocytaire et sans anomalie cryptique.

Devant ces symptômes et leur association on a évoqué le diagnostic de SEIPA.

Traitement :

La prise en charge de la petite fille visait en premier à corriger sa déshydratation et les différents déficits potentiellement menaçants révélés par le bilan biologique tout en initiant progressivement un régime alimentaire adapté. Elle a également été mise sous antibiothérapie intraveineuse pour faire face à son entérocolite.

C'est ainsi qu'elle a été mise dès son admission sous schéma de réhydratation progressif adapté avec la perfusion de l'albumine et associé à des bolus de calcium proportionnels à ses chiffres d'albuminémie et de calcémie initiaux qui ont été régulièrement contrôlés.

L'antibiothérapie également débuté dès le premier jour associait une céphalosporine de troisième génération et du métronidazole.

La prise en charge nutritionnelle a été, quant à elle, graduée et prudente. L'alimentation progressive consistait en un hydrolysate de protéines de lait de vache puis de la soupe de légumes en s'assurant à chaque introduction alimentaire de sa bonne tolérance.

A sa sortie, la supplémentation nutritionnelle a été consolidée par des additifs de calcium et de fer par voie orale.

Evolution :

Sous le régime d'éviction du lait de vache et l'allaitement avec substitution par un hydrolysat, le nourrisson n'a plus présenté d'accident ni de signes digestifs. Par contre dès la moindre erreur diététique, la patiente présentait une distension abdominale avec une diarrhée sanglante. Sa croissance staturo-pondérale a repris et était régulière jusqu'à l'âge de 2ans ou on a réintroduit progressivement le lait de vache sans incident.



DISCUSSION

I. Historique :

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 la diarrhée. L'état de ces enfants avait été amélioré par un régime sans protéines de lait de vache et 7 enfants d'entre eux 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 correspondaient à un SEIPA [4].

Rubin a rapporté l'observation d'un enfant qui avait présenté une diarrhée sévère et sanglante, résolue après exclusion de lait de vache [5].

Powell a rapporté 2 observations de prématurés ayant présenté un tableau d'entéocolite ulcère-nécrosante survenu après 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 donné à ce syndrome la nomination de « Food protein-induced enterocolitis » ou en français SEIPA [6]. A ce jour, 164 observations de ce type sont décrites [7-8].

II. Physiopathologie :

Les protéines étrangères qui sont ingérées sont normalement reconnues et admises par l'organisme : il y a un mécanisme de tolérance immunitaire, fondamental pour le tube digestif qui représente une interface principale de l'échange entre l'organisme et le monde extérieur. Lorsque cette tolérance est rompue, des manifestations d'allergie apparaissent. Dans la physiopathologie des allergies alimentaires, on incrimine trois mécanismes différents selon la classification de Gell et Coombs [2] (figure I):

-type I réaction immédiate, ou médiée par les IgE.

-type III réaction semi-retardée (intervention de complexes immuns circulants ou CIC).

-type IV réaction retardée (immunité à médiation cellulaire anciennement appelée hypersensibilité retardée).

	IgE-mediated	Mixed IgE and cell mediated	Cell mediated
Gastrointestinal	Oral allergy syndrome	Eosinophilic oesophagitis	Food protein-induced enterocolitis
	Gastrointestinal anaphylaxis	Eosinophilic gastroenteritis	Food protein-induced proctocolitis Food protein-induced enteropathy
Cutaneous	Angio-oedema, urticaria	Atopic dermatitis	Contact dermatitis
	Morbiliform rashes		Dermatitis herpetiformis
	Flushing		
Respiratory	Acute rhinoconjunctivitis		Food induced pulmonary haemosiderosis (Heiner syndrome)
	Acute bronchospasm		
Generalized	Anaphylaxis		

Figure I : Spectre des Allergies Alimentaires [9]

Le SEIPA est une réaction d'hypersensibilité à médiation cellulaire. La physiopathologie de SEIPA est encore partiellement comprise. Des études morphologiques de l'intestin montrent une augmentation des plasmocytes contenant de l'IgG et l'IgM, ainsi qu'une augmentation de lymphocytes intra épithéliales [10]. Cependant, la présence de plasmocytes peut être le résultat d'une réponse immunitaire non spécifique due à un passage accru d'antigènes à travers la muqueuse intestinale.

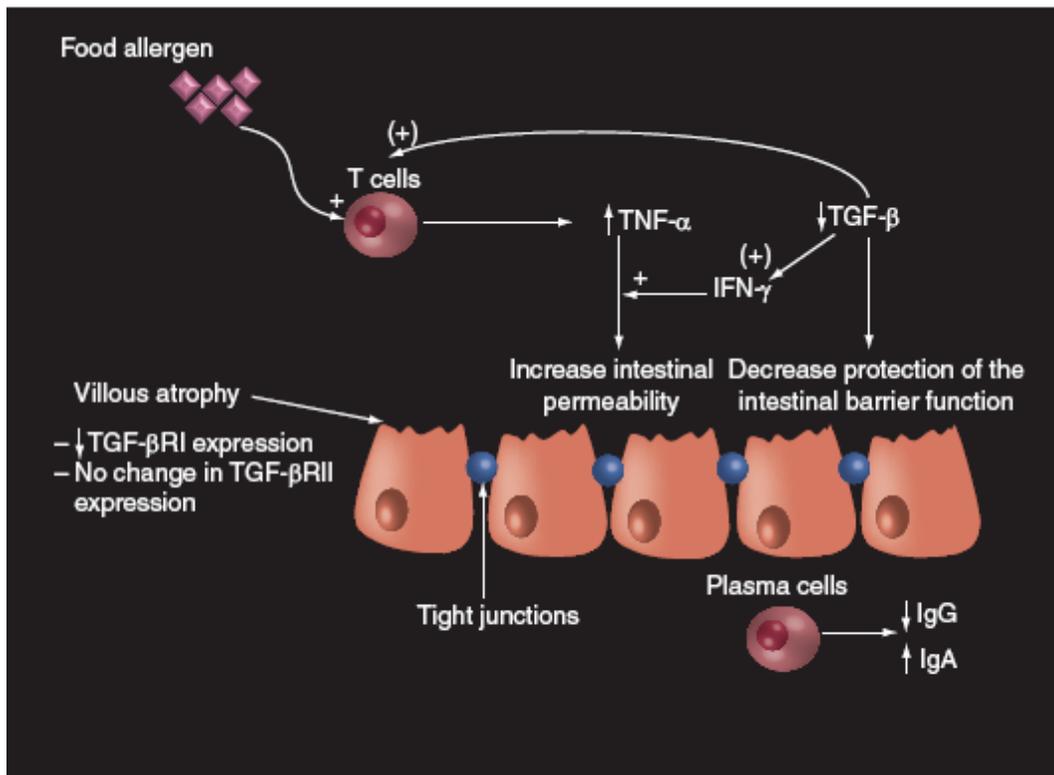


Figure 1. Summary of our current understanding of the immune mechanisms of food protein-induced enterocolitis syndrome. TGF-βRI: TGF-β receptor type I; TGF-βRII: TGF-β receptor type II.

Figure 2 : mécanisme immunologique de SEIPA

La réponse immunitaire aux antigènes dans le tractus gastro-intestinal impliquerait principalement les cellules T. La preuve de l'activation des cellules T spécifiques à ces antigènes a été apportée par van Sickle et al [11,12] qui ont démontré in vitro que chez les enfants atteints de SEIPA, la stimulation des cellules mononuclées 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 Heyman et al [13], ont mis en évidence une augmentation de la concentration de facteur de nécrose tumorale (TNF) [14]. Le TNF 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 joue probablement un rôle primordial dans la physiopathologie des symptômes aigus et chroniques de cette entité [14]. Les cytokines sécrétées par les cellules T activées influencent de manière significative l'intégrité de la barrière muqueuse de l'intestin lors d'une exposition à l'antigène [15]. Scott .H et Sicherer .MD [4] ont constaté également une augmentation de la concentration de TNF- α fécale chez les patients ayant un SEIPA, après une réponse positive de TPO. Benlounes et al.[16] ont montré que des doses beaucoup plus faibles de la protéine du lait de vache intacte stimulent la sécrétion de TNF- α par les cellules mononucléaires du sang périphérique chez les patients présentant une sensibilité intestinale active au lait vache, en comparaison avec les patients ayant une sensibilité résolue ou ayant des réactions cutanées, plutôt que les manifestations intestinales, d'hypersensibilité au lait de vache.

L'interféron- γ améliore considérablement l'action de TNF- α sur les cellules épithéliales de l'intestin, et l'IL-4 a été déterminée comme ayant un effet similaire sur

La muqueuse intestinale [17]. Inversement, le TGF b1 (Transforming growth factor) protège la barrière épithéliale intestinale contre la pénétration des antigènes étrangers en empêchant l'action néfaste de l'interféron- γ [18]. Chung et al ont également montré qu'il y avait une diminution de l'activité de TGFb1 liée à une expression basse du récepteur TGF- β RII (TGF beta récepteur II), (Ces récepteurs étaient diminués dans les échantillons des biopsies duodénales des enfants atteints de SEIPA décrits précédemment) [14].

Le rôle des essais cliniques in vitro sur la sécrétion de TNF- α par les cellules mononucléaires du sang périphérique stimulées par une protéine alimentaire dans la prévision de la reprise de SEIPA est en cours d'investigation.

Une évaluation des IgE spécifiques à l'antigène impliqué peut être utile dans la prédiction de la sensibilité prolongée à la protéine en question, mais plus de recherches dans ce domaine devraient être entreprises [4].

➤ Relation allaitement maternel et SEIPA :

Jusqu'à récemment, on pensait que le SEIPA ne se produit que chez les nourrissons nourris au biberon. Le mécanisme de la protection par le lait maternel réside dans la présentation de protéines alimentaires partiellement transformées par les anticorps IgA maternels [19] (figure 3). En outre, la quantité de protéines transmises par le lait maternel, peut-être insuffisante pour induire un SEIPA [20]. Cependant, deux cas de SEIPA, secondaires à l'ingestion de lait maternel ont été récemment décrits.

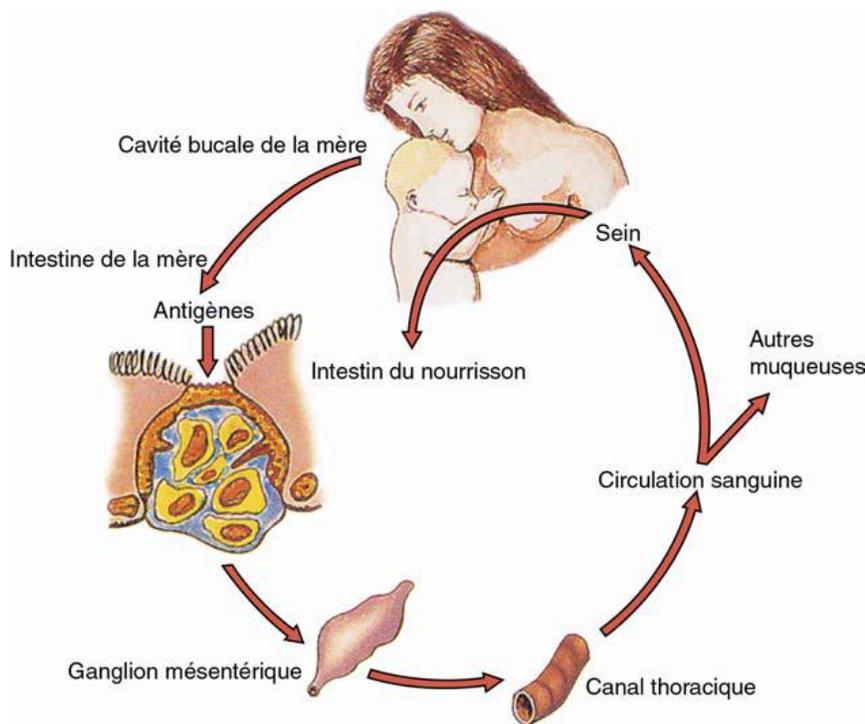


Figure 3 : Circulation des antigènes.

Monti et al. [21] ont décrit un nourrisson allaité exclusivement au sein qui a développé de la diarrhée, une perte de poids, anorexie, pâleur, douleurs abdominales et faiblesse à l'âge de 1 mois. Elle a été hospitalisée pour réhydratation ; puis a récidivé à deux reprises après le redémarrage de l'allaitement maternel. Les symptômes ont disparu après l'éviction par la mère de tout apport contenant les protéines de vache. Les symptômes faits de vomissements, pâleur et de léthargie ont recommencé de façon précoce et aiguë après ingestion par la mère de pâte contenant du beurre et de la crème (3h après l'allaitement).

Tan et al. [22] ont décrit le cas d'un nourrisson allaité au sein qui a développé deux épisodes de SEIPA à l'âge de 5 mois après l'introduction de la formule de soja. Le nourrisson a été remis sous allaitement maternel, et à l'âge de 6 mois il a présenté un épisode de SEIPA ; 3h après l'allaitement et 12h après l'ingestion maternelle d'une grande partie de crème glacée au soja.

Les auteurs ont par la suite évalué 21 autres nourrissons sous allaitement maternel avec une histoire de SEIPA aiguë, ils ont trouvé que les mères ont ingérées l'aliment causal avant le premier épisode, et aucun épisode de SEIPA ne s'était déclenché après l'allaitement. Les auteurs suggèrent que la nourriture causale ne devrait pas être retirée de l'alimentation de la mère si les réactions se produisent après l'allaitement [23].

III. Epidémiologie :

Dans une étude récente, Katz et al ont évalué l'incidence de SEIPA dans une cohorte de, 13 019 enfants atteints d'APLV ; l'incidence cumulée de SEIPA trouvée est de 0,34% à l'âge de 1 an par rapport à 0,5% pour l'allergie au lait de vache IgE-médiée, dans la même population [3]. L'âge médian d'apparition était de 30 jours ; chez tous les nourrissons âgés de moins de 6 mois, 64% des cas ont présenté des symptômes lors de la première exposition, 16 % en ont développé 4 jours et cinq enfants 2 à 4 semaines après l'exposition.

Dans une étude de M. Chaabane ; a décrit un tableau complet de SEIPA débutant par des manifestations insidieuses et suivi par des signes aigus. L'âge médian de survenue de la première réaction était de 20 jours pour le lait de vache et de 195 jours pour les autres protéines alimentaires (soja, gluten) [1].

Dans l'étude de H. Scoth, chez 16 patients qui présentaient un SEIPA typique, l'âge moyen au moment du diagnostic était de 7 semaines pour la réactivité au lait et de 8 semaines pour la réactivité au soja (intervalle était d'une semaine à sept mois) [4].

La plupart des études ont montré une légère prédominance masculine de 50 à 60% dans le SEIPA [4,11, 12,13].

IV. Diagnostic :

A. Antécédents d'atopie :

La maladie atopique est une affection polygénique dont le caractère de l'atopie est bien établi. Chez le nouveau-né, le risque de développer une maladie allergique est de 60% si les deux parents sont atopiques, 20% si un seul des parents est atopique et de 10% en l'absence d'antécédent familial connu [26]. Dans une étude rétrospective, entre 30 et 60% de nourrissons atteints de la maladie ont une maladie atopique, telle la dermatite atopique, l'asthme, la rhinite allergique, une allergie alimentaire IgE-médiée, l'œsophagite à éosinophiles et l'hypersensibilité médicamenteuse [24,25].

Dans l'étude de H. Scoth, la maladie atopique a été diagnostiquée chez 7 patients sur 16: 5 présentaient une dermatite atopique, 3 une rhinite allergique, et 2 avaient une hypersensibilité médicamenteuse [4].

On note également la présence d'une atopie familiale dans environ 50 à 80% des cas, dont 20% avec des antécédents familiaux d'allergie alimentaire IgE-médiée [23,24]. Une observation publiée récemment, a décrit un SEIPA typique chez des jumeaux identiques, ce qui pourrait suggérer une probable implication génétique à moins que ce soit lié à l'atopie familiale [14].

B. Clinique :

Le SEIPA est une entité rare. Ses symptômes digestifs apparaissent souvent dès le premier mois de vie dont la diarrhée sanglante est au premier plan, conduisant à une hypotrophie pondérale puis staturale associée à des vomissements sévères et altération de l'état générale voir un état de choc dans les formes graves.

Dans l'étude de H. Scoth ; l'ingestion de l'aliment incriminé entraîne des

vomissements importants et une diarrhée profuse avec déshydratation nécessitant l'hospitalisation ultérieure de 75% des patients. Un des patients, qui ont présenté une déshydratation avaient également une méthémoglobinémie transitoire [4].

Les signes d'appel sont rapportés dans le tableau I.

Tableau I : Signes d'appel rapportés dans la littérature. Analyse des publications : [7-27].

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+/-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%)

Les manifestations de SEIPA se chevauchent avec d'autres Hypersensibilités gastro-intestinales non IgE-médiées, y compris la rectocolite induite par les protéines alimentaires, l'entéropathie induite par les protéines-alimentaires [9].

Tableau II : Hypersensibilités gastro-intestinales non IgE-médiées [9].

Disease onset	FPIES†	Proctocolitis	Enteropathy	Eosinophilic gastroenteropathy‡
	Days to 1 y§	Days to 6 mo	2-24 mo	Any age
Symptoms				
Emesis	Prominent	No	Intermittent	Intermittent
Diarrhea	Severe	No	Moderate	Moderate
Bloody stools	Severe	Moderate	Rare	Moderate
Edema	Acute, severe	No	Moderate	Moderate
Shock	15% to 20%	No	No	No
Failure to thrive	Moderate	No	Moderate	Moderate
Allergy evaluation				
Food skin prick test	Negative	Negative	Negative	Positive in 50%
Serum food-specific IgE	Negative	Negative	Negative	Positive in 50%
Total IgE	Normal	Normal	Normal	Normal to increased
Peripheral blood eosinophilia	No¶	Occasional	No	Present approximately 50%
Biopsy findings				
Villous injury	Patchy, variable	No	Variable	Variable
Colitis	Prominent	Focal	No	Might be present
Mucosal erosions	Occasional	Occasional, linear	No	Might be present
Lymphoid nodular hyperplasia	No	Common	No	Yes
Eosinophils	Prominent	Prominent	Few	Prominent; neutrophilic infiltrates, papillary elongation and basal zone hyperplasia
Food challenge	Vomiting approximately 2-4 h; diarrhea approximately 5-8 h	Rectal bleeding approximately 6-72 h	Vomiting, diarrhea, or both approximately 40-72 h	Vomiting and diarrhea in hours to days
Natural history	Cow's milk: 60% resolved by 2 y Soy: 25% resolved by 2 y	Resolved by 9-12 mo	Most cases resolve in 2-3 y	Typically a prolonged, relapsing course
Severity	++++	+	+++	++ (+)

*Modified with permission from Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, editors. Food allergy: adverse reactions to foods and food additives. 3rd ed. Hoboken (NJ): Wiley-Blackwell; 2003.

†The diagnostic criteria proposed by Powell et al² to define FPIES include the onset of symptoms before 2 months of age, a positive response to a challenge performed during the first 9 months of age, cessation of diarrhea with elimination of the suspected protein, and recurrence of symptoms after ingestion of the protein.

C. Diagnostic différentiels :

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 entérocolites 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 [7], 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 méditées par les IgE. Les réactions à éosinophiles peuvent être responsables d'œsophagite, de gastrite, de gastro-entérocolite ou de colite à éosinophiles [1].

D. Formes cliniques :

Le retard diagnostique de SEIPA observé dans notre observation est habituel. Le tableau clinique inaugural est habituellement caractérisé par des manifestations digestives non spécifiques. Dans notre observation, il s'agissait d'un tableau complet de SEIPA débutant par des manifestations insidieuses et suivi par des signes aigus.

Dans le SEIPA, deux formes cliniques sont possibles, la forme aiguë et chronique :

1) Formes chroniques :

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 survenue de manifestations aiguës. Le retard de croissance peut être un signe révélateur dans le SEIPA au lait de vache.

2) formes aiguës :

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 heures après l'ingestion de l'aliment incriminé. Suivis six à douze heures plus tard d'une diarrhée parfois glairo-sanglante.

Dans l'étude de H. Scoth ; les symptômes sont apparus immédiatement après l'ingestion chez 3 patients sur 16, et la plupart des réactions ont eu lieu après une période de 45 minutes à 12 heures (moyenne de 2 heures). Chez 12 des 16 patients, les symptômes étaient sévères nécessitant l'hospitalisation, et un patient a présenté une acidose et une méthémoglobinémie [4].

3) forme des grands enfants :

Les symptômes chez les enfants plus âgés et les adultes sont essentiellement représentés par les nausées sévères, les douleurs abdominales, des crampes et des vomissements prolongés après l'ingestion de poissons et de crustacés [4,26]. Récemment, le premier cas grave de SEIPA a été rapporté chez un adulte âgé de 20 ans, en 2012 dans l'étude de Fernandes. FN [10].

4) SEIPA atypique :

Les sujets répondant aux critères cliniques de SEIPA (critères de Powel), âgés de plus de 9 mois au moment du diagnostic ou qui avaient des anticorps IgE spécifiques à la protéine incriminée ont été considérés d'avoir des SEIPA «atypiques» [1].

Dans l'étude de H. Scoth ; Chez 6 patients le SEIPA a été considéré comme «atypique» : un patient avait à un âge tardif, un SEIPA induit par la dinde et le poulet.

Les 5 autres patients, avaient des réactions typiques de SEIPA non IgE-médiée avec des IgE spécifiques positifs [4].

E. Protéines alimentaires allergènes :

1) Lait et soja :

Dans notre observation le SEIPA était induit par une protéine alimentaire : le lait, qui est l'aliment le plus souvent responsable de ce syndrome dans la littérature.

Le lait de vache et les protéines de soja sont en cause successivement ou simultanément dans environ 50 % des cas [1].

Sur la base de données de population de référence des soins tertiaires – de Fogg. MI et Nowak-Wegrzyn .A – entre 36 et 60% des nourrissons atteints de SEIPA ; réagissaient simultanément au lait de vache et au soja [23, 24,28].

Dans une cohorte rétrospective de Mehr et al, portant sur 19 nourrissons, le syndrome d'entéocolite était induit par les protéines de lait de vache uniquement dans tous les cas (aucune réaction au soja) [25]. Les auteurs notent, cependant, que la plupart des nourrissons étaient sous allaitement maternel exclusif ; ou lait hydrolysé, ou la formule de lait de chèvre.

Dans une étude récente de Katz Y, chez les 44 cas de SEIPA induit par le lait de vache ; aucun des nourrissons n'avait une réaction simultanée au soja [28], dont Trente-cinq qui avaient déjà ingéré des alternatives à base de soja.

Dans l'étude de H. Scoth, [4] chez Seize patients qui présentaient un SEIPA typique ; 11 ont réagi au lait, 11 au soja, et 7 aux deux à la fois. Cette co-sensibilisation au lait et au soja a été observée par d'autres auteurs. La moitié des patients atteints d'entéocolite induite par le soja dans la série rapportée par Halpin et

coll [29], se sont révélés être sensibles au lait de vache. De même, Burks et al [30], ont signalé que 6 des 10 patients atteints de SEIPA ont réagi à la fois au lait et au soja.

L'ensemble, de ces données ; suggère que de nombreux de nourrissons ayant un SEIPA induit par le lait de vache ; peuvent tolérer une alternative de soja.

2) Autres aliments :

Les cas de SEIPA provoqué par des aliments autres que le lait et le soja sont, rarement signalés.

Les autres aliments également incriminés sont le riz, les céréales (avoine, orge, blé), le poisson, les volailles (poulet, dinde), les légumineuses (pois, lentilles, haricots verts, arachides), la patate douce, fruits, pomme de terre blanche, agneau ; la courge, et l'œuf [23,32].

a. Le riz :

Dans l'étude de H. Scoth, chez les 16 patients, un seul patient avait un SEIPA induit par le riz et un autre par le pois [4].

Caminiti, et Giuseppina Salzano ont rapporté l'observation d'un nourrisson qui, à l'âge de 4 mois avait présenté un SEIPA causé par le lait et à l'âge de 8 mois avait développé un SEIPA aigu après l'ingestion de boisson de riz [33].

b. Le poulet /la dinde :

Un cas d'un nourrisson âgé de 6 mois, qui présentait des symptômes typiques de SEIPA en réponse au poulet ; a été décrit [50] ; plus jeune par rapport à l'autre cas, décrit dans la série de H. Scoth, qui a présenté un SEIPA induit par le poulet et la dinde dont les premiers symptômes sont apparus à l'âge de 2 ans [4].

c. Le blé :

Trois observations isolées ont décrit des cas de SEIPA induit par le blé ; dont deux observations d'Ikola et de Fogg .MI; décrites dans les cinquante dernières années et une troisième observation récemment publiée en Angleterre par Bansal .AS. Dans le dernier cas le nourrisson a présenté trois épisodes entre les âges de 6 à 9 mois [34].

Cette innocuité relative du blé peut être expliquée par son retard d'introduction dans l'alimentation du nourrisson, en raison de son potentiel allergénique connu dans la maladie cœliaque.

d. Association de plusieurs aliments :

Dans l'étude de Nowak–Wegrzyn et al. [24], 80% des enfants ayant un SEIPA induit par les aliments solides réagissaient à plus d'un aliment et 65% étaient précédemment diagnostiqués comme ayant un SEIPA induit par le lait de vache et / ou par le soja. Dans l'étude de Mehr et al. [25], seulement 17% (6/35) des enfants avaient un SEIPA induit par plusieurs aliments solides. Dans l'étude de Stephanie. A, 50% des nourrissons ont plus réagi aux céréales (avoine, orge) et au riz [24]. En revanche, dans la cohorte de Mehr et al. [36], un seul des 14 cas de SEIPA induit par le riz ; a réagi à l'avoine.

Les grands écarts constatés entre toutes ces différentes études et observations peuvent être liés aux différentes pratiques de l'introduction des aliments solides.

F. Examens complémentaires :

Les prick-tests cutanés sont généralement négatifs et les IgE sériques spécifiques des protéines alimentaires sont généralement indétectables dans le SEIPA [1, 23,24].

Les Prick-tests cutanés sont normalement effectués avec l'extrait d'aliment glyciné, et la détermination des niveaux des IgE spécifiques est réalisée par le système CAP-RAST FEIA (limite de dosage $<0,35$ KUA /L) [4] (figure 4).



Figure 4 : Prick test chez l'enfant.

Sicherer et al. [36] ont observé que les enfants chez qui le dosage des IgE spécifiques est positif ont tendance, au long cours, à développer des symptômes d'allergie de type I (réaction immédiate). Kessel et al. [37] ont décrit, trois cas d'enfants exposés à la fois à une hypersensibilité gastro-intestinale (dont deux compatibles avec une SEIPA typique) et une hypersensibilité immédiate à des périodes différentes. Dans deux cas, le Prick test a changé de positif (papule de 3mm à l'âge de 3 mois chez un

bébé, et papule de 2mm à l'âge de 2 mois chez un autre enfant) à négatif, puis est redevenu positif lorsque les symptômes de l'allergie IgE-médiée sont devenus évidents. Parmi les 16 patients ayant un SEIPA «typique» dans l'étude de H. Scoth, aucun n'a de réponse positive aux tests cutanés ni au RAST test ; seuls les cinq patients présentant un SEIPA atypique avaient des IgE spécifiques aux aliments incriminés positifs [4].

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 [7,8].

➤ **La place de l'endoscopie et la biopsie dans le SEIPA :**

Les résultats de l'endoscopie et de la biopsie dans le SEIPA ne sont pas spécifiques.

Avant la création de critères cliniques, l'endoscopie / coloscopie était parfois réalisée et révélait une muqueuse friable, une colite diffuse, une implication iléale variable et une ulcération rectale avec des saignements [39, 40 ; 41]. Dans certains cas, l'exploration a montré une gastrite érosive focale et une œsophagite avec éosinophilie importante [42, 43,44]. Les biopsies révélaient une atrophie villositaire variable, un œdème des tissus et des abcès cryptiques [41].

G. Test de provocation orale :

a. Définition :

C'est l'examen de référence pour authentifier une allergie alimentaire. Il correspond à l'ingestion de l'aliment dans le but de reproduire les symptômes cliniques en respectant la chronologie et la quantité des aliments nécessaires pour provoquer les symptômes. Il s'agit d'ingérer l'aliment avec des quantités croissantes jusqu'à la dose

habituellement consommée, sous couvert d'une surveillance rigoureuse.

L'aliment naturel est consommé à des doses qui vont du milligramme à 10 ou 50 g selon l'aliment.

Les doses sont progressivement croissantes toutes les 20 à 30 minutes en l'absence de manifestation. Les doses sont généralement doublées jusqu'à obtention de la dose finale.

Le test de provocation doit impérativement être réalisé dans une structure capable de gérer une anaphylaxie, sous surveillance spécialisée par un personnel médical et paramédical entraîné, et en présence d'un médecin.

Le test de provocation orale permet de connaître la quantité d'aliment qui déclenche les symptômes (ou dose cumulée réactogène). Il détermine aussi la nature des signes cliniques en relation avec l'ingestion de l'aliment. La dose qui déclenche la réaction peut indifféremment être exprimée en dernière dose qui a déclenché la réaction objective ou dose cumulée, soit la somme des doses prises par l'enfant.

Le test de provocation par voie orale est aussi appelé test de réintroduction. La technique est identique. Ce terme est préféré lorsque l'objectif du test est de démontrer la guérison de l'allergie alimentaire [45, 46].

Ce test est idéalement effectué en double aveugle contre placebo, mais souvent le simple aveugle est proposé chez le nourrisson. Mais il peut être fait en ouvert, souvent en première intention et notamment quand il y a un risque d'anaphylaxie.

Le délai d'apparition des symptômes varie de quelques minutes à 4 h après l'absorption de l'aliment. L'apparition de manifestations impose l'arrêt du test et un traitement est mis en place en fonction des symptômes.

b. Lieu :

Il est recommandé de réaliser le TPO dans une structure hospitalière, apte à prendre en charge des réactions allergiques graves, géographiquement proche d'une unité de soins intensifs, avec un personnel médical et paramédical spécialisé. Ces recommandations sont celles de la section pédiatrique de l'Académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique (EAACI) [47]. Elles figurent aussi dans le texte du groupe de travail sur l'anaphylaxie, publié en 2005 sous l'égide de l'American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI) et de l'American Collège of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI) [48]. Elles répondent à la nécessité de réunir des conditions d'accueil et de sécurité adaptées, et d'assurer la surveillance et l'évaluation requises. Il faut donc que le personnel infirmier ait l'expérience de la réalisation comme de la surveillance, et qu'un médecin soit présent sur le site. Ceux-ci auront été formés à la prise en charge des manifestations susceptibles de survenir pendant le test, y compris aux premiers gestes de réanimation [47].

Ces conditions sont justifiées par le risque de réaction potentiellement sévère encouru lors de la réalisation d'un TPO.

c. TPO dans le SEIPA :

Le TPO constitue l'élément incontournable pour le diagnostic du SEIPA, réalisé selon une procédure propre à cette pathologie :

Procédure de réalisation du test de provocation proposé par Powell [7] pour le diagnostic de syndrome d'entérocite induit par les protéines alimentaires (SEIPA).

1-Prélèvement des selles dans les 24 h précédant le test à la recherche de sang, de leucocytes et de cellules éosinophiles, le test doit être reporté si ces derniers sont positifs.

- 2-Vérifier la bonne prise pondérale et la disparition des signes gastro-intestinaux
- 3-Patient à jeun pendant 6 h.
- 4-Une numération sanguine de base avant le début du test.
- 5-L'aliment peut être donné par la mère si une infirmière est présente.
- 6-Une surveillance sous scope des fonctions cardiaques et respiratoires.
- 7-Accès facile aux solutés de perfusion et aux médicaments, corticoïdes et éventuellement adrénaline avec seringues prêtes à l'emploi.
- 8-Un prélèvement sanguin pour une numération leucocytaire 6 à 8 heures après l'ingestion.
- 9-Un prélèvement des selles sur les 24 heures et s'il y a de la fièvre sur 36 h.

➤ **Dose à administrer :**

Les enfants reçoivent une dose totale de 0,6 g de protéines par kilogramme de poids corporel, en augmentant les doses sur une période de 45 - à 60 minutes. Si le patient avait des antécédents de réaction grave après une petite ingestion ; cependant, la quantité totale de protéine donnée pendant le test est plus faible (0,15 à 0,3 g de protéine / kg de poids corporel).

Les médicaments d'urgence doivent d'être immédiatement disponibles (Le traitement d'urgence a été nécessaire dans 62% des tests, dans l'étude de H.Scotch [4]).

Les patients doivent rester sous supervision directe du médecin pendant 6 à 8 heures, quel que soit le résultat du test [4-7].

les patients soupçonnés d'avoir une allergie alimentaire IgE-médiée à l'aliment incriminé (exemple : la dermatite atopique) ; doivent recevoir la substance du test ou le placebo d'une manière graduelle jusqu'à un total de 8 à 10 g d'aliment sèche ou de 60 à 100 g de nourriture humide [4].

➤ Critères de positivité :

Les critères de positivité retenus sont : l'apparition de vomissement, de diarrhée, de sang dans les selles (micro- ou macroscopique), de leucocytes et d'éosinophiles dans les selles, et l'augmentation de la numération de polynucléaires dans le sang périphérique (supérieure à 3500 cellules/mm³) [4-7].

Lors du TPO de l'étude de H. Scoth, le nombre de neutrophiles périphériques dans le sang a augmenté de plus de 3500 cellules/mm³ dans 9 des 10 tests positifs et n'a pas augmenté au-dessus de cette valeur dans les 7 tests négatifs [4].

Pour d'autres auteurs [38], 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 de douleurs abdominales associées à l'augmentation des polynucléaires, nécessitant la répétition du test avec des doses plus élevées.

H. Diagnostic positif :

Le diagnostic de SEIPA repose sur des critères cliniques et sur le test d'exclusion-réintroduction de l'aliment responsable.

Les critères diagnostiques proposés par Powell et al [49-50] pour définir un SEIPA comprennent :

- 1) L'âge de moins de 9 mois au moment du diagnostic initial.
- 2) L'exposition répétée aux protéines alimentaires incriminées entraîne des symptômes gastro-intestinaux de SEIPA ; en l'absence d'autres pathologies.
- 3) L'absence des manifestations de l'allergie IgE-médiée.

4) L'éviction des protéines alimentaires pathogènes entraîne la résolution des symptômes ;

5) La réintroduction des protéines alimentaires pathogènes provoque un tableau typique de SEIPA dans un délai de 4 h.

V. Traitement :

Le traitement du SEIPA comporte 2 volets : le traitement d'urgence du choc et le traitement préventif.

Lors d'une réaction aigue 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 qui dépendent des IgE.

D'après l'expérience de Stephanie et Leonarda [23], dans les cas où les IgE spécifiques aux protéines alimentaires sont positives, l'épinéphrine et les antihistaminiques devraient également être disponibles en cas de réaction de type immédiat par les IgE-médiées; car le SEIPA est souvent méconnu lors de la présentation aiguë.

Dans l'étude de Caminiti, et Giuseppina Salzano ; le nourrisson ayant un SEIPA suite à l'ingestion de boisson de riz, a été traité à la fois avec l'hydratation et des stéroïdes par voie intraveineuse vu la léthargie et la DHA ainsi que l'acidose métabolique [32].

➤Le régime :

Le régime alimentaire dépend de l'âge de l'enfant, de l'aliment incriminé et du

résultat du test de provocation. Dans l'étude de H. Scoth, la Formule hydrolysée a été utilisée avec succès dans le traitement de l'ensemble de ses patients à l'exception d'un seul patient, qui a eu des vomissements incoercibles 2 heures après la réception de cette formule, mais il a toléré une formule à base d'acide aminé (Neocate) [4].

VI. Evolution :

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 [31], l'acquisition de la tolérance à l'âge de 3 ans était observée chez 38% et 100 % selon les aliments :

Lait de vache : 75 % ;

Soja : 38 % ;

Avoine : 66 % ;

Riz : 40 % ;

Orge et volaille : 100 %.

Dans l'étude de Nowak-Wegrzyn et al. [12], le SEIPA était résolu à l'âge de 3 ans :

Lait de vache : 60% soit (15/25).

Soja : 27% soit (6/27).

Riz : 40% soit (4/10).

Légumes : 67% soit (2/3).

Dans l'étude de Mehr et al. [25] chez une population australienne ; l'âge de résolution était de 3ans ; dont 80% des nourrissons ayant un SEIPA induit par le riz ; et 38% induit par le soja.

Une étude coréenne sur le SEIPA induit par le lait de vache a rapporté 64% de tolérance au lait de vache à l'âge de 10 mois [51].

Parmi les 14 patients de l'étude H. Scoth, qui ont été suivis pendant une période médiane de 25 mois (intervalle de 6mois à 7ans), la perte de sensibilité, a été observée chez 6 patients sur 10 pour le lait, après un délai moyen de 24 mois (intervalle de 6 à 30mois) ; alors que la sensibilité au soja a été perdue chez 2 des 8 patients après 24 et 36 mois. Parmi les patients atteints de SEIPA atypiques, un patient a perdu la sensibilité au poulet et à la dinde, et les 4 patients ayant les IgE spécifiques des aliments incriminés positifs (de lait ou de soja) sont restés réactifs ; ces patients ont présenté des symptômes gastro-intestinaux uniquement après l'exposition aux aliments incriminés [4].

Tous les patients de l'étude de H. Scoth, avec des IgE spécifiques de protéine alimentaire positive sont restés sensibles, ce qui suggère que la présence d'IgE est un signe de mauvais pronostic.

Dans une autre étude ; 27% des 24 sujets qui présentaient une sensibilité au lait de vache (âge moyen, de 22 mois) ; avaient une hypersensibilité active, avec des IgE spécifiques aux protéines du lait de vache positifs.

CONCLUSION

Le SEIPA constitue une réaction allergique peu commune. Ses symptômes apparaissent souvent dès le 1er 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 l'hospitalisation pour un remplissage vasculaire et un traitement aux corticoïdes par voie intraveineuse.

Malgré les cas rapportés de SEIPA chez les nourrissons allaités au sein, l'allaitement maternel reste néanmoins un élément protecteur.

RESUME

Le syndrome d'entérocolite induit par une protéine alimentaire fait partie – avec l'entéropathie induite par les protéines alimentaires et la proctocolite– des allergies alimentaires non IgE médiées. Cette pathologie du nourrisson constitue la manifestation la plus rare de ce groupe du fait qu'elle est moins souvent évoquée en pratique courante et par manque de moyen diagnostique spécifique.

Nous rapportons l'observation d'un nourrisson de 9 mois de sexe féminin, allaitement maternel exclusif pendant 4 mois puis introduction du lait de vache. Admise pour une diarrhée chronique évoluant depuis l'âge de 5 mois associée à un ballonnement abdominal, rectorragie, un syndrome œdémateux, et un retard staturo-pondéral. Le prick test ainsi que le dosage des IgE spécifiques du lait de vache étaient négatifs. Le bilan biologique a objectivé une hypo protidémie à 44mg/l, une hypo albuminémie à 24 mg/l, une anémie à 8,5g/dl, et une hypocalcémie à 51mg/l. La biopsie jéjunale a montré une atrophie villositaire modérée sans exocytose lymphocytaire. Le nourrisson a été mis sous perfusion d'albumine, supplémentation en calcium et en fer, et un gavage gastrique comprenant l'hydrolysate de lait de vache. L'évolution a été favorable comme en témoignent la tolérance digestive clinique et la reprise de poids.

Le SEIPA est une entité rare. Ses symptômes digestifs apparaissent souvent dès le premier mois de vie dont la diarrhée sanglante est au premier plan, conduisant à une hypotrophie pondérale puis staturale associée à des vomissements sévères et altération de l'état générale voir un état de choc dans les formes graves. Les IgE totales sont normales, les Radio-allergo-sorbant tests sont négatifs et il n'y a pas de participation du système complémentaire. Le lait est le plus souvent impliqué dans sa survenue mais elle peut être due à d'autres allergènes comme le soja, le riz, les œufs, et le poisson.

Sur le plan anatomopathologique l'atrophie villositaire retrouvée dans les biopsies digestives n'est souvent que partielle ou subtotale, sans infiltrat à éosinophiles. Sous régime d'exclusion, les troubles s'atténuent progressivement. La prise en charge d'une réaction sévère nécessite un remplissage vasculaire et une corticothérapie. Le diagnostic de certitude ne se fera que sur la disparition des symptômes avec le régime d'exclusion et une réapparition de ceux-ci lors de la réintroduction. L'évolution se fait le plus souvent vers une guérison spontanée. Les Protéines alimentaires pourront être tolérées le plus souvent vers l'âge de 12 à 18 mois.

C'est à travers un historique détaillé que l'on peut évoquer le diagnostic d'SEIPA. Il n'y a pas de tests fiables de laboratoire pour mettre en évidence les réactions retardées non IgE-médiées. La confirmation de ce diagnostic s'appuie sur les tests d'éviction et de provocation orale.

REFERENCES

1. M. Chaabane, E. Bidat, and B. Chevallier, "Syndrome d'entérocolite induit par les protéines alimentaires, à propos d'une observation," *Archives de pédiatrie*, vol. 17, no. 5, pp. 502–506, Dec. 2009.
2. Allergie aux protéines du lait de vache ; Alain Morali, *Revue Française des Laboratoires*, mai 2004, N ° 363.
3. Gryboski J. Gastro-intestinal milk allergy in infancy. *Pediatrics* 1967; 40: 354–62.
4. Clinical features of food protein induced enterocolitis syndrome; Scott .H; Sicherer.MD; *the journal of pediatric*; August 1998.
5. Vandenplas Y, Edelman R, Sacre L. Chicken-induced anaphylactic reaction and colitis. *J, Pediatr Gastro-enterol Nutr* 1994;19:240–1.
6. Powell GK. Food protein-induced entero colitis of infancy: differ-ential diagnosis and management. *Compr Ther*1986; 12: 28–37.
7. Sicherer SH. Food protein-induced entero colitis syndrome: clinical perspectives. *J Pediatric Gastro-enterolNutr*2000; 30:45–9.
8. Shoda T, Isozaki A, Kawano Y. Food protein-induced gastrointestinal syndromes in identical and fraternal twins. *Allergol Int* 2011; 60:103–108.

9. L'Allergie alimentaire Ses nombreuses facettes Marcel Bergman 7ème journée de nutrition pédiatrique 22 mai 2013. Hôpitaux universitaires de Genève.
10. Perkkio M, Savilahti E, Kuitunen P. Morphometric and immune histochemical study of jejunal biopsies from children with intestinal soy allergy. *EurPediatric*1981; 137: 63.
11. McDonald PJ, Goldblum RM, Van Sickle GJ, et al. Food protein- induced enterocolitis: altered anti body response to ingested antigen. *Pediatric Res*1984; 18:751-5.
12. Van Sickle GJ, Powell GK, McDonald PJ, et al. Milk- and soy protein-induced enter colitis: evidence for lymphocyte sensitization to specific food proteins. *Gastroenterology*1985; 88:1915-2.
13. Heyman M, Darmon N, Dupont C, Dugas B, Hirribaren A, Blaton M, et al. Mononuclear cells from infants allergic to cow's milk secrete tumor necrosis factor alpha, altering intestinal function. *Gastroenterology*1994; 106:1514-23.
14. 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.

15. Hoffman KM, Ho DG, Sampson HA. Evaluation of the usefulness of lymphocyte proliferation assays in the diagnostics of allergy to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol* **1997**;99:360-6.
16. Benlounes N, Dupont C, Candalh C, Blaton M-A, Darmon N, Desjeux J-F, et al. The three should for immune cell reactivity to milk antigens decreases in cow's milk allergy with intestinal symptoms. *J Allergy Clin Immunol* **1996**;98:781-9.
17. Colgan S, Resnick M, Parkos C, Deop- Archer C, McGuirk D, Bacarra A, et al. IL-4 directly modulates function of a model human intestinal epithelium. *J Immunol* **1994**;153:2122-9.
18. Planchon S, Martins C, Guerrant R, Roche J. Regulation of intestinal epithelial barrier function by TGF-beta 1. *J Immunol* **1994**; 153:5730-9.
19. Lake AM. Food-induced eosinophilic proctocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **2000**; 30 (Suppl):S58-S60.
20. Caubet JC, Nowak-Wegrzyn A. Current understanding of the immune mechanisms of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Expert Rev Clin Immunol* **2011**; 7:317-327.

21. 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; 127:679–680.
22. 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. Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA.
23. Clinical diagnosis and management of food protein induced enterocolitis syndrome
Stephanie A. Leonarda and Anna Nowak–Wełgrzynb , Volume 24 _ Number 6 _
December 2012.
24. Nowak–Węgrzyn A, Sampson HA, Wood RA, Sicherer SH. Food protein induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics* 2003; 111 (4 Pt 1):829–835.
25. Mehr S, Kakakios A, Frith K, Kemp AS. Food protein–induced enterocolitis syndrome: 16–year experience. *Pediatrics* 2009; 123:e459–e464.
26. Allergie alimentaire chez L’Enfant, Pr Molkhou; Akos encyclopédie pratique de médecine. 8–0319. 2002, 12p.
27. 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– 653.

28. Fogg MI, Brown-Whitehorn TA, Pawlowski NA, Spergel JM. Atopy patch test for the diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatric Allergy Immunol* **2006**; 17:351-355.
29. Halpin TC, Byrne WJ, Ament ME. Colitis, persistent diarrhea, and soy protein intolerance. *J Pediatr* **1977**;91 :404-7.
30. Burks AW, Casteel HB, Fiedorek SC, Williams LW, Pumphrey CL. Prospective oral food challenge study of two soy bean protein isolates in patients with possible milk or soy protein enterocolitis. *Pediatr Allergy Immunol* **1994**;5:40-5.
31. Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA, Wood RA, and et al. Food protein induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics* **2003**; 111:829-35.
32. Food protein induced enterocolitis syndrome caused by rice beverage Lucia Lucia Caminiti, Giuseppina Salzano, Giuseppe Crisafulli, Federica Porcaro and Giovanni Battista Pajno, Caminiti et al. *Italian Journal of Pediatrics* **2013**, 39:31.
33. Ikola RA. Severe intestinal reaction following ingestion of rice. *Am J Dis Child* **1963**; 105:281-284.
34. Bansal AS, Bhaskaran S, Bansal RA. Four infants presenting with severe vomiting in solid food protein-induced enterocolitis syndrome: a case series. *J Med Case Rep* **2012**; 6:160.

35. Mehr S, Kakakios A, Kemp A. Rice: a common and severe cause of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Arch Dis Child* **2009**; 94:220-223.
36. Clinical features of food protein induced enterocolitis syndrome. *J Pediatric* **1998**; 133:214-219.
37. Kessel A, Dalal I. The pendulum between foods proteins induced enter colitis syndrome and IgE-mediated milk allergy. *Acted Pediatric* **2011**; 100:e183-e185.
38. Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol***2005**; 115:149-56.
39. Gryboski JD. Gastro-intestinal milk allergy in infants. *Pediatrics* **1967**; 40:354-362.
40. Halpin TC, Byrne WJ, Ament ME. Colitis, persistent diarrhea, and soy protein intolerance. *J Pediatric* **1977**; 91:404-407.
41. Chung HL, Hwang JB, Kwon YD, et al. Deposition of eosinophil-granule major basic protein and expression of intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in the mucosa of the small intestine in infants with cow's milk-sensitive enteropathy. *J Allergy Clin Immunol***1999**; 103: 1195-1201.
42. Lake AM. Food protein-induced colitis and gastro enteropathy in infants and children. In: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, editors. *Food allergy: adverse reactions to foods and food additives*. Boston: Blackwell Scientific Publications; **1997**. p. 277-86.

43. Coello-Ranurez P, Larrosa-Haro A. Gastrointestinal Occult hemorrhage and gastro duodenitis in cow's milk protein intolerance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **1984**;3:215-8.
23. Burks AW, Casteel HB, Fiedorek SC.
44. Forget PP, Arenda JW. Cow's milk protein allergy and gastro esophageal reflux. *Euro J Pediatr* **1985**;144:298-300.
45. Test de provocation par voie orale aux aliments chez l'enfant. Quand, pour qui et comment? Introduction, définitions, F. Rancé et al. / *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* **46 (2006)** 604-609.
46. Caubet JC, Nowak-Wegr, Current understanding of the immun Sicherer SH, Sampson .HA. 9. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol***2006**;117:S470-5.
47. Test de provocation par voie orale aux aliments chez l'enfant. Quand, pour qui et comment ? Réalisation. C. Santos et al. / *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* **46 (2006)** 659-669.
48. Lieberman P, Kemp SF, Oppenheimer JJ, Land I, Bernstein IL, Nicklas RA, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol***2005**;115(Suppl):S483-523.
49. Powell GK. Milk- and soy-induced enterocolitis of infancy. *J Pediatr* **1978**;93: 553-60.

50. Powell G. Food protein-induced enterocolitis of infancy: differential diagnosis and management. *Comp Ther* **1986**;12: 28-37.
51. Hwang J-B, Sohn SM, Kim AS. Prospective follow-up oral food challenge in food protein-induced enterocolitis syndrome. *Arch Dis Child* **2009**; 94:425-428.
52. Fernandes FN, Boyle RJ, Gore C, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome can occur in adults. *J Allergy Clin Immunol* **2012**. [Epub a head of print].