

# Gluten, courbes de croissance : quoi de neuf ?

D. Turck, unité de gastroentérologie, hépatologie et nutrition, département de pédiatrie, hôpital Jeanne-de-Flandre et faculté de médecine, université de Lille 2, Lille  
Communication à la 9<sup>e</sup> Journée Arepege-Médecine et enfance, septembre 2009

La nutrition est devenue une science. Pendant de nombreuses années, nos recommandations ont été fondées sur des considérations théoriques, en particulier d'ordre physiologique. L'heure des études scientifiques bien construites, randomisées, en double aveugle, est maintenant arrivée. Certains professionnels de santé ont des difficultés à s'adapter à ce nouveau paysage. Pourquoi nos recommandations nutritionnelles n'évolueraient-elles pas comme s'est modifiée au fil des années la prise en charge des convulsions fébriles, de la crise d'asthme ou de la pyélonéphrite ? Certes, ces modifications nécessitent prudence et humilité, mais elles sont légitimes car fondées sur des preuves. La nutrition pédiatrique a toute sa place dans le domaine de la médecine basée sur l'évidence. Le but de cet article est de résumer les données scientifiques récentes concernant deux sujets classiques en pédiatrie : à quel moment introduire le gluten chez le nourrisson ? quelle courbe de croissance utiliser chez l'enfant ?

## QUELLE EST LA DATE OPTIMALE D'INTRODUCTION DU GLUTEN ?

Le gluten est la masse élastique obtenue en pétrissant longuement de la farine de blé sous un filet d'eau, afin d'en éliminer son constituant principal, l'amidon. Il est notamment constitué de gliadines, qui représentent près de la moitié des protéines du blé (7 g pour 100 g de farine) et sont susceptibles de déclencher la maladie cœliaque (MC) chez les sujets génétiquement prédisposés [1]. Les gliadines des céréales les plus proches génétiquement du blé (seigle, orge) sont également toxiques pour les sujets atteints de MC.

La MC s'accompagne dans sa forme classique d'un syndrome de malabsorption avec diarrhée chronique et malnutrition. En 1950, le rôle pathogène de la

fraction protéique de la farine de blé était démontré et, en 1957, l'atrophie villositaire caractéristique mise en évidence sur les biopsies intestinales. La MC est apparentée aux maladies auto-immunes, mais elle est strictement dépendante d'une exposition aux gliadines. La toxicité de ces protéines pour la muqueuse intestinale est due à leur capacité à déclencher une réponse immunitaire intestinale chez les sujets génétiquement prédisposés, porteurs des haplotypes HLA-DQ2 et DQ8, identiques à ceux identifiés au cours du diabète insulino-dépendant (DID) [1].

Chez l'enfant, la prévalence de la MC symptomatique est estimée en France à 1 sur 2500. La prévalence de la MC silencieuse, asymptomatique ou paucisymptomatique, caractérisée par des tests sérologiques positifs (anticorps anti-gliadine, anticorps anti-endomysium, et surtout anticorps antitransglutaminase, dont l'utilisation exclusive est recommandée par la Haute Autorité de

santé) et une atrophie villositaire, serait beaucoup plus élevée, de l'ordre de 0,5 %.

## RECOMMANDATIONS ACTUELLES SUR L'ÂGE D'INTRODUCTION DU GLUTEN

Seule une faible partie des sujets portant les groupes HLA à risque développent la MC, ce qui suggère l'intervention d'autres facteurs étiologiques. La période d'introduction du gluten pourrait jouer un rôle dans le risque d'apparition de MC chez un sujet à risque. Il est communément admis qu'il ne faut pas introduire le gluten avant l'âge de quatre mois révolus :

- l'introduction d'aliments avant quatre mois augmente en effet le risque d'allergie ultérieure, non seulement chez les enfants à risque d'allergie mais aussi dans la population générale [2] ;
- la maturation des processus de digestion et d'absorption nécessaires à une bonne tolérance du gluten, qu'il s'agisse

de l'amylose pancréatique, de la glucoamylase intestinale ou des peptidases pancréatiques et intestinales, est retardée vers l'âge de quatre mois. L'introduction du gluten dans l'alimentation diversifiée des jeunes nourrissons est actuellement conseillée après l'âge de six mois.

### ÂGE D'INTRODUCTION DU GLUTEN ET RISQUE DE DIABÈTE DE TYPE 1

Outre l'exposition aux protéines du lait de vache, qui partagent des communautés antigéniques avec les cellules bêta des îlots de Langerhans, l'exposition aux céréales a été incriminée comme un facteur de risque d'apparition du DID. Une étude américaine a montré chez des enfants à risque de DID, suivis pendant une durée médiane de 4,7 ans, que l'exposition aux céréales (riz, blé, seigle, orge, avoine) avant l'âge de quatre mois ou après l'âge de sept mois était associée à un risque plus élevé d'apparition de signes d'auto-immunité contre les îlots de Langerhans que chez les enfants exposés entre quatre et sept mois [3]. Quel que soit l'âge d'introduction des céréales, le risque d'auto-immunité était diminué lorsque les céréales étaient introduites alors que l'enfant était encore allaité.

### EFFET PROTECTEUR DE L'ALLAITEMENT MATERNEL SUR LE RISQUE DE MALADIE CŒLIAQUE

Une méta-analyse a conclu à une réduction de moitié du risque d'apparition d'une MC chez les enfants allaités au moment de l'introduction du gluten par rapport aux enfants non allaités [4]. Plusieurs hypothèses ont été émises pour rendre compte de cet effet protecteur du lait maternel :

- consommation moindre de gluten par le nourrisson en raison de la poursuite de l'allaitement maternel, avec en corollaire un moindre risque de développer des symptômes de MC ;
- prévention des infections gastro-intestinales qui pourraient jouer un rôle de cofacteur dans l'apparition de la MC ;

□ effet immunomodulateur du lait de femme, interférant entre les peptides toxiques du gluten et le système muqueux intestinal, et favorisant ainsi le développement de la tolérance vis-à-vis du gluten. Il est impossible de savoir si l'allaitement maternel ne fait que retarder le début des symptômes de MC ou procure une protection permanente contre la MC.

### ÂGE D'INTRODUCTION DU GLUTEN ET RISQUE DE MALADIE CŒLIAQUE

Le rôle de l'âge d'introduction du gluten sur le risque d'apparition de la MC a été longtemps écarté, en raison des résultats négatifs d'études rétrospectives. Cependant, une étude prospective américaine a établi une relation entre le moment d'introduction du gluten et l'apparition de marqueurs sériques de la MC (IgA antitransglutaminase) chez des sujets à risque de MC qui étaient soit porteurs des groupes tissulaires à risque, soit frères ou sœurs d'enfants atteints de DID [5]. L'introduction du gluten avant l'âge de quatre mois ou après l'âge de sept mois était associée à une nette augmentation (respectivement 22 et 4 fois) du risque d'apparition des marqueurs sériques de la MC pendant la durée du suivi (durée médiane : 4,7 ans) par rapport à l'introduction entre quatre et sept mois. Une étude analogue, intitulée « Prevent CD », est en cours dans plusieurs pays européens. Ses résultats devraient être disponibles en 2012.

Le paradoxe scandinave, c'est-à-dire la différence apparue dans les années 80 entre une prévalence élevée de MC en Suède et une prévalence beaucoup plus basse au Danemark, est en faveur de l'influence délétère de la quantité de gluten consommée [6]. A cette période, la quantité de gluten ingérée par les enfants suédois était beaucoup plus élevée que celle ingérée par les enfants danois. Cette véritable « épidémie » de MC en Suède a été attribuée aux recommandations en faveur de l'introduction de quantités élevées de gluten dans l'alimentation des jeunes nourrissons suédois. La prévalence de la MC en Suède était alors estimée à 1,03 % contre

Figure 1  
Villes et pays dans lesquels a été réalisée l'étude Multi Growth Reference Study (MGRS)



0,39 % quelques années plus tard, après la suppression de ces recommandations.

### PERSPECTIVES

On peut envisager les perspectives suivantes :

- introduction du gluten en petites quantités entre quatre mois et sept mois, alors que l'enfant est allaité ;
- poursuite de l'allaitement maternel pendant au moins deux ou trois mois après l'introduction du gluten.

La transformation de ces perspectives en recommandations pratiques ne peut bien sûr être envisagée sans l'aval des comités d'experts nationaux ad hoc. Une concertation sera également nécessaire avec les industriels, qui, à la demande des pédiatres, ont supprimé depuis de nombreuses années le gluten de tous les aliments destinés aux enfants de moins de six mois en France.

### LES STANDARDS DE CROISSANCE DE L'OMS : UN NOUVEAU MOYEN DE SUIVI DE LA CROISSANCE DES NOURRISSONS ET DES JEUNES ENFANTS

La croissance des enfants allaités s'écarte notablement des courbes de croissance nationales ou internationales de référence, fondées sur l'observation d'en-

Figure 2  
Z-score du rapport poids/âge des garçons de la naissance à cinq ans (courbes OMS)

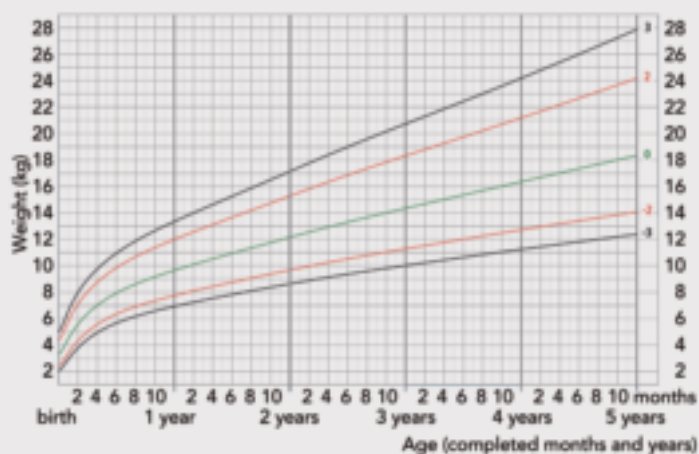


Figure 3  
Z-score du rapport taille/âge des filles de la naissance à cinq ans (courbes OMS)

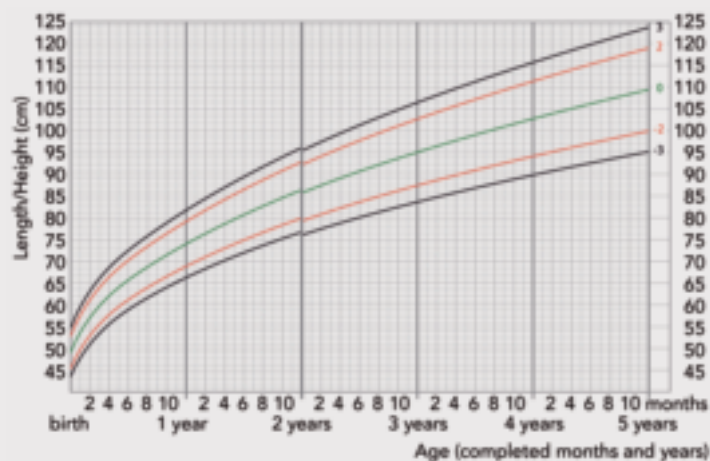


Figure 4  
Z-score de l'indice de corpulence des filles de la naissance à cinq ans (courbes OMS)

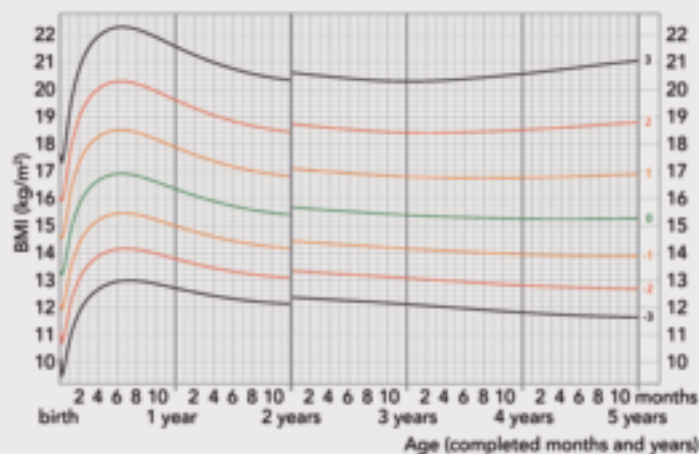
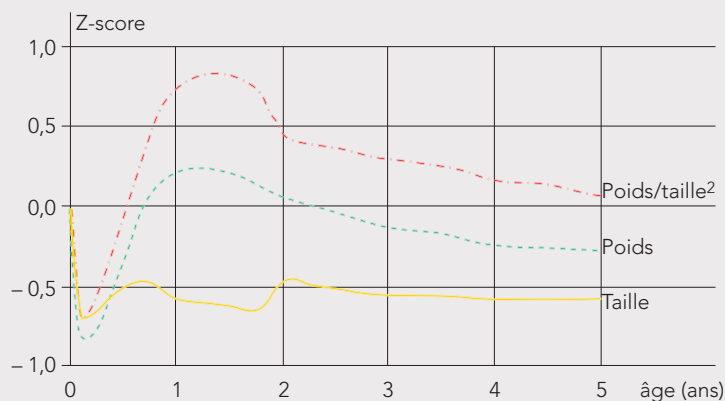


Figure 5  
Valeurs de référence françaises pour le poids, la taille et l'indice de corpulence (poids/taille²) comparées aux standards de croissance de l'OMS pour les jeunes enfants (zéro-cinq ans)



fants pour la plupart non allaités. L'OMS, qui recommande un allaitement maternel exclusif pendant six mois, en a conclu dans les années 90 que les courbes de croissance existantes ne décrivaient pas de façon satisfaisante la croissance physiologique, définie comme celle des enfants nourris au sein, et que leur utilisation pour évaluer la santé et la nutrition d'enfants au niveau individuel ou pour estimer la prévalence de la malnutrition au niveau de popula-

tions était inappropriée. Elle a alors décidé l'élaboration de nouveaux standards de croissance, avec une approche permettant de décrire comment les enfants doivent croître lorsqu'ils sont allaités et élevés dans de bonnes conditions d'hygiène [7].

### CONSTRUCTION DES STANDARDS DE CROISSANCE

L'étude MGRS (multicentre growth reference study) de l'OMS s'est déroulée de

1997 à 2003 dans six pays géographiquement et culturellement très éloignés (Brésil, Etats-Unis, Ghana, Inde, Norvège, Oman) (figure 1). De la naissance à deux ans, les standards de croissance ont été élaborés grâce au suivi longitudinal de 882 enfants vivant dans des conditions favorables à la croissance : pas de facteur de santé ou d'environnement ayant un effet négatif sur la croissance, mère non fumeuse et acceptant de suivre les recommandations de

l'OMS (allaitement exclusif ou prédominant pendant au moins quatre mois, diversification alimentaire à six mois et poursuite de l'allaitement jusqu'à au moins douze mois), grossesse non gémellaire et absence de pathologie notable. De deux à cinq ans, les standards ont été élaborés par l'étude transversale de 6669 enfants ayant bénéficié d'un allaitement, exclusif ou non, d'une durée minimale de trois mois et répondant aux mêmes critères environnementaux que pour l'étude longitudinale. La combinaison des résultats de ces deux analyses a permis l'établissement de standards de zéro à cinq ans de forte validité statistique (figures 2, 3 et 4). Les percentiles et les Z-scores des indices poids/âge, taille/âge, poids/taille et indice de masse corporelle/âge ont été calculés pour les garçons et les filles âgés de zéro à soixante mois et publiés en avril 2006 ([www.who.int/childgrowth/en](http://www.who.int/childgrowth/en)).

### ASPECTS INNOVANTS DES STANDARDS DE CROISSANCE

Les standards de l'OMS intègrent l'allaitement au sein comme la norme physiologique et l'enfant allaité comme un modèle de croissance et de développement. L'échantillon issu de six pays a permis de constituer une norme internationale et de montrer que les enfants qui vivent dans un environnement favorable et sont nourris suivant les recommandations de l'OMS ont jusqu'à l'âge de cinq ans une croissance en poids et en taille étonnamment identique à travers le monde malgré la diversité ethnique et socioéconomique des populations. Cette similarité traduit une forte influence du mode d'alimentation et des conditions environnementales sur la croissance, influence qui semble prédominer sur celle liée à des facteurs génétiques.

On dispose donc désormais de normes utilisables par tous les pays, notamment par de nombreux pays en voie de développement qui ne possédaient pas de référence nationale et sont pourtant confrontés à de graves problèmes de troubles de la croissance liés à la malnutrition.

### QUESTIONS DE LA SALLE

→ Dans la pratique des pédiatres, l'adoption des standards OMS de croissance à la place des courbes françaises actuellement utilisées ne changera pas grand-chose dans la mesure où ce que nous surveillons c'est la régularité de la croissance et le maintien de l'enfant dans son couloir de croissance.

**D. Turck.** On peut considérer les choses de cette façon. Mais il me semble qu'en tant que pédiatres nous avons à militer pour que les courbes de référence soient celles qui ont été établies à partir de la croissance d'enfants nourris de la façon la plus adaptée, c'est-à-dire par le lait maternel. De plus, dans la pratique, l'objectif n'est pas seulement que les enfants se maintiennent dans un couloir de croissance quelle que soit la courbe de référence, mais de faire en sorte qu'ils se rapprochent le plus possible de la référence de croissance idéale.

→ Les pays nordiques, qui connaissent une flambée de diabète insulino-dépendant chez les petits, ont-ils fait des études sur le lien éventuel entre cette progression du DID et l'âge d'introduction du gluten ?

**D. Turck.** A ma connaissance, les Scandinaves se sont surtout intéressés à l'impact de la consommation de gluten sur la fréquence de la maladie cœliaque. Pour le diabète, il apparaît que malgré les recommandations qui ont été faites en Suède pour diminuer la consommation de gluten chez l'enfant, l'incidence du DID continue à augmenter.

→ En cas d'antécédent familial d'intolérance au gluten, faut-il faire des dosages d'IgA anti-transglutaminase avant l'introduction du gluten ?

**D. Turck.** Les enfants dont un frère ou une sœur a une maladie cœliaque ont un risque de 5 % d'être également atteints de la maladie, soit dix fois plus que dans la population générale, ce qui veut dire aussi qu'ils ont 95 % de chance de ne pas en être affectés. Il faut donc rassurer les familles et introduire le gluten au même âge que pour tout autre enfant, c'est-à-dire, actuellement, après six mois. Le dosage d'IgA anti-transglutaminase est totalement inutile avant l'introduction du gluten. Il est souvent réalisé après quelques semaines ou mois de diversification alimentaire contenant du gluten. Il faut alors savoir ne pas répéter ce dosage abusivement s'il n'y a pas d'événements cliniques qui le justifie.

### FAUT-IL UTILISER LES STANDARDS DE L'OMS POUR SURVEILLER LA CROISSANCE DES JEUNES ENFANTS FRANÇAIS ?

Les courbes françaises actuellement utilisées ont été obtenues à partir du suivi par le Dr Michel Sempé de 588 enfants depuis leur naissance (pour la plupart durant les années 1953-1954) jusqu'à l'âge adulte, recrutés suivant les critères suivants :

- parents d'origine française et métropolitaine, habitant la région parisienne ;
- poids de naissance compris entre 2500 g et 4700 g ;
- absence de malformations.

Le mode d'alimentation ne constituait pas un critère de recrutement.

A la naissance, les références françaises sont analogues aux standards OMS. Par contre, d'importantes différences apparaissent dès les premiers mois de vie (figu-

re 5). De un à six mois, toutes les valeurs françaises (taille, poids, indice de corpulence) sont inférieures à celles des standards OMS. La différence atteint -0,80 Z-score à un mois. Les valeurs françaises de la taille restent plus basses que celles de l'OMS jusqu'à cinq ans. Après l'âge de six mois, les valeurs françaises du poids se rapprochent des valeurs OMS, les dépassent légèrement à partir de neuf mois jusqu'à deux ans et deviennent ensuite inférieures jusqu'à l'âge de cinq ans (-0,30 Z-score). Les valeurs françaises de la corpulence rejoignent les standards OMS à six mois, puis les dépassent, avec une différence maximale de +0,80 Z-score à dix-huit mois, qui s'amenuise ensuite jusqu'à cinq ans.

Ces observations sont similaires dans les deux sexes et ont été retrouvées dans d'autres pays (Royaume-Uni, Pays-Bas, Etats-Unis). Les différences observées entre les références françaises et les

standards de l'OMS peuvent s'expliquer par les dates de recueil des données (étude OMS débutée plus de quarante ans après l'étude française), par les caractéristiques géographiques des populations et les modes d'alimentation, l'allaitement étant exclusif ou prédominant pendant au moins quatre mois dans l'étude OMS, alors que de nombreux nourrissons n'étaient pas allaités dans l'étude de référence française.

L'adoption des standards de l'OMS augmenterait donc le nombre de nourrissons ayant de un à six mois de vie une croissance moins rapide que celle indiquée par les courbes françaises. Il faut souligner que ces nourrissons, s'ils sont allaités, ne devraient pas pour autant recevoir systématiquement une supplémentation avec des formules infantiles et que leurs mères devraient être aidées pour optimiser leur allaitement. L'adop-

tion des standards conduirait à une augmentation du nombre d'enfants dans la catégorie « petite taille » à tout âge et dans la catégorie « surpoids » après l'âge de six mois.

A ce jour, plus de cent pays ont adopté les standards de l'OMS, dont le Royaume-Uni. Il faut souhaiter qu'il en soit rapidement de même en France, pour optimiser le suivi de la croissance des jeunes enfants. □

## Références

- [1] GREEN P.H., CELLIER C. : « Celiac disease », *N. Engl. J. Med.*, 2007 ; 357 : 1731-43.  
 [2] FERGUSSON D.M., HORWOOD L.J., SHANNON F.T. : « Early solid food feeding and recurrent childhood eczema : a 10-year longitudinal study », *Pediatrics*, 1990 ; 86 : 541-6.  
 [3] NORRIS J.M., BARRIGA K., KLINGENSMITH G. et al. : « Ti-

- ming of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity », *JAMA*, 2003 ; 290 : 1713-20.  
 [4] AKOBENG A.K., RAMANAN A.V., BUCHAN I., HELLER R.F. : « Effect of breast feeding on risk of coeliac disease : a systematic review and meta-analysis of observational studies », *Arch. Dis. Child.*, 2006 ; 91 : 39-43.  
 [5] NORRIS J.M., BARRIGA K., HOFFENBERG E.J. et al. : « Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease », *JAMA*, 2005 ;

203 : 2343-51.

- [6] CARLSSON A.K., AGARTH D., BORULF S.K. et al. : « Serological screening for celiac disease in healthy 2.5-year-old children in Sweden », *Pediatrics*, 2001 ; 107 : 42-5.  
 [7] DE ONIS M., GARZA C., ONYANGO A.W., ROLLAND-CACHERA M.F., et Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie : « Les standards de croissance de l'Organisation mondiale de la santé pour les nourrissons et les jeunes enfants », *Arch. Pédiatr.*, 2009 ; 16 : 46-53.

## BULLETIN D'ABONNEMENT A MEDECINE & ENFANCE

NOM, Prénom \_\_\_\_\_

Adresse \_\_\_\_\_

Code postal, ville \_\_\_\_\_

Adresse courriel \_\_\_\_\_

Je m'abonne pour un an : 50 €

Je m'abonne pour deux ans : 80 €

Je joins un chèque à l'ordre de Médecine & enfance

Règlement par mandat administratif

Bulletin à envoyer à Médecine & enfance, 23 rue Saint-Ferdinand, 75017 Paris  
 Un reçu vous sera adressé