

# Le risque de maladie cœliaque diminue-t-il suite à l'introduction de gluten dans l'alimentation des nourrissons à l'âge de 4 mois ?

## Référence

Logan K, Perkin MR, Marris T, et al. Early gluten introduction and celiac disease in the EAT Study: a prespecified analysis of the EAT Randomized Clinical Trial. JAMA Pediatr 2020;174:1041-7. DOI:10.1001/jamapediatrics.2020.2893

## Analyse de

Nina Van Den Broecke, lector Voedings- en Dieetkunde

## Question clinique

L'introduction de gluten dans l'alimentation des nourrissons de 4 mois, par comparaison avec son introduction à l'âge de 6 mois, réduit-elle le risque de maladie cœliaque à l'âge de trois ans ?

## Contexte

La maladie cœliaque touche environ 1 à 3% de la population (1). Ces dernières années, de nombreuses recherches ont été menées sur un éventuel effet préventif d'une introduction précoce du gluten\* dans l'alimentation des nourrissons. Une synthèse méthodique et méta-analyse de 13 études observationnelles et de 2 études randomisées contrôlées a montré qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative quant au risque de maladie cœliaque entre l'introduction de gluten à l'âge de 5-6 mois et son introduction à 12 mois (N = 2 études randomisées contrôlées). Par rapport à l'introduction précoce de gluten (avant l'âge de 4 mois), son introduction à 5-6 mois ou après l'âge de 6 mois n'a pas entraîné une différence dans la prévalence de la maladie cœliaque (N = 4 études de cohorte). Mais l'introduction de gluten après l'âge de 6 mois, comparée à son introduction à l'âge de 5-6 mois, était associée à une plus forte prévalence de la maladie cœliaque (N = 5 études de cohorte) (2). L'étude Enquiring About Tolerance (EAT) (3), une étude randomisée, contrôlée, menée en ouvert, conçue pour examiner la prévention de l'allergie alimentaire par l'introduction de six allergènes alimentaires, dont le blé, dans l'alimentation des nourrissons, peut apporter une pierre à l'édifice de la réflexion scientifique sur le sujet.

## Résumé

### Population étudiée

- de novembre 2009 à juillet 2012, les investigateurs de l'étude EAT ont inclus, en les recrutant dans la population générale d'Angleterre et du Pays de Galles, 1303 nourrissons qui ont été exclusivement nourris au sein jusqu'à l'âge d'au moins 13 semaines ; ensuite, tous les nourrissons ont été randomisés dans un groupe qui, entre 4 et 6 mois, a reçu six allergènes alimentaires (lait de vache, œufs, arachides, graines de sésame, cabillaud, blé) en plus de l'allaitement (n = 652) et un groupe qui, jusqu'à l'âge de 6 mois, n'a reçu que l'allaitement (n = 651)
- pour l'analyse secondaire de l'étude EAT publiée ici, on a inclus 1004 nourrissons chez qui un prélèvement sanguin utilisable a été effectué entre novembre 2012 et mars 2015 lors de la visite de suivi prévue à 3 ans ; 97% ont consommé du blé quotidiennement pendant au moins six semaines avant le prélèvement de sang ; 51,2% des nourrissons étaient de sexe masculin ; 85% étaient de race blanche ; 77% vivaient en milieu urbain
- pas de critère d'exclusion.

### Protocole d'étude

Analyse secondaire d'une étude randomisée contrôlée menée **en ouvert** :

- après randomisation dans l'étude EAT, le gluten a été introduit dans l'alimentation du groupe intervention à l'âge de 4 mois environ à raison de minimum 3,2 grammes par semaine (ce

qui équivaut à 4 g de blé répartis dans deux biscuits) (n = 652) tandis que, dans le groupe témoin (n = 651), le gluten a été introduit dans l'alimentation à l'âge d'environ 6 mois seulement

- les parents ont répondu à des questionnaires chaque mois pendant la première année de l'étude EAT et tous les trois mois à partir de la deuxième année ; à partir d'un questionnaire de fréquence alimentaire, il a été possible de suivre notamment la consommation de blé ; d'autres questionnaires portaient sur la survenue de troubles gastro-intestinaux (vomissements, diarrhée, constipation) et de réactions indésirables à l'alimentation
- les parents ont tenu un journal alimentaire (5 jours) à trois reprises au cours du suivi ; ceux du groupe intervention ont en outre été invités à indiquer chaque semaine si leur enfant avait reçu la quantité recommandée de blé
- un examen clinique (comprenant la détermination du poids, de la taille et du BMI) a été réalisé au début de l'étude EAT, à 12 mois et à trois ans
- après trois ans, le taux d'IgA sériques anti-transglutaminase de type 2 (IgA-TG2A) a également été déterminé dans les échantillons de sang disponibles (n = 1004) ; s'il dépassait 20 UI/l, une lettre invitait le médecin généraliste à adresser l'enfant à un gastro-entérologue pédiatrique de son choix pour une évaluation diagnostique plus approfondie (analyses biologiques complémentaires, endoscopie, biopsie) qui devait être conforme aux recommandations de la Société européenne de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatrique (*European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN*) (4).

### Mesure des résultats

- critère de jugement principal de l'étude EAT (non inclus dans cette publication) : allergie alimentaire, médiée par les IgE, au lait de vache, aux œufs, aux arachides, aux graines de sésame, au cabillaud, au blé
- l'analyse secondaire (de cette publication) a comparé la prévalence de la maladie cœliaque entre le groupe introduction précoce du gluten et le groupe introduction tardive
- le **test exact de Fisher** a été utilisé pour déterminer la signification statistique de la différence.

### Résultats

- dans le groupe introduction précoce, le gluten a été introduit dans l'alimentation à l'âge de 4 mois en moyenne (intervalle de 4 à 33 mois), tandis que, dans le groupe introduction tardive, il a été introduit à l'âge de 7 mois en moyenne (intervalle de 5 à 21 mois) ; entre 4 et 5 mois, 69,5% des nourrissons du groupe introduction précoce consommaient du gluten (en moyenne 1,3 g/semaine (écart-type 1,54 g/sem)), et 2,3% des nourrissons du groupe introduction tardive aussi consommaient déjà du gluten (en moyenne 0,08 g/sem (ET 1,00 g/sem)) ; entre 5 et 6 mois, 86,7% des enfants du groupe introduction précoce consommaient du gluten (en moyenne 4 g/sem (ET 2,40 g/sem)), et, à 6 mois, 37,6% des enfants du groupe introduction tardive consommaient du gluten (en moyenne 0,9 g/sem (ET 2,05 g/sem)) ; à partir de l'âge de 9 mois, la consommation de gluten était semblable dans les deux groupes (en moyenne 8,8 g/sem (ET 3,98 g/sem) dans le groupe introduction précoce et 8,6 g/sem (ET 4,16 g/sem) dans le groupe introduction tardive)
- sur les 1004 enfants dont un prélèvement sanguin utilisable était disponible après trois ans, un taux d'IgA-TG2A > 20 UI/l a été retrouvé chez 9 enfants (7 dans le groupe introduction tardive et 2 dans le groupe introduction précoce) ; un pédiatre a confirmé un diagnostic de maladie cœliaque chez tous ces enfants du groupe introduction tardive mais chez aucun du groupe introduction précoce ; en fin de compte, la maladie cœliaque était effectivement présente chez 1,4% des enfants du groupe introduction tardive contre 0% de ceux du groupe introduction précoce (p = 0,02 suivant le test exact de Fisher) ; la différence absolue en termes de prévalence de la maladie cœliaque est donc de 1,4% (avec IC à 95% de 0,6% à 2,6%).

## Conclusion des auteurs

L'introduction précoce du gluten à l'âge de 4 mois était associée à une prévalence plus faible de la maladie cœliaque. Ces résultats suggèrent que des recherches futures devraient envisager la consommation précoce de gluten à forte dose comme stratégie de prévention de la maladie cœliaque.

## Financement de l'étude

Agence des normes alimentaires du Royaume-Uni (code de contrat T07051), et Conseil de la recherche médicale (*Medical Research Council*) (subvention MC\_G1001205).

## Conflits d'intérêt des auteurs

Deux des huit auteurs mentionnent des conflits d'intérêts ; l'un a reçu une subvention des agences gouvernementales qui ont financé l'étude, et l'autre a reçu des subventions du King's College de Londres dans le cadre de l'étude.

# Discussion

## Considérations sur la méthodologie

L'étude EAT a été conçue pour examiner l'effet d'une exposition précoce à six allergènes alimentaires sur la prévention des allergies alimentaires plus tard dans la vie. Les participants ont été recrutés dans la population générale. La question est donc de savoir dans quelle mesure cette étude était utile pour évaluer la prévalence de la maladie cœliaque, alors qu'elle ne précise pas les antécédents familiaux de maladie cœliaque des participants. De plus, malgré la randomisation, on ne sait pas si davantage de personnes ayant une prédisposition familiale n'auraient pas été incluses par hasard dans le groupe témoin. Avec une prévalence estimée à environ 0,3% dans cette population étudiée de 1004 nourrissons, les investigateurs s'attendaient à ce que leur analyse ait trop peu de puissance pour montrer une différence dans la prévention de la maladie cœliaque. La différence statistiquement significative pourrait donc tout aussi bien être la conséquence d'une **erreur de type I**. Un autre **biais** éventuel est le possible abandon sélectif des enfants atteints de maladie cœliaque dans le groupe intervention avant la prise de sang à 3 ans de suivi. Cependant, les auteurs estiment que ce risque de biais est faible car la raison de l'abandon après 3 ans était davantage le résultat d'un changement dans la situation familiale. Les questionnaires ont également montré qu'après 3 ans, il n'y avait pas de différence en termes de prévalence des symptômes gastro-intestinaux et des réactions alimentaires entre les participants testés et non testés. L'apparition de symptômes gastro-intestinaux et de réactions alimentaires ne différait pas non plus entre le groupe intervention et le groupe témoin. Les questionnaires ne portaient que sur le blé. Les autres céréales contenant du gluten n'étaient pas incluses. On ne sait pas dans quelle mesure les journaux en tenaient compte. Par conséquent, une sous-estimation de la consommation de gluten est possible dans les deux groupes. En tout cas, on constate que 30% des nourrissons du groupe introduction précoce ne consommaient pas encore de gluten entre 4 et 5 mois. De plus, la consommation moyenne à cet âge (1,3 g/semaine) était nettement inférieure à la quantité proposée (3,2 g/semaine). Cela peut avoir influencé le résultat. Malgré l'utilisation des recommandations ESPGHAN pour le diagnostic de maladie cœliaque chez les enfants (4), il y avait peu d'uniformité dans le diagnostic utilisé. Différents pédiatres de divers contextes ont mené l'étude, et une biopsie n'a pas toujours été réalisée.

## Interprétation des résultats

Cette analyse de l'étude EAT montre que la **prévalence** de la maladie cœliaque était plus faible, de manière statistiquement significativement, chez les enfants du groupe recevant du gluten dans l'alimentation à partir de l'âge de 4 mois que chez ceux n'en recevant qu'après l'âge de 6 mois. Compte tenu des points faibles de la méthodologie, les résultats de cette étude doivent être interprétés avec prudence. Malgré la différence statistiquement significative entre les deux groupes, nous ne pouvons pas conclure que l'introduction précoce de gluten protège contre la maladie cœliaque. Nous ne savons pas non plus quel sera l'effet à long terme. Peut-être l'introduction précoce de gluten ne fait-elle que retarder la maladie cœliaque et non la prévenir.

En outre, ce résultat contredit une précédente étude randomisée contrôlée qui n'avait pas montré de différence entre l'introduction de gluten à 4 mois et son introduction à partir de 6 mois chez des enfants à risque de maladie cœliaque (5). En effet, la prévalence de la maladie cœliaque dans cette étude était de 5,2% contre 0,7% dans l'étude EAT. Ils ont commencé avec une consommation quotidienne de gluten nettement plus faible (seulement 100 mg par jour) que dans l'étude EAT. Il est donc peut-être important non seulement de commencer tôt, mais aussi de débiter avec une quantité de gluten suffisamment importante. Ce sont des hypothèses intéressantes pour une étude future.

### **Que disent les guides de pratique clinique ?**

Le guide de pratique clinique actuel d'Ebpracticienet sur la maladie cœliaque ne se prononce pas sur l'association entre l'introduction de gluten dans l'alimentation des nourrissons et le développement de la maladie cœliaque plus tard dans la vie (1). À cet égard, DynaMed se réfère notamment aux recommandations ESPGHAN (6). Il recommande d'introduire le gluten dans l'alimentation des nourrissons entre 4 et 12 mois et aussi de limiter la quantité de gluten pendant quelques mois.

## **Conclusion de Minerva**

Cette analyse secondaire d'une étude randomisée contrôlée menée en ouvert suggère que, par comparaison avec l'introduction de gluten dans l'alimentation à partir de l'âge de 6 mois, l'introduction d'une quantité suffisamment élevée de gluten dès l'âge de 4 mois entraîne une diminution de la prévalence de la maladie cœliaque à un âge plus avancé. Étant donné le manque de puissance et la présence de diverses formes de biais, il ne peut être établi avec suffisamment de certitude que l'introduction précoce du gluten protège contre la maladie cœliaque. Il est nécessaire de mener de nouvelles études randomisées contrôlées avec un suivi plus long pour déterminer le meilleur moment pour l'introduction du gluten et la quantité optimale en prévention de la maladie cœliaque.

\* Le gluten est présent notamment dans les céréales telles que le blé, l'épeautre, le seigle et l'orge.

### **Références :**

1. Maladie coeliaque. Ebpracticienet. Duodecim Medical Publications 2000. Dernière mise à jour: 31/08/2016. Dernière révision contextuelle 2/04/2018.
2. Pinto-Sánchez MI, Verdu EF, Liu E, et al. Gluten introduction to infant feeding and risk of celiac disease: systematic review and meta-analysis. *J Pediatr* 2016;168:132-43.e3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.09.032. Erratum in: *J Pediatr*. 2016 Feb;169:331.
3. Perkin MR, Logan K, Marris T, et al; EAT Study Team. Enquiring About Tolerance (EAT) study: feasibility of an early allergenic food introduction regimen. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1477-1486.e8. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.12.1322
4. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, et al. European society paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *J Pediatr gastroenterol Nutr* 2020;70:141-56. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002497
5. Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med* 2014;371:1304-15. DOI: 10.1056/NEJMoa1404172
6. Szajewska H, Shamir R, Mearin L, et al. Gluten introduction and the risk of coeliac disease: a position paper by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatric Gastroenterol*