

UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

ANNEE 2017

2017 TOU3 3045

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

par

Claire BONNET

le 18 avril 2017

**LES MANIFESTATIONS BUCCO-DENTAIRES DE LA MALADIE
COELIAQUE CHEZ L'ENFANT**
**Revue de littérature et mise en place d'un protocole d'étude
clinique**

Directeur de thèse : Dr Mathieu MARTY
Co-directeur de thèse : Dr Marion DARIES

JURY

Président :	Pr Frédéric VAYSSE
1er assesseur :	Dr Emmanuelle NOIRRIT
2ème assesseur :	Dr Marie-Cécile VALERA
3ème assesseur :	Dr Mathieu MARTY
4ème assesseur :	Dr Marion DARIES



UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

ANNEE 2017

2017 TOU3 3045

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

par

Claire BONNET

le 18 avril 2017

**LES MANIFESTATIONS BUCCO-DENTAIRES DE LA MALADIE
COELIAQUE CHEZ L'ENFANT**
**Revue de littérature et mise en place d'un protocole d'étude
clinique**

Directeur de thèse : Dr Mathieu MARTY
Co-directeur de thèse : Dr Marion DARIES

JURY

Président :	Pr Frédéric VAYSSE
1er assesseur :	Dr Emmanuelle NOIRRIT
2ème assesseur :	Dr Marie-Cécile VALERA
3ème assesseur :	Dr Mathieu MARTY
4ème assesseur :	Dr Marion DARIES





Faculté de Chirurgie Dentaire

➔ DIRECTION

DOYEN

Mr Philippe POMAR

ASSESEUR DU DOYEN

Mme Sabine JONJOT

CHARGÉS DE MISSION

Mr Karim NASR

Mme Emmanuelle NOIRRI-ESCLASSAN

PRÉSIDENTE DU COMITÉ SCIENTIFIQUE

Mme Anne-Marie GRIMOUD

RESPONSABLE ADMINISTRATIF

Mme Muriel VERDAGUER

➔ HONORARIAT

DOYENS HONORAIRES

Mr Jean LAGARRIGUE +

Mr Jean-Philippe LODTER

Mr Gérard PALOUDIER

Mr Michel SIXOU

Mr Henri SOULET

➔ ÉMÉRITAT

Mr Damien DURAN

Mme Geneviève GRÉGOIRE

Mr Gérard PALOUDIER

➔ PERSONNEL ENSEIGNANT

56.01 PÉDODONTIE

Chef de la sous-section :

Mme BAILLEUL-FORESTIER

Professeurs d'Université :

Mme BAILLEUL-FORESTIER, Mr VAYSSE

Maîtres de Conférences :

Mme NOIRRI-ESCLASSAN, Mme VALERA

Assistants :

Mme DÀRIES, Mr MARTY,

Adjoint d'Enseignement :

Mr. DOMINE, Mme BROUTIN,

56.02 ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE

Chef de la sous-section :

Mr BARON

Maîtres de Conférences :

Mr BARON, Mme LODTER, Mme MARCHAL-SIXOU, Mr ROTENBERG,

Assistants :

Mme GABAY-FARUCH, Mme YAN-VERGNES

Assistant Associé :

Mr BOYADZHIEV

56.03 PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, ODONTOLOGIE LÉGALE

Chef de la sous-section :

Mr HAMEL

Professeurs d'Université :

Mme NABET, Mr SIXOU

Maîtres de Conférences :

Mr HAMEL, Mr VERGNES

Assistant :

Mlle. BARON,

Adjoints d'Enseignement :

Mr. DURAND, Mr. PARAYRE, Mr. ROSENZWEIG

57.01 PARODONTOLOGIE**Chef de la sous-section :** *Mr BARTHET***Maîtres de Conférences :** Mr BARTHET, Mme DALICIEUX-LAURENCIN**Assistants :** Mr RIMBERT, Mr ANDUZE-ACHER**Adjoints d'Enseignement :** Mr CALVO, Mr LAFFORGUE, Mr SANCIER, Mr BARRE, Mme KADDECH, Mme VINEL**57.02 CHIRURGIE BUCCALE, PATHOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE, ANESTHÉSIOLOGIE ET RÉANIMATION****Chef de la sous-section :** *Mr COURTOIS***Maîtres de Conférences :** Mr CAMPAN, Mr COURTOIS, Mme COUSTY**Assistants :** Mme CROS, Mme COSTA-MENDES**Assistant Associé :** Mr DAUZAT**Adjoints d'Enseignement :** Mr FAUXPOINT, Mr L'HOMME, Mme LABADIE**57.03 SCIENCES BIOLOGIQUES (BIOCHIMIE, IMMUNOLOGIE, HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE, GÉNÉTIQUE, ANATOMIE PATHOLOGIQUE, BACTÉRIOLOGIE, PHARMACOLOGIE)****Chef de la sous-section :** *Mr POULET***Professeur d'Université :** Mr KEMOUN**Maîtres de Conférences :** Mme GRIMOUD, Mr POULET, Mr BLASCO-BAQUE**Assistants :** Mr BARRAGUÉ, Mme DUBOSC, Mr LEMAITRE**Adjoints d'Enseignement :** Mr SIGNAT, Mr PUISSOCHET, Mr FRANC**58.01 ODONTOLOGIE CONSERVATRICE, ENDODONTIE****Chef de la sous-section :** *Mr DIEMER***Professeur d'Université :** Mr DIEMER**Maîtres de Conférences :** Mr GUIGNES, Mme GURGEL-GEORGELIN, Mme MARET-COMTESSE**Assistants :** Mr BONIN, Mr BUORO, Mme RAPP, Mr MOURLAN, Mme PECQUEUR, Mr DUCASSE**Adjoints d'Enseignement :** Mr BALGUERIE, Mr ELBEZE, Mr MALLET, Mr FISSE**58.02 PROTHÈSES (PROTHÈSE CONJOINTE, PROTHÈSE ADJOINTE PARTIELLE, PROTHÈSE COMPLÈTE, PROTHÈSE MAXILLO-FACIALE)****Chef de la sous-section :** *Mr CHAMPION***Professeurs d'Université :** Mr ARMAND, Mr POMAR**Maîtres de Conférences :** Mr CHAMPION, Mr ESCLASSAN, Mme VIGARIOS, Mr DESTRUHAUT**Assistants :** Mr EMONET-DENAND, Mr KNAFO, Mme SELVA, Mme ROSCA, Mr LEMAGNER**Adjoints d'Enseignement :** Mr BOGHANIM, Mr FLORENTIN, Mr FOLCH, Mr GHRENASSIA, Mme LACOSTE-FERRE, Mr POGEANT, Mr RAYNALDY, Mr GINESTE, Mr CHAMPION, Mr LE GAC, Mr GAYRARD, Mr COMBADAZOU, Mr HENNEQUIN**58.03 SCIENCES ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES, OCCLUSODONTIQUES, BIOMATÉRIAUX, BIOPHYSIQUE, RADIOLOGIE****Chef de la sous-section :** *Mme JONJOT***Maîtres de Conférences :** Mme JONJOT, Mr NASR**Assistants :** Mr CANCEILL, Mme GARNIER, Mr OSTROWSKI**Adjoints d'Enseignement :** Mr AHMED, Mme BAYLE-DELANNEE, Mme MAGNE, Mr VERGE, Mme BOUSQUET, Mr MONSARRAT

Merci

A mes parents : merci pour le soutien que vous m'avez apporté pendant toutes ces années, pour l'éducation donnée, les valeurs transmises. Merci pour les voyages aux 4 coins de l'Europe, pour les trajets à la fac tous les matins en p1, pour la salade du midi ...

Vous n'êtes pas présents en ce jour de soutenance mais je sais que vous pensez très fort à moi du fond de l'Iran !

A Olivier et Laure, merci pour les jeux, les fous rires, les disputes, les chambres partagées pendant des années. Maintenant c'est à nous de faire en sorte que notre complicité perdure.

A mes grands-parents disparus : Papy Max, je retiendrai ton optimisme, ta joie de vivre ta bonne humeur, les repas du dimanche et les parties de belote. Mamie Yvette, je n'ai pas eu la chance de beaucoup de connaître mais je me souviendrai des parties de rami, des mots fléchés et de mes erreurs que tu corrigeais, du roller au stade.

A Papy Christian et Mamie Colette : merci pour tous ces Noëlés passés en famille en Normandie.

A Tatie Jacquie et Tonton Loulou : merci pour tous ces bons moments passés à Cordes au mois d'août, merci de nous permettre de tous nous réunir régulièrement. C'est toujours avec un immense plaisir que je vous retrouve.

A Christian, Patricia, Emilie et Amandine : merci pour tous ces moments partagés sur un kayak, au bord de l'océan, sur les pistes de ski ou sur un vélo (je m'abstiendrai de faire un commentaire sur les randonnées !) A bientôt pour de nouvelles aventures !

A tous mes amis dentistes :

Oiha, merci pour les moments passés en coloc pendant ces 4 ans, ta gentillesse, ton soutien, ton ouverture aux autres est un modèle pour moi. Tant de moments, de week-ends et d'activités partagées.

Fred, des années pour se découvrir mais ça en valait la peine ! Merci pour ton enthousiasme, ta joie de vivre, ton optimisme.

Il me tarde de vous retrouver toutes les 2 à la Réunion, Mayotte et Madagascar !

Juju, merci pour les rires, le soutien sans faille, les nombreux conseils que tu m'as apportés.

Mathilde, merci pour cette année de coloc, pour nos soirées en début de vie étudiante, pour nos voyages.

Manu, aux soirées partagées et surtout à la petite astuce qui a sauvé ma thèse !

Cindy, 3 ans de clinique à tes côtés. Un peu de temps pour se connaître mais ensuite merci pour ton soutien, ton aide, les confidences et l'écoute.

A Maxime, super coloc, merci pour ton soutien, ton écoute, les heures passées à souffrir et rire devant Momo.

Aux amis du lycée que je suis heureuse de ne pas avoir perdu de vue : Anne, Olga, Alexandre

Aux amis de la p1 qui ont rendu cette année agréable : Cécile, Laurie et Pierre

A Yannick, à notre complicité, à notre histoire construite à notre rythme. Merci pour ta patience, ta gentillesse, ta télé et les fraises et framboises à venir.

A notre président de jury,

Monsieur le Professeur VAYSSE Frédéric

- Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Chef du Service d'Odontologie,
- Chef adjoint du pôle CVR
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier,
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier,
- Diplôme d'Etudes Approfondies en Imagerie et Rayonnement en Médecine,
- Habilitation à Diriger les Recherches (HDR)

Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Je vous remercie, par votre enseignement de qualité, de m'avoir permis de découvrir et d'apprécier le métier de chirurgien-dentiste.

Que soit exprimé ma reconnaissance et ma gratitude.

A notre jury de thèse,

Madame le Dr ESCLASSAN-NOIRRIT Emmanuelle

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Ancienne Interne des Hôpitaux, - Docteur de l'Université Paul Sabatier,
- Lauréate de l'Université Paul Sabatier.

Vous nous faites l'honneur de participer à notre jury de thèse.

Nous souhaitons vous remercier pour vos conseils et votre encadrement clinique en pédodontie.

Nous portons une grande estime à vos qualités professionnelles et humaines.

A notre jury de thèse,

Madame le Dr VALERA Marie-Cécile

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Docteur de l'université Paul Sabatier – Spécialité : Physiopathologie cellulaire, moléculaire et intégrée,
- Master 2 recherche, mention Physiologie cellulaire intégrée
- Lauréate de l'Université Paul Sabatier

Nous vous remercions d'avoir accepté de siéger à notre jury de thèse afin d'apporter votre regard sur notre travail.

Soyez assurée de mon profond respect.

A notre directeur de thèse,

Monsieur le Dr MARTY Mathieu

- Assistant hospitalo-universitaire d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- CES de Chirurgie Dentaire Odontologie Pédiatrique et Prévention,
- CES de Physiopathologie et diagnostic des dysmorphies cranio-faciales

Nous vous sommes reconnaissante d'avoir accepté de diriger cette thèse, et nous vous remercions de votre gentillesse tout au long de ce travail et lors de notre étude.

Nous espérons que vous trouverez dans ce travail l'expression de de notre plus grand respect.

A notre co-directrice de thèse,

Madame le Dr DARIES Marion

- Assistante hospitalo-universitaire d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Maîtrise Sciences, Technologies, Santé, mention : Biosanté
- Lauréate de l'Université Paul Sabatier.

Nous vous remercions du temps que vous nous avez consacré et des moments partagés lors de notre étude.

Nous avons apprécié votre accompagnement dans notre enseignement et votre gentillesse au cours de nos années d'études

Nous vous prions de bien vouloir trouver ici le témoignage de notre plus sincère gratitude, merci de votre confiance.

TABLE DES MATIERES

Introduction	13
1. La maladie cœliaque.....	14
1.1 Définition.....	14
1.2 Epidémiologie.....	15
1.2.1 Spectre de la maladie : l'iceberg cœliaque.....	15
1.2.2 Prévalence.....	16
1.2.3- Incidence	17
1.2.4- Prédilection génétique	17
1.2.5- Individus à haut risque de maladie cœliaque	18
1.3 Physiopathologie	19
1.3.1- Facteurs de prédilection génétique	19
1.3.2- Facteurs environnementaux.....	19
1.3.3- Réponse immunitaire.....	19
1.3.4- Anomalies histologiques	21
1.3.5- La maladie cœliaque, une maladie multifactorielle	22
1.4 Présentation clinique	23
1.4.1 Forme classique symptomatique	23
1.4.2 Forme atypique.....	23
1.4.3 Maladies associées et complications	24
1.5 Diagnostic.....	26
1.5.1 Chez des sujets présentant des symptômes typiques ou atypiques de la maladie cœliaque.....	26
1.5.2 Chez des sujets asymptomatiques à risque élevé de maladie cœliaque.....	27
1.6 Traitement et suivi	28
2. Manifestations buccales de la maladie cœliaque.....	30
2.1- Défauts de l'émail.....	30
2.1.1 Classification de Aine.....	30
2.1.2 Epidémiologie.....	33
2.1.2.1 Prévalence.....	33
2.1.2.2 Grade	36
2.1.2.3 Distribution.....	36
2.1.3 Composition chimique et structure de l'émail	37
2.1.4 Etiopathogénie des défauts amélaire.....	39
2.1.4.1 Défauts amélaire dus à une malabsorption intestinale.....	40
2.1.4.2 Implication génétique	40
2.1.4.3 Implication du système immunitaire	41

2.2	Aphoses récurrentes.....	43
2.2.1	Généralités.....	43
2.2.2	Epidémiologie.....	44
2.2.3	Effet du régime sans gluten (RSG).....	45
2.2.4	Etiologie.....	46
2.3	Lésions carieuses.....	46
2.4	Retard d'éruption.....	48
2.5	Malocclusion.....	49
2.6	Autres manifestations affectant la muqueuse orale.....	49
2.7	Rôle du chirurgien-dentiste.....	50
3.	Etude de la prévalence des défauts de l'émail en denture temporaire et des aphoses récurrentes chez l'enfant intolérant au gluten.....	51
3.1	Synopsis de recherche.....	51
3.1.1	Justification / contexte.....	51
3.1.2	Objectifs.....	52
3.1.3	Matériel et méthodes.....	52
3.1.3.1	Populations étudiées.....	52
3.1.3.2	Examen clinique.....	53
3.1.4	Critères de jugements et analyse statistique des données.....	54
3.2	Résultats préliminaires.....	54
3.2.1	Défauts amélaire.....	57
3.2.1.1	Prévalence des défauts amélaire.....	57
3.2.1.2	Grade des défauts amélaire.....	57
3.2.1.3	Localisation des défauts.....	57
3.2.2	Manifestations aphteuses récidivantes.....	58
3.2.3	Retard d'éruption.....	58
3.3	Discussion.....	58
3.3.1	Taille de l'échantillon.....	58
3.3.2	Défauts amélaire.....	58
3.3.2.1	Prévalence des défauts amélaire.....	58
3.3.2.2	Grade des défauts amélaire.....	59
3.3.2.3	Distribution des défauts amélaire.....	60
3.3.3	Aphoses récurrentes.....	61
3.3.4	Retard d'éruption.....	61
	Conclusion.....	62
	Annexe.....	64
	Bibliographie.....	65

Introduction

La maladie cœliaque est une maladie immunitaire systémique causée par l'ingestion de gluten chez des individus prédisposés. Elle affecte environ 1% de la population européenne. Malgré la récente mise en lumière de cette maladie, grâce au développement de techniques de diagnostic non invasives (typage HLA, dosage sérologique des anticorps anti-transglutaminase ou anti-endomysium) et à une meilleure compréhension de sa physiopathologie, cette maladie reste encore très largement sous diagnostiquée.

En effet, si les symptômes gastro-intestinaux de la forme classique de la maladie chez l'enfant sont bien connus (diarrhée chronique, douleurs abdominales, perte de poids, cassure de la courbe de croissance ...), la présence d'une grande variété de symptômes dans les formes atypique ou silencieuse rend le diagnostic difficile.

Parmi ces symptômes extra-intestinaux, des manifestations orales et dentaires peuvent être retrouvées. Les symptômes buccaux les plus courants sont les altérations de structure de l'émail, les aphtoses récurrentes ou les retards d'éruption.

Le chirurgien-dentiste a donc un rôle prépondérant de détection de ces anomalies afin d'adresser l'enfant au médecin compétent pour le diagnostic et la prise en charge précoce. Cette prise en charge rapide est primordiale afin d'éviter les carences métaboliques et les complications (ostéoporose, autres maladies auto-immunes, cancers ...) dues à la maladie.

Après une 1^{ère} partie consacrée aux généralités sur la maladie cœliaque, nous ferons le point sur les différentes manifestations bucco-dentaires de la maladie cœliaque chez l'enfant grâce à une revue de la littérature.

La très grande majorité des études porte sur le lien entre maladie cœliaque et défauts amélaire touchant les dents permanentes de l'enfant. Cependant, la minéralisation des dents temporaires s'étend de la vie intra-utérine à la 1^{ère} année de vie et le gluten étant introduit dans l'alimentation autour du 6^{ème} mois, il est probable qu'un régime riche en gluten puisse interférer sur l'amélogénèse. Une détection de ces défauts sur la denture temporaire pourrait alors permettre une détection et un diagnostic encore plus précoce.

C'est pour cela que notre dernière partie portera sur un protocole d'étude mis en place à l'hôpital des enfants de Toulouse, évaluant la prévalence des défauts amélaire de la denture temporaire et des aphtoses récurrentes chez l'enfant atteint de maladie cœliaque, et les résultats préliminaires obtenus.

1. La maladie cœliaque

1.1 Définition

La maladie cœliaque était classiquement définie chez l'enfant comme une entéropathie chronique avec atrophie villositaire de l'intestin grêle suite à une réponse immunitaire inappropriée de la muqueuse intestinale au gluten. Le diagnostic se faisait grâce à l'analyse histologique d'une biopsie intestinale. (1)

De nombreuses recherches et avancées lors de ces 20 dernières années ont permis de mieux comprendre la maladie cœliaque et d'en proposer une nouvelle définition et démarche diagnostique.

Le rôle clé de la transglutaminase, identifiée comme l'antigène cible des auto-anticorps, a ainsi été découvert ainsi que la présence de gènes de susceptibilité appartenant au Complexe Majeur d'Histocompatibilité HLA (Human Leukocyte Antigen) DQ2 et HLA DQ8.

La maladie cœliaque est donc maintenant définie comme une maladie auto-immune systémique, déclenchée par la gliadine du blé et les prolamines de certaines céréales chez des individus génétiquement prédisposés. Elle est caractérisée par la présence de manifestations cliniques diverses, d'anticorps spécifiques, de l'expression chez le patient atteint d'une molécule du système HLA de classe II de type DQ2 ou DQ8 et d'une entéropathie. (2) (3) (4)

Le gluten est un ensemble de protéines composant certaines céréales comme le blé, l'orge, le seigle et l'avoine. Il est constitué de prolamines (gliadine pour le blé par exemple). Il existe d'autres troubles associés à l'ingestion de gluten : (5) (6)

- les manifestations auto-immunes (dont la maladie cœliaque, la dermatite herpétiforme et l'ataxie au gluten)
- les réactions allergiques
- la sensibilité au gluten non cœliaque

1.2 Epidémiologie

1.2.1 Spectre de la maladie : l'iceberg cœliaque

La maladie cœliaque a été divisée en 4 états : (7)

- La forme classique, qui est dominée par des symptômes gastro-intestinaux et dont les patients atteints présentent tous une atrophie villositaire due au gluten.
- La forme atypique, qui est caractérisée par peu ou pas de symptômes gastro-intestinaux mais qui présente d'autres signes (ostéoporose, aphtose buccale récidivante, hypoplasie de l'émail dentaire...). Les patients touchés présentent aussi une atrophie villositaire due au gluten. Cette forme, qui pourrait être plus courante que la forme classique, est sous diagnostiquée.
- La forme silencieuse, où l'on observe la présence d'anticorps anti-transglutaminases tissulaires dans le sérum et de lésions histologiques intestinales chez des patients HLA-DQ2 et HLA-DQ8 positifs mais très peu ou pas de symptômes cliniques. Cette forme peut cependant s'accompagner parfois de déficits nutritionnels.
- La forme latente, qui présente une muqueuse intestinale normale, des symptômes cliniques absents mais des anticorps anti-transglutaminases présents. Une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux peut néanmoins être associée et une évolution vers une forme active de la maladie peut avoir lieu.

Ces différentes formes sont symbolisées par l'iceberg cœliaque : (8)



Figure 1 : Modèle de l'iceberg proposé pour la maladie cœliaque d'après Ferguson et al

La plus grande partie de l'iceberg, au-dessous du niveau de l'eau, correspond aux cas non diagnostiqués.

1.2.2 Prévalence

La prévalence de la maladie correspond au nombre de cas présents dans une population donnée à un moment donné.

Selon les études, la prévalence varie entre 0,5 et 2% dans la population mondiale et est en général d'environ 1% dans les pays occidentaux. (7) La plus forte prévalence (5,6%) est observée chez la population Sahraoui en Afrique du Nord, alors que la maladie est très rare en Asie du Sud-Est. (9)

La répartition mondiale de la maladie cœliaque semble avoir suivi celle du développement de la culture et de la consommation de denrées contenant du gluten. Ceci explique en partie la faible présence de patients atteints de la maladie cœliaque en Asie du Sud-Est où le riz est l'aliment de base. (10)

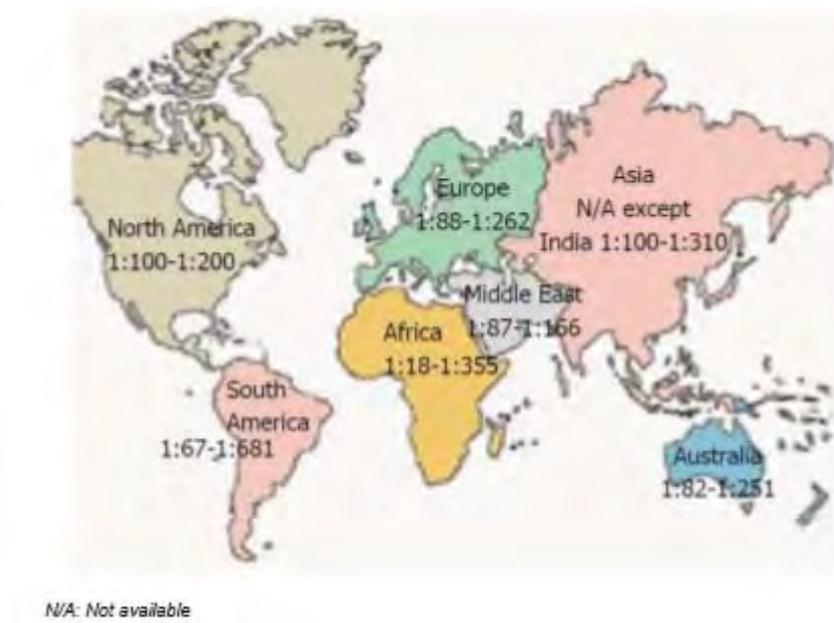


Figure 2 : Prévalence de la maladie cœliaque dans le monde (10)

Enfin, on observe une augmentation de la prévalence chez les femmes avec un ratio de 2,8 : 1. (10)

1.2.3- Incidence

L'incidence, le nombre de nouveaux cas par an rapporté à la population, de la maladie cœliaque a augmenté de manière importante ces trente dernières années, passant de 1 cas pour 100000 en 1960 aux Etats Unis à 9 cas en 2000 et 17 en 2010. Cette augmentation d'incidence avec le temps reflète probablement en partie un repérage et un dépistage optimisés des différentes formes de la maladie. (11)

La maladie est donc de plus en plus fréquente et des facteurs environnementaux comme les différentes modalités de la diversification alimentaire, l'allaitement maternel, la quantité et l'âge d'introduction du gluten ou certaines infections intestinales pourraient également avoir un impact sur la variation de l'incidence de la maladie. (12) (13)

1.2.4- Prédilection génétique

Rappel sur l'histocompatibilité et le système HLA :

La fonction de présentation de l'antigène est assurée par les molécules du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité). Le CMH humain est nommé HLA (Human Leukocyte Antigen) car la première molécule d'histocompatibilité identifiée avait été repérée comme un antigène leucocytaire.

Les chaînes polymorphes qui composent les molécules HLA sont codées par un ensemble de gènes situés sur le chromosome 6, ensemble de gènes très proches les uns des autres. De ce fait, les gènes HLA sont transmis en bloc (haplotype) des parents aux enfants.

Il existe 2 sortes de molécules HLA : la classe I et la classe II.

Les principaux gènes de susceptibilité de la maladie cœliaque appartiennent au CMH de classe II.

Les molécules HLA de classe II sont codées par les gènes DR, DP, DQ et sont synthétisées et exprimées uniquement par les cellules présentatrices de l'antigène (CPA), soit essentiellement les macrophages qui captent les antigènes étrangers dans le liquide extracellulaire et vont les présenter aux lymphocytes T auxiliaires CD4+.

Les gènes HLA-DQ2 et HLA-DQ8 représentent les facteurs génétiques principaux associés à la maladie cœliaque. En effet, plus de 95% des patients atteints partagent l'haplotype HLA-

DQ2 hétérodimère dans la configuration cis ou trans et les autres sont HLA-DQ8.

La fréquence de HLA-DQ2 dans les populations caucasiennes d'Europe de l'Ouest a été estimée à 25/30% mais seulement 1 à 2% de la population développe la maladie ; d'autres facteurs génétiques et environnementaux participent donc à la survenue de la maladie. (14)

(15)

1.2.5- Individus à haut risque de maladie cœliaque

Certaines personnes présentent des taux de prévalence plus élevés que la population générale. Tout d'abord, le facteur qui confère le plus grand risque est l'histoire familiale de la maladie, on observe une fréquence proche de 20% chez les apparentés du premier degré d'une personne diagnostiquée cœliaque.

Ensuite, le risque est aussi augmenté chez les patients qui sont atteints de maladies auto-immunes comme le diabète de type 1, les thyroïdites ou hépatites auto-immunes ou qui sont porteurs d'anomalies chromosomiques (syndrome de Down ou de Turner). (10) (3) (16)

Population à risque de développer la maladie coeliaque
<ul style="list-style-type: none"> - Apparentés au 1er degré - Anémie ferriprive - Ostéoporose - Diabète de type 1 - Trisomie 21 - Syndrome de Turner - Thyroïdite auto immune - Hépatite et cholangiopathie auto immunes - Dermatite herpétiforme - Déficit en IgA

Tableau 1 : population à haut risque de développer la maladie cœliaque

1.3 Physiopathologie

1.3.1- Facteurs de prédisposition génétique

Comme vu précédemment, la maladie cœliaque se déclare chez des individus possédant des allèles de susceptibilité codant pour la molécule HLA-DQ2 ou HLA-DQ8. Ces molécules DQ se trouvent à la surface des cellules présentatrices de l'antigène et ont un rôle central dans l'ancrage de peptides dérivés du gluten et dans l'activation du système immunitaire. (17)

1.3.2- Facteurs environnementaux

La maladie est induite par l'ingestion de gluten contenu dans les céréales. Le gluten est une protéine du blé, de l'orge et du seigle, il est constitué de prolamines (gliadine pour le blé, hordéine pour l'orge, sécaline pour le seigle), riches en glutamine et proline.

Ces prolamines sont résistantes aux enzymes protéolytiques gastro-intestinales et arrivent au contact de la muqueuse intestinale, où elles sont absorbées par les cellules épithéliales de l'intestin. Cette perméabilité serait augmentée lors de la maladie cœliaque. (18)

De plus, le rôle de l'environnement microbien est de plus en plus évoqué.

Chez le sujet malade qui présente une atrophie villositaire, le microbiote intestinal est différent de celui du sujet sain. Ce déséquilibre est aussi observé chez les patients qui présentent une prédisposition génétique et pourrait entraîner une exacerbation des réponses immunologiques responsables des lésions intestinales, ce qui favoriserait le déclenchement de la maladie cœliaque. (19) (20)

1.3.3- Réponse immunitaire

Au niveau de l'épithélium, la glutamine dérivée des peptides du gluten est transformée grâce à la transglutaminase, par désamidation, en dérivés d'acide glutamique. Ces dérivés d'acide glutamique ont une affinité plus forte pour les molécules HLA-DQ2 et HLA-DQ8 et vont donc se lier aux cellules présentatrices de l'antigène qui les portent (monocytes, macrophages et cellules dendritiques).

La stimulation du système immunitaire inné et acquis se fait alors grâce à la présentation des cellules présentatrices de l'antigène aux lymphocytes T CD4 intestinaux.

Il en résulte l'induction d'un environnement pro-inflammatoire avec production de cytokines pro-inflammatoires (interféron γ et TNF α), ce qui va activer les lymphocytes T CD8 intraépithéliaux cytotoxiques et les cellules Natural Killers responsables de l'apoptose des entérocytes.

De plus, une réponse immunitaire humorale a lieu grâce à la différenciation de lymphocytes B en plasmocytes sécréteurs d'anticorps anti-gliadine, anti-transglutaminase et anti-endomysium.

D'autres cytokines pro-inflammatoires sont produites par les cellules épithéliales intestinales et par les macrophages de la lamina propria (un tissu conjonctif lâche situé sous l'épithélium intestinal) : les interleukines 15. Ces IL15 jouent un rôle majeur dans la dégradation de la barrière épithéliale par la destruction directe des jonctions serrées grâce à l'expression de perforines et indirectement par l'activation de ces lymphocytes T CD8 intra-épithéliaux cytotoxiques. On aboutit ainsi à une destruction des entérocytes et à une atrophie villositaire. (17) (21)

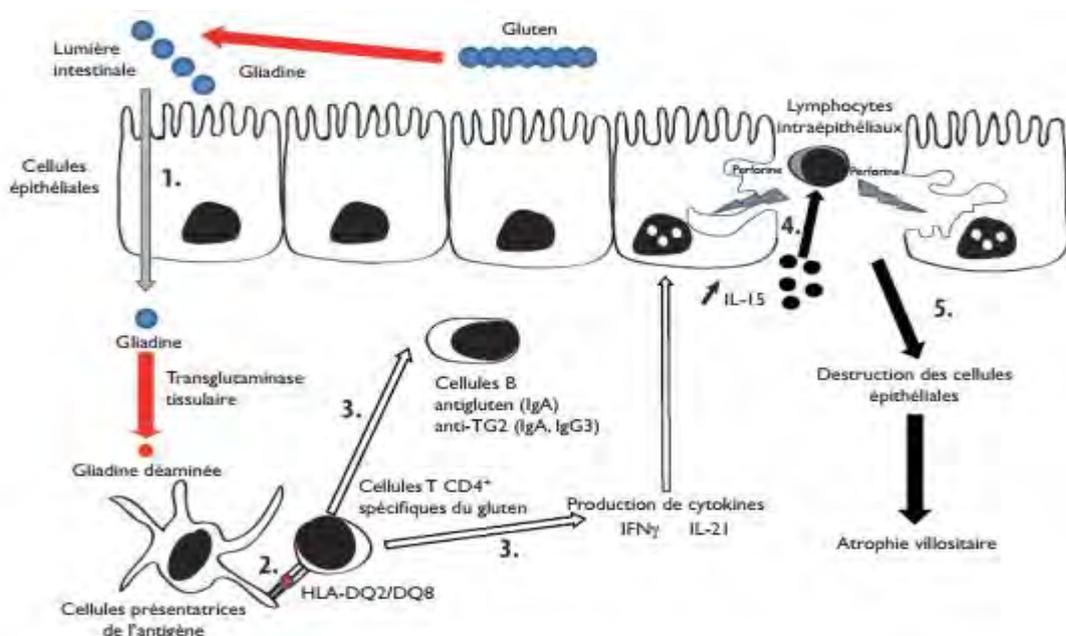


Figure 3 : Représentation des mécanismes physiopathologiques cellulaires et moléculaires entraînant les lésions de la muqueuse intestinale au cours de la maladie cœliaque (18)

1.3.4- Anomalies histologiques

Suite à ces processus physiopathologiques, on aboutit à un état inflammatoire de l'intestin grêle causant une désorganisation de l'architecture de la muqueuse. Sur une biopsie intestinale, on observe un aplatissement ou atrophie des villosités intestinales avec une infiltration des lymphocytes dans l'épithélium, une hyperplasie des cryptes et une augmentation de la densité cellulaire du chorion.

Les changements progressifs, décrits par Marsh sont classés comme suit et représentés ci-dessous : (22)

- Stade 0 : Muqueuse normale
- Stade 1 : Augmentation du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux
- Stade 2 : Stade 1 + hyperplasie des cryptes
- Stade 3A/3B/3C : atrophie villositaire partielle, subtotale ou totale
- Stade 4 : Hypoplasie des cryptes et atrophie villositaire totale

Marsh type	Forme histologique	Lymphocytes intraépithéliaux par 100 entérocytes	Cryptes	Villosités
0	Préinfiltratif	< 30	Normales	Normales
1	Infiltratif	> 30	Normales	Normales
2	Hyperplasique	> 30	Hyperplasie	Normales
3a	Destructif	> 30	Hyperplasie	Atrophie légère
3b	Destructif	> 30	Hyperplasie	Atrophie modérée
3c	Destructif	> 30	Hyperplasie	Atrophie complète
4	Hypoplasique	> 30	Hypoplasie	Atrophie complète

Tableau 2 récapitulant la classification de Marsh-Oberhuber (18)

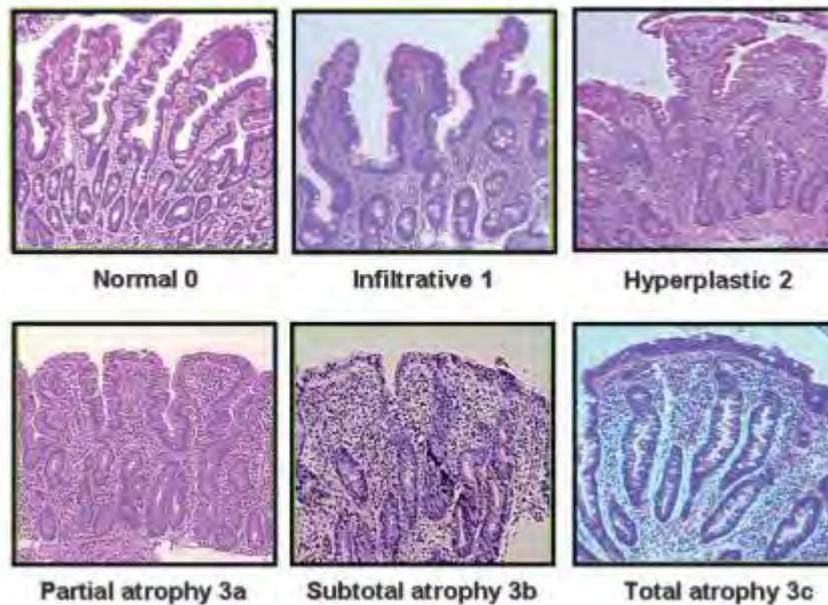


Figure 4 : Progression de l'altération de la muqueuse intestinale dans la maladie cœliaque (23)

1.3.5- La maladie cœliaque, une maladie multifactorielle

En définitive, toutes les données vues précédemment montrent que la susceptibilité de développer une maladie cœliaque est due à une combinaison de plusieurs facteurs :

- facteurs environnementaux : introduction du gluten, microbiote intestinal
- prédisposition génétique : HLA-DQ2 ou DQ8, autres gènes
- dysrégulation immunitaire : sur activation de la transglutaminase ? Sur activation de l'IL15?

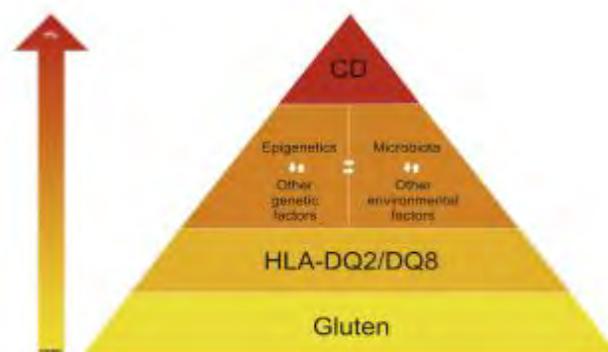


Figure 5 : Conditions d'apparition de la maladie cœliaque (24)

1.4 Présentation clinique

1.4.1 Forme classique symptomatique

Les signes classiques de la maladie cœliaque sont en relation avec une malabsorption de l'intestin grêle. La maladie débute, chez le nourrisson prédisposé, généralement après 6 mois, c'est-à-dire quelques semaines après l'introduction du gluten dans l'alimentation.

On observe :

- une diarrhée chronique avec stéatorrhée
- anorexie, amaigrissement
- asthénie
- douleurs abdominales

On constate à l'examen clinique un ballonnement abdominal et une fonte musculaire et adipeuse.

On peut remarquer sur la courbe de poids de l'enfant une cassure suivie d'un ralentissement de la croissance staturale.

Enfin, à l'examen biologique on retrouvera une anémie par carence en fer, folates, vitamine B12, un déficit en facteurs vitamine K dépendants, une hypo albuminémie, une hypocalcémie, une hypomagnésémie et un déficit en zinc. (21)

Cette forme classique est largement minoritaire. (25)

1.4.2 Forme atypique

Les formes atypiques, pauci-symptomatiques (les symptômes digestifs sont modérés) ou silencieuses sont bien plus fréquentes que les formes classiques. (26) (27)

Différents symptômes peuvent être observés :

- manifestations digestives : selles irrégulières, constipation chronique, vomissements chroniques
- asthénie chronique, irritabilité, troubles de l'attention
- manifestations génitales : retard pubertaire, aménorrhée, ménopause précoce, infertilité, fausse couche
- manifestations cutanéomuqueuses : alopecie, aphtose buccale récidivante

- manifestations neuromusculaires : ataxie, épilepsie
- manifestations ostéoarticulaires : douleurs osseuses chroniques, fracture sur ostéopénie, arthropathie
- manifestations biologiques : anémie ferriprive réfractaire, élévation des transaminases
- manifestations buccales qui seront étudiées ultérieurement

La physiopathogénie de ces manifestations extra-intestinales n'est pas parfaitement élucidée. Elle pourrait être due aux carences d'absorption et à des mécanismes auto-immuns. (21)

1.4.3 Maladies associées et complications

Comme vu précédemment, certaines pathologies peuvent être associées à la maladie cœliaque. 15 à 25% des malades, soit 5 à 10 fois plus que la population générale, ont ou développeront une maladie auto-immune. Cette association peut être expliquée par un terrain génétique commun. En effet, les gènes de susceptibilité de la maladie cœliaque HLA DQ2 et DQ8 sont également partagés par d'autres pathologies auto-immunes.

<i>Maladies auto-immunes et dysimmunitaires</i>
Dermatite herpétiforme
Diabète insulino-dépendant, dysthyroïdie, maladie d'Addison
Myasthénie, polymyosite, polyarthrite rhumatoïde, sarcoïdose et sclérose en plaques
Anémie hémolytique et purpura thrombopénique auto-immuns
Vascularite systémique et cutanée, lupus érythémateux systémique, syndrome de Sjögren
Cirrhose biliaire primitive (++) et cholangite sclérosante (+/-)
Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique
Déficit en IgA
Néphropathie à IgA
<i>Maladies immuno-allergiques</i>
Atopie et asthme, maladie du poumon de fermier, maladie des éleveurs d'oiseaux
<i>Syndromes malformatifs</i>
Trisomie 21
Syndrome de Turner

Figure 6 : Principales associations morbides de la maladie cœliaque de l'adulte (21)

Certaines complications découlent directement de la maladie cœliaque et peuvent être améliorées voire disparaître avec la mise en place du régime sans gluten. On peut citer les carences nutritionnelles en vitamines et minéraux, les complications hématologiques (anémie ou hyposplénisme), l'ostéoporose, etc.

Au contraire, d'autres complications ne vont pas régresser avec le régime sans gluten. On retrouve les pathologies auto-immunes précédemment citées, les troubles de la fécondité, les accidents cardio-vasculaires, les neuropathies et les hépatopathies. (28)

Enfin, les patients cœliaques non traités ou réfractaires au traitement ont une augmentation du risque global d'affections malignes qui est la principale responsable de l'augmentation de la mortalité. Ces affections malignes sont composées de cancers digestifs (carcinomes de l'œsophage et de l'oropharynx, adénocarcinome du grêle, cancer du côlon, carcinome hépatocellulaire et adénocarcinome du pancréas) et de lymphomes (lymphome B non hodgkinien et lymphome T intestinal).

Les patients cœliaques suivant un régime sans gluten depuis plus de 5 ans, ont le même risque de cancers que la population générale. Les patients ayant un diagnostic de maladie cœliaque à un âge plus avancé, ont plus de cancers que ceux ayant été diagnostiqués plus tôt. Ce résultat laissant supposer que le régime sans gluten débuté tôt confère un effet protecteur (28)

Le pronostic plus sombre de la maladie cœliaque résistante est surtout lié au pronostic de la sprue réfractaire et du lymphome T intestinal.

La sprue réfractaire est définie par l'absence d'amélioration clinique et par la persistance de l'atrophie villositaire après un an de régime sans gluten. Elle serait observée chez 1 à 5% des maladies cœliaques de l'adulte. Il en existe 2 types, le type I avec des lymphocytes intraépithéliaux normaux et le type II où on observe une prolifération de lymphocytes anormaux témoignant d'un lymphome cryptique dont le pronostic est mauvais avec évolution vers le lymphome T intestinal dans 50% des cas.

Le lymphome T intestinal est la complication la plus grave découlant de la maladie cœliaque. La survie à 30 mois en cas d'atteinte est inférieure à 50%. Il peut être favorisé par une non observance du régime sans gluten ou une maladie cœliaque réfractaire au traitement. (28) (29) (21)

1.5 Diagnostic

La définition de la maladie cœliaque est passée d'une entéropathie assez peu commune à une maladie systémique fréquente, survenant chez des individus génétiquement prédisposés. Les anciennes recommandations pour le diagnostic de la maladie dataient des années 90 et reposaient sur le dosage des IgA anti-transglutaminases et sur la biopsie intestinale avant la mise sous régime sans gluten. L'European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition a présenté en 2012 de nouveaux protocoles de diagnostic. (2) (30)

Il existe 2 catégories d'individus pour lesquelles le dépistage est recommandé :

- Chez des sujets présentant des symptômes typiques ou atypiques de la maladie cœliaque
- chez des sujets asymptomatiques à risque élevé de maladie cœliaque

1.5.1 Chez des sujets présentant des symptômes typiques ou atypiques de la maladie cœliaque

Les marqueurs sérologiques constituent actuellement la première étape du diagnostic quelle que soit la forme clinique. Différents anticorps peuvent être dosés :

- Les anticorps anti-gliadine, de type IgA et IgG, ont été les premiers mis en évidence dans la maladie cœliaque et largement utilisés pour son diagnostic. Néanmoins, en raison de leur manque de sensibilité et de spécificité, ils ne sont plus recommandés.
- La recherche d'IgA anti-endomysium (anti-EMA) a une excellente sensibilité et spécificité mais nécessite des techniques d'immunofluorescence indirecte, plus coûteuses.
- Les anticorps anti-transglutaminases tissulaires (anti-TG2), détectés facilement par une technique ELISA, ont une excellente sensibilité (85 à 98%) et spécificité (94 à 98%).

Les recommandations actuelles préconisent en première intention le dosage des anticorps IgA anti-TG2 en raison de sa facilité, sa fiabilité et son coût modéré. La recherche des IgA anti-EMA est préconisée en deuxième intention. Il est indispensable d'y associer un dosage

pondéral des immunoglobulines car ces tests peuvent être pris en défaut en cas de déficit en IgA (IgA < 0,2 g/l), présent chez environ 2% des sujets intolérants au gluten. Si les IgA anti-TG2 sont négatives alors que les IgA totales sont normales, la maladie cœliaque peut être éliminée. Si les IgA anti-TG2 sont positives, deux situations sont à envisager en fonction du taux :

- si le taux est supérieur à 10 fois la normale, il faut adresser l'enfant à un gastroentérologue pédiatre qui recherchera les IgA anti-endomysium (anti-EMA) et le typage HLA DQ2 et/ou DQ8. Si ces deux derniers examens sont positifs, le diagnostic de maladie cœliaque est affirmé sans recours à la biopsie, le régime sans gluten est alors indiqué.
- si les IgA anti-TG2 sont inférieures à 10 fois la normale, une biopsie intestinale est préconisée.

La biopsie intestinale doit être réalisée avant toute mise au régime sans gluten. Il est recommandé de prélever, habituellement au cours d'une endoscopie, 4 à 6 prélèvements au niveau du bulbe ou du 2ème duodénum car la distribution des lésions est souvent irrégulière. Celle-ci montre une atrophie villositaire totale ou subtotale (grades 2 ou 3 de Marsh), associée à une hyperplasie des cryptes et une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux (supérieure à 40 %).

Cependant, il faut noter que l'atrophie villositaire n'est pas spécifique de la maladie cœliaque et peut se voir dans d'autres pathologies comme les allergies alimentaires (aux protéines du lait ou de soja).

1.5.2 Chez des sujets asymptomatiques à risque élevé de maladie cœliaque : diabète de type 1, syndrome de Down, syndrome de Turner, syndrome de Williams, thyroïdite auto-immune, déficit en IgA, hépatite auto-immune, apparentés du 1er degré

Il est proposé de rechercher en première intention le typage HLA DQ2 et/ou DQ8. Un résultat négatif exclut avec quasi-certitude la maladie cœliaque. Si le génotype HLA DQ2 et/ou DQ8 est présent, il faut réaliser un dosage des IgA anti-TG2 avec les IgA totales. Deux situations s'en suivent en fonction du taux d'IgA anti-TG2 :

- si le taux est supérieur à 3 fois la normale : une biopsie intestinale est indiquée pour

affirmer le diagnostic.

- - si le taux est inférieur à 3 fois la normale, le dosage des IgA anti-EMA est réalisé. Si celui-ci est positif, une biopsie intestinale est indiquée, s'il est négatif, il n'y a pas d'indication à une biopsie ni à mettre en place un régime sans gluten, mais un suivi étroit tous les 3 à 6 mois est justifié.

Finally, the search for very specific antibodies and HLA typing have expanded the repertoire of our diagnostic tools. However, these new recommendations, which seek to reduce the need for biopsy, are sometimes difficult to implement. Finally, once the diagnosis of celiac disease is established, a certain number of complementary examinations are performed to complete the exploration of the malabsorption syndrome and to detect any complications.

1.6 Traitement et suivi

The gluten-free diet is the basis of the treatment of celiac disease. It consists of removing all elements containing wheat, rye or barley. Oats can be consumed in « normal » quantities by most patients, provided they are not contaminated by wheat. The removed cereals must be replaced by other cereals such as rice or maize.

The gluten-free diet allows for the correction of clinical, biological and histological anomalies and the prevention of complications in the long term, in particular the occurrence of a digestive lymphoma. (31)

The indication of the gluten-free diet is undisputed in symptomatic, typical or atypical celiac disease. The effect of the gluten-free diet is most often remarkable, in particular in the young child: in a few days the behavioral problems disappear and the appetite returns, then the stools normalize progressively. Weight gain can be very rapid, it is constant after 3 weeks of exclusion. The growth delay is caught up later (2 to 3 months after the resumption of weight gain) and growth returns to normal speed after 2 years in the toddler, sometimes even in the child. The constant biological parameters, which reflect malabsorption, normalize in a few months and the lesions

histologiques s'effacent généralement au bout d'un an. (32)

Le régime supprime les symptômes et les conséquences de la maladie mais ne la guérit pas, la sensibilité au gluten, en grande partie génétiquement déterminée, persistant probablement toute la vie. La plupart des équipes sont donc favorables au maintien du régime à vie en raison de son effet préventif sur la survenue des principales complications, notamment l'ostéoporose, les maladies auto-immunes et les cancers.

En cas de maladie silencieuse, le régime sans gluten est préventif.

Si la maladie silencieuse est découverte chez un individu à risque, l'apparition du moindre signe clinique ou biologique amène à la prescription du régime.

Lorsque la maladie devient silencieuse après une maladie active traitée par un régime sans gluten pendant plusieurs années, il est possible d'évoquer une réintroduction du gluten. Il faut alors être sûr que la reprise d'une alimentation contenant du gluten ne donne lieu à aucune manifestation clinique ou biologique en procédant à de nombreux examens. Dans le cas où l'enfant a réellement une maladie silencieuse, il faut alors évaluer le rapport bénéfice risque du maintien du régime. En effet, il ne faut pas oublier de rappeler le poids social et psychologique de ce régime chez un enfant qui n'en tire aucun bénéfice puisque la maladie est silencieuse. (33) (31) (32)

Grâce aux recherches de ces dernières années qui ont mené à une meilleure connaissance de la physiopathologie de la maladie cœliaque, de nouvelles pistes thérapeutiques peuvent être citées : (33) (7)

- l'utilisation d'enzymes exogènes qui permettraient la digestion complète du gluten : c'est la piste la plus prometteuse, 2 médicaments sont actuellement en cours de développement
- l'inactivation de la transglutaminase 2
- l'apoptose de lymphocytes spécifiques
- la vaccinothérapie

Outre les symptômes gastro-intestinaux décrits précédemment, des manifestations orales de la maladie cœliaque peuvent être retrouvées. La détection de ces lésions bucco-dentaires peut ainsi aider à un diagnostic précoce de la maladie cœliaque.

2. Manifestations buccales de la maladie cœliaque

2.1- Défauts de l'émail

2.1.1 Classification de Aine

Les défauts amélaire chez les patients atteints de la maladie cœliaque ont été reportés dès les années 1980 par Aine et al (1). Une classification a alors été créée, elle est toujours utilisée de nos jours. Cette classification, en 5 grades, concerne les altérations spécifiques, c'est-à-dire les défauts qui sont distribués symétriquement et chronologiquement dans les 4 quadrants de la denture.

– Grade 0 : Pas de défaut de l'émail

– Grade I : Défaut de couleur de l'émail.

Opacités unique ou multiples de couleur crème, jaune ou brune avec des limites clairement définies ou diffuses.

Une partie ou la totalité de la surface amélaire est terne.



Figure 7 : défaut amélaire grade I par Rashid et al (34)

- Grade II : Défaut de structure de l'émail peu important.

Surface de l'émail rugueuse, avec présence de rainures horizontales ou de creux peu profonds. Des opacités légères ou des décolorations peuvent être retrouvées.

Une partie ou la totalité de la surface amélaire est terne.



Figure 8 : Grade II de Aine selon Bramanti et al (35)

- Grade III : Défauts structurels évidents.

Une partie ou la surface entière de l'émail est rugueuse et présente des rainures horizontales profondes de différentes largeurs, d'importants puits, de larges opacités de différentes couleurs ou des décolorations importantes.



Figure 9 : Grade III de Aine selon Bramanti et al (35)

- Grade IV : Sévères défauts structurels.

La perte de substance modifie la forme de la dent : les pointes cuspidiennes sont émoussées et/ou les bords incisifs sont inégalement minces et rugueux.

La finesse de l'émail est facilement observable et les limites des lésions sont bien définies.

Les lésions peuvent être fortement décolorées.



Figure 10 : Grade IV de Aine selon van Gils (36)

Les autres défauts, présents d'un seul côté et laissant la dent controlatérale intacte, sont considérés comme non spécifiques. Ils peuvent être causés par un traumatisme ou une infection.



Figure 11 : défaut non spécifique au niveau de la I1 selon Wierink (37)

D'autres étiologies peuvent entraîner des hypominéralisations (défaut de structure de l'émail) ou des hypoplasies (défaut quantitatif de l'émail). On peut citer la fluorose, l'amélogénèse imparfaite, le MIH (Molars Incisors Hypomineralisation), certaines infections, la prématurité. Un diagnostic différentiel précis s'impose, la recherche d'autres manifestations buccales peut alors nous orienter.

2.1.2 Epidémiologie

2.1.2.1 Prévalence

Dans le tableau suivant, seront retrouvés différents paramètres :

- L'auteur
- La date de l'étude
- La population étudiée, enfants (e) ou adultes (a)
- Le nombre de patients inclus dans l'étude (ceux atteints par la maladie cœliaque / le groupe contrôle)
- La fréquence des défauts amélaire chez les patients souffrant de la maladie cœliaque (% CD)
- La fréquence des défauts amélaire dans le groupe contrôle (% ctrl)
- La référence bibliographique
- La significativité de la différence observée ($p < 5\%$)

Auteur	Date	Patients	Nbre cas test/témoin	% CD	% Ctrle	Biblio	p<5%
Aine	1990	A	40/112	83	4	(1)	O
Aguirre	1997	e et a	137/52	37,9	17,3	(38)	O
Priovolou	2004	e	27/27	44,4	11,1	(39)	O
Farmakis	2005	e dents temp	13/15	92,3	46,1	(40)	O
Farmakis	2005	e dents déf	15/15	100	38	(40)	O
Bucci	2006	e	72/162	20	5,6	(41)	O
Wierink	2007	e	53/28	38	4	(37)	O
Procaccini	2007	e	50/50	26	16	(42)	N
Campisi	2007	e	197/413	23	9	(43)	O
Avsar	2008	e	64/64	42,2	9,4	(44)	O
Ortega Paez	2008	e dents temp	30/30	73,3	23,3	(45)	O
Malahias Cheng	2009	e		32	29	(46)	N
Malahias Cheng	2009	e		87	33	(46)	O
Costacurta	2010	e	300/300	33	11	(47)	O
Ouda	2010	e	50/50	36	6	(48)	O
Majorana	2010	e	125/125	46,4	5,6	(49)	O
Acar	2011	e	35/35	40	0	(50)	O
Ertekin	2012	e	81/20	53,1	25	(51)	O
Shteyer	2013	e	30 /30/30	40/3 6,7	30	(52)	N
Bramanti	2014	e	50/21/54	48/1 9	0	(35)	O
Cantekin	2015	e	25/25	48	16	(53)	O
de Carvalho	2015	e	52/52	57,7	13,46	(54)	O
Dane	2016	e	35/35	54,3	20	(55)	O

Tableau 2 : tableau récapitulatif des études portant sur le lien entre maladie cœliaque et défauts amélaïres

Certaines études présentées dans le tableau sont particulières :

- L'étude de Wierink et al en 2007 compare 53 enfants avec la maladie cœliaque et 28 avec des symptômes gastro-intestinaux mais chez qui la maladie cœliaque est absente.
- L'étude de Shteyer et al en 2013 qui étudie 30 enfants nouvellement diagnostiqués et 30 après un an de régime sans gluten ainsi que 30 dans le groupe contrôle.
- L'étude de Bramanti et al en 2014 qui compare 50 enfants touchés par la maladie cœliaque sous une forme silencieuse, 21 sous sa forme latente et 54 dans le groupe contrôle.

De nombreuses études épidémiologiques évaluant le nombre de patients présentant des défauts de l'émail dans un groupe de patients souffrant de la maladie cœliaque et dans un autre de patients sains ont été réalisées depuis les années 1980. Le lien entre l'intolérance au gluten et la présence d'altérations amélaire peut ainsi être étudié. Malgré une hétérogénéité des protocoles et une prévalence de ces défauts très variable selon les études, une différence statistique entre les patients atteints par la maladie cœliaque et les groupes témoins est aujourd'hui reconnue.

Ces anomalies peuvent être considérées comme un marqueur clinique utile dans le dépistage précoce des formes atypiques de la maladie cœliaque. (1) (56)

Seules quelques études ne montrent pas de différence significative entre les 2 groupes (patients atteints de la maladie cœliaque et patients sains). Dans une première étude, chez des adultes aux Etats-Unis, l'absence de différence est expliquée par 2 raisons : (46)

- ils ont développé la maladie cœliaque après l'âge de 7 ans, soit après la fin de la minéralisation des dents permanentes
- ils ont eu des défauts amélaire sévères et les dents atteintes ont été soignées ou avulsées

Ensuite, 2 autres études ayant lieu en Israël et en Italie montrent aussi le même résultat. Ici, le fort taux d'hypoplasie amélaire retrouvé dans les groupes contrôles peut représenter un biais. (52) (42)

De plus, une autre étude, « inversée », évalue le nombre d'enfant atteints par la maladie cœliaque dans un groupe de 140 patients présentant des défauts amélaire et dans un groupe contrôle de 720 enfants sans défauts de l'émail. On observe 17,86% de patients intolérants au gluten dans le 1er groupe alors que le résultat n'est que de 0,97% dans le groupe contrôle. Là aussi, la différence entre les groupes est significative, ce qui confirme le lien entre anomalies amélaire et maladie cœliaque. (57)

Cependant, dans une étude brésilienne datant de 2015, un groupe de 50 enfants présentant des anomalies de l'émail a été testé pour la maladie cœliaque. Aucun n'en était atteint. Cela peut s'expliquer à la fois par la petite taille de l'échantillon et par la prévalence moins importante de la maladie cœliaque dans la population brésilienne pour des raisons génétiques. (54)

2.1.2.2 Grade

Auteur	Date	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
Aine	1990	45%	52%	2%	0%
Aguirre	1997	60%	32%	5%	3%
Priovolou	2004	82%	6%	0%	12%
Bucci	2006	50%	28%	14%	8%
Wierink	2007	15%	70%	10%	5%
Procaccini	2007	77%	23%	0%	0%
Campisi	2007	87%	11%	2%	0%
Avsar	2008	48%	30%	18%	4%
Ortega Paez	2008	50%	18%	14%	18%
Costacurta	2010	80%	15%	3%	2%
Acar	2011	86%	14%	0%	0%
Ertekin	2012	91%	5%	5%	0%
Dane	2016	74%	26%	0%	0%

Tableau 3 : fréquence des différents grades selon la classification de Aine retrouvés dans les différentes études

Dans la plupart des études, la grande majorité des défauts de l'émail sont de grade I pour les sujets atteints de la maladie cœliaque. Au contraire, l'étude de Aine et al de 1990 montre une plus grande fréquence des défauts de grade II. Cette différence pourrait être expliquée par un diagnostic de la maladie cœliaque et une mise en place du régime sans gluten de manière plus précoce (avant 2 ans) dans les études plus récentes. En effet, une mise en place plus tardive implique une exposition plus longue et donc un impact plus important de la maladie sur les processus de minéralisation des dents. (1) (39)

2.1.2.3 Distribution

Comme vu précédemment, les défauts amélaire de grade I à IV se retrouvent au niveau des 4 quadrants, de manière symétrique.

Sur les dents définitives, ils sont principalement retrouvés au niveau des incisives et des premières molaires. (46) (38) (37) (47)

Auteur	Date	Incisives	Canines	Prémolaires	Molaires
Aguirre	1997	52%	15%	7%	26%
Costacurta	2010	45%	9%	15%	31%
de Carvalho	2015	48,2%	8,6%	3,4%	39,8%

Tableau 4 : répartition des défauts amélaire sur les dents permanentes

Lorsque l'on s'intéresse aux dents temporaires, les résultats diffèrent en fonction des études. Les molaires sont les dents les plus touchées (en particulier la 2ème molaire temporaire) alors que les incisives et les canines peuvent être plus ou moins atteintes. (47) (45)

Auteur	Date	Incisives	Canines	Molaires
Ortega Paez	2008	32%	23%	45%
Costacurta	2010	0%	45%	55%

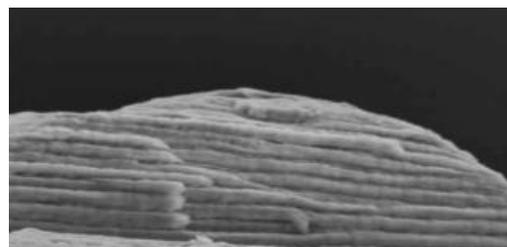
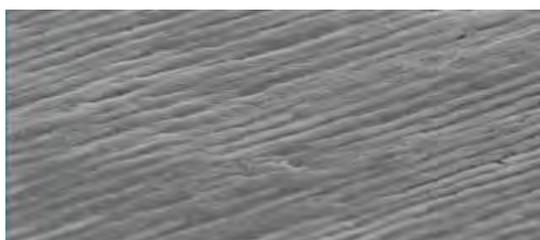
Tableau 5 : répartition des défauts amélaire sur les dents temporaires

2.1.3 Composition chimique et structure de l'émail

En 2015, de Carvalho et al ont comparé la composition chimique de l'émail de molaires temporaires d'enfants atteints de maladie cœliaque et d'enfants sains. Chez les enfants malades, ils ont trouvé un taux Calcium/Phosphore inférieur à celui du groupe contrôle. Cette diminution pourrait être expliquée par l'incorporation de carbonate dans l'émail, ce qui augmenterait sa solubilité. (54)

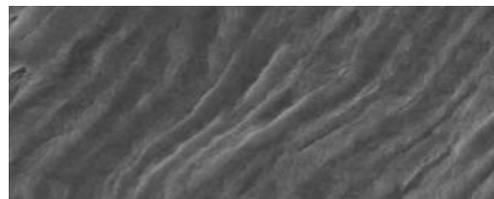
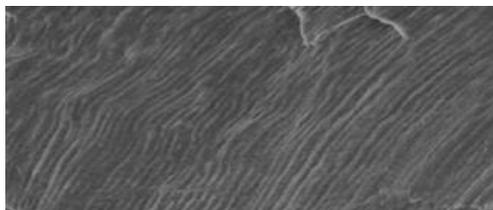
Bossu et al ont utilisé un microscope électronique pour comparer la structure de l'émail hypoplasique de dents permanentes et définitives provenant de patients souffrant de la maladie cœliaque et de patients sains. (58)

Dans le groupe de patients non atteints par la maladie cœliaque, les hypoplasies amélaire des dents permanentes sont caractérisées par une distribution régulière des prismes d'émail qui sont séparés par une quantité différente de substance interprismatique en fonction du grade du défaut amélaire.



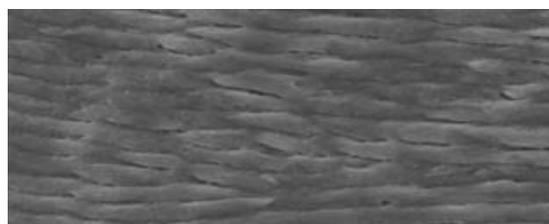
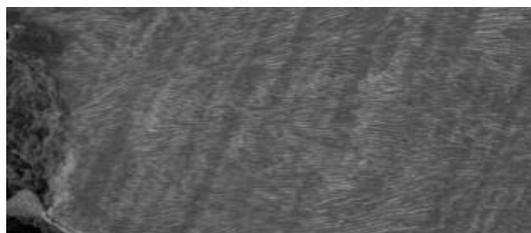
Figures 12 et 13 : observation microscopique d'une hypoplasie amélaire d'une dent permanente d'un patient sain selon Bossu et al (58)

Les hypoplasies amélaire des dents permanentes provenant d'enfants atteints par la maladie cœliaque sont caractérisées par des prismes distribués plus irrégulièrement avec des bords irréguliers et une présence moins importante de substance interprismatique.



Figures 14 et 15 :: observation microscopique d'une hypoplasie amélaire d'une dent permanente chez un enfant souffrant de la maladie cœliaque (58)

Les dents temporaires des patients cœliaques montrent des prismes plus courts et non parallèles et une présence moindre de substance interprismatique.



Figures 16 et 17 : observation microscopique d'une hypoplasie amélaire d'une dent temporaire chez un enfant atteint par la maladie cœliaque (58)

2.1.4 Etiopathogénie des défauts amélaire

Rappel sur les âges de minéralisation des dents temporaires et permanentes :

	ic	il	c	m1	m2
Mise en place du germe	8 ^{ème} sem.I.U	8 ^{ème} sem.I.U	8 ^{ème} sem.I.U	9 ^{ème} sem.I.U	10 ^{ème} sem.I.U
Début minéralisation	5 ^{ème} mois I.U	5 ^{ème} mois I.U	6 ^{ème} mois I.U	5 ^{ème} mois I.U	6 ^{ème} mois I.U
Achèvement de la couronne	3 - 4 mois	4 - 5 mois	9 - 12 mois	6 - 9 mois	12 mois

	IC	IL	C	PM1	PM2	M1	M2	M3
Mise en place du germe	4 ^{ème} mois I.U	4 ^{ème} mois I.U	5 ^{ème} mois I.U	Naissance	9 mois	4 ^{ème} mois I.U	12 mois	5 ans
Début minéralisation	3 mois	4 mois	5 mois	18 mois	24 mois	Naissance	3 ans	9 ans
Achèvement de la couronne	4 ans	5 ans	7 ans	6 ans	7 ans	3 ans	7 ans	12 ans

Tableaux 5 et 6 : âges de minéralisation des dents permanentes et temporaires selon Vaysse et al (59)

La minéralisation des dents temporaires commence dès 5 mois de vie intra-utérine et dure jusqu'à la fin de la première année de vie alors que celle de des dents permanentes s'étend de la naissance à 7 ans (à l'exception de la 3^{ème} molaire).

Dans les études épidémiologiques, on peut observer que les dents permanentes sont touchées plus fréquemment par des défauts amélaire que les dents temporaires chez les patients atteints de la maladie cœliaque et ce de manière chronologique par rapport aux âges de minéralisation des dents.

Selon Costacurta et al, les dents temporaires les plus atteintes sont les canines et les 2^{èmes} molaires (et leur minéralisation est la plus tardive) et les dents permanentes les plus touchées sont les incisives et les 1^{ères} molaires (leur minéralisation est la plus précoce) ce qui est en lien avec une introduction du gluten dans l'alimentation autour de 5/6 mois. (47)

Différentes étiologies ont été proposées afin de lier ces défauts amélaire à la maladie cœliaque.

2.1.4.1 Défauts amélaire dus à une malabsorption intestinale

Tout d'abord, une étude de Nikiforuk et al en 1981 a établi une association entre une concentration faible de calcium due à la malabsorption intestinale présente dans certains syndromes comme l'intolérance au gluten pendant la période de formation de l'émail et une hypoplasie amélaire. (60)

Cependant, diverses études ont réfuté cette hypothèse. Par exemple, 2 études conduites par Mariani et al (61) et Avsar et al (44) ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative de concentration en calcium chez des enfants atteints de la maladie cœliaque qui présentaient ou non des lésions amélaire.

Ensuite, en 2007, Wierink et al ont comparé un groupe d'enfants qui présentaient des symptômes gastro-intestinaux de malabsorption non liés à la maladie cœliaque à un autre groupe d'enfants touchés par la maladie cœliaque. Seulement 18% des enfants du groupe contrôle avaient des défauts amélaire contre 55% chez les enfants atteints de la maladie cœliaque. Les défauts amélaire ne sont donc probablement pas dus à la malabsorption. (37)

Enfin, on peut citer une étude conduite par Bramanti et al en 2014. Ils se sont intéressés aux patients atteints par la maladie cœliaque sous différentes formes : la forme silencieuse (les anticorps sont présents, la biopsie intestinale est positive) et la forme latente (les anticorps sont présents mais la biopsie est négative). Chez certains de ces patients, qui présentent un taux de calcium sérique normal et une absorption intestinale correcte, des anomalies amélaire ont été observées. L'hypothèse initiale de Nikiforuk est donc là aussi remise en cause. (35)

2.1.4.2 Implication génétique

Différentes études ont été réalisées pour déterminer le type de HLA en lien avec les défauts amélaire.

Dans les années 1990, 3 études ont démontré que les patients souffrant de maladie cœliaque et présentant des défauts de l'émail étaient majoritairement positifs à certains types de HLA. En 1991, Maki et al ont observé que parmi 15 patients étudiés, 14 présentaient l'antigène HLA-DR3. Cette prédominance a aussi été citée par Mariani et al et Aguirre et al qui ont

aussi observé que les types HLA-DR5/7 semblaient être protecteurs vis à vis de l'apparition de défauts amélaire. (62) (61) (38)

Ensuite, nous allons nous intéresser à une étude menée par Majorana et al en 2010. Comme vu dans la première partie, il a pu démontrer que la présence des types HLA DR3/DQ2 ou HLA DR3/DQ8 était associé à un risque augmenté de maladie cœliaque. Parmi les patients touchés par la maladie cœliaque et qui présentaient des défauts amélaire, la majorité était positifs aux types HLA DR52-53 et DQ7. (49)

Enfin, en 2011 et en 2013, Erriu et al ont mené une étude s'intéressant à la présence de défauts amélaire, d'aphtoses récurrentes et de l'allèle HLA-DQB1*02 chez des patients adultes (en 2011) ou enfants (en 2013) souffrant de maladie cœliaque. Différents résultats ont été observés dans les 2 cas : (63) (64)

- la plupart des patients portant une des 2 copies de l'allèle HLA-DQB1*02 ne présentaient pas de défauts amélaire
- la présence d'au moins une copie de cet allèle est corrélée avec une fréquence moins grande d'aphtoses récurrentes
- tous les patients qui ne portent aucune copie de cet allèle présentent des anomalies de l'émail et/ou des aphtoses récurrentes

Les formes atypiques de la maladie cœliaque étant toujours sous-diagnostiquées, un test génétique HLA-DQB1 pourrait aider à les détecter.

2.1.4.3 Implication du système immunitaire

L'hypothèse de dommages amélaire de nature immunitaire est évoquée depuis plusieurs années. Différents mécanismes peuvent entrer en jeu.

La stimulation de lymphocytes T lors de la maladie cœliaque a été étudiée par Pastore et al en 2008 qui ont comparé la présence de lymphocytes T dans l'épithélium oral de patients atteints de la maladie cœliaque (nouvellement diagnostiqués ou traités par un régime sans gluten) et de patients sains. Ils ont observé que l'infiltration lymphocytaire des personnes récemment diagnostiqués et celle du groupe contrôle ne différaient pas alors que chez les patients souffrant de la maladie cœliaque et suivant un régime sans gluten, le nombre de

lymphocytes T dans la muqueuse orale était augmenté. Il a donc été évoqué qu'il existait une mémoire immunologique de lymphocytes sensibilisés lors d'une intolérance au gluten.

De plus, malgré des résultats parfois contradictoires, des IgA anti-gliadine, anti-transglutaminase et anti-endomysium ont été retrouvées dans la salive de patients atteints de la maladie cœliaque et il a été prouvé que des lymphocytes B activés par le gluten au niveau des tissus lymphoïdes associés à l'intestin pouvaient migrer dans les glandes salivaires. Cette migration serait aussi possible à partir des tissus lymphoïdes associés au nasopharynx, aux bronches et aux canaux des glandes salivaires.

Après l'ingestion de gluten et le passage gastro-intestinal, des lymphocytes naïfs sont stimulés au niveau du tissu lymphoïde associé à l'intestin et vont rejoindre la cavité orale et les glandes salivaires sous forme de lymphocytes sensibilisés au gluten. Sans passage par la voie gastro-intestinale, il est possible que des lymphocytes naïfs soient stimulés au niveau du nasopharynx ou des canaux des glandes salivaires. (65)

Ensuite, nous allons nous intéresser plus précisément aux mécanismes impliqués dans la formation des défauts amélaire retrouvés chez les patients atteints de la maladie cœliaque. En 2012, Munoz et al ont étudié le lien entre les protéines impliquées dans la mise en place de la matrice de l'émail (améloblastine et amélogénine) et la gliadine du gluten. Des similarités de séquences d'acides aminés ont été retrouvées. Cette similarité est de 55.4% entre l'amélogénine et la gliadine et de 45.5% entre l'améloblastine et la gliadine.

De plus, des réactions croisées ont été observées entre les anticorps spécifiques à l'amélogénine et les anticorps anti-gliadine provenant de patients atteints de la maladie cœliaque avec la gliadine et les protéines dérivées de la matrice amélaire. L'amélogénine contenue dans les améloblastes transitoires / sécrétoires et dans l'émail immature est reconnue par les anticorps présents dans le sérum des patients cœliaques. (66)

Enfin, une étude de 2016 s'est intéressée au potentiel passage des anticorps maternels si la mère est atteinte de la maladie cœliaque. Les IgG peuvent accéder au tissu du fœtus lorsque le taux d'anticorps circulant lors de la grossesse est important, ce qui coïncide avec la période de début minéralisation des dents temporaires. (67)

2.2 Aphoses récurrentes

2.2.1 Généralités

Une aphose récurrente est caractérisée par une ou plusieurs ulcérations douloureuses de la muqueuse buccale, récidivantes (une à 2 fois par mois minimum), de forme ronde ou ovoïde, avec un fond jaunâtre ou grisâtre et des contours nets entourés d'un halo érythémateux. Le terme d'aphose récurrente serait plutôt à réserver aux aphtes idiopathiques et il faudrait utiliser le terme lésions aphtoïdes récurrentes pour caractériser les ulcères récurrents de même forme clinique mais qui surviennent chez des patients atteints de certains syndromes, comme la maladie cœliaque.

La prévalence des aphoses dans la population générale est estimée entre 5% et 66%, avec une moyenne de 20%. (68)



Figure 18 : aphose chez un enfant atteint de maladie cœliaque selon Procaccini et al (42)

2.2.2 Epidémiologie

La forme atypique de la maladie cœliaque peut être caractérisée par des symptômes extra-intestinaux, comme par exemple des aphtoses récurrentes. Cependant, étant donné que ces aphtoses sont assez communes dans la population générale, il est parfois difficile d'affirmer un lien entre maladie cœliaque et aphtoses récurrentes.

Auteur	Date	Patients	Nbre cas	% CD	% CTRLÉ	BIBLIO	p<5 %
Lahteenoja	1998	a	8/128/30	50/55,5	23	(69)	O
Sedghizadeh	2002	a	61/62	41	27,4	(70)	N
Bucci	2006	e	72/162	33,3	23,4	(41)	N
Procaccini	2007	e	50/50	36	12	(42)	O
Campisi	2007	e	197/413	19	1	(43)	O
Campisi	2008	e	269/575	22,7	7,1	(68)	O
Malahias Cheng	2009	a et e	67/69	42,4	23,2	(46)	O
Costacurta	2010	e	300/300	8,3	3	(47)	O
Ouda	2010	e	50/50	32	6	(48)	O
Acar	2011	e	35/35	37,1	11,4	(50)	O
Ertekin	2012	e	81/20	48,1	5	(51)	O
Bramanti	2014	e	50/21/5	52/66	7,4	(35)	O
Dababneh	2014	e	43/43	30,23	20,9	(71)	N
Cantekin	2015	e	25/25	44	0	(53)	O
de Carvalho	2015	e	52/52	40,38	17,31	(54)	O
Saraceno	2015	e	83/83	69	43	(72)	O
Dane	2016	e	35/35	31,4	0	(55)	O

Tableau 7 : récapitulatif des différentes études concernant l'association entre maladie cœliaque et aphtoses récurrentes

La prévalence des aphtoses récurrentes parmi les patients atteints de maladie cœliaque est assez controversée dans la littérature.

Certaines études ont démontré qu'il n'y avait pas de différence significative entre les patients intolérants au gluten et la population générale au regard de la prévalence des aphtoses récurrentes. Par exemple, Bucci et Dababneh ont observé que malgré une présence d'aphtoses récurrentes plus importante dans la population cœliaque (33,3% et 30,2%) que dans la population générale (23,4% et 20,9%), la différence n'était pas significative. (71) (41) Au contraire, de nombreuses autres études ont observé un lien entre la présence de ces aphtoses et la maladie cœliaque.

De plus, dans quelques cas, les aphtoses récurrentes ont pu être le premier signe de la maladie cœliaque. Plusieurs auteurs ont reporté des cas où les patients se présentant avec des ulcérations orales récidivantes étaient ensuite diagnostiqués souffrant de la maladie cœliaque. (73) (74)

La détection d'aphtoses récurrentes, en particulier chez un enfant apparenté à un individu atteint de la maladie cœliaque ou à haut risque de maladie cœliaque, peut être un indicateur de la nécessité de réaliser un test sérologique. (69)

Selon Sedghizadeh, il est donc possible d'affirmer que la présence de la maladie cœliaque n'est pas un facteur de risque pour l'apparition d'aphtoses récurrentes mais que la présence d'aphtoses récidivantes est un indicateur de risque pouvant aider au diagnostic de la maladie cœliaque. (70)

2.2.3 Effet du régime sans gluten (RSG)

Campisi et al ont mené 2 études en 2007 et 2008 qui cherchaient à évaluer les effets du régime sans gluten sur la présence d'aphtoses récurrentes chez des enfants atteints de maladie cœliaque. (43) (68)

Dans la première étude, ils ont reporté qu'après un an de RSG, 89% des patients cœliaques présentant des aphtoses récurrentes au diagnostic n'avaient plus été atteints par ces aphtoses. Les 11% restants n'avaient pas adhéré strictement au RSG, ce qui a été confirmé par la persistance du taux sérique élevé d'anticorps anti-transglutaminases et ne présentaient aucun changement dans le nombre de récurrences ou d'aphtes par épisode.

Dans la 2ème étude, après un an de RSG, les patients compliants au RSG et ceux non compliants ont été séparés :

- parmi ceux qui adhéraient strictement au RSG, 80% n'avaient plus ou peu d'aphtoses récurrentes et 20% n'ont pas observé de changement.
- parmi ceux qui n'ont pas suivi le RSG, 86% n'ont remarqué aucun changement.

Cependant, d'autres études n'ont pas trouvé d'association statistique entre suivi du RSG et présence d'aphtoses récurrentes. (71) (41)

2.2.4 Etiologie

Le lien entre maladie cœliaque et aphtoses récurrentes peut en partie découler d'une déficience en fer, en acide folique ou en vitamine B12, due à la malabsorption.

De plus, une participation du système immunitaire peut être évoquée. (55)

2.3 Lésions carieuses

Afin d'évaluer la fréquence des lésions carieuses, nous avons utilisé l'indice CAOD, qui est un indice de sévérité de l'atteinte carieuse. Il comptabilise le nombre de dents permanentes cariées (C), absentes pour cause de carie (A) et obturées (O) chez un individu.

Auteur	Date	Patients	Nbre cas	CAOD CD	CAOD ctrlle	BIBLIO	p<5%
Aguirre	1997	e et a	137/52	4,8	6,2	(38)	N
Shteyer	2003	e	30/30/30	1,5/2,0	3,4	(52)	N
Priovolou	2004	e	27/27	3,7	5,4	(39)	O
Farmakis	2005	e dents temp	13/15	0,5	3,43	(40)	O
Farmakis	2005	e dents perm	15/15	0,13	0,71	(40)	O
Avsar	2008	e	64/64	3,6	6,4	(44)	O
Ortega Paez	2008	e dents temporaires	30/30	0,17	0,7	(45)	O
Costacurta	2010	e dents temp		2,31	1,42	(47)	O
Costacurta	2010	e dents perm		2,97	1,74	(47)	O
Acar	2011	e	35/35	2,74	2,6	(50)	N
Cantekin	2015	e dents temp	25/25	3,25	4,56	(53)	N
Cantekin	2015	e dents perm	25/25	3,75	1,83	(53)	O
de Carvalho	2015	e	52/52	2,11	3,9	(54)	O
Dane	2016	e	35/35	4,74	2,63	(55)	N

Tableau 8 : récapitulatif des différentes études portant sur l'association entre maladie cœliaque et lésions carieuses

Concernant la prévalence des caries chez les individus atteints de maladie cœliaque et les individus sains, la littérature montre des résultats contradictoires.

Certaines études reportent que l'indice CAOD chez les patients cœliaques est plus faible que dans les groupes contrôles.

Ceci pourrait être expliqué par différentes raisons :

- un taux de bactéries cariogènes (streptocoques mutans et lactobacilles) moins important dans le groupe cœliaque que dans le groupe contrôle (50)
- un indice de plaque inférieur chez les patients qui suivent un régime sans gluten par rapport aux patients sains (52)

En effet, les patients qui suivent correctement un régime sans gluten et donc un régime alimentaire contrôlé, peuvent avoir une alimentation moins cariogène avec une fréquence de grignotage entre les repas moins importante. De plus dans certaines études, une meilleure hygiène bucco-dentaire a été retrouvée, que ce soit au niveau des habitudes de brossage ou de l'utilisation de fluor. (52)

Cependant, l'étude de Costacurta et al en 2010 (47) montre un résultat contraire. A la fois au niveau des dents temporaires et définitives, les patients cœliaques ont un indice carieux plus élevé que les patients sains. Les chercheurs expliquent cette différence par une fragilité de l'émail hypominéralisé chez les patients malades et une réduction du flux salivaire (par exemple, de Carvalho a observé un flux salivaire bas chez 36% des patients atteints de la maladie cœliaque contre 10% chez les patients sains (54)) ou une réduction du pouvoir tampon de la salive (55)

2.4 Retard d'éruption

Pour évaluer un éventuel retard d'éruption chez les enfants atteints de la maladie cœliaque, les tables conventionnelles d'éruption ont été utilisées et un retard a été noté quand la dent n'était pas sur l'arcade après l'âge normal d'éruption avec un décalage de 6 mois (ou 8 mois selon les études).

Maxillaire	Incisive centrale	Incisive latérale	Canine	1ère prémolaire	2ème prémolaire	1ère molaire	2ème molaire	3ème molaire
Age d'éruption	7-8 ans	8-9 ans	11-12 ans	10-12 ans	10-12 ans	6-7 ans	12-13 ans	17-21 ans
Mandibule	Incisive centrale	Incisive latérale	Canine	1ère prémolaire	2ème prémolaire	1ère molaire	2ème molaire	3ème molaire
Age d'éruption	6-7 ans	7-8 ans	9-10 ans	10-12 ans	11-12 ans	6-7 ans	11-13 ans	17-21 ans

Tableau 9 : table conventionnelle d'éruption des dents permanentes

Campisi et al et Costacurta et al ont observé des retards chez respectivement 27% et 20% des patients souffrant de maladie cœliaque contre 7% et 8% chez les enfants sains. (68) (47)

Enfin, en 2011, Costacurta et al ont mené une étude afin d'étudier la maturation squelettique et l'âge dentaire. Ils ont comparé un groupe de patients atteints de maladie cœliaque, dont une partie a été diagnostiquée précocement et l'autre tardivement (après 8 ans) et un groupe de patients sains. Différentes observations ont été faites : (75)

- un retard squelettique et dentaire a été retrouvé chez 20% des sujets sains, 56,7% des sujets cœliaques, 23% des sujets ayant été diagnostiqués précocement et 90% chez les enfants ayant été détectés tardivement.
- Les sujets ayant été diagnostiqués tardivement présentent en moyenne un retard dentaire de 11 mois alors que les enfants ayant été détectés avant l'âge de 2 ans présentent un développement des dents permanentes comparable à celui des sujets sains

Les enfants atteints de maladie cœliaque sont donc touchés par des retards d'éruption dentaire mais ce retard peut être rattrapé si l'enfant est diagnostiqué précocement et si la mise en place du régime sans gluten intervient rapidement.

2.5 Malocclusion

Le ralentissement de la croissance staturale d'un enfant souffrant de la maladie cœliaque est retrouvé dans la croissance du maxillaire et de la mandibule, ce qui entraîne un pourcentage élevé d'enfants présentant des malocclusions. De nombreux enfants nécessitent donc des consultations orthodontiques et des traitements. Les malocclusions les plus fréquemment retrouvées chez les enfants atteints de maladie cœliaque sont les infraclusions ou béance, les supraclusions et les dysharmonies dento-maxillaires. La fréquence de ces malocclusions dépend de l'âge du diagnostic et du suivi du régime sans gluten. (76)

2.6 Autres manifestations affectant la muqueuse orale

La forme atypique de la maladie cœliaque peut être caractérisée par différentes affections :
(42)

- la glossite atrophique, la stomatite géographique
- les manifestations orales de la dermatite herpétiforme
- le lichen plan

La glossite atrophique (langue rouge dépapillée) est un état inflammatoire dont la manifestation clinique se caractérise par une dépapillation complète de la langue qui présente un aspect lisse et carminé.

La stomatite géographique (ou glossite exfoliatrice migratrice) est caractérisée par une exfoliation des papilles filiformes par plaques, au contour net, de couleur blanc jaunâtre.

Bramanti et al en 2014, ont observé ces différentes manifestations. La stomatite géographique a été retrouvée chez 10% des patients silencieux, 19% des patients latents et 3,7% des patients sains alors que la glossite atrophique est décrite chez 14% des patients silencieux, 23,8% des patients latents et 1,85% des patients sains. (35)

La mise en place d'un régime sans gluten semble permettre la guérison de ces lésions. (68)
(77)

La dermatite herpétiforme est une dermatose bulleuse auto-immune considérée comme une expression cutanée de la maladie cœliaque. En effet, on observe toujours une maladie cœliaque sous-jacente. Elle est caractérisée par l'éruption de lésions polymorphes, en particulier des vésicules herpétiformes regroupées en bouquet, prédominant sur la face postérieure du corps.

On retrouvera des anomalies de la muqueuse intestinale (atrophie villositaire ou infiltrats lymphocytaires intra-épithéliaux), des anticorps circulant de type cœliaque mais généralement pas de signes digestifs.

La dermatite herpétiforme peut aussi entraîner des lésions orales : lésions érythémateuses ou lésions vésiculeuses qui se rompent rapidement et forment des ulcères douloureux. (78) (79)

2.7 Rôle du chirurgien-dentiste

Les manifestations orales de la maladie cœliaque dans sa forme atypique sont des indices qui peuvent permettre de la détecter plus précocement. Le rôle du chirurgien-dentiste dans le dépistage est donc primordial. Il peut aussi avoir un rôle de surveillance de l'observance du régime sans gluten en cas de persistance de lésions bucco-dentaires. Dans différentes situations, il est nécessaire que le chirurgien-dentiste adresse l'enfant à un pédiatre : (78)

- un enfant se présentant avec un défaut amélaire spécifique isolé ou un retard d'éruption ou des aphtoses récurrentes avec un ou des symptômes gastro-intestinaux chroniques
- un enfant se présentant avec de nombreuses manifestations bucco-dentaires avec une combinaison de défauts amélaire, retards d'éruption, aphtoses récurrentes, caries, etc avec aucune autre étiologie probable
- un enfant se présentant avec des défauts amélaire ou des aphtoses récurrentes avec un parent du 1er degré atteint de la maladie cœliaque
- un enfant à haut risque de maladie cœliaque se présentant avec des défauts amélaire ou des aphtoses récurrentes
- un enfant atteint de maladie cœliaque se présentant avec défauts amélaire, aphtoses récurrentes, retard d'éruption doit être adressé à un pédiatre pour vérifier l'observance du régime sans gluten

3. Etude de la prévalence des défauts de l'émail en denture temporaire et des aphtoses récurrentes chez l'enfant intolérant au gluten

3.1 Synopsis de recherche (d'après les Drs Marty, Noirrit et Vaysse)

3.1.1 Justification / contexte

Le lien entre l'intolérance au gluten et les problèmes bucco-dentaires a été mis en évidence par Aine dès les années 1980. (1) La relation statistique entre la Maladie Cœliaque et la présence d'une altération amélaire ou d'aphtoses récurrentes est aujourd'hui reconnue. (34) (57) (42) (56)

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer les défauts amélaire :

- 1) Les problèmes d'absorption intestinale, aboutissant à une hypocalcémie ont été évoqués. (47)
- 2) La stimulation de lymphocytes "naïfs" par le gluten a également été proposée (65)
- 3) Une dernière hypothèse de dommages amélaire de nature immunitaire semble aujourd'hui également probable. (66)

Ainsi, les manifestations buccales les plus fréquentes sont les défauts de l'émail et les aphtoses récurrentes. Selon différents auteurs, ces défauts amélaire peuvent être considérés comme spécifiques à la maladie cœliaque s'ils apparaissent symétriquement et sont distribués chronologiquement dans tous les cadrans des dents permanentes ou temporaires, particulièrement s'ils sont associés à des aphtoses récurrentes. (65)

Toutefois, seule une étude a spécifiquement étudié les défauts de l'émail en denture temporaire, alors même que certaines dents temporaires terminent leur minéralisation après l'introduction du gluten dans l'alimentation. (45)

Le but est de mettre en place un protocole de détection de ces défauts de l'émail qui, associé avec les autres manifestations buccales de la maladie cœliaque pourrait conduire à une prise en charge plus précoce de cette maladie.

3.1.2 Objectifs

L'objectif principal est d'étudier la prévalence des défauts de l'émail sur la denture temporaire chez des enfants souffrant d'une intolérance au gluten.

L'objectif secondaire est d'étudier la prévalence des aphtoses buccales récidivantes chez ces mêmes enfants.

3.1.3 Matériel et méthodes

3.1.3.1 Populations étudiées

2 groupes d'enfants suivis à l'hôpital des enfants de Toulouse vont être comparés dans cette étude. L'objectif est d'atteindre un nombre de participants d'environ 200 enfants (100 pour le groupe test et 100 pour le groupe témoin).

Le groupe test est composé d'enfants de moins de 12 ans suivis dans le service de gastroentérologie pédiatrique pour une maladie cœliaque. 120 courriers ont été adressés aux familles d'enfants atteints et entre janvier 2017 et avril 2017, une trentaine d'enfants a pu être examinée. Afin d'augmenter le nombre de participants et d'atteindre l'objectif prévu qui était de 100 enfants examinés, une relance par courrier et/ou téléphone sera effectuée dès le mois de mai.

Le diagnostic de maladie cœliaque repose sur l'examen clinique, des tests sérologiques, le typage HLA et une biopsie intestinale si nécessaire, d'après les critères de la société européenne de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatriques.

Lors de la rédaction de cette thèse, nous avons vu seulement 18 enfants, l'étude est donc considérée comme préliminaire.

L'âge moyen de ces enfants est de 8.2 ans et sont présents 7 garçons et 10 filles.

Le groupe témoin sera constitué d'enfants de moins de 12 ans suivis dans le service d'endocrinologie de l'hôpital des enfants de Toulouse. Ces enfants présentent des cassures de la courbe de croissance ou des petites tailles et se sont révélés indemnes de maladie cœliaque. L'examen de ce groupe contrôle débutera au mois de mai 2017 et l'objectif est de 100 enfants à inclure.

Les patients qui présentent un des critères suivants pouvant être associé à des défauts amélaire seront exclus :

- traumatisme en denture temporaire
- fluorose
- porphyrie, anémie hémolytique congénitale, insuffisance rénale chronique ou naissance prématurée
- prise de médicaments pouvant entraîner des colorations dentaires comme la tétracycline
- présence de dents dont la restauration est supérieure aux 2/3 de la surface coronaire
- présence de caries importantes

Lors de l'examen du groupe test, seul un enfant a été exclu en raison de polycaries.

3.1.3.2 Examen clinique

L'examen clinique bucco-dentaire a été réalisé dans le service de gastroentérologie pédiatrique de l'hôpital des enfants de Toulouse, sur un fauteuil hospitalier à l'aide d'un scialytique de bloc opératoire. Une sonde, un miroir et des boulettes de coton pour sécher les dents examinées ont été utilisés.

Les défauts amélaire ont été classés suivant les critères de Aine (grades I, II, III et IV). Ils ont été considérés comme spécifiques s'ils étaient distribués chronologiquement et touchaient les mêmes dents dans chaque héli-arcade.

Les parents ont été interrogés sur la présence d'aphtoses récurrentes et sur l'âge de diagnostic de la maladie cœliaque.

De plus, l'évaluation d'un retard d'éruption a été réalisée grâce aux tables d'éruption classiques, un retard d'éruption étant défini lorsqu'une dent n'avait pas fait son éruption plus de 6 mois après la date attendue.

Les résultats ont été reportés sur une fiche d'examen (voir annexe).

3.1.4 Critères de jugements et analyse statistique des données

Le critère de jugement principal est la différence statistique de défauts de l'émail entre les deux groupes.

Le critère de jugement secondaire est la différence statistique d'antécédents d'aphtose récurrentes entre les deux groupes.

Les résultats des examens cliniques des deux groupes seront comparés par le test de Wilcoxon(R®) et le seuil de significativité est fixé à 1%.

3.2 Résultats préliminaires

Les 2 tableaux suivants récapitulent les résultats observés chez les 17 enfants du groupe test. Le 1^{er} tableau correspond aux dents temporaires et le 2nd aux dents permanentes. Dans les cases de chaque dent, le grade selon la classification d'Aine est précisé (1 ou 2). Nous retrouvons aussi :

- l'âge de l'enfant
- l'âge au diagnostic
- le nombre de récurrences d'aphtoses par an
- la présence (O) ou non (N) d'un retard d'éruption
- la présence (O) ou non (N) de défauts symétriques

Nom	Age	Age au diag.	Re-currence aphtoses / an	Retard éruption	55	65	75	85	54	64	74	84	53	63	73	83	Défauts symétriques
DENA01	11	1	0	O	1	1	1	1									O
DAEN01	10	9	1	N	1	1											O
VANO01	8	1,5	8	N													N
NGAR01	12	10	12	N	1	1	1	1									O
URJE01	4	1,5	1	N	1		1	2					1	1		1	O
NALIO2	8	7	2	N									1				N
CAAL02	12	1	0	O													N
BOJA02	12	1	2	N													O
BILU03	4	1	0	N	1	1					1	1					O
BEKH03	11	4	0	N													
BLHU03	4	3	0	N	1	1											O
CAEM03	11	10	12	N													
MALIO4	5	1,5	0	N	1	1	2	1			1		1	1			O
SAMA04	10	3	9	N													
ROAL04	4	2	0	N	1	1		1	1	1							O
CAAL04	10	5	24	N													O
GAMI04	3	1,5	0	N													

Tableau 10 : tableau récapitulatif des résultats obtenus lors de l'étude : âge au diagnostic, aphtoses récurrentes, retard d'éruption et grade de défaut amélaire pour les dents temporaires



Figure 19 : enfant de 7 ans et demi présentant un défaut amélaire de grade I sur la 53

Nom	Age	16	26	36	46	11	21	31	41	12	22	32	42	14	24	34	44	15	25	35	45
DENA01	11	1	1	1	1																
DAEN01	10	1	1	1	1																
VANO01	8			1																	
NGAR01	12			1		1	1	1													
URJE01	4																				
NALI02	8																				
CAAL02	12				1																
BOJA02	12			1	2					1	1			1	1	1	1	1	1	1	1
BILU03	4																				
BEKH03	11																				
BLHU03	4																				
CAEM03	11																				
MALI04	5																				
SAMA04	10																				
ROAL04	4																				
CAAL04	10	1	1																		
GAMI04	3																				

Tableau 11 : tableau récapitulatif des résultats obtenus lors de l'étude concernant les dents permanentes



Figure 20 : enfant de 8 ans et demi présentant des défauts amélaire de grade I sur 11 et 21 et de grade II sur la 46

3.2.1 Défauts amélares

3.2.1.1 Prévalence des défauts amélares

Nous observons que 14 enfants ont des défauts amélares sur l'une ou l'autre ou les deux dentures, soit 82% de l'échantillon. Cependant, les défauts sont distribués de façon symétrique et chronologique chez 10 enfants ce qui représente 59% du groupe testé.

Les défauts amélares touchant la denture temporaire sont présents chez 9 enfants, ce qui correspond à une prévalence de 53%.

35 dents temporaires et 28 dents définitives sont touchées.

L'âge moyen au diagnostic des enfants atteint de maladie cœliaque et présentant des défauts amélares spécifiques est de 3.5 ans alors qu'il est de 4 ans pour les enfants qui ne sont pas touchés par ces altérations de l'émail.

3.2.1.2 Grade des défauts amélares

Les défauts de grade I sont largement majoritaires dans notre étude (95%) et seulement 5% des défauts sont de grade II.

3.2.1.3 Localisation des défauts

Concernant les dents temporaires, nous avons observé 29 molaires touchées (dont 24 deuxièmes molaires) et 6 canines atteintes.

Pour les dents permanentes, la répartition se fait entre 5 incisives, 8 prémolaires et 15 molaires atteintes.

	Incisives	Canines	Prémolaires	Molaires
Dents temporaires	0%	17%		83%
Dents définitives	18%	0%	28%	54%

Tableau 12 : localisation des défauts amélares pour les dents temporaires et permanentes

3.2.2 Manifestations aphteuses récidivantes

3 enfants soit 18% du groupe étudiés se sont plaints d'aphtoses récurrentes.

L'âge moyen au diagnostic des enfants présentant des aphtoses récurrentes est de 8.3 ans alors qu'il est de 2.7 ans pour les enfants qui n'en présentent pas.

3.2.3 Retard d'éruption

2 enfants nous ont semblé présenter des retards d'éruption.

3.3 Discussion

3.3.1 Taille de l'échantillon

Entre le mois de janvier 2017 et la fin du mois de mars 2017, 18 enfants ont pu être examinés, tous faisant partie du groupe test. Au mois d'avril 2017, 10 enfants supplémentaires seront examinés. A partir du mois de mai, l'étude du groupe témoin débutera et une relance pour le groupe test sera effectuée.

Les résultats préliminaires reposent donc sur un faible nombre d'enfants examinés mais on peut espérer que dans quelques mois, le nombre de participants sera plus conséquent. En effet, la consultation d'odontologie est conjointe à la consultation de suivi de la maladie cœliaque par le Pr Olives, ce qui présente un double intérêt pour une seule visite à l'hôpital des enfants.

3.3.2 Défauts amélaire

3.3.2.1 Prévalence des défauts amélaire

La prévalence des défauts amélaire spécifiques dans notre étude, d'environ 59%, est similaire à celle observée dans la plupart des études précédentes, qui peut varier entre 20 et 100%.

Pour comparer notre étude, nous pouvons utiliser les études récentes de Cantekin et al en 2015 et Dane et al en 2016, qui observent aussi un faible nombre d'enfants (respectivement 25 et 35 enfants). De plus, les mêmes critères de diagnostic de la maladie cœliaque et de classification des défauts amélaire ont été utilisés. La prévalence des défauts amélaire chez les enfants atteints de maladie cœliaque est respectivement de 48% et 54.3%. La différence dans leurs études étant significative en comparaison avec le groupe témoin (respectivement 16% et 20% des enfants présentent des défauts amélaire), nous pouvons penser que notre étude montrera aussi une différence significative entre la prévalence des défauts amélaire dans le groupe test et celle dans le groupe témoin. (53) (55)

Très peu d'études ont pris en compte exclusivement les défauts amélaire touchant la denture temporaire. La prévalence obtenue dans notre étude de 53% est inférieure à celle obtenue dans cette étude plus ancienne, menée par Ortega Paez et al (73%). (45)

D'autres études seraient nécessaires afin de pouvoir conclure.

Dans notre étude, l'âge moyen au diagnostic de la maladie cœliaque est plus important chez les enfants qui ne présentent pas de défauts amélaire (4 ans) que chez les enfants touchés par ces altérations (3.5 ans). Cette donnée s'oppose à toutes les autres études qui montrent un rôle important de l'âge de diagnostic et de la mise en place d'un régime sans gluten précoce dans la fréquence des défauts amélaire. (38) (41) (58) (49)

Cette donnée préliminaire est à nuancer et sera à reconsidérer lorsque le nombre de patients inclus dans l'étude sera plus important.

3.3.2.2 Grade des défauts amélaire

La sévérité des défauts amélaire semble être moins importante dans notre étude (95% de grade I et 5% de grade II) que dans certaines autres études (voir tableau 3 récapitulatif de la partie précédente). Dans la plupart des études plus anciennes, quelques défauts de grade III ou IV (jusqu'à 22% dans l'étude menée par Bucci et al en 2006) ont été observés ce qui n'est le cas dans notre étude. (41)

Cependant, nous pouvons rapprocher notre étude de celles récentes menée par Acar et al en 2011, Ertekin et al en 2012 ou Dane et al en 2016. Dans ces 3 études, aucun défaut de grade IV n'a été observé et seulement 5% des défauts relevés par Ertekin et al sont de grade III. (50) (51) (55)

Ceci peut être en partie expliqué par le fait que dans notre étude, 59% des enfants ont été détectés et mis sous régime sans gluten avant l'âge de 3 ans alors que le diagnostic pouvait être plus tardif précédemment, ce qui impliquait un impact de la maladie sur les mécanisme de minéralisation amélaire plus long et plus intense.

3.3.2.3 Distribution des défauts amélaire

Seules 2 études se sont intéressées à la distribution des défauts amélaire qui concernent les dents temporaires (Ortega Paez en 2008 et Costacurta et al en 2010). (45) (47)

Dans notre étude, les molaires et les canines temporaires sont les seules dents touchées (respectivement 83 et 17%) ce qui se rapproche de l'étude de Costacurta et al qui ont observé 55% de molaires et 45% de canines parmi les dents atteintes. (47)

Ceci pourrait être expliqué par une distribution des défauts amélaire qui serait en corrélation avec la chronologie de formation des dents. Les molaires et canines temporaires sont les dernières dents à terminer leur minéralisation (jusqu'à 9/12 mois) alors qu'elle est terminée à 5 mois pour les incisives temporaires. Le gluten étant introduit dans l'alimentation de l'enfant autour de 5/6 mois, les facteurs nutritionnels, immunologiques et génétiques suspectés d'induire des défauts de minéralisation amélaire affecteraient les dents n'ayant pas terminé leur minéralisation, c'est-à-dire les canines et molaires temporaires.

Cependant, Ortega Paez et al ont observé 32% d'incisives temporaires présentant des défauts amélaire symétriques. D'autres études sont donc nécessaires afin d'élucider les mécanismes de formation de ces défauts d'email. (45)

Si l'on s'intéresse aux dents définitives, nous avons observé une fréquence bien supérieure des atteintes des 1ères molaires (54%) par rapport aux incisives (18%), alors que dans les études précédentes une fréquence similaire pour ces 2 dents était observée. (47) (54)

De plus, nous avons relevé 28% de prémolaires atteintes alors que la prévalence de celles-ci dans la littérature est très faible. Cependant, toutes les prémolaires atteintes sont issues du même enfant donc une autre cause touchant la minéralisation des dents de cet enfant peut être envisageable.

L'atteinte plus importante des 1ères molaires et des incisives peut être expliquée de la même façon que celle des molaires et canines temporaires. En effet, les 1ères molaires et les incisives sont les premiers éléments à débiter le processus de minéralisation (de la naissance à 3 mois) et seraient donc touchées plus précocement par les mécanismes dus au gluten affectant la formation amélaire.

3.3.3 Aftoses récurrentes

18% des enfants examinés (soit 3 enfants) lors de cette étude étaient atteints par des aftoses récurrentes.

Ce résultat préliminaire provenant d'un faible nombre d'enfants et à cause de l'absence de groupe témoin, il est difficile de tirer une conclusion à l'aide de cette donnée ou de comparer avec les études précédentes. Cette prévalence semble être plus faible que celle observée dans les autres études datant de 2015 ou 2016, qui présentent une prévalence qui varie de 31.4% à 69%. (55) (53) (54) (72)

Même si notre étude n'a pas examiné l'effet du régime sans gluten sur la prévalence des aftoses récurrentes, 3 parents nous ont précisé spontanément qu'ils avaient observé une diminution voire une suppression de la fréquence d'apparition de ces aphtes. Les autres parents n'ont pas été interrogés à ce sujet, ce qui aurait pu être intéressant.

De plus, pour 2 des 3 enfants atteints par les aftoses récurrentes, le diagnostic de maladie cœliaque avait été réalisé tardivement, à l'âge de 10 ans, et moins de 2 ans s'étaient écoulés entre le diagnostic et notre consultation. L'adhérence au régime sans gluten n'était peut-être pas parfaite ce qui pourrait expliquer ces aphtoses, comme l'ont montré certaines études observant des aftoses récurrentes chez des patients non compliants au régime. (43) (68)

3.3.4 Retard d'éruption

Seuls 2 enfants ont présenté des retards d'éruption, ce qui représente 12% de notre échantillon. Il est une nouvelle fois difficile de conclure avec aussi peu de sujets mais cette prévalence est plus faible que celle observée par Campisi et al et Costacurta et al (respectivement 27% et 20%). (47) (68)

Conclusion

La maladie cœliaque est une maladie systémique entraînant une grande variété de symptômes ne se limitant pas au système gastro-intestinal. Les manifestations bucco-dentaires peuvent être les seuls signes d'une forme atypique de la maladie cœliaque.

D'après les études récentes, les manifestations les plus fréquentes sont les défauts de l'émail, les aphtoses récurrentes et les retards d'éruption.

Ces défauts amélaire sont considérés comme spécifiques à la maladie cœliaque lorsqu'ils sont symétriques et distribués chronologiquement dans les 4 quadrants des dents permanentes ou temporaires. En effet, l'introduction du gluten dans l'alimentation d'un enfant souffrant de maladie cœliaque, entraînera des anomalies lors de l'amélogénèse. Le mécanisme de formation de ces défauts amélaire est l'objet de nombreuses études récentes portant sur l'implication du système immunitaire.

La présence de ces défauts amélaire, associés à d'autres manifestations bucco-dentaires, doit permettre au chirurgien-dentiste de participer au diagnostic de la maladie cœliaque, en particulier dans sa forme atypique.

La détection des défauts amélaire sur les dents temporaires pourrait permettre une détection et donc une prise en charge encore plus précoce.

L'étude décrite dans cette thèse, réalisée à l'hôpital des enfants de Toulouse, a pour objectif d'évaluer la prévalence des défauts amélaire sur les dents temporaires et des aphtoses récurrentes chez les patients de moins de 12 ans atteints d'une maladie cœliaque. Des résultats préliminaires ont été obtenus, avec les données recueillies lors de l'examen des 18 premiers enfants du groupe test.

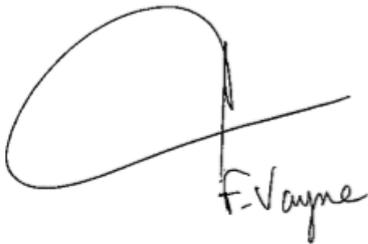
La prévalence des défauts amélaire de ces patients est proche de 60%, ce qui est comparable avec les valeurs obtenues par les études récentes. Concernant les seules dents temporaires, la prévalence obtenue est supérieure à 50% mais l'absence de groupe témoin et d'études pour comparer notre valeur rend toute conclusion difficile.

De plus, au niveau des dents temporaires, nous avons observé que les seules dents touchées étaient les canines et les molaires. Ceci pourrait être expliqué par le fait que seules ces dents temporaires terminent leur minéralisation après l'introduction du gluten dans l'alimentation.

La prévalence des aphtoses récurrentes dans notre étude est de 18%, ce qui peut paraître peu comparé aux résultats obtenus lors des études précédemment menées. Afin d'obtenir des résultats plus précis et plus significatifs, la poursuite de l'étude et l'inclusion d'un plus grand nombre de patients est nécessaire.

De surcroît, l'effet du régime sans gluten sur la récurrence de ces aphtoses semble être un point intéressant et plus d'investigations sur ce sujet-là pourraient être envisagées.

Les premiers résultats de notre étude semble être prometteurs, la perspective est donc de continuer le recueil des données pour le groupe test et de les comparer à un groupe témoin d'enfants sains.



F. Vayne

Vu, le co-directeur
E.P.
Vu, le co-directeur
MAYON
4

Annexe**Fiche d'examen endo-buccal****Investigateur :****Date :****Numéro patient :****Date de Naissance****Groupe : Test / Contrôle****Antécédent d'aphtose : oui / non****Récurrence : fois par an.****Schéma dentaire :**

17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
<input type="checkbox"/>													
		<input type="checkbox"/>											
		55	54	53	52	51	61	62	63	64	65		
		85	84	83	82	81	71	72	73	74	75		
		<input type="checkbox"/>											
<input type="checkbox"/>													
47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37

Retard d'éruption : oui / non.**Pour les dents présentant une anomalie de l'email, notez le grade correspondant à la classification d'Aine:**

0 : normal ; 1 : défaut de couleur de l'email ; 2 : défaut de structure de l'email peu important ; 3 : défaut de structure de l'email évident ; 4 : défaut de structure de l'email sévère

Bibliographie

1. Aine L, Mäki M, Collin P, Keyriläinen O. Dental enamel defects in celiac disease. *J Oral Pathol Med.* juill 1990;19(6):241-5.
2. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* janv 2012;54(1):136-60.
3. Brusca I. Overview of Biomarkers for Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease. In: *Advances in Clinical Chemistry* [Internet]. Elsevier; 2015 [cité 24 févr 2017]. p. 1-55. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065242314000456>
4. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut.* janv 2013;62(1):43-52.
5. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PHR, Hadjivassiliou M, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med.* 7 févr 2012;10:13.
6. Fasano A, Sapone A, Zevallos V, Schuppan D. Nonceliac Gluten Sensitivity. *Gastroenterology.* mai 2015;148(6):1195-204.
7. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology.* déc 2006;131(6):1981-2002.
8. West J, Logan RFA, Hill PG, Khaw K-T. The iceberg of celiac disease: what is below the waterline? *Clin Gastroenterol Hepatol.* janv 2007;5(1):59-62.
9. Catassi C, Gatti S, Lionetti E. World Perspective and Celiac Disease Epidemiology. *Digestive Diseases.* 22 avr 2015;33(2):141-6.
10. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol.* 14 nov 2012;18(42):6036-59.
11. Lamireau T, Clouzeau H. [Epidemiology of celiac disease]. *Pathol Biol.* avr 2013;61(2):e1-4.
12. Olives J-P. Quand doit-on introduire le gluten dans l'alimentation des nourrissons ? /data/revues/0929693X/v17sS5/S0929693X10709271/ [Internet]. 19 févr 2015 [cité 25 févr 2017]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/957144>
13. Plot L, Amital H. Infectious associations of Celiac disease. *Autoimmun Rev.* févr 2009;8(4):316-9.
14. Sarno M, Discepolo V, Troncone R, Auricchio R. Risk factors for celiac disease. *Ital J Pediatr* [Internet]. 14 août 2015 [cité 25 févr 2017];41. Disponible sur:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4535670/>
15. Kang JY, Kang AHY, Green A, Gwee KA, Ho KY. Systematic review: worldwide variation in the frequency of coeliac disease and changes over time. *Aliment Pharmacol Ther.* août 2013;38(3):226-45.
 16. DeMelo EN, McDonald C, Saibil F, Marcon MA, Mahmud FH. Celiac Disease and Type 1 Diabetes in Adults: Is This a High-Risk Group for Screening? *Can J Diabetes.* déc 2015;39(6):513-9.
 17. Roujon P, Guidicelli G, Moreau JF, Taupin J. [Immunogenetics of celiac disease]. *Pathol Biol (Paris).* avr 2013;61(2):e5-11.
 18. Godat S, Velin D, Aubert V, Nydegger A, Schoepfer A.m, Maillard M.h. Maladie coeliaque: état des lieux [An update on celiac disease]. *MyScienceWork [Internet].* 1 janv 2013 [cité 25 févr 2017]; Disponible sur: <https://www.mysciencework.com/publication/show/c21a583a4c2748e621de426dc21c9301>
 19. de Sousa Moraes LF, Grzeskowiak LM, de Sales Teixeira TF, Gouveia Peluzio M do C. Intestinal microbiota and probiotics in celiac disease. *Clin Microbiol Rev.* juill 2014;27(3):482-9.
 20. Verdu EF, Galipeau HJ, Jabri B. Novel players in coeliac disease pathogenesis: role of the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* sept 2015;12(9):497-506.
 21. Malamut G, Cellier C. Maladie cœliaque. *La Revue de Médecine Interne.* juin 2010;31(6):428-33.
 22. Marsh MN, Crowe PT. Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity. *Baillieres Clin Gastroenterol.* juin 1995;9(2):273-93.
 23. Rivera E, Assiri A, Guandalini S. Celiac disease. *Oral Dis.* 1 oct 2013;19(7):635-41.
 24. Dieli-Crimi R, Cénit MC, Núñez C. The genetics of celiac disease: A comprehensive review of clinical implications. *J Autoimmun.* nov 2015;64:26-41.
 25. Murray JA, Van Dyke C, Plevak MF, Dierkhising RA, Zinsmeister AR, Melton LJ. Trends in the identification and clinical features of celiac disease in a North American community, 1950-2001. *Clin Gastroenterol Hepatol.* janv 2003;1(1):19-27.
 26. Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology.* avr 2005;128(4 Suppl 1):S68-73.
 27. Mouterde O, Dumant C, Mallet E. Les manifestations de la maladie cœliaque chez l'enfant. *Pathologie Biologie.* juin 2013;61(3):e53-5.
 28. Cosnes J, Nion-Larmurier I. Les complications de la maladie cœliaque. </data/revues/03698114/v61i2/S0369811411000484/> [Internet]. 20 avr 2013 [cité 25 févr 2017]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/802887>
 29. Gao Y, Kristinsson SY, Goldin LR, Björkholm M, Caporaso NE, Landgren O.

- Increased risk for non-Hodgkin lymphoma in individuals with celiac disease and a potential familial association. *Gastroenterology*. janv 2009;136(1):91-8.
30. Olives J-P, Burayzat, Mas E. New European Recommendations for the Diagnosis of Celiac Disease in Children: Did the Experts Make it Simple? *International Journal of Celiac Disease*, *International Journal of Celiac Disease*. 23 janv 2014;2(3):86-8.
 31. Haines ML, Anderson RP, Gibson PR. Systematic review: The evidence base for long-term management of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1 nov 2008;28(9):1042-66.
 32. Schmitz J. Le régime sans gluten chez l'enfant. *Pathologie Biologie* [Internet]. [cité 25 févr 2017];61(3). Disponible sur: <https://www.mysciencework.com/publication/show/54da4d929e5ee8e526556902eb5b9fed>
 33. Malamut G, Meresse B, Cellier C, Cerf-Bensussan N. [Celiac disease in 2009: a future without gluten-free diet?]. *Gastroenterol Clin Biol*. sept 2009;33(8-9):635-47.
 34. Rashid M, Zarkadas M, Anca A, Limeback H. Oral manifestations of celiac disease: a clinical guide for dentists. *J Can Dent Assoc*. 2011;77:b39.
 35. Bramanti E, Cicciu M, Maticena G, Costa S, Magazzu G. Clinical Evaluation of Specific Oral Manifestations in Pediatric Patients with Ascertained versus Potential Coeliac Disease: A Cross-Sectional Study. *Gastroenterology Research and Practice*. 13 août 2014;2014:e934159.
 36. van Gils T. Coeliakie en tandheelkunde. *Nederlands Tijdschrift voor Tandheelkunde*. 9 sept 2015;122(09):443-8.
 37. Wierink CD, van Diermen DE, Aartman IHA, Heymans HSA. Dental enamel defects in children with coeliac disease. *Int J Paediatr Dent*. mai 2007;17(3):163-8.
 38. Aguirre JM, Rodríguez R, Oribe D, Vitoria JC. Dental enamel defects in celiac patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. déc 1997;84(6):646-50.
 39. Priovolou CH, Vanderas AP, Papagiannoulis L. A comparative study on the prevalence of enamel defects and dental caries in children and adolescents with and without coeliac disease. *Eur J Paediatr Dent*. juin 2004;5(2):102-6.
 40. Farmakis E, Puntis JW, Toumba KJ. Enamel defects in children with coeliac disease. *Eur J Paediatr Dent*. sept 2005;6(3):129-32.
 41. Bucci P, Carile F, Sangianantoni A, Sangianantoni A, D'Angiò F, Santarelli A, et al. Oral aphthous ulcers and dental enamel defects in children with coeliac disease. *Acta Paediatr*. févr 2006;95(2):203-7.
 42. Procaccini M, Campisi G, Bufo P, Compilato D, Massaccesi C, Catassi C, et al. Lack of association between celiac disease and dental enamel hypoplasia in a case-control study from an Italian central region. *Head Face Med*. 30 mai 2007;3:25.
 43. Campisi G, Di Liberto C, Iacono G, Compilato D, Di Prima L, Calvino F, et al. Oral

- pathology in untreated coeliac disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 6 oct 2007;26(11-12):1529-36.
44. Avşar A, Kalayci AG. The presence and distribution of dental enamel defects and caries in children with celiac disease. *Turk J Pediatr*. févr 2008;50(1):45-50.
 45. Ortega Páez E, Junco Lafuente P, Baca García P, Maldonado Lozano J, Llodra Calvo JC. Prevalence of dental enamel defects in celiac patients with deciduous dentition: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. juill 2008;106(1):74-8.
 46. Cheng J, Malahias T, Brar P, Minaya MT, Green PHR. The association between celiac disease, dental enamel defects, and aphthous ulcers in a United States cohort. *J Clin Gastroenterol*. mars 2010;44(3):191-4.
 47. Costacurta M, Maturo P, Bartolino M, Docimo R. Oral manifestations of coeliac disease.: A clinical-statistic study. *Oral Implantol (Rome)*. janv 2010;3(1):12-9.
 48. Ouda S, Saadah O, El Meligy O, Alaki S. Genetic and dental study of patients with celiac disease. *J Clin Pediatr Dent*. 2010;35(2):217-23.
 49. Majorana A, Bardellini E, Ravelli A, Plebani A, Polimeni A, Campus G. Implications of gluten exposure period, CD clinical forms, and HLA typing in the association between celiac disease and dental enamel defects in children. A case-control study. *Int J Paediatr Dent*. mars 2010;20(2):119-24.
 50. Acar S, Yetkiner AA, Ersin N, Oncag O, Aydogdu S, Arıkan C. Oral findings and salivary parameters in children with celiac disease: a preliminary study. *Med Princ Pract*. 2012;21(2):129-33.
 51. Ertekin V, Sümbüllü MA, Tosun MS. Oral findings in children with celiac disease. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 18 mai 2014;42(4):613-7.
 52. Shteyer E, Berson T, Lachmanovitz O, Hidas A, Wilschanski M, Menachem M, et al. Oral health status and salivary properties in relation to gluten-free diet in children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. juill 2013;57(1):49-52.
 53. Cantekin K, Arslan D, Delikan E. Presence and distribution of dental enamel defects, recurrent aphthous lesions and dental caries in children with celiac disease. *Pak J Med Sci*. 2015;31(3):606-9.
 54. de Carvalho FK, de Queiroz AM, Bezerra da Silva RA, Sawamura R, Bachmann L, Bezerra da Silva LA, et al. Oral aspects in celiac disease children: clinical and dental enamel chemical evaluation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. juin 2015;119(6):636-43.
 55. Dane A, Gürbüz T. Clinical evaluation of specific oral and salivary findings of coeliac disease in eastern Turkish paediatric patients. *Eur J Paediatr Dent*. mars 2016;17(1):53-6.
 56. Pastore L, Carroccio A, Compilato D, Panzarella V, Serpico R, Muzio L. Oral manifestations of celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(3):224-32.

57. El-Hodhod MA-A, El-Agouza IA, Abdel-Al H, Kabil NS, Bayomi KAE-M. Screening for celiac disease in children with dental enamel defects. *ISRN Pediatr.* 2012;2012:763783.
58. Bossù M, Bartoli A, Orsini G, Luppino E, Polimeni A. Enamel hypoplasia in coeliac children: a potential clinical marker of early diagnosis. *Eur J Paediatr Dent.* mars 2007;8(1):31-7.
59. Vaysse F, Delbos Y, Jacquelin LF. *Physiologie dentaire appliquée.* 2009.
60. Nikiforuk G, Fraser D. The etiology of enamel hypoplasia: a unifying concept. *J Pediatr.* juin 1981;98(6):888-93.
61. Mariani P, Mazzilli MC, Margutti G, Lionetti P, Triglione P, Petronzelli F, et al. Coeliac disease, enamel defects and HLA typing. *Acta Paediatr.* déc 1994;83(12):1272-5.
62. Mäki M, Aine L, Lipsanen V, Koskimies S. Dental enamel defects in first-degree relatives of coeliac disease patients. *Lancet.* 30 mars 1991;337(8744):763-4.
63. Erriu M, Sanna S, Nucaro A, Orrù G, Garau V, Montaldo C. HLA-DQB1 Haplotypes and their Relation to Oral Signs Linked to Celiac Disease Diagnosis. *Open Dent J.* 2011;5:174-8.
64. Erriu M, Abbate GM, Pili FMG, Novara F, Orrù G, Montaldo C, et al. Oral Signs and HLA-DQB1*02 Haplotypes in the Celiac Paediatric Patient: A Preliminary Study. *Autoimmune Dis.* 2013;2013:389590.
65. Pastore L, Campisi G, Compilato D, Lo Muzio L. Orally based diagnosis of celiac disease: current perspectives. *J Dent Res.* déc 2008;87(12):1100-7.
66. Muñoz F, Del Río N, Sónora C, Tiscornia I, Marco A, Hernández A. Enamel defects associated with coeliac disease: putative role of antibodies against gliadin in pathogenesis. *Eur J Oral Sci.* avr 2012;120(2):104-12.
67. Sónora C, Arbildi P, Rodríguez-Camejo C, Beovide V, Marco A, Hernández A. Enamel organ proteins as targets for antibodies in celiac disease: implications for oral health. *Eur J Oral Sci.* févr 2016;124(1):11-6.
68. Campisi G, Di Liberto C, Carroccio A, Compilato D, Iacono G, Procaccini M, et al. Coeliac disease: oral ulcer prevalence, assessment of risk and association with gluten-free diet in children. *Dig Liver Dis.* févr 2008;40(2):104-7.
69. Lähteenoja H, Toivanen A, Viander M, Mäki M, Irjala K, Rähä I, et al. Oral mucosal changes in coeliac patients on a gluten-free diet. *Eur J Oral Sci.* oct 1998;106(5):899-906.
70. Sedghizadeh PP, Shuler CF, Allen CM, Beck FM, Kalmar JR. Celiac disease and recurrent aphthous stomatitis: a report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* oct 2002;94(4):474-8.
71. Dababneh RH, Hijazeen R. Periodontal Treatment Needs and Oral Ulceration in Children and Adolescents with Celiac Disease. <http://sciencedomain.org/abstract/2954>

- [Internet]. 11 mars 2014 [cité 25 févr 2017]; Disponible sur: <http://imsear.hellis.org/handle/123456789/175077>
72. Saraceno R, Perugia C, Ventura A, LORè B, Chimenti S, Docimo R. Aphthous, celiac disease and other dental disorders in childhood. *G Ital Dermatol Venereol*. juin 2016;151(3):239-43.
 73. Baccaglini L, Lalla RV, Bruce AJ, Sartori-Valinotti JC, Latortue MC, Carrozzo M, et al. Urban legends: recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis*. nov 2011;17(8):755-70.
 74. Zinelabidine K, Rhizlane I, Meziane M, Zahra Mernissi F. Aftose buccale récidivante, et si c'était une maladie coeliaque. *Pan Afr Med J* [Internet]. 27 juill 2012 [cité 25 févr 2017];12. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3473974/>
 75. Costacurta M, Condò R, Sicuro L, Perugia C, Docimo R. Cervical vertebral maturation and dental age in coeliac patients. *Oral Implantol (Rome)*. juill 2011;4(3-4):11-7.
 76. Krzywicka B, Herman K, Kowalczyk-Zajac M, Pytrus T. Celiac disease and its impact on the oral health status - review of the literature. *Adv Clin Exp Med*. oct 2014;23(5):675-81.
 77. Erriu M, Canargiu F, Orrù G, Garau V, Montaldo C. Idiopathic atrophic glossitis as the only clinical sign for celiac disease diagnosis: a case report. *J Med Case Rep*. 4 juill 2012;6:185.
 78. Paul SP, Kirkham EN, John R, Staines K, Basude D. Coeliac disease in children - an update for general dental practitioners. *Br Dent J*. 13 mai 2016;220(9):481-5.
 79. Nicolas MEO, Krause PK, Gibson LE, Murray JA. Dermatitis herpetiformis. *Int J Dermatol*. août 2003;42(8):588-600.

**LES MANIFESTATIONS BUCCO-DENTAIRES DE LA MALADIE
COELIAQUE CHEZ L'ENFANT**
**Revue de littérature et mise en place d'un protocole d'étude
clinique**

La maladie cœliaque est une maladie immunitaire systémique induite par le gluten, chez des sujets génétiquement prédisposés. Elle s'exprime par une symptomatologie clinique variable, dont la forme atypique présente des affections extra-intestinales. Certaines manifestations bucco-dentaires peuvent être retrouvées, en particulier les défauts amélaire, les aphtoses récurrentes ou les retards d'éruption

De plus, certaines dents temporaires terminent leur minéralisation après l'introduction du gluten dans l'alimentation. La mise en place d'un protocole de détection des défauts amélaire sur ces dents-là, associé aux autres manifestations buccales de la maladie cœliaque, pourrait permettre une prise en charge plus précoce de cette maladie.

ORAL MANIFESTATIONS OF CELIAC DISEASE IN CHILDREN
Literature review and establishment of a clinical study protocol

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Chirurgie dentaire

MOTS-CLES : maladie cœliaque, gluten, pédodontie, enfants, manifestations orales, défauts amélaire, dents temporaires, aphtoses récurrentes

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :
Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de chirurgie dentaire 3 chemin des Maraîchers 31062 Toulouse Cedex

Directeur de thèse : Dr Mathieu MARTY et Dr Marion DARIES