

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER

FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2019

2019 TOU3 1542

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MÉDECINE SPÉCIALITÉ CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Lucile VILLEMUR MOREAU

le 10 mai 2019

LÉSIONS BUCCO-DENTAIRES ET MALADIE CŒLIAQUE DE L'ENFANT

Etude observationnelle cas-témoins

Directeur de thèse : Pr Jean-Pierre Olives

JURY

Monsieur le Professeur Emmanuel MAS

Président

Monsieur le Professeur Jean-Pierre OLIVES

Assesseur

Monsieur le Professeur Frédéric VAYSSE

Assesseur

Madame le Docteur Christine PAJOT

Assesseur

Madame le Docteur Aurélie BOURCHANY

Suppléant

TABLEAU du PERSONNEL HU

des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier Toulouse III
au 1^{er} septembre 2018

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ALBAREDE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LARENG Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PAGES B.
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FABIE Michel	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VAYSSÉ Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard		

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis
Professeur ALBAREDE Jean-Louis
Professeur ARBUS Louis
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur BOCCALON Henri
Professeur BONEU Bernard
Professeur CARATERO Claude
Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CHAP Hugues
Professeur CONTE Jean
Professeur COSTAGLIOLA Michel
Professeur DABERNAT Henri
Professeur FRAYSSE Bernard
Professeur DELISLE Marie-Bernadette
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
Professeur JOFFRE Francis

Professeur LARENG Louis
Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur LARENG Louis
Professeur LAURENT Guy
Professeur LAZORTHES Yves
Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur MANELFE Claude
Professeur MASSIP Patrice
Professeur MAZIERES Bernard
Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur MURAT
Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur SALVAYRE Robert
Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1 ^{ère} classe		P.U. - P.H. 2 ^{ème} classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique	M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne	Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. BONNEVILLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. BRASSAT David	Neurologie	M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. CHAUVÉAU Dominique	Néphrologie	Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	Mme TREMOLLIÈRES Florence	Biologie du développement
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie		
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique		
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie		
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie		
M. GAME Xavier	Urologie	P.U. Médecine générale	
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. MESTHÉ Pierre	
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. OUSTRIC Stéphane	
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique		
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	Professeur Associé Médecine générale	
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition	M. ABITTEBOUL Yves	
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne	M. POUTRAIN Jean-Christophe	
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie		
M. MALAUD Bernard	Urologie	Professeur Associé en Neurologie	
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique	Mme PAVY-LE TRAON Anne	
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. MAZIERES Julien	Pneumologie		
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie		
M. PERON Jean-Marie	Hépto-Gastro-Entérologie		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RVIÈRE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie		

M.C.U. - P.H.

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDI Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.U. - P.H

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. RIMALHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
Mme ESCOURROU Brigitte

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr BIREBENT Jordan
Dr BOURGEOIS Odile
Dr CHICOUJAA Bruno

Dr FREYENS Anne
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr LATROUS Leila

Au Président du Jury, Monsieur le Professeur Emmanuel Mas,

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Service de Gastro-Entérologie, Hépatologie, Maladie Métaboliques, Nutrition et diabétologie
Pédiatrique

Vous me faites l'honneur de présider ce jury, un grand merci.

Pour le semestre passé dans votre service où j'ai beaucoup appris en gastro-entérologie pédiatrique. Et comment oublier la présentation sur l'hypocholestérolémie ?

Soyez assuré de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A notre directeur de Thèse, Monsieur le Professeur Honoraire Jean-Pierre Olives

Professeur Honoraire des Universités – Praticien Hospitalier
Service de Gastro-Entérologie, Hépatologie, Maladie Métaboliques, Nutrition et diabétologie
Pédiatrique

Vous avez accepté de me confier un travail sur votre domaine de spécialité et d'excellence; la maladie cœliaque. Vous avez su me transmettre votre passion pour cette pathologie aux multiples facettes dès notre rencontre dans le service de gastro-entérologie pédiatrique. Merci pour votre enseignement et votre exemplarité.

Merci pour votre patience tout au long de ce travail, quelque peu rallongé... et votre fidélité malgré votre départ à la retraite.

Merci pour votre aide et votre soutien toujours plein de bienveillance.

Merci pour votre confiance.

Et merci d'avoir accepté de m'accompagner jusqu'au mémoire.

En espérant avoir été à la hauteur de vos attentes. Soyez assuré de ma profonde admiration et de mon plus grand respect.

A monsieur le Professeur Frédéric Vaysse,

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Service d'Odontologie et traitement dentaire

Vous avez accepté de siéger à ce jury de thèse : un grand merci.

Merci de vous être intéressé à ce projet dès son commencement et d'y avoir impliqué votre équipe.

Merci d'apporter aujourd'hui votre expertise odontologique.

Veillez recevoir l'expression de mes sincères remerciements et de mes sentiments respectueux.

A madame le Dr Christine Pajot,

Praticien Hospitalier

Service de néphrologie, médecine interne et hypertension pédiatrique

Un grand merci Christine d'avoir accepté de siéger à ce jury de thèse et de « plancher » sur ce sujet qui n'est pas ta spécialité ainsi que pour le regard d'interniste que tu poseras dessus.

Merci pour ce semestre en néphrologie/rhumatologie où nous avons pu partager plus que de la Rhumato...

Merci pour ces gardes aux urgences...

Merci pour ton exemple de femme pédiatre. T'ai-je déjà avoué que c'est au décours d'une conversation avec toi, alors que j'étais externe en pédiatrie, que j'ai su que je choisirai cette spécialité ?

Merci pour ta profonde humanité.

Sois assurée de mon plus grand respect.

A madame le Dr Aurélie Bouchany,

Chef de Clinique

Service de Gastro-Entérologie, Hépatologie, Maladie Métaboliques, Nutrition et diabétologie
Pédiatrique

Un grand merci d'avoir accepté, un peu in extremis, de siéger à ce jury de thèse.

Merci de l'intérêt que tu as porté à ce travail et pour la douceur avec laquelle tu l'as jugé.

Sois assurée de ma gratitude et de toute mon estime.

A tout l'équipe d'odontologie de l'hôpital des enfants

Au Docteur Marie-Cécile Valéra

Au Docteur Sophie Bonal

Au Docteur Marion Daries

Un grand merci d'avoir accepté de voir en consultation les patients de cette étude.

Merci pour votre bonne humeur et votre disponibilité.

Au Docteur Mathieu Marty,

Merci pour ton intérêt pour le sujet, ton aide et ton soutien pour le lancement de cette étude.

Au Docteur Emmanuelle Noirrit,

Un grand merci pour ton aide tout au long de ce travail, pour ta relecture bienveillante et ta gentillesse.

J'aurais beaucoup aimé que tu puisses être là aujourd'hui.

Au Professeur Maïté Tauber, au docteur Céline Bar et à toute l'équipe d'endocrinologie,

Aux infirmières du PPR

Aux internes qui ont participé de près ou de loin à cette étude.

Merci à Marine, Pauline, Morgane, Camille, Estelle, Naïa, Héloïse et Marine... pour toutes ces fiches de recueil que vous avez dû remplir... merci

Au Docteur Odile Dicky,

Praticien Hospitalier
Service de Néonatalogie

Comment te remercier pour ces heures de travail sur les statistiques de cette thèse ?

Merci pour ta bienveillance, ton écoute et ton immense générosité.

Tu as constamment su te rendre disponible pour répondre à mes multiples questions. Quelle que fut leur pertinence, tu as toujours fait preuve de beaucoup de gentillesse.

Merci pour ces 6 mois en néonatalogie pendant lesquels j'ai profondément aimé m'occuper de ces petits bébés si fragiles. J'ai pu y admirer toute l'humanité et la profonde douceur avec lesquels on prend soin d'eux.

Merci pour ces gardes, souvent mouvementées, que nous avons faites ensemble. Pour tous ces gestes que tu m'as appris. Pour nos discussions au milieu de la nuit.

Merci pour ton exemple.

Sois assurée de mon amitié et de mon toute mon estime.

A tous les médecins et tout le personnel de l'Hôpital des enfants.

Merci pour votre enseignement et votre soutien pendant ces 5 années d'internat. Merci de m'avoir transmis votre savoir en pédiatrie et votre amour pour les enfants.

A tous mes co-internes, merci pour ces années de camaraderie, de galère et de rires.

A ma promo 2014,

Sara : pour ce dernier semestre en réa où j'ai eu la joie de te découvrir !!

Ariane : pour tout ce qu'on partage en plus de cet internat...

Claire, Estelle, Marie, Florent, Sophie, Charlène : pour ces soirées vin blanc, raclette ... (trop peu nombreuses). Pour vos conseils et votre écoute.

A la promo 2015, merci de m'avoir adoptée ;)

Bastien, Julie, Thibault, Clémentine : à ce semestre mémorable en néonate ; une équipe de choc pour traverser les 7 gardes par mois et les VD qui s'enchainent !! Merci pour votre bonne humeur, nos rires partagés et nos coudes toujours soudés !

Marine, pour ces 2 semestres en ta compagnie, notre attrait partagé pour la diabéto et l'endocrino. Tu seras une parfaite chef de clinique !!

Rémi, Adéla, Manon, Justine, Cécile...

Clémentine, merci pour cette année de co-interne...une année de coups de gueule, de larmes, de blessures involontaires. Mais surtout la découverte d'une douceur, d'une fragilité et d'une extrême intelligence. Aie confiance en ta grande humanité.

A Auch, Mathias et Juliette, pour nos rires, nos bières et nos courses !

A la néphro, Amandine et Estelle, co-interne au top !! Merci pour ce semestre inoubliable. A tous nos rires et nos larmes.

Merci Stéphanie pour ton amitié et celle de nos enfants.

A l'endoc, Camille, Pauline, Marine et Morgane. J'ai adoré ce semestre en votre compagnie, notre pluridisciplinarité et notre solidarité à toutes épreuves. A quand notre prochaine soirée ??

A la réa, Ron, Hermione, Rogues, Harry...

A tous les enfants.

Mes amis, ma famille,

Mes parents et grands-parents, merci de m'avoir toujours soutenue dans ce chemin caillouteux et passionnant de la médecine. Merci papa de m'avoir transmis ta passion avec fierté. Merci maman de m'avoir montré qu'être maman et médecin c'est possible. Et merci pour ta relecture méticuleuse à la recherche des fautes d'orthographe. Merci Patou et Mamette de m'avoir tant de fois accueillie pour que j'étudie sans me soucier de rien d'autre. Merci Bon-papa et Bonne-Maman, de m'avoir dit votre fierté de me voir devenir médecin, avant de partir...

Mes frères et sœurs, beaux-frères et belles sœurs, neveux et nièces... vous qui êtes toujours là. A toi Lolie, mon repère, celle à qui je peux tout confier.

Mes beaux-parents, Delphine, Mathilde et Corentin : merci d'être là pour m'accompagner aujourd'hui. Merci de m'avoir accueilli comme une fille et une sœur.

A ma couzine chérie, merci pour toutes ces belles années et beaux souvenirs que nous partageons. Opposées ?! Non ! ... complémentaires !

Bertrand et Claire, votre amitié nous est chère et essentielle. Quelle reste forte et perdure encore longtemps. Restez comme vous êtes !!

Amélie et Olivier, Pauline et Sylvain, Ariane et Mickaël, Aricie et Vincent, Marion et PM, Julie et Nico, Emilie, Clémence, Morgane, Béné et Benoit, Mathilde et Augustin, Kélig... Merci pour toutes ces années de partage, de rires et d'amitié. Merci pour votre organisation hors pair et votre acharnement à nous réunir régulièrement (de plus en plus nombreux !). Sans vous ces années n'auraient pas eu la même saveur !! A nos études, nos métiers et notre amitié !

Hélène et Charles, Ségo et PA, Gatoune et Max... Zaché Band ! à toutes nos soirées vers l'essentiel... merci pour votre amitié qui m'élève.

Flo et Gus, Marie et Thomas, Matou et Antoine, Sarah et Philippe... pour tous nos partages et notre amitié.

Vincent, merci de m'avoir tant aidée en P1, sans toi je ne serais peut être pas là.

Père Simon, merci pour vos prières et votre fidélité.

A toi, Stan, merci pour ton amour quotidien, pour ton soutien indéfectible et ta bienveillance permanente. Merci pour la confiance que tu as en moi et en mes capacités d'être pédiatre. Que notre « oui » soit renouvelé chaque jour.

A Aubin et Augustin, qui remplissez mon quotidien de rires et de câlins. Vous êtes mes grands bonheurs.

A toi...

Table des matières

I.	INTRODUCTION :	17
II.	CONTEXTE	19
A.	La maladie cœliaque	19
1.	Définition	19
2.	Epidémiologie	20
3.	Physiopathologie	23
4.	Complications	29
5.	Dépistage et diagnostic	31
6.	Traitement	36
7.	Suivi	37
B.	Physiologie dentaire	39
1.	La denture chez l'enfant	39
2.	L'émail dentaire	41
C.	Les anomalies dentaires dans la maladie cœliaque	42
1.	Historique	42
2.	Anomalies de l'émail dentaire	43
3.	Aphthose buccale	47
4.	Les retards d'éruption dentaire	48
5.	Physiopathologie	49
III.	Matériels et méthodes	54
A.	Patients	54
1.	Population étudiée	54
2.	Population saine	54
B.	Méthodes de recueil	54
1.	Population étudiée	54
2.	Population témoin	55
C.	Analyse statistique	56
D.	Éthique	57
IV.	Résultats	58
A.	Objectif principal :	58
1.	Prévalence des anomalies de l'émail dentaire	58
2.	Prévalence des aphthoses buccales	58

3.	Prévalence des retards d'éruption dentaire	58
B.	Caractéristiques principales	59
1.	De la population étudiée	59
2.	De la population non cœliaque	67
3.	Résumé des caractéristiques de population.....	71
4.	Des anomalies de l'émail dentaire	72
5.	Des aphtoses buccales.....	78
C.	Objectifs secondaires :	79
1.	Lien entre l'âge au moment du diagnostic et les anomalies dentaires	79
2.	Lien entre l'observance thérapeutique et les anomalies dentaires	79
3.	Lien entre l'allaitement et les anomalies dentaires	80
4.	Lien entre l'âge d'introduction du gluten et les anomalies dentaires	80
5.	Lien entre la prédisposition génétique et les anomalies dentaires	81
6.	Lien entre le sexe et les anomalies dentaires	81
7.	Lien entre les symptômes au moment du diagnostic et les anomalies dentaires ...	82
8.	Facteurs de risques d'anomalies dentaires dans la maladie cœliaque.....	82
V.	Discussion	83
A.	Limites de l'étude	83
B.	Population d'enfants cœliaques	83
1.	Lésions dentaires.....	83
2.	Epidémiologie	84
3.	Diagnostic de maladie cœliaque	84
C.	Population d'enfants indemnes de maladie cœliaque.....	84
1.	Caractéristique de la population.....	84
2.	Retard de croissance	85
3.	Obésité	85
4.	Puberté précoce ou avancée	86
D.	Les lésions dentaires dans la maladie cœliaque.....	86
1.	Anomalie de l'émail.....	86
2.	Aphtose	88
3.	Retard d'éruption dentaire	90
E.	Facteurs prédictifs de lésions dentaires dans la maladie cœliaque.....	90
F.	Objectifs secondaires.....	91

1.	Age d'introduction du gluten	91
2.	Durée de l'allaitement :.....	92
G.	Synthèse et perspectives	93
VI.	Conclusion.....	95
VII.	BIBLIOGRAPHIE	97
VIII.	ANNEXES.....	110
A.	Annexe A : Physiologie des dents (30)	110
B.	Annexe B : Lettre d'invitation en consultation de la population cas.....	111
C.	Annexe C : Fiche de recueil de données cas	112
D.	Annexe D : Fiche de recueil de donnée odontologique cas/témoins.....	114
E.	Annexe E : Feuille de recueil de données témoins	115
F.	Annexe F : information et consentement des familles de cas	116
G.	Annexe G : information et consentement des familles de témoins	119
H.	Annexe H : Résumé des caractéristiques des 2 populations de l'étude.....	122
I.	Annexe I : Lésions de l'émail dentaire dans notre population de 39 enfants cœliaques sur les dents permanentes.....	125
J.	Annexe J : Lésions de l'émail dentaire dans notre population de 39 enfants cœliaques sur les dents temporaires.	127
K.	Annexe K : Lésions de l'émail dentaire dans notre population de 59 enfants non cœliaques sur les dents permanentes.....	129
L.	Annexe L : Lésions de l'émail dentaire dans notre population de 59 enfants non cœliaques sur les dents temporaires.	131

I. INTRODUCTION :

La maladie cœliaque est une maladie auto-immune due à une intolérance à une ou plusieurs fractions protéiques du gluten chez des sujets génétiquement prédisposés. Sa forme classique est une entéropathie chronique avec atrophie villositaire, secondaire à une réponse immunitaire inappropriée de la muqueuse intestinale aux prolamines du blé, de l'orge et du seigle. Cet effet délétère du gluten a été mis en évidence en 1950 (1). Près de 70 ans plus tard, les pathologies en relation avec l'ingestion de gluten suscitent toujours un vif intérêt et sont plus que jamais d'actualité. Trois entités distinctes sont maintenant reconnues : la maladie cœliaque, l'hypersensibilité au gluten non cœliaque et l'allergie à la farine de blé.

La prévalence de la maladie cœliaque est élevée dans la population générale (1 à 2%) et peut atteindre 20% dans les groupes à risques (2). Si la forme classique associe une diarrhée chronique avec syndrome de malabsorption, il existe de nombreuses formes paucisymptomatiques ou atypiques. Des études épidémiologiques montrent qu'en l'absence de symptômes évidents plus de 75% des malades ne sont pas diagnostiqués (3) les exposant à des risques de complications et à une altération de la qualité de vie.

Le seul traitement de la maladie cœliaque consiste à suivre un régime sans gluten strict. Il n'existe aujourd'hui, aucun traitement médicamenteux efficace, en particulier chez l'enfant (2).

Les anomalies amélaire associées à la maladie cœliaque ont été décrites dans les années 1980 (4). Elles sont en général distribuées symétriquement et chronologiquement dans les quatre quadrants de la denture. Les lésions buccales les plus fréquemment associées à la maladie cœliaque sont les anomalies de l'émail dentaire, les aphtoses récidivantes et le retard d'éruption dentaire (5).

La plupart des études porte sur le lien entre maladie cœliaque et défauts amélaire touchant les dents permanentes de l'enfant. Or, la minéralisation des dents temporaires s'étend de la vie intra-utérine à la 1^{ère} année de vie, période d'introduction du gluten dans l'alimentation du nourrisson (6).

L'objectif de cette étude est d'évaluer la prévalence des anomalies dentaires (défauts amélaire, aphtose récurrente et retard d'éruption dentaire) sur les dents temporaires et

permanentes chez des jeunes enfants atteints de maladie cœliaque suivis au Centre Hospitalo-Universitaire de Toulouse, par rapport à une population saine.

II. CONTEXTE

A. La maladie cœliaque

1. Définition

La maladie cœliaque est l'entéropathie chronique la plus fréquente de l'enfant. Il s'agit d'une intolérance alimentaire à la gliadine et à d'autres protéines du gluten. Elle résulte de l'interaction de l'environnement avec des facteurs dysimmunitaires et génétiques.

La première description académique et « moderne » de la maladie cœliaque a été publiée par Gee en 1888 mais on retrouve des descriptions très précises de l'affection dans l'antiquité et en particulier par Arétée de Cappadoce. C'est en 1950 que Dicke décrit le lien avec le gluten et les effets positifs du régime d'exclusion.

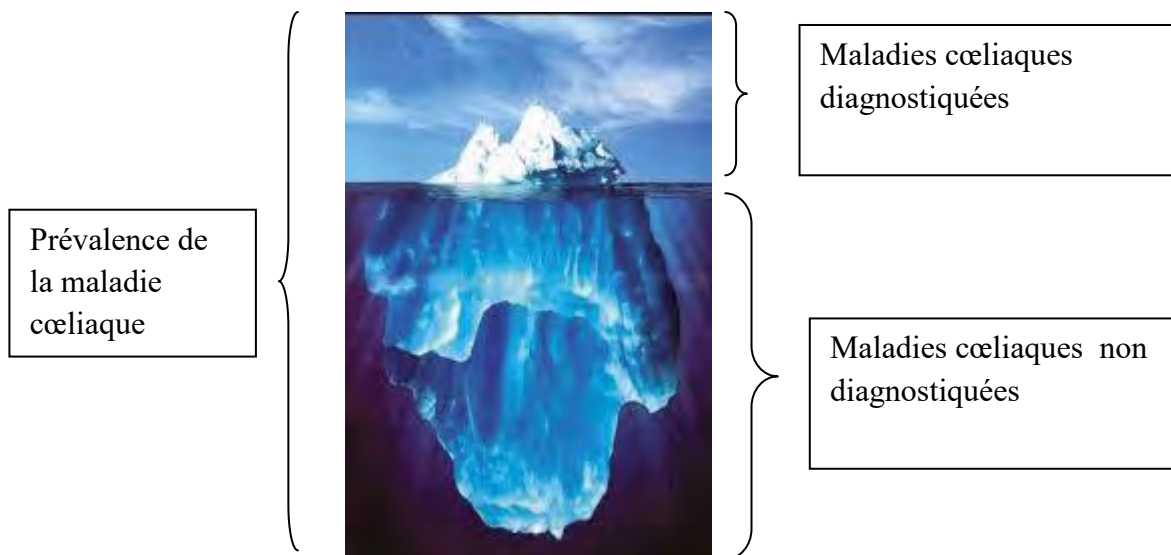
Cette affection débute le plus souvent chez l'enfant de moins de 3 ans ; habituellement après l'âge de 6 mois, quelques semaines après l'introduction du gluten dans l'alimentation. Elle se manifeste par un inconfort digestif avec une diarrhée chronique faite de selles abondantes et fétides, accompagnée d'une anorexie et d'une apathie. L'examen clinique révèle un météorisme abdominal et des signes de dénutrition avec une fonte musculaire et adipeuse. La cassure de la courbe de croissance d'abord pondérale puis staturale confirme le retentissement nutritionnel. Des formes aiguës « crises cœliaques » sont possibles avec selles liquides, vomissements et déshydratation. De rares formes exsudatives avec hypo-albuminémie et œdèmes peuvent exister (1).

Depuis plus de vingt ans, les formes atypiques ou frustes s'avèrent bien plus fréquentes que la forme classique. Le modèle de l'iceberg (Figure 1) est celui retenu pour l'illustrer (7). La prévalence, c'est-à-dire le nombre de nouveau cas par an, est représentée par la taille totale de l'iceberg. La partie immergée représente les cas diagnostiqués. Alors que la partie submergée représente le nombre total de cas non diagnostiqués dans une population donnée à ce même instant. Le rapport entre les cas diagnostiqués par rapport à ce qui ne le sont pas (autrement dit, le niveau de l'eau) est variable d'un pays à l'autre (1 /2 en Finlande, 1/20 en Argentine et aux Etats-Unis) (8).

La maladie cœliaque doit donc aussi être recherchée devant des troubles du transit intestinal non spécifiques, un appétit diminué, des douleurs abdominales récidivantes, une prise de poids médiocre, un retard de croissance isolé, un retard pubertaire, une aménorrhée, une

asthénie chronique, une anémie ferriprive, des douleurs osseuses, des fractures avec ostéopénie, une aphtose buccale récidivante, une hypoplasie de l'émail dentaire et une augmentation isolée des transaminases.

Figure 1 : Le modèle de l'Iceberg



2. Epidémiologie

La maladie cœliaque est une des affections chroniques les plus répandues dans le monde. Selon la géographie, la prévalence dans les populations générales est estimée entre 0.5 et 2% dans les formes symptomatiques. La prévalence des formes atypiques est peu connue. Les études séro-épidémiologiques suggèrent que pour chaque cas de maladie cœliaque diagnostiquée il existerait 3 à 7 cas non diagnostiqués (3).

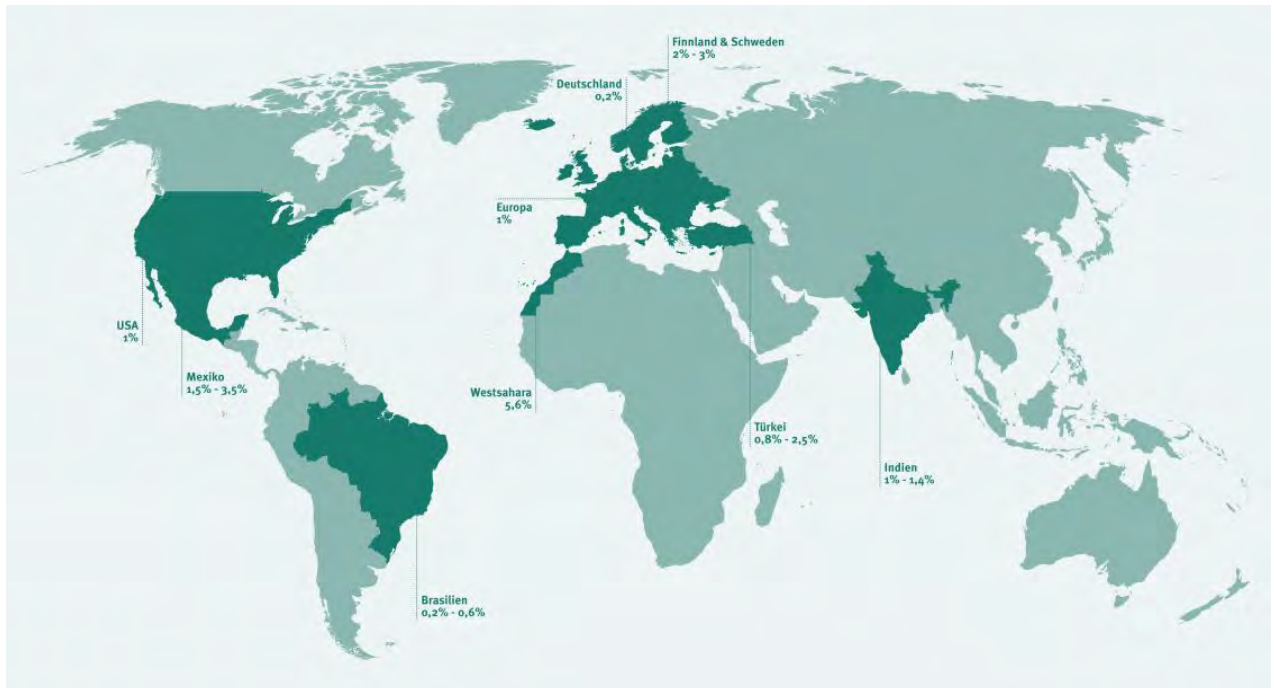
Depuis la découverte des formes atypiques, on note le déplacement de l'âge du diagnostic dans les pays industrialisés : la maladie se déclare plus tardivement, préférentiellement chez les enfants d'âge scolaire et les adolescents (9).

La fréquence varie selon l'origine ethnique. Des incidences proches de celles de l'Europe ou des Etats-Unis sont notées en Afrique du Nord, au Moyen-Orient ou en Inde (Figure 2). La répartition mondiale de la maladie cœliaque semble avoir suivi celle du développement de la culture et de la consommation de blé (10). Ceci explique que la maladie cœliaque soit

quasiment inconnue en Asie du Sud-Est où le riz est l'aliment de base ainsi qu'en Afrique noire où c'est le manioc.

En Europe et aux Etats-Unis la prévalence est similaire mais l'iceberg est d'avantage submergé aux Etats-Unis ; moins de cas y sont diagnostiqués qu'en Europe (8).

Figure 2 : Prévalence de la maladie cœliaque dans le monde



La prévalence de la maladie cœliaque est plus élevée dans les populations dites à risque ; par exemple elle est de 3 à 6% chez les diabétique de type 1, de 10 à 20% chez les apparentés du premier degré d'un sujet cœliaque, de 3 à 15% chez les sujets ayant une anémie ferriprive et de 1 à 3% en cas d'ostéoporose. Elle est également augmentée chez les patients porteurs d'anomalies chromosomiques comme la trisomie 21 et le syndrome de Turner (8) ainsi que chez les patients ayant un déficit en IgA (Immunoglobuline A) (Tableau1). Les femmes semblent également plus à risque avec un sexe ratio de 2 /1, particulièrement pendant une grossesse ou au décours de l'accouchement (8).

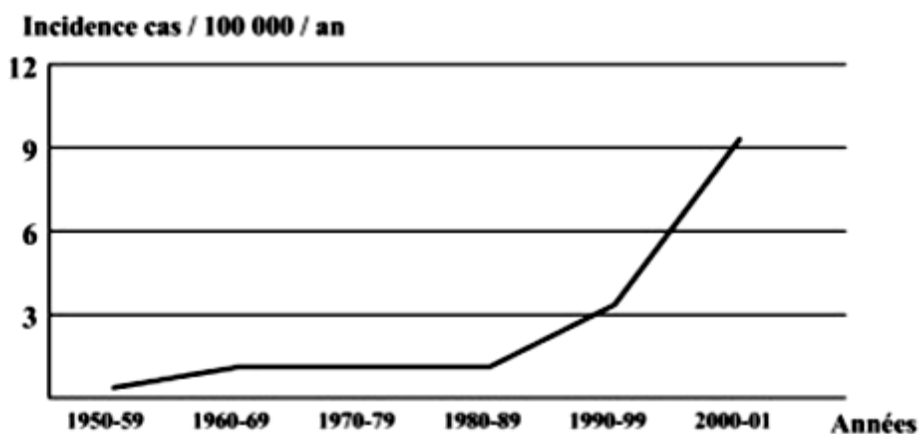
Tableau 1 : Groupes à risque de présenter la maladie cœliaque

Populations à risque de développer une maladie cœliaque
<ul style="list-style-type: none">▪ Apparentés au 1^{er} degré▪ Anémie ferriprive▪ Ostéoporose▪ Diabète de type 1 (surtout les enfants)▪ Hépatites et cholangiopathies auto-immunes▪ Anomalies chromosomiques : Trisomie 21, SD de Turner, SD de Williams▪ Thyroïdite auto-immune▪ Dermatite herpétiforme▪ Pathologies neurologiques : ataxie, myasthénie▪ Déficit en IgA

La prévalence de la maladie cœliaque est hautement corrélée avec la présence d'un génotypage HLA DQ2/DQ8 et la forte consommation de gluten (1).

L'incidence, (nombre de nouveau cas par an rapporté à la population) de la maladie cœliaque a fortement augmenté ces trente dernières années (11). Ceci reflète probablement un meilleur repérage et un dépistage optimisé des différentes formes de la maladie. (Figure 2 bis)

Figure 2bis : Augmentation de l'incidence de la maladie cœliaque aux Etats-Unis (12)



Des facteurs environnementaux tels que les modalités de la diversification alimentaire, l'allaitement maternel ainsi que la quantité et l'âge d'introduction du gluten pourraient également rendre compte des variations géographiques et dans le temps de la maladie (13).

Le fait que les formes les plus symptomatiques soient chez les enfants les plus petits pourrait s'expliquer par l'existence de facteurs in-utero non connus à présent, mais aussi par l'immaturation de la barrière muqueuse intestinale et du microbiote pendant la première année de vie (14)(15).

De plus, les enfants nés en été développeraient davantage la maladie cœliaque. Ceci suggère que les infections virales intestinales à adénovirus et rotavirus au moment de l'introduction du gluten dans leur alimentation pendant l'hiver est également un facteur de risque. A cela s'ajoute la similitude entre les peptides de la capsid de l'adénovirus 12 et de la gliadine A (séquence de 12 acides aminés identiques) (14).

3. Physiopathologie

Le gluten et les prolamines des céréales apparentées sont les facteurs déclenchant essentiels de la maladie cœliaque. Cependant, ils ne sont toxiques que chez des personnes génétiquement prédisposées et induisent une cascade d'évènements conduisant à l'atrophie villositaire et un dérèglement de l'immunité avec production d'auto-anticorps.

Il ne faut pas confondre ces phénomènes avec ceux de l'allergie au blé, médiée par les IgE.

La physiopathologie de la maladie cœliaque n'est encore que partiellement connue et relève de l'épigénétique. L'interrelation entre différents facteurs explique l'expression phénotypique de la maladie : les sujets porteurs des gènes de susceptibilité, en fonction de leur mode de vie et d'évènements environnementaux, pourront voir apparaître la maladie cœliaque pendant l'enfance, l'adolescence ou plus tardivement à l'âge adulte ou ne la développeront jamais.

a. Facteurs génétiques

Le développement de la maladie cœliaque dépend de la présence de gènes clés qui orchestrent la réponse immunitaire induite par le gluten.

Le complexe majeur d'histocompatibilité humain (HLA : Human Leukocyte Antigen) se situe sur le bras court du chromosome 6 (6p21). Il peut être séparé en 3 grandes régions : classe I, classe II et classe III. Il contient des centaines de gènes avec des fonctions

immunitaires. Ces gènes sont transmis en bloc (haplotype) des parents aux enfants. Chaque enfant hérite d'un haplotype paternel et d'un haplotype maternel. Chaque allèle de chacun des deux haplotypes est exprimé ; l'identification des ces allèles correspond au groupage HLA.

Les régions HLA de classe I et II possèdent des gènes codant les glycoprotéines de présentation des antigènes aux cellules immunitaires.

Les glycoprotéines codées par le système HLA de classe I (A, B et C) ont un rôle dans la présentation des antigènes endogènes aux lymphocytes T CD8 qui induisent la réponse immune cytotoxique (Figure 3, 4).

Les glycoprotéines codées par le système HLA de classe II (HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR) sont synthétisées et exprimées à la surface des cellules présentatrices des antigènes (CPA : cellules dendritiques, macrophages, lymphocytes B). Ces dernières, captent les antigènes étrangers dans le liquide extracellulaire et les présentent aux lymphocytes T CD4 qui activent la réponse humorale. (Figure 3,4) Elles sont composées de deux chaînes α et β , comportant chacune deux domaines extracellulaires (16).

Figure 3 : Le complexe majeur d'histocompatibilité (16)

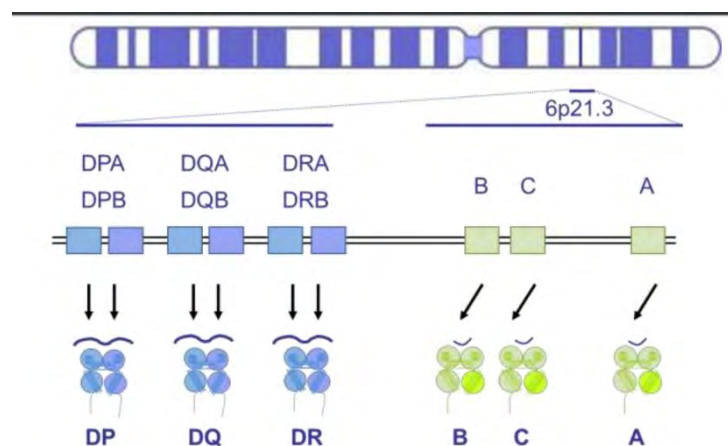
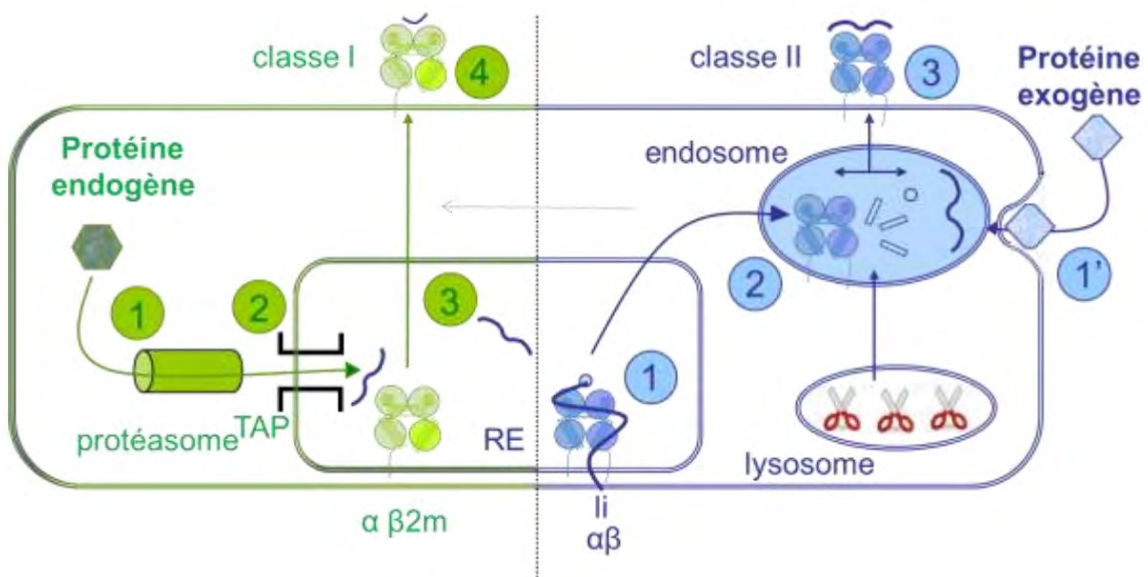


Figure 4 : Présentation des antigènes par les molécules HLA de surface



Les gènes HLA-DQA1 et HLA-DQB1 sont les plus importants pour la prédisposition à la maladie cœliaque. Ils forment le CELIAC 1 qui code pour les molécules HLA-DQ2 et HLA-DQ8. 95% des patients cœliaques expriment l'haplotype hétérodimère HLA-DQ2.

La présence de ces gènes est nécessaire mais non suffisante pour déclarer la maladie cœliaque. En effet, l'allèle HLA-DQ2 est retrouvé chez 30% des sujets de la population caucasienne.

Le risque de développer la maladie cœliaque dépend de la quantité de gène prédisposant portée par l'individu. Une personne homozygote pour HLA DQ2 a 5 fois plus de chances de développer la maladie que s'il était hétérozygote (17).

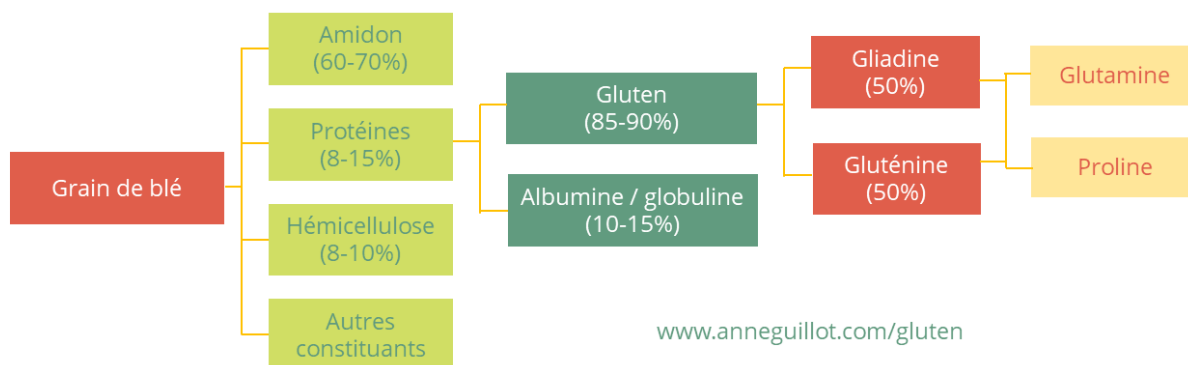
D'autres gènes n'appartenant pas au complexe HLA sont reconnus pour être associés à la maladie cœliaque (CELIAC2 : 5q31-q33 / CELIAC3 : 2q99 / CELIAC4 : 19p13.1). Parmi eux, on retrouve les gènes codant pour IL2, IL21, CTLA4, CCR3, IL 12A, AH2B3 et TAGAP. Ils ont un rôle dans le contrôle des réponses immunes. Leur contribution est faible (environ 15%) mais leur présence est associée à un haut risque de développer la maladie cœliaque (18).

b. Facteurs environnementaux

Le gluten est la principale protéine de réserve du blé, de l'orge et du seigle. Il est composé de gliadine (hordéine pour l'orge, sécaline pour le seigle) et de gluténine (Figure 5). La gliadine est elle-même riche en glutamine et proline qui la rendent très résistante aux enzymes protéolytiques gastro-intestinales et lui permettent d'atteindre la muqueuse intestinale. Là, elle sera absorbée par l'épithélium pour servir de substrat à la transglutaminase tissulaire. C'est cette dernière qui est au centre des mécanismes physiopathologiques de la maladie cœliaque (19).

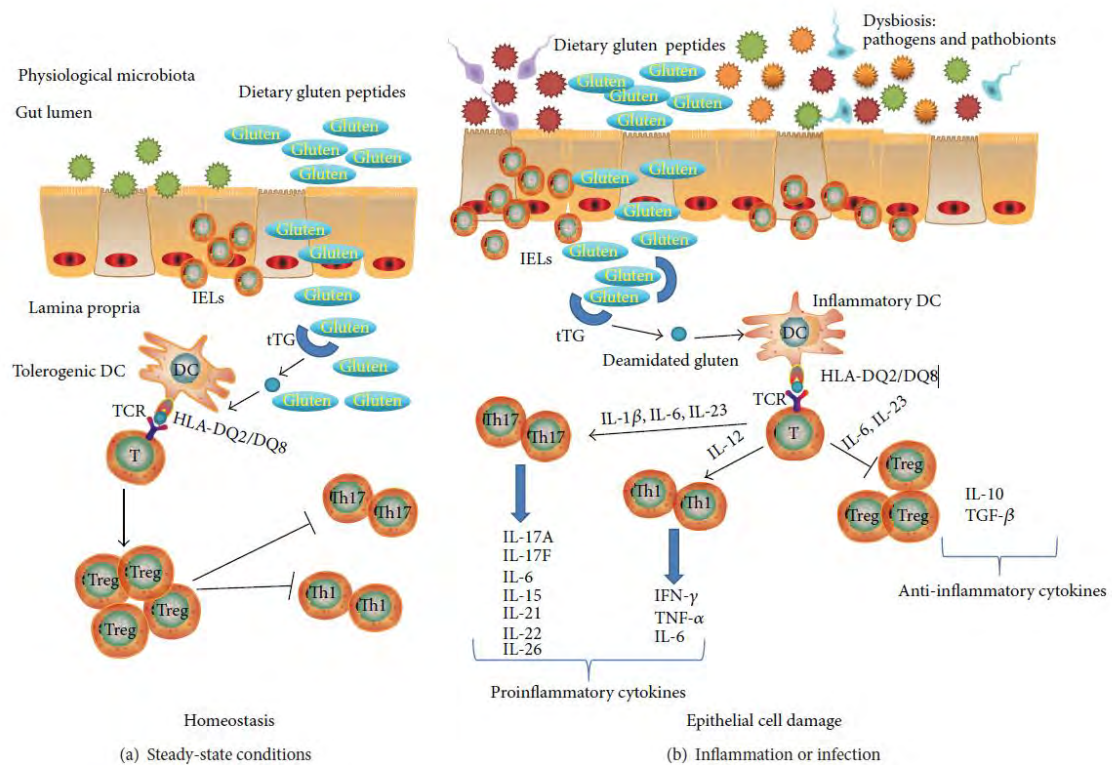
Le gluten est très utilisé comme additif dans les aliments transformés pour améliorer la texture, la rétention d'humidité et la saveur, car il est thermostable et peut être un agent liant. Sa qualité varie selon les conditions de culture et de croissance.

Figure 5 : Composition du blé et du gluten



Le microbiote intestinal joue un rôle prépondérant dans l'équilibre du système immunitaire, la genèse de certaines maladies et les interactions avec les antigènes alimentaires et ceux des micro-organismes. Si le profil du microbiote est globalement le même pour l'ensemble des êtres humains, il est, à l'échelle moléculaire et dans la proportion des différentes espèces microbiennes qui le constituent, très différent d'un sujet à l'autre. Il se constitue durant les premières années de vie et est influencé par l'alimentation (20). La dysbiose se définit par l'émergence de bactéries pathogènes au sein du microbiote intestinal, à l'occasion d'une inflammation aiguë ou de modifications alimentaires, voire de stress (figure 6). Cette situation augmente le risque d'infections intestinales et de pathologies intestinales inflammatoires.

Figure 6 : Interaction entre le microbiote et le système immunitaire dans la MC



Dans la maladie cœliaque le microbiote est plus riche en *Bacteroides* spp. et plus pauvre en *Bifidobacterium* spp. et *Bifidobacterium longum*, que dans la population générale. Cette proportion ne se normalise pas complètement après la mise en place d'un régime sans gluten bien suivi. De même la proportion d'*Escherichia Coli* et de *Staphylocoque* est supérieure dans les selles et les biopsies des patients cœliaques. Mais cette différence se normalise après la mise en place du régime (15). Cette modification de composition du microbiote, pourrait être à l'origine de la rupture de tolérance au gluten chez les sujets génétiquement prédisposés (21).

Enfin, les modes d'introduction du gluten dans l'alimentation en fonction de l'âge, de la quantité consommée et du type d'alimentation reçue (allaitement maternel ou artificiel) pourraient modifier la prévalence et l'incidence de la maladie cœliaque dans la population générale et dans la population à risque (22,23).

c. Facteurs immunologiques

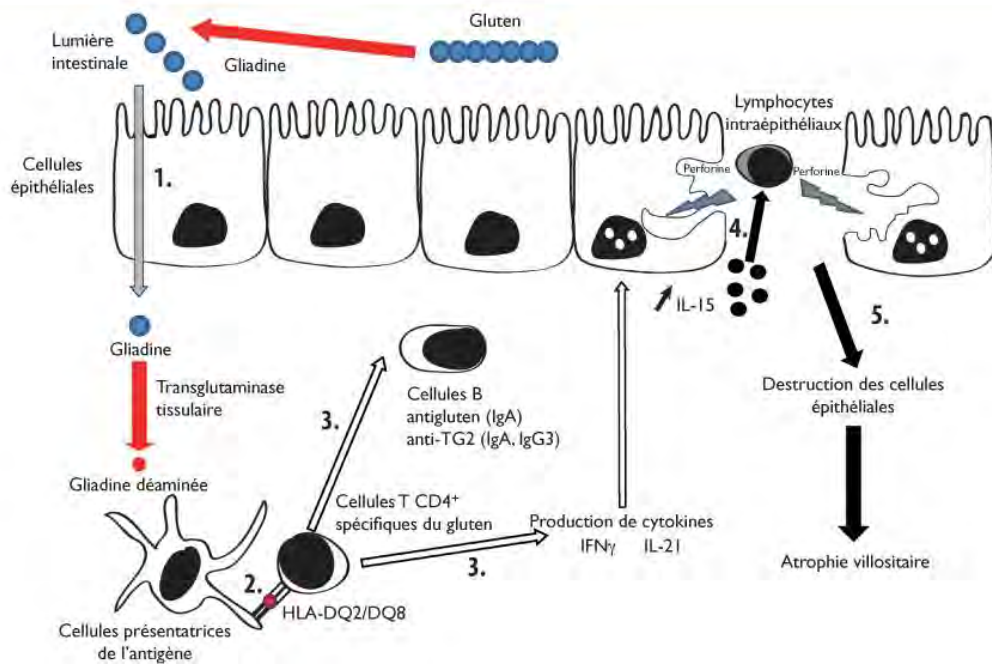
L'ingestion de gluten induit une activation inappropriée de l'immunité innée et acquise par l'intermédiaire des lymphocytes T CD4+.

La gliadine induit une augmentation de la perméabilité intestinale en se liant au récepteur de la chimiokine CXCR3 des entérocytes ce qui affaiblit temporairement la jonction intercellulaire. Des peptides non digérés s'infiltrant alors dans la lamina propria où ils sont transformés par la transglutaminase tissulaire en résidus d'acides glutamiques. Ceci permet alors leur liaison aux poches à peptides, des molécules HLA DQ2 ou DQ8 qui sont situées à la surface des cellules dendritiques, présentatrices d'antigènes (24).

La réponse immunitaire adaptative va être modifiée : ces peptides désaminés vont être reconnus par les lymphocytes T CD4+ intestinaux qui produisent alors des cytokines pro-inflammatoires comme l'interféron, l'IL4 et le TNF (responsables de lésions d'inflammation et d'atrophie villositaire). Des lymphocytes B se différencient alors en plasmocytes sécrétant d'immunoglobulines A (IgA) et G (IgG) anti-gliadine et anti-transglutaminase (Figure 7) (24).

Ce sont les signaux de la réponse immunitaire innée, due aux lymphocytes intra-épithéliaux, qui sont responsables des lésions spécifiques de l'épithélium et de la muqueuse intestinale en induisant l'apoptose des entérocytes. Ces lymphocytes intra-épithéliaux constituent une population hétérogène composée principalement de cellules TCR a b + et CD8+ et cellules NK. L'Interleukine 15 joue également un rôle majeur en détruisant les jonctions serrées de la barrière épithéliale (Figure 7) (25).

Figure 7 : Activation des réponses immunitaires innées et acquises par l'ingestion de gluten (26)

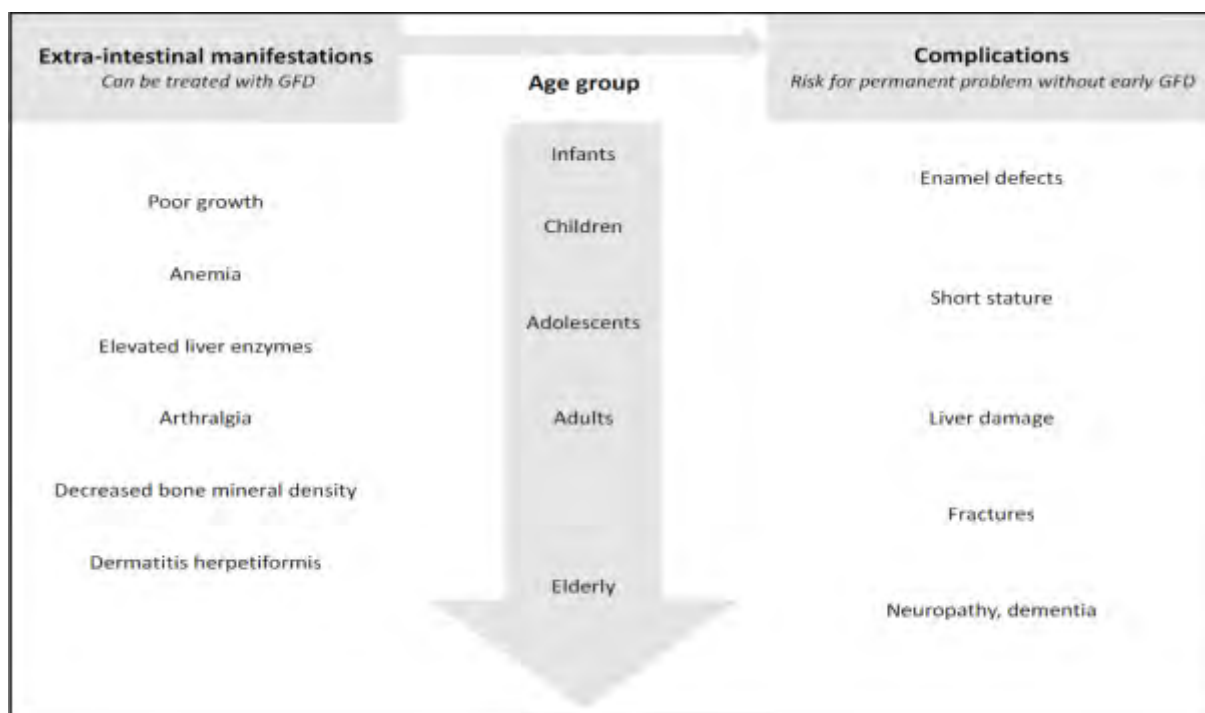


4. Complications

La maladie cœliaque, est comme toute pathologie chronique, exposée à un risque de complications si elle n'est pas diagnostiquée ou si elle est mal traitée. C'est là tout l'enjeu du diagnostic des formes frustes et atypiques.

Il n'est pas toujours aisé de faire la différence entre des symptômes extra-intestinaux et des complications de la maladie cœliaque. Une étude récente, propose un moyen de les discriminer : la réponse au régime sans gluten précoce. Les symptômes seraient ceux qui régresseraient systématiquement au régime sans gluten, tandis que les complications correspondraient aux manifestations qui ne régresseraient pas au régime s'il n'est pas entrepris assez tôt (27) (Figure 8).

Figure 8 : Manifestations extra-intestinales et complications de la MC selon la réponse au régime sans gluten précoce et l'âge typique de développement. (27)



Les lésions amélaïres peuvent être un signe extra-intestinal de diagnostic de la maladie cœliaque à la phase d'installation et de découverte, mais aussi évoluer au cours d'une maladie cœliaque diagnostiquée tardivement (ou non traitée) et dans ce cas être une complication.

Les complications de la maladie cœliaque qui se manifestent à l'âge adulte sont:

- Malignes :
 - Augmentation du risque global de cancer
 - Lymphome malin
 - Tumeur de l'intestin grêle
 - Tumeurs oro-pharyngées, de l'œsophage
- Bénignes :
 - Troubles de la fertilité
 - Ostéoporose
 - Fractures osseuses

Les malades cœliaques suivant un régime sans gluten depuis plus de 5 ans, ont le même risque de cancer que la population générale (28). Plus le diagnostic a été fait tôt, moins le

risque de cancer est grand si le régime sans gluten est bien suivi. Plus la muqueuse reste atrophique avec des lésions inflammatoires et une infiltration lymphocytaire plus le risque augmente.

De plus, des troubles de la motilité gastro-intestinale ont été décrits chez les patients cœliaques non traités. 67% auraient des troubles de la motricité œsophagienne (œsophage casse-noisette, hypotonie du sphincter inférieur...). 50% auraient un retard de la vidange gastrique. On note également un retard dans la vidange de la vésicule biliaire. Dans la plupart des cas, ces troubles sont totalement régressifs avec le régime sans gluten (29).

5. Dépistage et diagnostic

Le diagnostic de la maladie cœliaque repose sur un ensemble de critères cliniques, biologiques et histologiques.

Le « gold standard » pour le diagnostic de la maladie cœliaque est la biopsie intestinale mettant en évidence une atrophie villositaire de la muqueuse. Deux classifications sont couramment utilisées pour classer les degrés d'atrophie de la muqueuse intestinale (Tableau 2). Les lésions histologiques associées sont un degré variable d'hyperplasie des cryptes et une infiltration lymphocytaire intra-épithéliale avec inflammation du chorion (Image 1). C'est l'augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux supérieure à 30% qui est le critère majeur et indispensable au diagnostic histologique de la maladie cœliaque.

Il est recommandé de réaliser 4 biopsies du deuxième et/ou du troisième duodénum. Elles doivent être réalisées en l'absence de régime sans gluten. Une consommation de 3g/jour de gluten pendant 2 semaines est suffisante pour induire une atrophie villositaire de degré 3 dans la classification de Marsh chez 68% des patients cœliaques (30).

La sévérité des symptômes n'est pas corrélée au degré de l'atrophie villositaire (31).

Enfin, ces lésions histologiques ne sont pas pathognomoniques de la maladie cœliaque et peuvent être également retrouvées dans d'autres entéropathies.

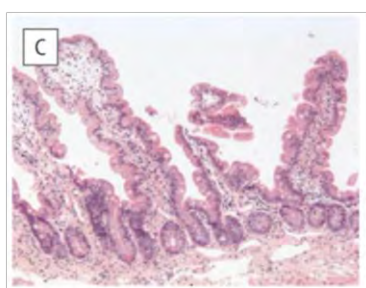
Tableau 2 : Classifications des lésions histologiques de la maladie cœliaque (31)

Classification de Marsh*	Classification simplifiée**
0 : muqueuse normale	Muqueuse normale : V/C > 2 à 3
I : augmentation isolée des LIE	
II : augmentation des LIE + hyperplasie des cryptes sans atrophie	
IIIa : AV partielle	AV partielle : $2 < V/C < 1$
IIIb : AV subtotale	AV subtotale : $V/C < 1$
IIIc : AV totale	AV totale : disparition totale des villosités

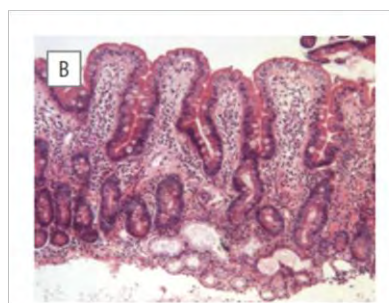
*(7). **La classification simplifiée ne tient compte que des lésions d'atrophie (6).

AV : atrophie villositaire ; LIE : lymphocytes intraépithéliaux ; V/C : rapport villosité sur crypte.

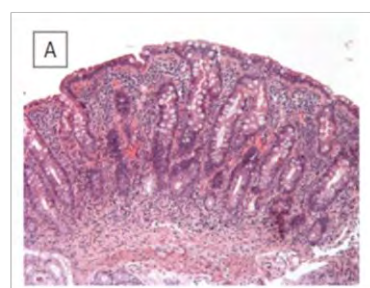
Photo 1 : Exemples de muqueuses intestinales atrophiques caractéristiques de la maladie cœliaque (31).



C : Marsh 0



B : Marsh IIIa



A : Marsh IIIc

Les dernières recommandations de l'ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) pour le diagnostic de la maladie cœliaque datent de 2012. Elles proposent deux algorithmes décisionnels dans lesquels la biopsie n'a plus la première place. Elle n'est plus systématiquement nécessaire pour confirmer le diagnostic de maladie cœliaque (32)

La place des anticorps sériques (anti-transglutaminase (anti-TG) et anti-endomysium (anti-E)) y est principale. Une étude récente a montré que les IgA anti-TG sont détectables dans le sérum avant même qu'il y ait une atrophie villositaire chez 79% des patients. Ils sont présents chez tous les patients ayant une atrophie villositaire et leur taux baisse (63%) après 1 an de mise en place d'un régime sans gluten. De plus le taux est corrélé à l'intensité des lésions

histologiques (33). Ils sont ainsi très utiles au diagnostic précoce et au dépistage de la maladie.

Parmi les anticorps dosables de la maladie cœliaque c'est l'IgA anti-TG qu'il faut choisir préférentiellement, associé au dosage des IgA totales. Il a la plus grande sensibilité et la plus grande spécificité et l'interprétation des résultats avec la méthode ELISA utilisée pour reconnaître la TG est plus aisée que celle de l'immunofluorescence utilisée pour les Anticorps anti-E (2) (tableau 3). Cependant, sa sensibilité est plus faible chez l'enfant de moins de 2 ans ; il faut alors associer son dosage à celui des IgA anti- peptide déamidés de la gliadine. (34). De plus, d'autres facteurs associés peuvent induire des faux négatifs (tableau 4).

Tableau 3 : Tests sérologiques de dépistage de la maladie cœliaque (34)

ANTIGÈNE	TYPE D'ANTICORPS	TEST	SENSIBILITÉ, % (INTERVALLE)	SPÉCIFICITÉ, % (INTERVALLE)
Gliadine	IgA	ELISA	85 (57-100)	90 (47-94)
	IgG	ELISA	80 (42-100)	80 (50-94)
Endomysium	IgA	IFA	95 (86-100)	99 (97-100)
	IgG	IFA	80 (70-90)	97 (95-100)
Transglutaminase tissulaire	IgA	ELISA	98 (78-100)	98 (90-100)
	IgG	ELISA	70 (45-95)	95 (94-100)
Peptide déamidé de la gliadine	IgA	ELISA	88 (74-100)	90 (80-95)
	IgG	ELISA	80 (70-95)	98 (95-100)

ELISA= essai immunoenzymatique, IgA=immunoglobuline A, IgG=immunoglobuline G, IFA=épreuve d'immunofluorescence.
Données tirées de Leffler et Schuppan¹⁵.

Tableau 4 : Facteurs pouvant induire un résultat faussement négatif des tests sérologiques de la maladie cœliaque

Facteurs susceptibles de fausser les taux des anticorps sériques
<ul style="list-style-type: none"> • Âge < 2 ans • Erreur de laboratoire possible • Réduction ou élimination du gluten dans l'alimentation • Déficit sélectif en IgA • Emploi de corticostéroïdes ou d'agents immunomodulateurs

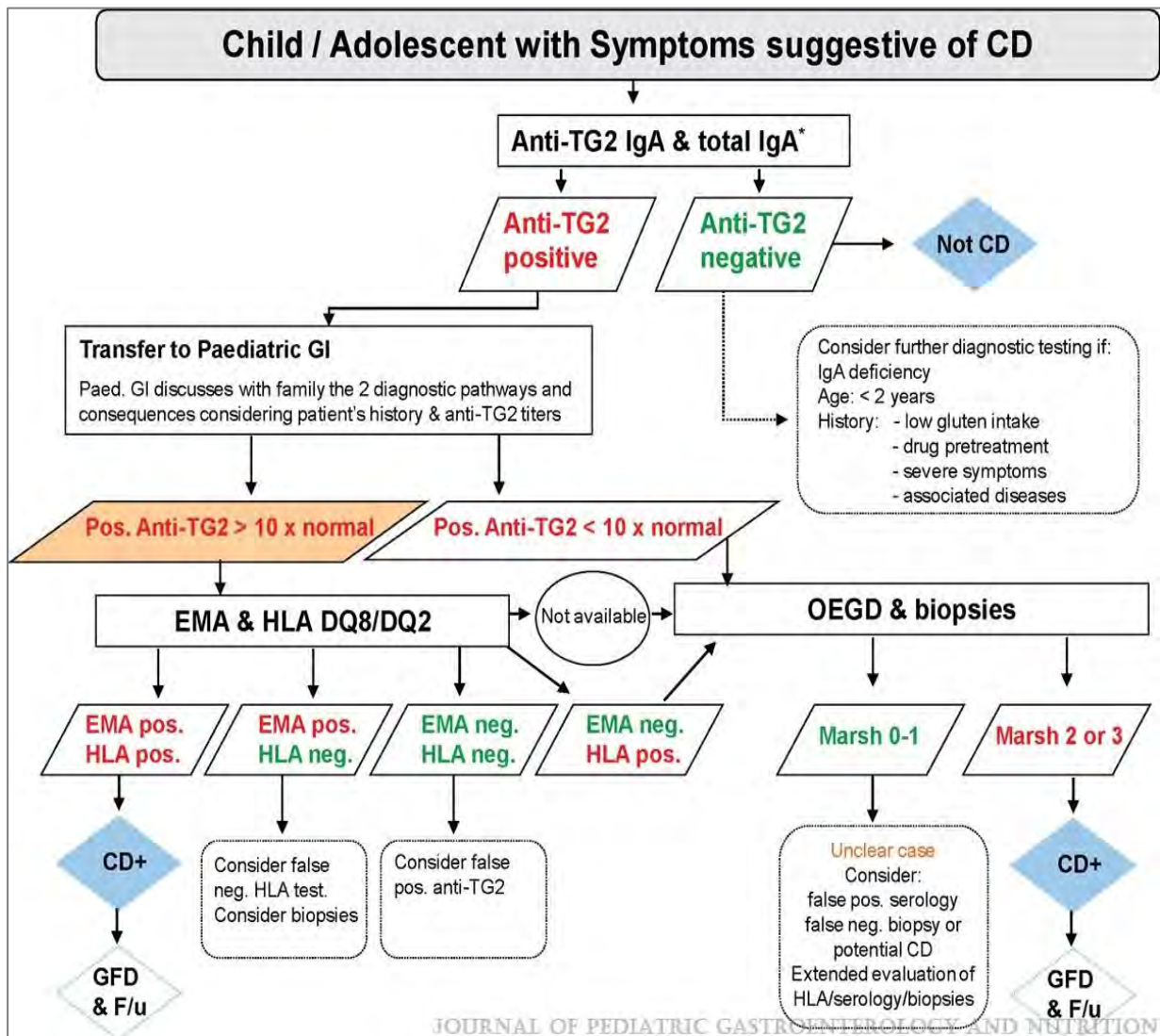
Depuis 2012, pour faire le diagnostic de maladie cœliaque chez des patients symptomatiques il faut tout d'abord doser les IgA anti-TG et les IgA totales. Si les IgA anti-TG sont négatives alors que les IgA totales sont normales, la maladie cœliaque peut être écartée a priori. Si elles sont positives, il est recommandé de prendre l'avis d'un gastro-pédiatre qui indiquera la marche à suivre (Algorithme 1) (32).

- Si les IgA anti-TG sont supérieures à 10 fois la normale, il convient de doser les anticorps anti-endomysium et de rechercher les gènes HLA DQ2/DQ8. Si l'ensemble des tests est positif, le diagnostic de maladie cœliaque est confirmé et un régime sans gluten sera mis en place, sans réaliser de biopsie. Si les tests sont négatifs, il peut s'agir d'un résultat faussement positif des IgA anti-TG. Dans tous les cas douteux, la biopsie sera envisagée.
- Si les IgA anti-TG sont inférieures à 10 fois la normale, alors une biopsie sera réalisée pour évaluer les lésions histologiques.

Le dépistage de la maladie cœliaque chez les sujets asymptomatiques à risque (tableau 1) commence par le typage HLA DQ2/DQ8. Si celui-ci est négatif, alors le diagnostic de maladie cœliaque peut être écarté. Par contre, s'il est positif il conviendra de doser les IgA anti-TG et les IgA totales (Algorithme 2) (32).

- Si elles sont supérieures à 3 fois la normale, une biopsie est indiquée pour affirmer le diagnostic de maladie cœliaque.
- Si elles sont inférieures à 3 fois la normale, on dosera les anticorps anti-endomysium. S'ils sont positifs, une biopsie sera réalisée. S'ils sont négatifs, une surveillance sérologique sera proposée tous les 3 à 6 mois, sans mise en place de régime sans gluten.

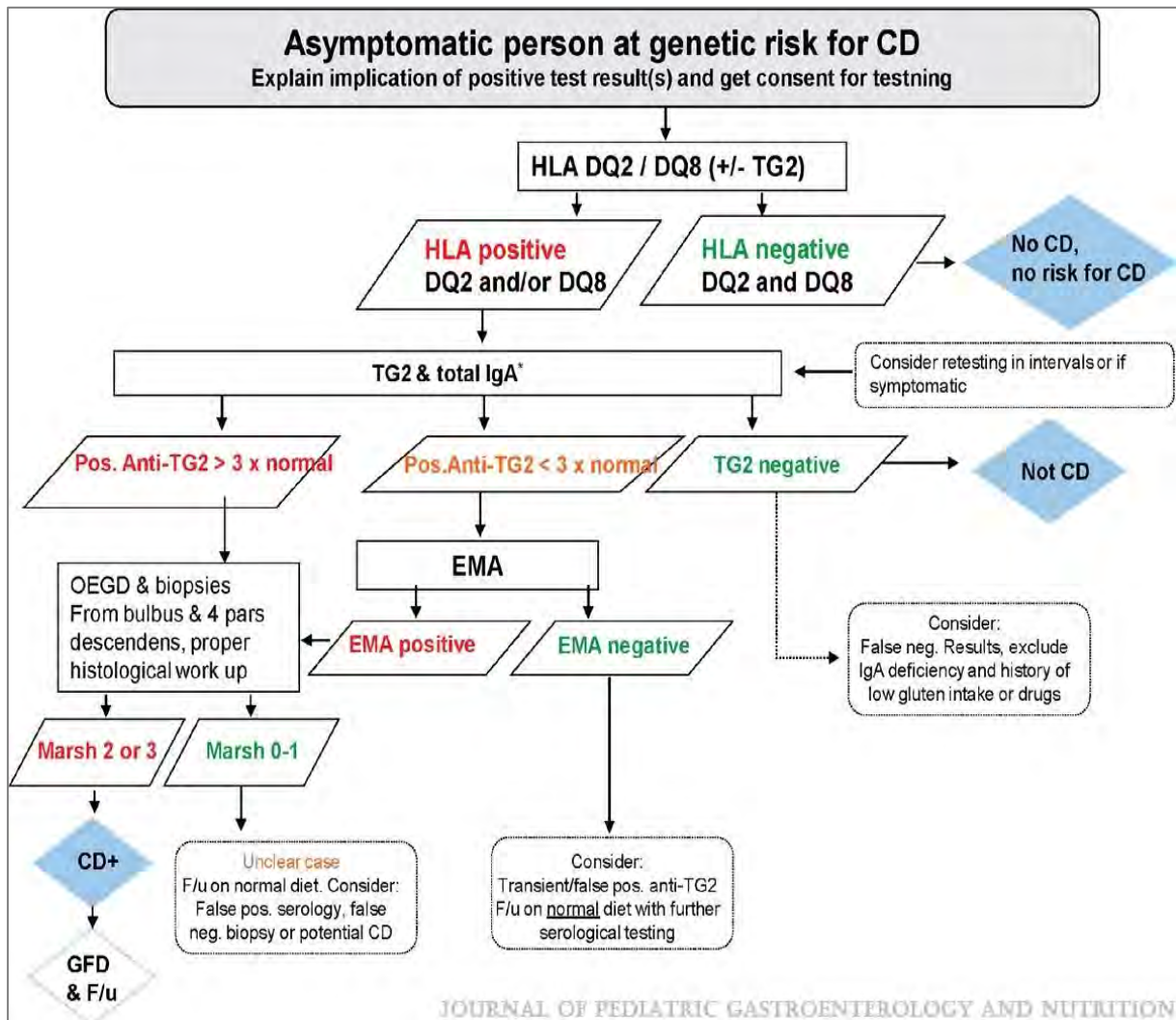
Algorithm 1 : Recommandations de l'ESPGHAN pour le diagnostic de la maladie cœliaque chez les enfants et adolescents.



CD : Coeliac disease = maladie cœliaque
 Anti-TG2 = Anti-transglutaminase
 Total IgA = IgA totales
 EMA = Anti-endomysium
 GFD : Gluten free diet = Régime sans gluten

Algorithme 2 : Recommandation de l'ESPGHAN pour le diagnostic de la maladie coeliaque chez les enfants et adolescents asymptomatiques.

e



6. Traitement

Le seul traitement actuellement reconnu et efficace contre la maladie coeliaque est le régime sans gluten. Il consiste en l'éviction totale du blé, du seigle et de l'orge. L'innocuité de l'avoine, quant à elle, est controversée ; seuls 5% des malades coeliaques y seraient sensibles. Le riz et le maïs sont sans danger (8). La mise en place de ce régime nécessite l'aide et l'accompagnement d'une diététicienne ou d'un médecin nutritionniste. Un accompagnement psychologique de type entretiens motivationnels peut également être utile dans les périodes de difficulté d'observance (35).

Il s'agit en effet, d'un régime très contraignant et coûteux. Il retentit sur la vie quotidienne et la sociabilisation des malades. Son observance est délicate, surtout dans la période de l'adolescence. Une étude récente montre que l'observance des adolescents est meilleure qu'il y a 10 ans (2006-2007) et que lorsqu'ils arrêtent leur régime, ils le font intentionnellement, alors qu'ils ont peu de symptômes induits par la consommation d'une petite quantité de gluten (36).

De nombreuses stratégies de traitements alternatifs pour prévenir la reconnaissance des peptides du gluten par le système immunitaire sont à l'étude. Une des approches prometteuse serait l'administration orale d'enzymes digérant le gluten dans la lumière intestinale (10). Cependant, il convient de prendre en compte le fait que bien que contraignant le régime sans gluten est sans risque. Il sera donc nécessaire d'évaluer très soigneusement la sécurité offerte par toute nouvelle modalité thérapeutique.

Enfin, le régime sans gluten, ne permet pas un rétablissement total de la composition du microbiote intestinal. Il participe par lui-même aux modifications de sa composition (baisse du taux de bifidobactéries, *clostridium lituseburense* et *foecalibacterium prausnitzii* et élévation des *entérobactéries* et *E.Coli*). Or, le *bifidobactérium lactis* peut empêcher les modifications de perméabilité de l'épithélium intestinal due à la gliadine. Ainsi, la prescription de certains probiotiques pourrait aider au contrôle de l'inflammation induite par le gluten et améliorer les symptômes de la maladie cœliaque (21).

7. Suivi

L'effet du régime sans gluten est en général spectaculaire. Les symptômes cliniques régressent les premiers : les troubles du comportement s'amendent dans les 2-3 jours, puis l'appétit se restaure. Les selles se normalisent en quelques jours voire semaines et on peut assister à une reprise de la croissance pondérale dans ces même délais suivie par le rattrapage statural dans les 2-3 mois. L'enfant retrouve son poids idéal dans les 6 à 12 mois (1).

Les lésions histologiques s'effacent en quelques mois, maximum 1 an chez l'enfant. On assiste à une repousse villositaire suivie d'une diminution du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux (qui restera toujours plus élevé que la normale) (31).

Le taux d'IgA anti-transglutaminase se normalise en 1an, en moyenne (37).

Dans la plupart des cas le régime sans gluten doit être poursuivi toute la vie ; surtout si le diagnostic a été fait après la puberté.

Si le diagnostic a été fait dans la petite enfance, une épreuve de réintroduction du gluten peut être réalisée à la puberté. Dans moins d'un tiers des cas les symptômes cliniques réapparaissent en moins d'un an. Dans 15-20 % des cas la malabsorption est infra-clinique. Dans la moitié des cas, elle n'entraîne aucune manifestation clinique mais seulement de discrètes anomalies biologiques (baisse des taux sanguins de fer, de folates et de calcium). Mais si une biopsie est réalisée elle mettra en évidence une réapparition de l'atrophie villositaire après 12 mois de régime normal. Dans cette situation le risque de complications de la maladie cœliaque (ostéoporose, cancer, stérilité, asthénie...) reste présent, et un régime contenant du gluten ne devra pas être poursuivi de façon prolongée à l'âge adulte. Chez les jeunes femmes, un régime sans gluten strict doit être suivi pendant la grossesse (1).

B. Physiologie dentaire

1. La denture chez l'enfant

La denture temporaire est composée de 20 dents réparties en 4 quadrants de cinq dents chacun : 2 incisives, 1 canine et 2 molaires. (Figure 9) La minéralisation des dents temporaires débute aux alentours de la 15^{ème} semaine de vie intra-utérine. Leur éruption se fait de façon étagée entre 6 mois et 3 ans (38) (Figure 9bis).

Figure 9 : La denture temporaire (38)

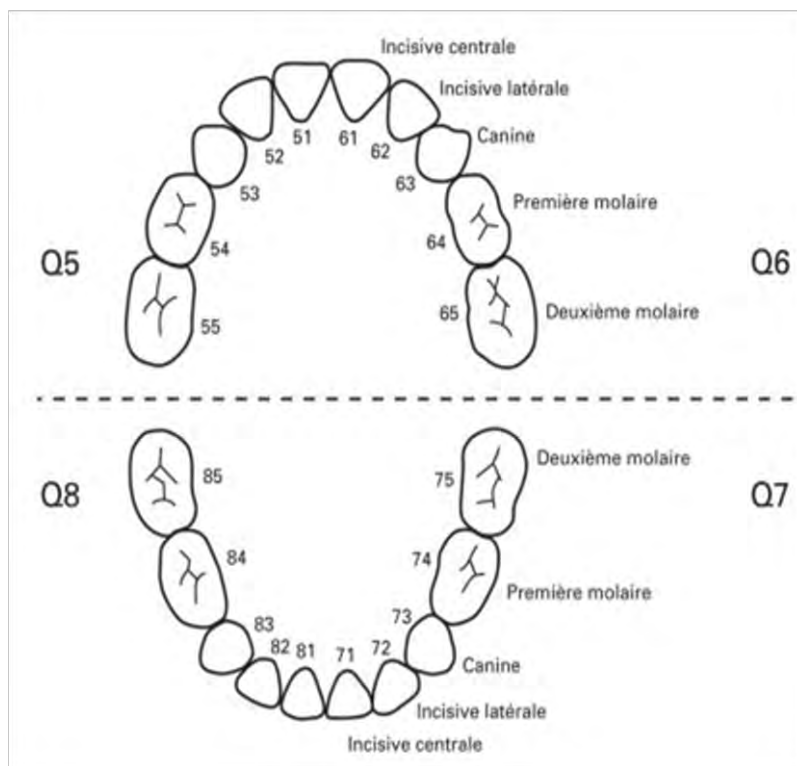
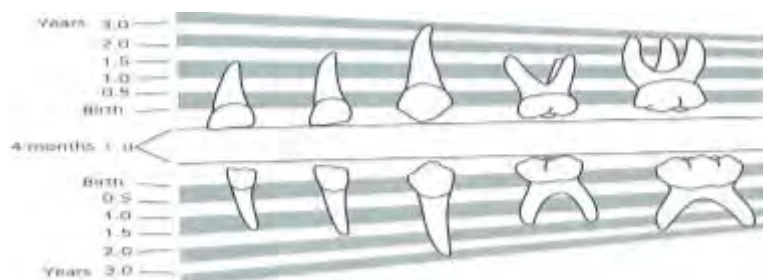


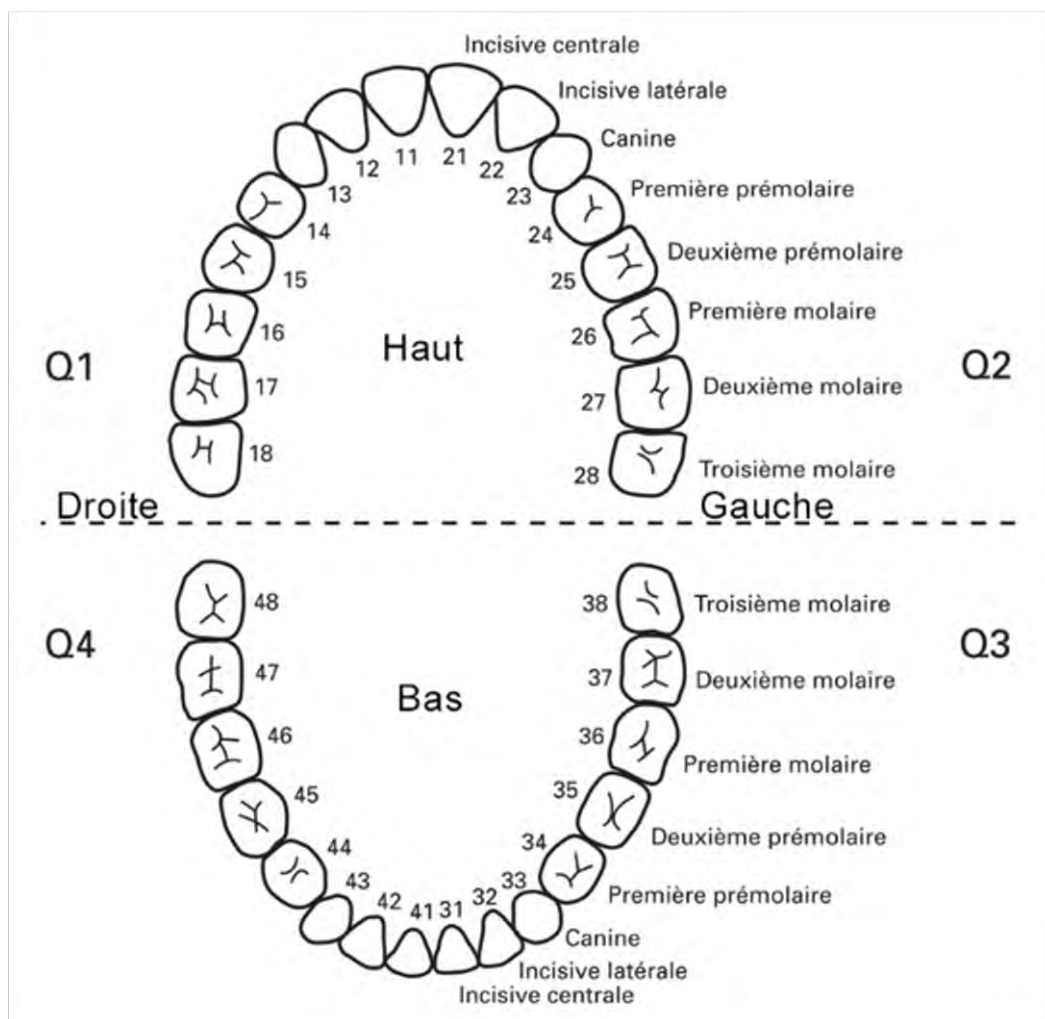
Figure 9bis : Minéralisation des dents temporaires :



La denture permanente est composée de 32 dents réparties en 4 quadrants de 8 dents chacun : 2 incisives, 1 canine, 2 prémolaires et 3 molaires (Figure 10). Les 3 molaires ne remplacent aucune dent temporaire : elles sont dites monophysaires.

L'éruption des dents permanentes, hors dents de sagesse, se situe entre l'âge de 6 et 12 ans. On parle de denture mixte, de l'éruption de la première dent permanente jusqu'à la perte de la dernière dent temporaire. Leur minéralisation débute à la naissance avec la 1^{ère} molaire (Annexe A).

Figure 10 : La denture permanente (38)



2. L'émail dentaire

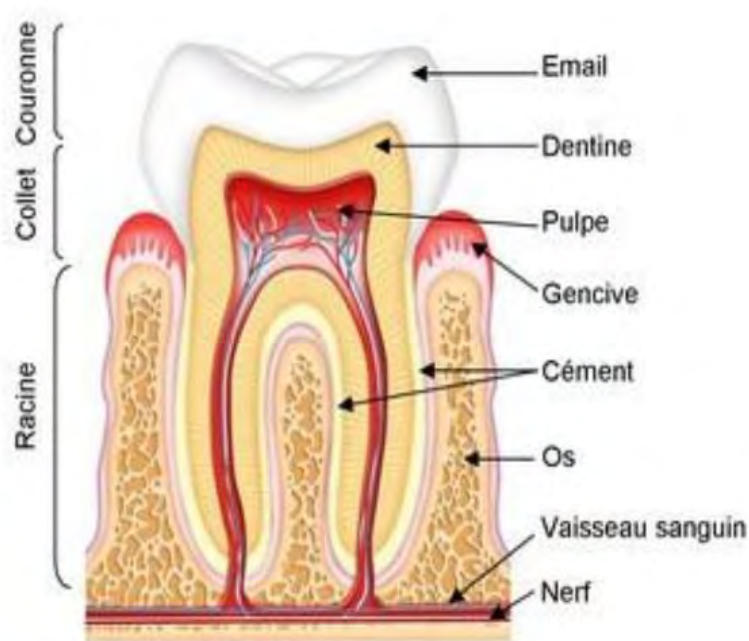
La dent possède 2 parties, la couronne et la racine, toutes deux séparées par le collet. La dentine est recouverte par l'émail au niveau coronaire et par le cément au niveau radiculaire. Le parodonte est le tissu de soutien de la dent (Figure 11) (39).

L'émail est le tissu le plus dur et le plus minéralisé de notre organisme. Il est composé à 96% d'une phase minérale (principalement l'hydroxyapatite), à 0,6% de protéines et à 3,4% d'eau.

Dans la denture temporaire, l'émail a une épaisseur moitié moins importante que dans les dents permanentes.

L'émail est immature lorsque la dent vient de faire son éruption, en particulier dans la denture permanente. Sa charge minérale va augmenter progressivement pour atteindre sa dureté optimale en 2 à 3 ans en fonction de la composition salivaire et de son exposition aux fluorures.

Figure 11 : L'odonte et le parodonte



C. Les anomalies dentaires dans la maladie cœliaque

1. Historique

Les lésions bucco-dentaires spécifiques de la maladie cœliaque ont été décrites pour la première fois dans les années 1980. Depuis, de nombreux auteurs ont affiné ces observations.

Les 3 principaux types de lésions sont : les anomalies de l'émail dentaire, les aphtoses récurrentes et les retards d'éruption dentaire.

A un moindre degré, d'autres lésions bucco-dentaires ont été associées avec la maladie cœliaque (40):

- *Les caries* : leur association avec la maladie cœliaque est controversée. Certaines études décrivent un taux inférieur de carie chez les patients cœliaques (potentiellement du fait d'une alimentation moins riche en sucre) (41,42). D'autres études, montrent une prévalence supérieure chez ces mêmes patients (43).
- *La langue géographique* : il s'agit d'une atrophie papillaire de la langue, filiforme, en plaque, au contour net, de couleur blanc jaunâtre. Une étude en 2014 de *Bramanti et al* a évalué sa prévalence à 19% chez les patients cœliaques avérés contre 3.7% chez les sujets contrôles (5) (Photo 2).
- *La chéilite angulaire* : est caractérisée par un érythème avec ulcération des coins des lèvres. Dans cette même étude en 2014, elle a été décrite chez 9.5% des patients cœliaques avérés contre 3.7% des sujets contrôles (5) (Photo 1).
- *La glossite atrophique* : est une dépapillation complète de la langue qui présente un aspect lisse et carminé. Sa prévalence a été décrite à 23.8% chez les patients cœliaques avérés, contre 1.85% chez les sujets contrôles, dans l'étude de 2014 (5).
- *Le syndrome de la bouche brûlante* : se définit par des sensations d'engourdissement, de picotement et de brûlures buccales avec un érythème et un œdème papillaire de la pointe de la langue. Dans l'étude de *Bramanti et al* (40) sa prévalence était de 14% chez les patients cœliaques avérés contre 5.55% chez les sujets contrôles.

Photo 1 : Chéilite angulaire (40)



Photo 2 : Langue géographique et aptose



2. Anomalies de l'émail dentaire





a. Définition

Les altérations de la minéralisation de l'émail constituent un marqueur de perturbations génétiques, hormonales et environnementales en fonction de l'âge.

Les anomalies de l'émail dentaire spécifiques de la maladie cœliaque sont réparties en fonction de leur sévérité, du grade 0 au grade 4 selon la classification de Aine, établie en 1986 (4) (tableau 5).

Ces lésions sont spécifiques si elles sont symétriques et atteignent les 4 quadrants de la denture car elles signent une atteinte synchrone de la minéralisation amélaire.

Tableau 5 : Classification de Aine des anomalies de l'émail dentaire dans la maladie cœliaque (6)

Classification de Aine			
Grade 0	Pas de défaut		
Grade 1	Défauts de couleur	Opacités uniques ou multiples de couleur crème, jaune ou brune avec des limites clairement définies ou diffuses. Tout ou une partie de la surface amélaire est terne.	 (44)
Grade 2	Défauts structurels peu importants.	Surface de l'émail rugueuse, avec rainures horizontales ou creux peu profonds. Il peut exister des opacités légères ou des décolorations. Tout ou une partie de la surface amélaire est terne.	 (45)
Grade 3	Défauts structurels évidents	Une partie ou toute la surface de l'émail est rugueuse et présente des rainures horizontales profondes de différentes largeurs. Des puits, de larges opacités de différentes couleurs ou des dyschromies importantes peuvent également être décrites.	 (44)
Grade 4	Défauts structurels sévères	La forme de la dent est modifiée par la perte de substance. Les pointes cuspidiennes sont émoussées et/ou les bords incisifs sont inégalement minces et rugueux. Les lésions ont des limites nettes. L'émail est fin. Il peut y avoir des dyschromies importantes des lésions.	 (6)

b. Prévalence

La prévalence des anomalies de l'émail dentaire est très variable d'une étude à l'autre. Pour les dents permanentes elle varie de 9.5% à 95.9% (soit en moyenne 51.1%) (44). Pour les dents temporaires elle est autour de 5.8% à 13.3% (soit en moyenne 9.6%) (46).

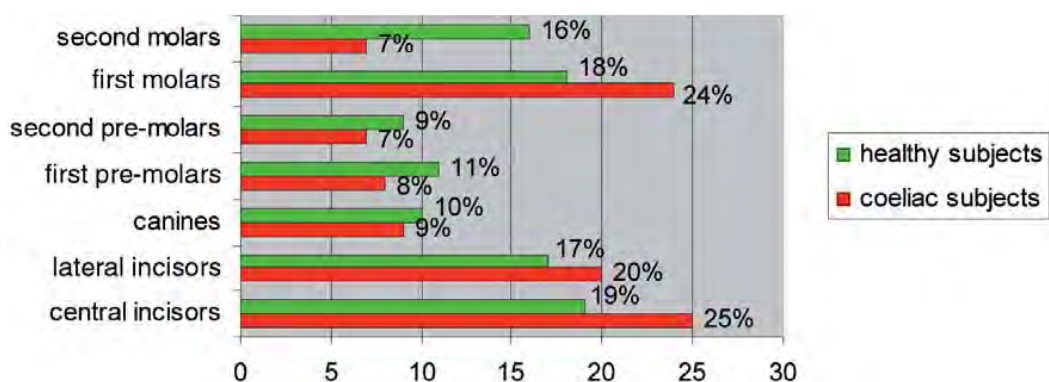
Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que l'émail des dents permanentes se forme principalement pendant les 7 premières années de vie alors que celui des dents temporaires se forme majoritairement depuis la vie utérine jusqu'à 10-12 mois.

c. Particularités

Les anomalies de l'émail dentaire spécifique de la maladie cœliaque sont distribuées de façon symétrique et apparaissent chronologiquement selon l'âge de minéralisation des dents dans les 2 arcades dentaires ou dans les 4 quadrants de la denture (selon les auteurs) (46).

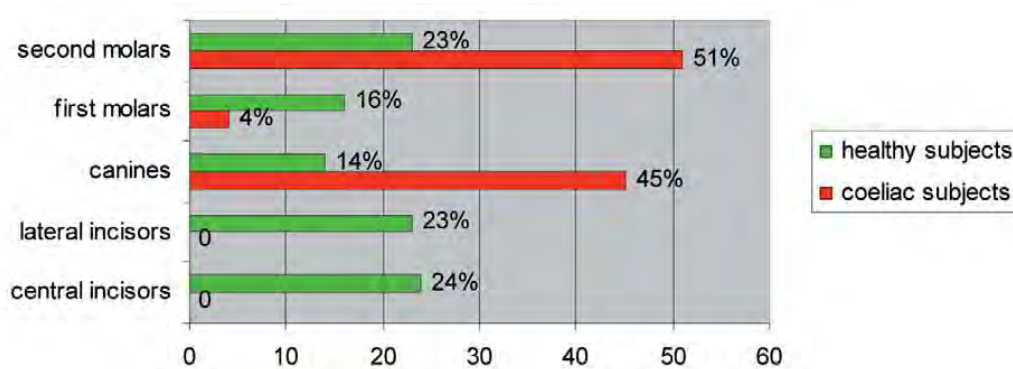
Les dents permanentes les plus atteintes sont les **incisives centrales et latérales** dont la minéralisation débute avant 4 mois et les **premières molaires** dont la minéralisation débute à la naissance (Annexe A) (figure 12) (43).

Figure 12 : Localisation des anomalies de l'émail sur les dents permanentes (43)



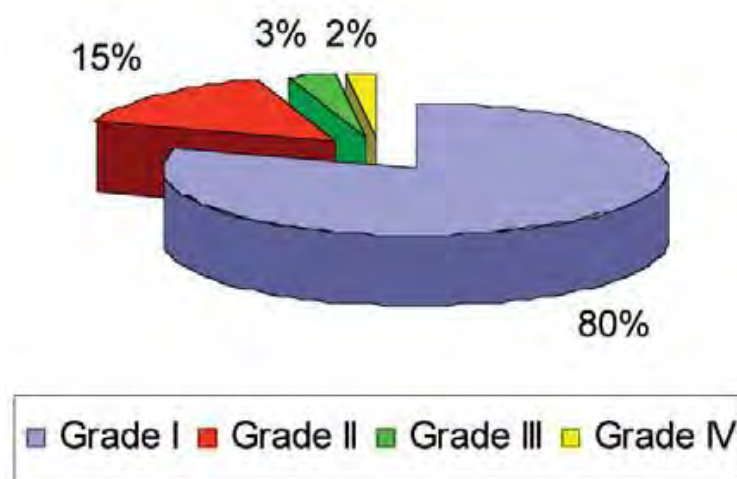
Les dents temporaires les plus atteintes sont les **deuxièmes molaires** et les **canines**. Leur minéralisation s'achève plus tard que les autres, vers 9-12 mois (Annexe A) (Figure 13) (43).

Figure 13 : Localisation des anomalies de l'émail sur les dents temporaires (43).



Dans la grande majorité des cas, les lésions de l'émail dentaire sont de grade 1 selon la classification de Aine, soit un défaut de couleur simple (figure 14).

Figure 14 : Proportion des anomalies de l'émail dentaire selon la classification de Aine (43).



D'autres étiologies peuvent entraîner des anomalies amélaire (qualitatives ou quantitatives) (44):

- La fluorose : hypo calcification de l'émail, nombreuses dents atteintes, striations (pour les formes discrètes ; les plus communes en France)
- L'amélogénèse imparfaite : déficit génétique en protéines de l'émail, atteint toutes les dents de la denture.
- La MIH (Molar Incisors Hypomineralisation) : hypo minéralisation d'origine systémique des premières molaires et parfois des incisives (47,48).
- Infections : hypoplasie de l'émail, atteinte localisée aux dents de la région infectée.

- Prématurité : hypoplasie de l'émail, nombreuses dents atteintes
- Hypoplasies d'origine traumatiques : atteint un ou plusieurs germes d'incisives en phase de minéralisation au moment du traumatisme des dents temporaires.
- Troubles du métabolisme phosphocalcique : insuffisance rénale chronique, hypoparathyroïdie, troubles gastro-intestinaux prolongés, rachitisme.
- Traitement par chimiothérapie.

3. Aftose buccale

a. Définition

Les aortes sont des petites ulcérations, rondes ou ovales, aux limites nettes. Les contours sont érythémateux et le fond est blanc ou jaune fibrineux (Photo 3). Ces lésions sont douloureuses et peuvent atteindre toute la muqueuse buccale. L'aftose buccale est la récurrence de ces lésions (49).

Photo 3 : Apte (40)



b. Prévalence

Sa prévalence dans la population générale est estimée entre 5 et 60%, avec une moyenne de 20% (6). De plus, elle est plus fréquente en cas de carences nutritionnelles, d'immunodéficience ou de malabsorption.

Sa prévalence dans la maladie cœliaque est très controversée du fait de sa fréquence dans la population générale et de son manque de spécificité clinique. Selon les études, elle varie de 4 à 41% tous âges confondus (50). Dans 1/3 des cas, elle est résolutive avec le régime sans

gluten (40). Dans l'étude de Bramanti et al, elle est plus fréquente chez les sujets n'ayant aucun signe digestif associé (40).

c. Particularités

Elle débute en général dans l'enfance ou l'adolescence mais elle est plus fréquente à l'âge adulte. Chez l'enfant, l'odd ratio est de 4.31 (IC 95% [3.03-6.13]) soit 4 fois plus de risque chez un enfant cœliaque d'avoir une aphtose buccale. Alors que chez l'adulte il est de 47.9 (IC 95% [6.29-364.57]) soit 47 fois plus de risque chez un adulte cœliaque par rapport à un adulte sain (51).

Il n'y a pas de particularité décelable à l'examen clinique de l'aphtose buccale dans la maladie cœliaque.

4. Les retards d'éruption dentaire

a. Définition

Il s'agit d'un décalage de 6 à 8 mois de l'apparition des dents permanentes par rapport à l'âge normal (Tableau 6) (6) Le retard d'éruption des dents temporaires se définit par l'absence de dents après l'âge de 1 an et il est beaucoup plus rare.

Tableau 6 : Table conventionnelle d'éruption des dents permanentes (6).

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

b. Prévalence

Une étude en 2011, a évalué la maturation squelettique et l'âge dentaire chez les sujets cœliaques (de diagnostic précoce et de diagnostic tardif) en comparaison à des sujets sains. Elle a montré un retard dentaire et squelettique chez 20% des sujets sains et 56.7% des sujets cœliaques. Cette prévalence est de 90% chez les sujets diagnostiqués tardivement contre 23%

chez les sujets diagnostiqués précocement. Ceux qui ont été diagnostiqués tardivement ont un retard moyen de 11 mois (52).

5. Physiopathologie

La physiopathologie des manifestations bucco-dentaires dans la maladie cœliaque est encore imparfaitement connue. Plusieurs hypothèses impliquant le système immunitaire, la génétique, la malabsorption intestinale ou encore la composition salivaire sont avancées.

Implication du système immunitaire :

La muqueuse buccale est le premier contact du gluten avec la muqueuse intestinale. On peut imaginer qu'elle est le siège des mêmes réactions inflammatoires que la muqueuse duodénale. Cependant, l'augmentation de son infiltration par les lymphocytes T et B est controversée (53). Certaines études montrent que si on applique ou que l'on injecte de la gliadine sur la muqueuse orale des patients cœliaques traités par un régime sans gluten, on note une augmentation des lymphocytes T CD4 et CD8 dans la muqueuse (54). D'autres, ne mettent pas en évidence de différence dans le taux de lymphocytes B et T dans la muqueuse orale des patients cœliaques non traités par rapport à des patients sains (54).

Des analyses salivaires des patients cœliaques ont montré la présence d'IgA anti-TG, anti-gliadine et anti-endomysium. La détection de ces anticorps salivaires est spécifique de la maladie cœliaque (ils ne sont jamais présents chez les patients sains) mais peu sensible (ils sont détectés chez en moyenne 53 à 57% des patients cœliaques). Leur détection est corrélée à la gravité de l'atteinte de la muqueuse intestinale (54,55). Cependant, le taux d'IgA anti-TG sanguin ne semble pas avoir de rôle propre dans le développement des défauts amélaire dans la maladie cœliaque (56).

Une expression exagérée des gènes de certaines cytokines pro-inflammatoires (IL-11, IL-18, IL-21, INF- γ) dans la pulpe dentaire des enfants atteints d'une maladie cœliaque a également pu être mise en évidence (57)

Les anomalies de l'émail dentaire dans la maladie cœliaque pourraient être expliquées par le fait qu'il existe des similarités de séquence entre les protéines de l'émail dentaire et la

gliadine (55.4% avec l'amélogénine et 45.5% avec l'améloblastine). Ces protéines sont alors reconnues par les anticorps anti-gliadine et induisent les lésions de l'émail (58,59).

Implication de la génétique :

La grande majorité des patients cœliaques ont un haplotype HLA DQ2 positif. Cet haplotype est codé par les allèles DQA1*05 et DQB1*02. Plusieurs études ont montré l'effet protecteur de l'allèle HLA-DQB1*02 quant aux lésions dentaires. Son absence prédispose aux anomalies de l'émail dentaire et aux aphtoses récurrentes (60).

*Figure 15 : Lien entre la présence de l'haplotype HLA DQB1*02, les défauts amélaire et les aphtoses récurrente (61).*

Copies of HLA-DQB1*02	N patients	N affected	N unaffected	Affected %	Unaffected in %	OR (CI 95%) P value
DED						
0	9	8	1	88.9%	11.1%	0.40 (0.17-0.97) 0.042
1	18	3	15	16.7%	83.3%	
2	17	6	11	35.3%	64.7%	
RAS						
0	9	3	6	33.3%	66.7%	0.38 (0.13-1.14) 0.084
1	18	4	14	22.2%	77.8%	
2	17	1	16	5.9%	94.1%	
DED and/or RAS						
0	9	9	0	100.0%	0.0%	0.33 (0.13-0.82) 0.018
1	18	7	11	38.9%	61.1%	
2	17	7	10	41.2%	58.8%	

De plus, il a été démontré que les antigènes HLA DR52-53 et DQ7 sont associés aux anomalies de l'émail dentaire. En particulier, HLA DR 52-53 n'est jamais retrouvé chez les patients cœliaques sans défauts amélaire. Ces molécules ne sont pas présentes chez les sujets sains (62).

Implication de la malabsorption intestinale :

L'hypothèse serait une carence en calcium par malabsorption liée à l'inflammation intestinale. Elle est cependant peu probable.

En effet, une étude réalisée en 2007, comparait la prévalence des lésions dentaires entre un groupe d'enfants cœliaques et un groupe d'enfants souffrant de malabsorption intestinale non cœliaque. Les anomalies de l'émail dentaire étaient statistiquement plus fréquentes chez les enfants cœliaques que chez les enfants ayant une malabsorption intestinale non cœliaque. La

malabsorption à elle seule ne peut donc pas expliquer la physiopathologie des lésions de l'émail dentaire dans la maladie cœliaque (45). De plus, des anomalies de l'émail peuvent être rencontrées chez des sujets dont le taux de calcium sérique est normal (40).

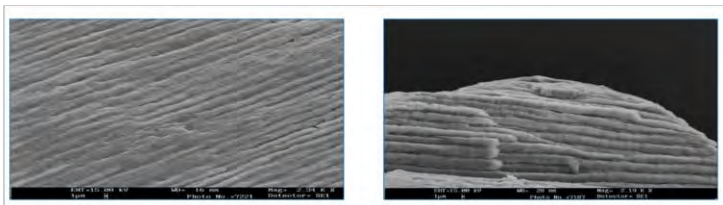
Cependant, lorsqu'on analyse l'émail dentaire des enfants atteints de maladie cœliaque quel que soit leur état dentaire, on note un ratio calcium / phosphore inférieur à celui des sujets sains (42). Les auteurs expliquent cette différence par l'incorporation de carbonate dans l'hydroxyapatite ce qui induirait une augmentation de sa solubilité. Mais aucune différence dans le ratio carbonate / phosphore dans l'émail dentaire n'a été mise en évidence (42).

Figure 16 : Comparaison de la composition de l'émail dentaire chez les enfants cœliaques et des enfants sains (42)

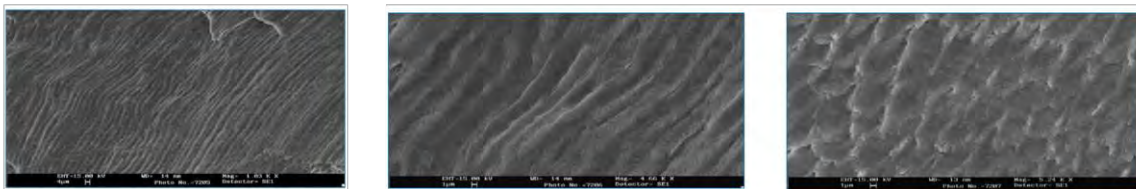
<i>Element</i>	<i>Median</i>	<i>Minimum–Maximum</i>	<i>P value</i>
Oxygen			
Children with celiac disease (CD)	47.69	35.76–56.36	.8230
Control patients	50.21	26.01–57.29	
Phosphorus			
Children with CD	20.92	16.98–28.20	.1126
Control patients	18.90	17.05–24.02	
Calcium			
Children with CD	30.69	23.49–36.06	0.6553
Control patients	30.37	24.61–50.59	
Ca/P proportion			
Children with CD	1.35	1.20–2.08	0.0136*
Control patients	1.58	1.42–2.15	

En 2007, Bossù et al ont comparé au microscope électronique la composition chimique de l'émail hypoplasique des enfants cœliaques et des enfants sains. Chez le sujet sain, les prismes de l'émail hypoplasique sont distribués de façon régulière et sont séparés d'une quantité variable de substance inter prismatique selon le degré de l'hypoplasie. En cas de maladie cœliaque, pour les dents permanentes les prismes sont distribués plus irrégulièrement avec des bords irréguliers et la substance inter prismatique est plus pauvre. Pour les dents temporaires, les prismes sont plus courts et non parallèles avec également moins de substance inter prismatique (63) (Photo 4).

Photo 4 : Composition chimique de l'émail hypoplasique au microscope électronique (63)



Hypoplasie de l'émail chez un sujet non cœliaque: distribution régulière.



Hypoplasie de l'émail en cas de maladie cœliaque: distribution irrégulière, prismes courts et non parallèles

La surface de la dent est en situation d'échange permanent avec son environnement : la salive, la plaque et tout ce qui entre dans la bouche. Des substances de l'émail dentaire sont libérées, dissoutes dans la salive et d'autres sont absorbées dans la dent et incorporées dans la structure de l'émail. Pour que la dent reste intacte il faut que ces échanges soient à l'équilibre (47). Le fluorure incorporé dans l'émail le rend moins soluble. Mais c'est le taux de fluorure présent dans la salive qui joue le rôle le plus important dans la protection de l'émail. Il freine la déminéralisation de l'émail et favorise sa reminéralisation. Nous n'avons pas trouvé d'étude comparant le taux de fluor dans les dents des patients cœliaques par rapport à celles des sujets sains. Cependant, le taux de phosphore et son utilisation ne sont pas différents chez les patients cœliaques par rapport aux sujets sains (42).

Implication de la composition salivaire :

Des modifications de la composition salivaire ont été mises en évidence chez les sujets atteints de maladie cœliaque.

La microflore bactérienne est composée de plus de *streptocoques mutans* et de moins de *lactobacili*. Ceci pourrait être lié au fait que le régime sans gluten soit peu cariogène (64).

Le débit salivaire et la capacité tampon de la salive seraient également moins importants chez les sujets cœliaques (65)

Il n'y a pas de différence démontrée concernant le pH de la salive (64)/(65) (Figure 17).

Figure 17 : Les paramètres salivaires chez les sujets cœliaques et les sujets sains

pH	Coeliac		Controls		p value
	n	%	n	%	
Critical	0	0	0	0	0.364
Normal	35	100	35	100	
Saliva Flow Rate					
Very Low	9	25.7	1	2.9	0.001
Low	15	42.9	13	37.1	
Normal	11	31.4	20	60	
Saliva Buffer Capacity					
Very Low	14	40	0	93.3	0.000
Low	17	48.6	5	14.3	
Normal-High	4	11.4	30	85.7	

III. Matériels et méthodes

A. Patients

Il s'agit d'une étude observationnelle cas-témoins, prospective, mono centrique.

1. Population étudiée

L'étude a été proposée à tous les enfants suivis pour une maladie cœliaque au CHU de Toulouse et ayant moins de 12 ans. La période d'inclusion s'étendait de janvier et juin 2017.

39 enfants suivis pour une intolérance au gluten ont été inclus dans l'étude. 10 avaient une maladie cœliaque diagnostiquée suivant les anciens critères de l'ESPGHAN (anticorps positifs et atrophie villositaire à la biopsie). 15 avaient une maladie cœliaque diagnostiquée sur un dosage d'anticorps anti-transglutaminase supérieure à 10 fois la normale et un génotypage HLA positif. Pour 14 enfants, malgré des critères incomplets, le diagnostic de maladie cœliaque a été retenu en raison d'une histoire clinique fortement évocatrice et une disparition des signes avec le régime sans gluten.

2. Population saine

Pour constituer le groupe témoin, nous avons choisi des enfants de moins de 12 ans consultant en hospitalisation de jour d'endocrinologie et qui avaient eu récemment un dosage des IgA anti-TG négatif. Aucune prise de sang supplémentaire n'a été réalisée pour cette étude. Les critères d'exclusion étaient : les troubles digestifs, les maladies osseuses, les maladies génétiques caractérisées, les maladies auto-immunes et les pathologies thyroïdiennes. Les 59 enfants ont été inclus de mai à novembre 2017

B. Méthodes de recueil

1. Population étudiée

a. Caractéristiques générales

Les parents des enfants à inclure dans l'étude ont reçu une lettre à leur domicile leur proposant une consultation conjointe de suivi avec le Pr Olives et de dépistage dentaire avec un odontologue de l'hôpital des enfants (Annexe B). Toutes ces informations ont ensuite été retranscrites dans un fichier Excel.

Les familles qui n'avaient pas spontanément répondu à la lettre ont été appelées par téléphone.

Les informations manquantes dans les feuilles de recueil ont été cherchées dans le dossier médical de l'enfant ou recueillies auprès des parents au téléphone.

b. Maladie cœliaque

Tous les enfants inclus ont été vus en consultation par le Pr Olives. A cette occasion une fiche de recueil de données (Annexe C) a été complétée avec les informations déclarées par les parents et l'enfant. Chaque enfant a été pesé, mesuré et examiné.

Les données biologiques manquantes ont été recherchées dans le dossier médical de l'enfant.

c. Lésions dentaires

A la suite de la consultation gastroentérologique, les enfants ont été reçus par un odontologue de l'hôpital. Leurs dents ont été examinées sans soins ni examen douloureux. Des photos ont été prises avec l'accord des parents. Une fiche de recueil de donnée a été remplie (Annexe D) selon l'examen de l'odontologue.

2. Population témoin

a. Motifs de consultation

C'est à l'occasion d'une hospitalisation de jour en endocrinologie que les enfants inclus dans le groupe témoin ont été recrutés. Il s'agissait d'enfants suivis ou en première consultation, ayant une prise de sang pour un autre motif, avec dosage des IgA anti-TG. Les motifs de consultation étaient : le retard de croissance staturo-pondéral, la puberté précoce, l'obésité, les pathologies gynécologiques, testiculaires et péniennes. L'inclusion dans l'étude a été proposée le jour-même aux parents et la feuille de recueil de données a été renseignée par l'interne d'endocrinologie en charge du patient, avec les informations déclarées par les parents. (Annexe D). Seuls les enfants ayant un dosage d'IgA anti-TG négatifs et n'ayant aucun critère d'exclusion étaient définitivement inclus. Chaque enfant a été pesé, mesuré et examiné par l'interne. Les informations manquantes ont été recherchées dans le dossier médical de l'enfant ou au cours d'une conversation téléphonique avec les parents.

b. Biologie

Tous les enfants inclus avaient un taux d'IgA anti-TG négatif. Aucun prélèvement sanguin et aucune analyse biologique n'ont été rajoutés pour les besoins de l'étude.

c. Lésions dentaires

Lors de leur hospitalisation de jour, et après accord des parents, des odontologues sont venus examiner les enfants dans leur chambre ou en salle de consultation et ont rempli leur feuille de recueil de données selon leur examen (Annexe D). Aucun soin ou acte douloureux n'a été réalisé. Des photos des lésions étaient prises après accord des parents.

C. Analyse statistique

L'analyse statistique des variables descriptives a été réalisée par le calcul de l'intervalle de confiance à 95%.

Pour les variables qualitatives, nous avons effectué un test du Chi² de Pearson lorsque les conditions d'application étaient respectées (lorsque tous les effectifs théoriques étaient supérieurs ou égaux à 5). Quand ces conditions n'étaient pas respectées, nous avons alors réalisé un test exact de Fisher.

Pour les variables quantitatives, nous avons réalisé un test de Student lorsque les conditions d'applications étaient respectées (lorsque les variances étaient homogènes et que la distribution de chaque variable étudiée suivait une loi normale.) Quand ces conditions d'applications n'étaient pas respectées, nous avons réalisé un test non paramétrique de Mann-Whitney.

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel STATA© version 11. Les différences observées avec une p-value inférieure à 0,05 étaient considérées comme étant statistiquement significatives.

D. Éthique

Cette étude observationnelle a été conduite à partir des données recueillies au cours de consultations de suivi annuelles pour les enfants atteints de maladie cœliaque et d'hospitalisations de jour pour les enfants présentant une pathologie endocrinologique. Aucun examen biologique ou radiologique spécifique ou supplémentaire n'a été rajouté pour les besoins de l'étude. La recherche des gènes HLA DQ2 et DQ8 avait déjà été pratiquée chez les enfants intolérants au gluten lors du diagnostic initial conformément aux recommandations de la Société Européenne (ESPGHAN) (32). Après avoir sollicité l'avis du Comité de Protection des Personnes, il n'a pas été soumis de protocole de recherche clinique, mais nous avons suivi les recommandations qui étaient de remettre à chaque famille une fiche d'information et de recueillir un consentement signé des parents (éventuellement de l'enfant) après entretien avec le médecin (Jean-Pierre Olives et Lucile Villemur) pour l'examen bucco-dentaire (Annexe F / G).

IV. Résultats

A. Objectif principal :

1. Prévalence des anomalies de l'émail dentaire

Dans notre étude, 28 des 39 enfants atteints de la maladie cœliaque (71.29% IC 95% [55.59- 83.81]) présentaient des anomalies de l'émail dentaire. Seulement 20 des 59 enfants témoins (33.9% IC 95% [22.86 – 47.02]) présentaient ces anomalies. Cette différence est statistiquement significative ($p= 0.000$) (Tableau 7/ Figure 18)

2. Prévalence des aphtoses buccales

Dans notre étude, 17 enfants atteints de la maladie cœliaque (43.29% IC 95% [28.85- 55.59]) présentent des aphtoses buccales récurrentes. Contre seulement 12 enfants témoins (21.82% IC 95% [12.7- 34.88]). Cette différence est statistiquement significative ($p= 0.024$) (Tableau 7/ Figure 18)

3. Prévalence des retards d'éruption dentaire

Dans notre étude, il n'y a pas de différence significative retrouvée entre la population cas et la population témoins au sujet du retard d'éruption dentaire. 3 enfants (8.824% IC 95% [2.81- 24.47]) atteints de la maladie cœliaque présentaient un retard d'éruption dentaire contre 2 (3.57% IC 95% μ [0.87-13.5]) dans la population de témoins. La différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0.362$) (Tableau 7 / Figure 18).

Figure 18 : Répartition des anomalies dentaires entre les cas et les témoins

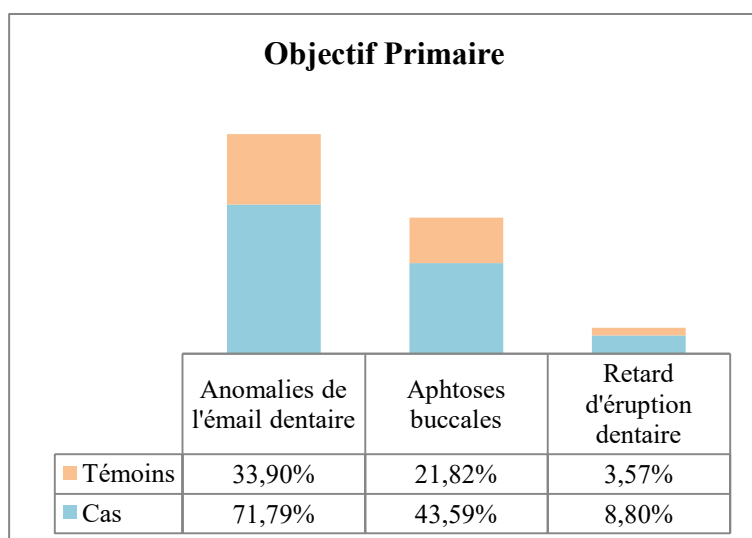


Tableau 7 : Résultats de l'objectif primaire

	Enfants cœliaques n=39 % (IV 95%)	Enfants sains n=59 % (IV 95%)	Valeur de p
Anomalie de l'émail dentaire	71.79 (55.59 – 83.31)	33.9 (22.86 – 47.02)	0
Aptose buccale	43.59 (28.85 – 59.55)	21.82 (12.7-34.88)	0.024
Retard d'éruption dentaire	8.824 (2.81 – 24.47)	3.571 (0.88 – 13.5)	0.362

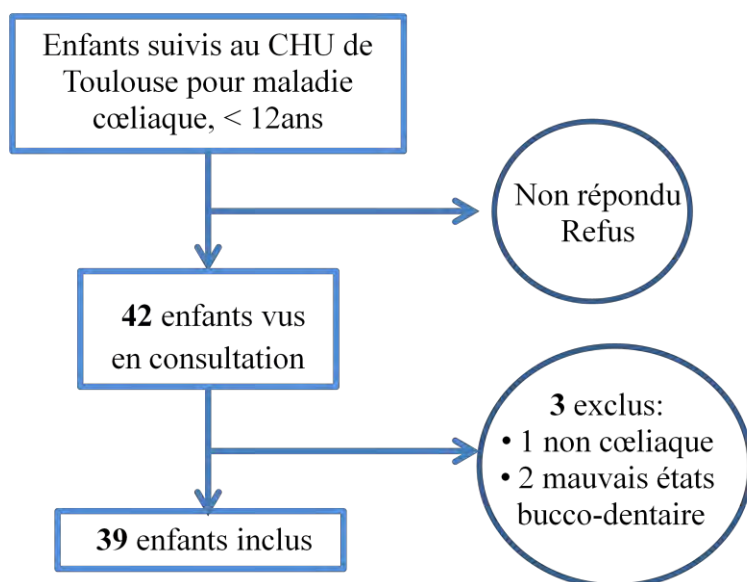
B. Caractéristiques principales

1. De la population étudiée

a. Nombre

Parmi tous les enfants suivis pour maladie cœliaque au CHU de Toulouse et ayant moins de 12 ans, 42 ont été vus en consultation. 3 ont été exclus. Un enfant n'avait pas de maladie cœliaque avérée et les 2 autres avaient des états bucco-dentaires ne permettant pas l'analyse des lésions spécifiques de la maladie cœliaque. Au total, 39 enfants cœliaques ont été inclus dans notre étude (Figure 19).

Figure 19 : Flowchart de la population étudiée



b. Age

Au moment de l'étude et de l'analyse dentaire, l'âge des patients cœliaques s'étendait de 3 à 13 ans, avec un âge moyen de 7.8 ans (IC 95% [6.94-8.79])

c. Sexe

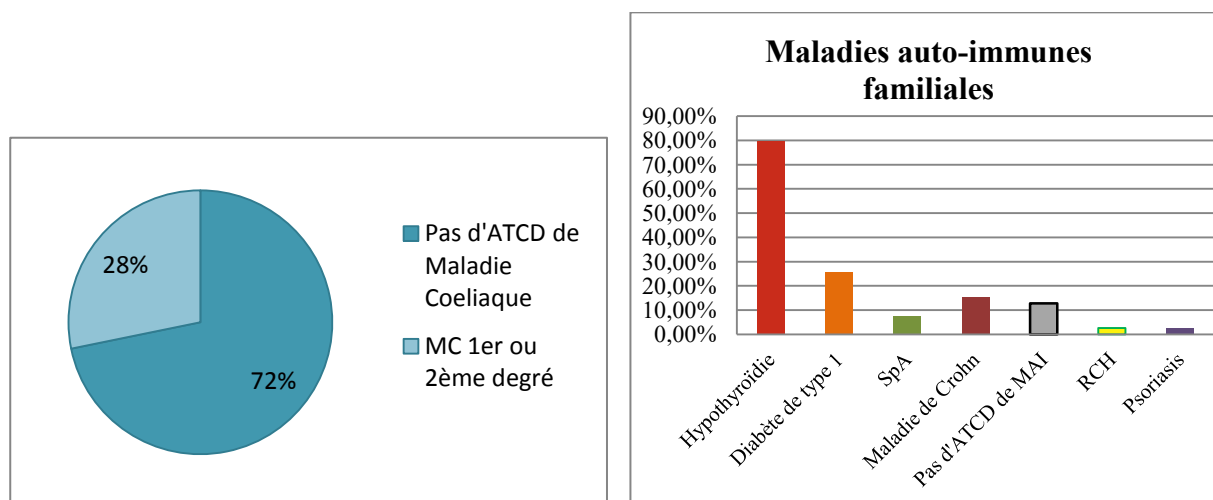
Parmi les 39 patients cœliaques, la majorité était des filles : 26 (66.67% - IC 95% [50.39-79.75]) contre 13 garçons (33.33% - IC 95% [20.25 – 49.61]).

d. ATCD familiaux :

Parmi les maladies cœliaques, seuls 28.21% (soit 11 enfants sur 39 – IC 95% [16.19-44.41]) avaient un parent du 1^{er} ou 2^{ème} degré atteint d'une maladie cœliaque.

Cependant, 87.18 % des enfants (soit 34 enfants) présentaient un parent du 1^{er} ou 2^{ème} degré avec une maladie auto-immune. Dans la plus grande majorité des cas il s'agissait d'une hypothyroïdie (79.48% soit 31 patients sur 39), le plus souvent chez un parent de sexe féminin. Les autres maladies auto-immunes étaient le diabète de type 1 (25.6% soit 10 patients sur 39), la maladie de Crohn (15.4% soit 6 patients sur 39) la spondylarthrite ankylosante (7.7% soit 3 patients sur 39) et à part égale la rectocolite hémorragique et le psoriasis (2.6% soit 1 patient sur 39). À noter, que certains enfants avaient dans leur famille plusieurs types de maladies auto-immunes. (Figure 20)

Figure 20 : ATCD familiaux auto-immuns des 39 cas de patients cœliaques



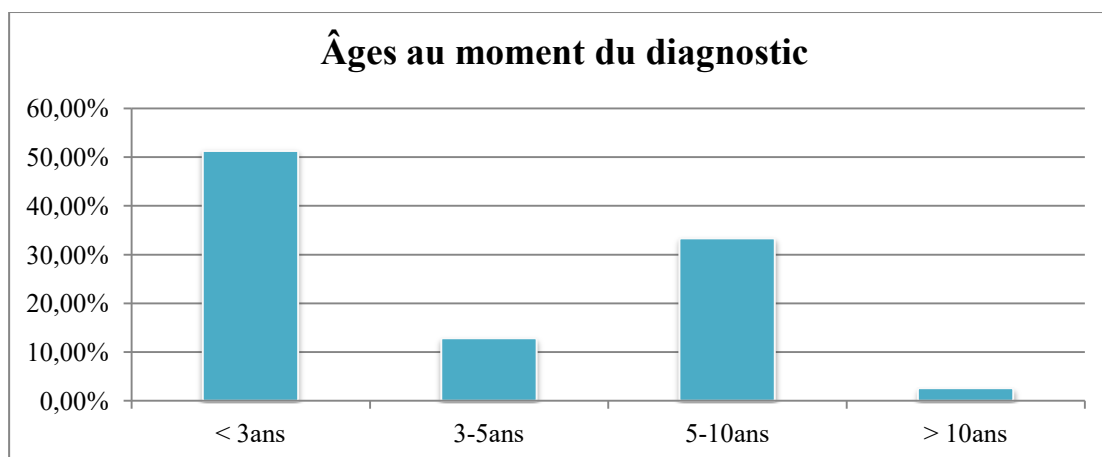
e. ATCD personnels de maladie auto-immune

Dans la grande majorité des cas, les enfants atteints de maladie cœliaque dans notre étude n'avaient pas de maladie auto-immune associée (87.18% soit 34 des 39 enfants inclus – IC 95% [72.34-94.25]). 4 enfants présentaient un diabète de type 1 associé (10.25% - IC 95% [2.45-21.65]), 1 enfant souffrait de dermatite herpétique (2.56% - IC95% [0.34-16.57]). 1 enfant avait à la fois une hypothyroïdie et un diabète de type 1.

f. Age au moment du diagnostic

Parmi notre population de 39 cas, l'âge médian au moment du diagnostic de la maladie cœliaque est de 2.5 ans. Les âges de diagnostic s'étendaient de 1 à 10.5 ans. (25^{ème} percentile : 1.5ans – 75^{ème} percentile : 7ans). On note 2 pics d'âge de diagnostic, avant 3 ans et entre 5 et 10 ans (Figure 21).

Figure 21 : Répartition des âges des 39 cas au moment du diagnostic



g. Taux d'IgA anti-TG au moment du diagnostic

Au moment du diagnostic, 48.71% des cas (soit 19 enfants) présentaient un taux d'IgA anti-transglutaminase supérieur à 10 fois la normale. 38.46% (soit 15 enfants) avaient un taux positif inférieur à 10 fois la normale. 7.69% (soit 3 enfants) avaient une valeur positive sans précision et 5.12% (soit 2 enfants) avaient un taux négatif.

Tous les enfants avaient un diagnostic retenu de maladie cœliaque. Ceux qui avaient un taux d'IgA anti-TG négatifs avaient une biopsie montrant une atrophie villositaire.

h. Taux d'IgA anti-endomysium au moment du diagnostic

Au moment du diagnostic, seuls 56.41 % des 39 cas (soit 22 enfants) ont bénéficié d'un dosage des IgA anti-endomysium. Parmi ceux-là, 86.36 % (soit 19 enfants) avaient un dosage positif.

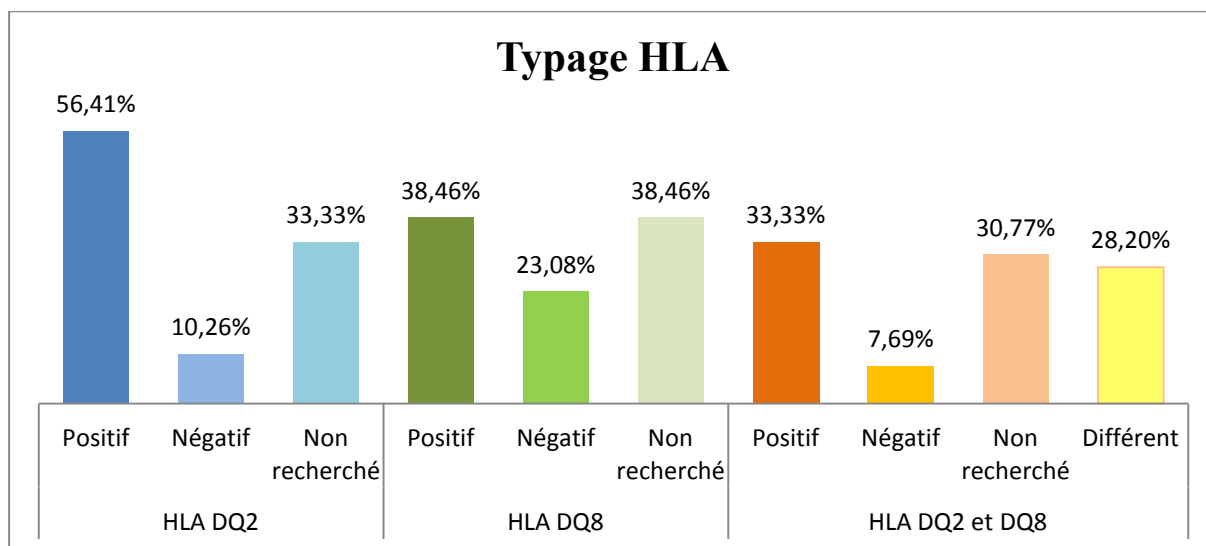
i. Typage génétique

Le typage HLA DQ2 a été réalisé chez 26 enfants atteints de maladie cœliaque, soit 66.67%. Parmi eux, 22 (soit 56.41% de notre population et 84.6% de ceux ayant été dépistés) étaient HLA DQ2 positif. (Figure 22)

Le typage HLA DQ8 a été réalisé pour 23 enfants de notre population de cas soit 58.97%. Parmi eux, 15 étaient positifs (soit 38.46% de notre population et 65.21% de ceux qui ont été dosés). (Figure 22)

13 de nos patients, avaient un typage HLA DQ2 et DQ8 positif (soit 33.33% de notre population).

Figure 22: Typage HLA des 39 cas



j. Biopsies

Parmi les 39 cas, 30.77% (soit 12 enfants) ont eu une biopsie au moment du diagnostic.

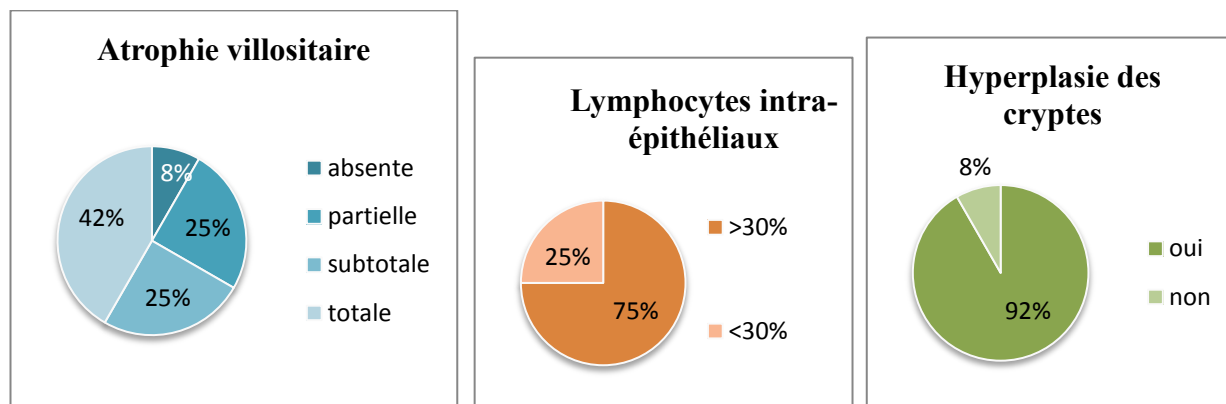
Seule une de ces biopsies était normale. Toutes les autres montraient une atrophie villositaire. Il y avait 5 biopsies avec atrophie villositaire totale (41.6%), 3 avec atrophie subtotale (25%) et 3 avec atrophie villositaire partielle (25%) (Figure 23).

La proportion de lymphocytes intra-épithéliaux était supérieure à 30% pour 75% des biopsies réalisées (9 cas sur 12). Et inférieure à 30% dans les 3 autres cas (25%) (Figure 23).

Enfin, une hyperplasie des cryptes était présente sur toutes les biopsies sauf celle qui était normale (Figure 23).

Tous nos patients avaient une maladie cœliaque avérée, celui dont la biopsie était normale avait un taux d'IgA anti-TG augmenté et des symptômes améliorés par le régime sans gluten.

Figure 23: Lésions histologiques des 12 biopsies réalisées au diagnostic



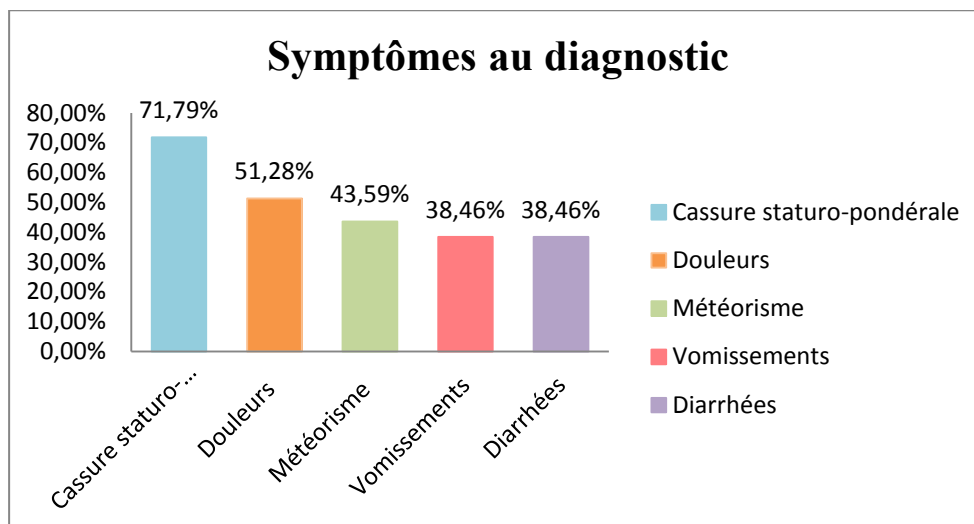
k. Symptômes au moment du diagnostic

Les enfants atteints de maladie cœliaque dans notre étude présentaient pour la grande majorité (84.62% soit 33 enfants) des symptômes classiques au diagnostic. Le symptôme le plus fréquent était la cassure de la courbe de croissance présente pour 28 des 39 enfants (71.79%). Les symptômes gastro-intestinaux ressentis étaient au premier chef les douleurs abdominales (51.28% soit 20 enfants), suivies par le météorisme abdominal (43.59% soit 17 enfants), les vomissements (38.46% soit 15 enfants) et les diarrhées (38.46% soit 15 enfants) (Figure 24).

La majorité des patients symptomatiques présentaient plusieurs symptômes associés. Seuls 13 enfants étaient mono-asymptomatiques (33.33%).

À noter le cas d'un patient dont le diagnostic a été fait à l'occasion d'une invagination intestinale aigue.

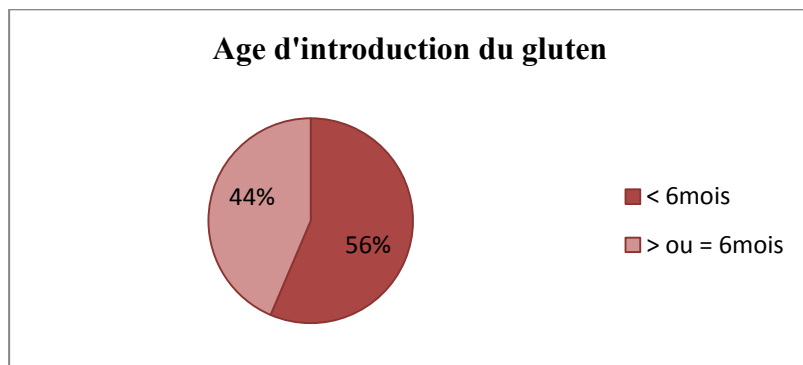
Figure 24 : Répartition des symptômes au diagnostic



1. Age d'introduction du gluten

L'âge d'introduction du gluten a été évalué de façon déclarative. Pour la majorité des enfants cœliaques, le gluten avait été introduit avant l'âge de 6 mois (56.41% soit 22 patients IC 95% [40.45-71.14]) (figure 25)

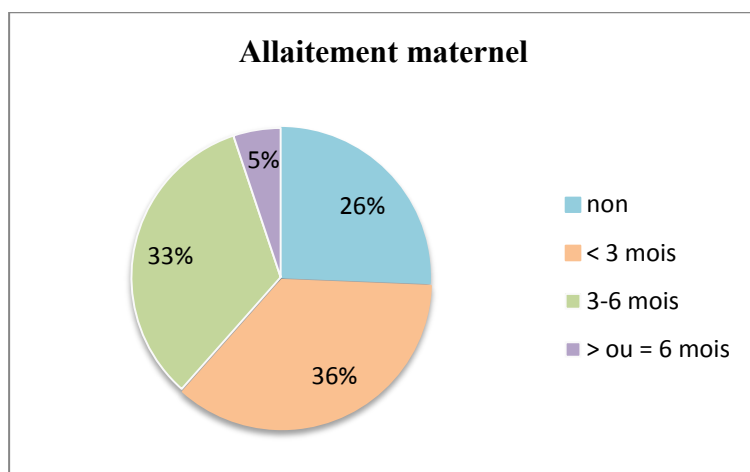
Figure 25 : Âge d'introduction du gluten chez les 39 cas



m. Durée d'allaitement

74.35 % des enfants de notre population étudiée ont été allaités par leur mère (soit 29 enfants sur 39). Pour la plupart la durée de l'allaitement a été inférieure à 3 mois (35.90% soit 14 enfants), ou entre 3 et 6 mois (33.33% soit 13 enfants). Seuls 2 enfants ont été allaités au moins 6 mois (5.13%) (Figure 26).

Figure 26 : Durée de l'allaitement maternel chez les 39 cas



n. Indice de masse corporelle à la consultation

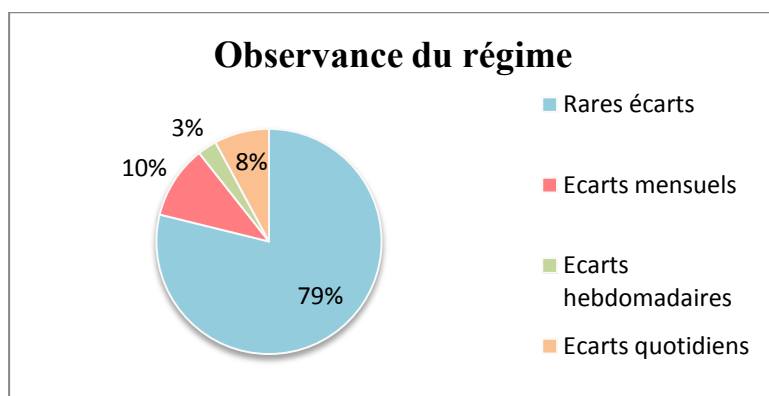
A la consultation, les enfants ont tous été pesés et mesurés afin d'évaluer leur croissance staturo-pondérale. Leur indice de masse corporelle (IMC) était normal pour 35 des 39 patients (soit 89.74% - IC 95% [77.84- 97.48]). Parmi les cas, 2 étaient en insuffisance pondérale (IMC inférieur au 3^{ème} percentile) soit 5.12% (IC 95% [1.287-19.14]) et 1 en obésité (IMC supérieur au 97^{ème} percentile) soit 2.56%. (IC 95% [0.35 – 16.95]) Pour un des enfants, ces données n'ont pas été retrouvées.

o. Observance du régime

L'observance du régime a été évaluée par déclaration, en fréquence des écarts.

L'observance était bonne (absence d'écart ou rares) chez 76.92% des cas (soit 30 enfants sur 39). Elle était modérée (écarts mensuels) chez 10.26% des cas (soit 4 enfants), mauvaise (écarts hebdomadaires) chez 2.56% des cas (soit 1 enfant) et très mauvaise (écarts quotidiens) chez 7.69% des cas (soit 3 enfants). Nous avons des données manquantes pour 1 patient. (Figure 27)

Figure 27 : Observance du régime alimentaire dans notre population de 39 cas :



p. Données biologiques du suivi

Peu de bilans biologiques ont été récupérés dans le suivi des patients, car faits en ambulatoire et non transmis par les parents.

Le bilan martial ne mettait pas en évidence de carence dans le suivi des patients dans la grande majorité des cas (Ferritine normale dans 17 des 18 dosages réalisés soit 43.59% des patients ou 94.4% des dosages récupérés et fer sérique normal dans 17 des 19 dosages réalisés soit 43.59% des patients ou 89.5% des dosages récupérés).

Les IgA anti-TG étaient négatives dans 64.54% des cas (soit 24 cas) dans le suivi, détectables entre 1 et 10 fois la normale dans 12.82% des cas (soit 5 patients) et supérieures à 10 fois la normale dans 5.13% des cas (soit 2 enfants). Pour l'un d'entre eux, l'observance du régime était médiocre avec des écarts quotidiens. Le dosage ne figurait pas dans le dossier médical de l'enfant dans 20.51% des cas (soit 8 enfants). Les dosages les plus récents ont été choisis, c'est à dire le plus à distance du diagnostic.

Les IgA anti-endomysium ont très rarement été réalisés dans le suivi (23.08% soit 9 enfants). Dans la majorité des cas, ils étaient négatifs (17.95% des enfants 77.77% des 9 dosages).

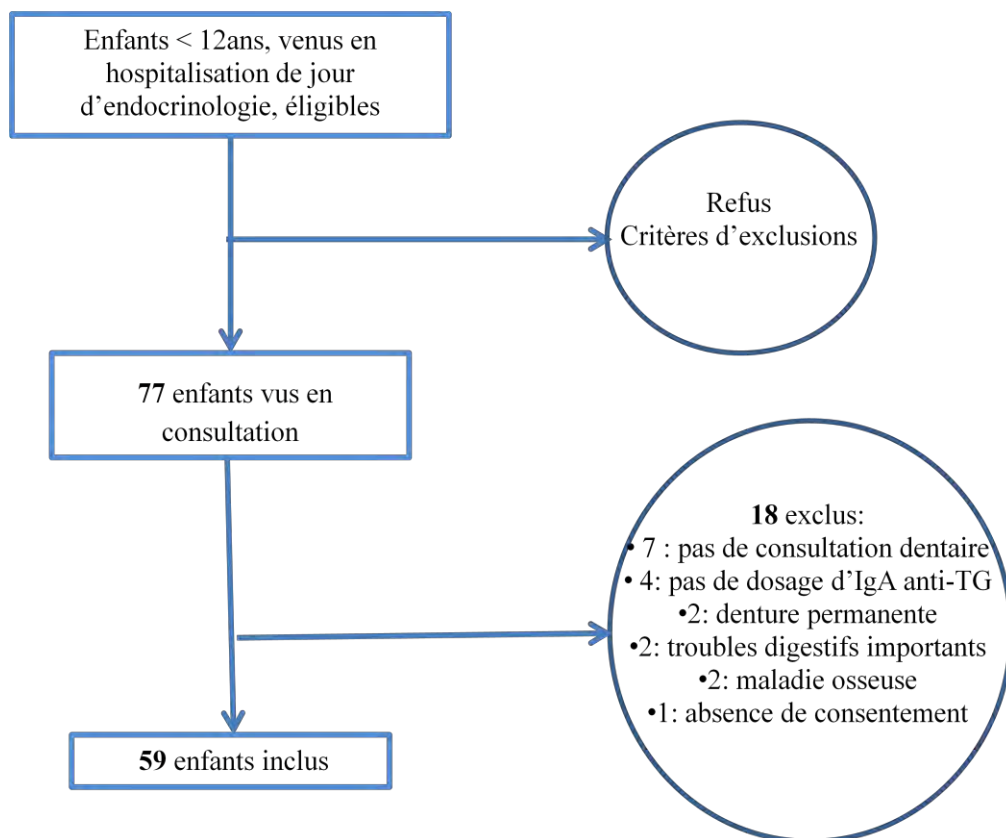
2. De la population non cœliaque

a. Nombre

Parmi les enfants de moins de 12 ans venus en hospitalisation de jour d'endocrinologie éligibles à l'étude, 77 ont été inclus. 18 ont ensuite été exclus. Les raisons de l'exclusion furent les suivantes :

- Absence de consultation dentaire pour 7 enfants
- Absence de dosage des IgA anti-TG pour 4 enfants
- Denture permanente chez 2 enfants
- Troubles digestifs importants chez 2 enfants
- Maladie osseuse (hypochondroplasie) chez 1 enfant
- Trouble du métabolisme phosphocalcique (rachitisme hypophosphatasique) chez 1 enfant
- Absence de consentement pour 1 enfant

Figure 28 : Flowchart de la population saine



b. Âge

Les 59 enfants de la population de témoins étaient âgés de 1 à 12 ans, avec un âge moyen à 7.2 ans (IC 95% [6.47 – 7.92]).

Il n'y a pas de différence significative pour l'âge entre les cas et les témoins (Test de Mann-Whitney : $p= 0.239$)

c. Sexe

La population de témoins est équilibrée, avec 50.85% de garçons (30 enfants - IC 95% [38.09 – 63.49]) et 49.15% de filles (29 enfants - IC 95% [36.51 – 65.75])

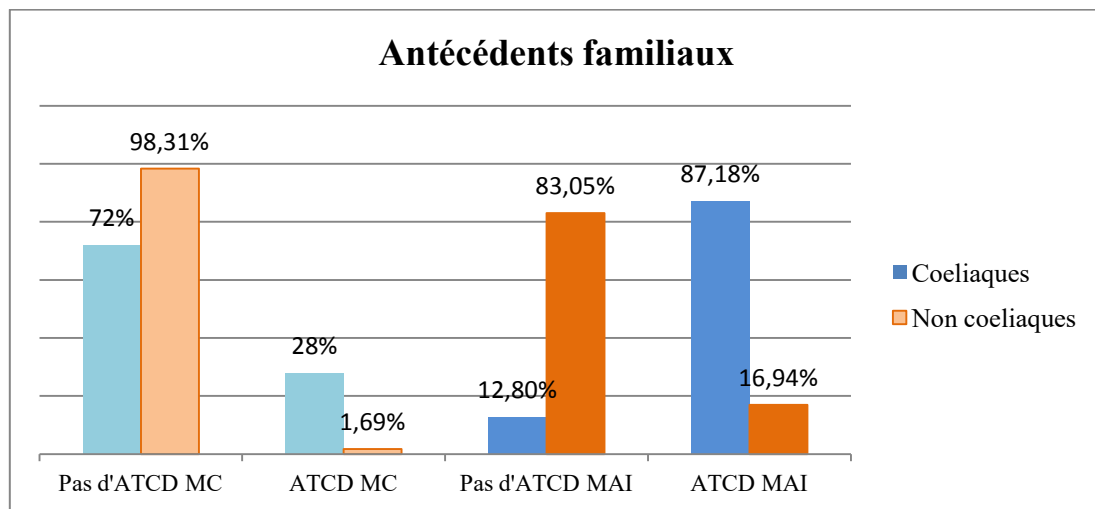
d. ATCD familiaux

Dans notre population de 59 témoins, 1 seul avait un parent du 1^{er} ou 2^{ème} degré atteint de maladie cœliaque (soit 1.69% - IC 95% [0.23-11.42]). Il y a une différence significative entre les 2 populations, avec statistiquement plus d'antécédents de maladies cœliaques familiales dans la population étudiée ($p = 0.00$) (Figure 29).

Une grande majorité des patients témoins ne présentait pas d'antécédents familiaux de maladie auto-immune. Seuls 10 (soit 16.94%) avait un parent du 1^{er} degré atteint d'une maladie auto-immune. Il s'agissait d'hypothyroïdie pour 9 d'entre eux (soit 15.25%) et de diabète de type 1 pour un seul d'entre eux (soit 1.69%).

Il y a une différence significative entre les 2 populations, avec statistiquement plus d'antécédents familiaux de maladie auto-immune dans la population de cas ($p = 0.000$) (Figure 29).

Figure 29: Comparaison des ATD familiaux de maladie cœliaque et maladie auto-immunes entre les cas et les témoins.



e. Antécédents personnels de maladie auto-immune

Parmi les enfants de la population de témoins, aucun ne présentait d'antécédent de maladie auto-immune ; il s'agissait d'un critère d'exclusion.

f. IgA anti-TG

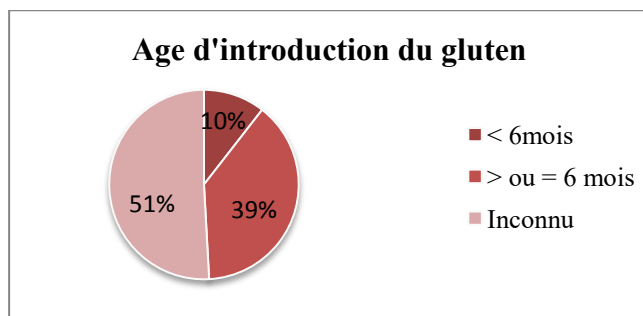
Tous les enfants inclus dans la population de témoins avaient un dosage d'IgA anti-TG négatif.

g. Age d'introduction du gluten

Parmi nos 59 enfants non cœliaques, pour 22 d'entre eux l'introduction du gluten a été faite à 6 mois ou plus tardivement (soit 38.6% IC 95% [26.75-51.97]). Pour une majorité, (29 soit 50.88% IC 95% [37.9-63.73%]) les parents ne se souvenaient plus de l'âge d'introduction du gluten. Nous n'avons pu retrouver l'information pour 2 d'entre eux. (Figure 30)

Il y a une différence significative sur l'âge d'introduction du gluten entre nos 2 populations. ($p=0.000$).

Figure 30 : Age d'introduction du gluten chez nos 59 témoins



h. Durée d'allaitement

Parmi nos 59 enfants non cœliaques, une majorité a été allaitée (38 enfants sur 59). Le plus souvent, ils ont été allaités plus de 6 mois (25.42% soit 15 enfants - IC 95% [16.09-38.82]) ou moins de 3 mois (23.73% soit 14 enfants – IC 95% [14.71-36.98])

Il y a une différence significative entre nos 2 populations ($p = 0.008$) (Figure 31 bis).

Figure 31 : Durée d'allaitement chez nos 59 témoins

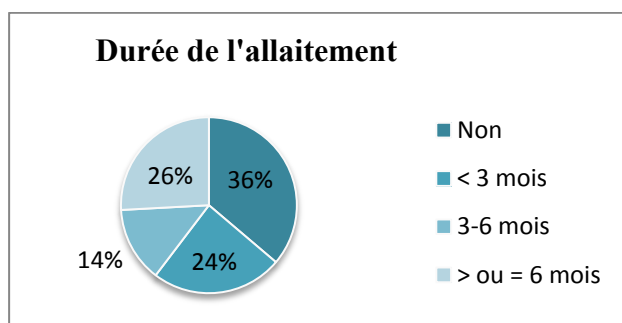
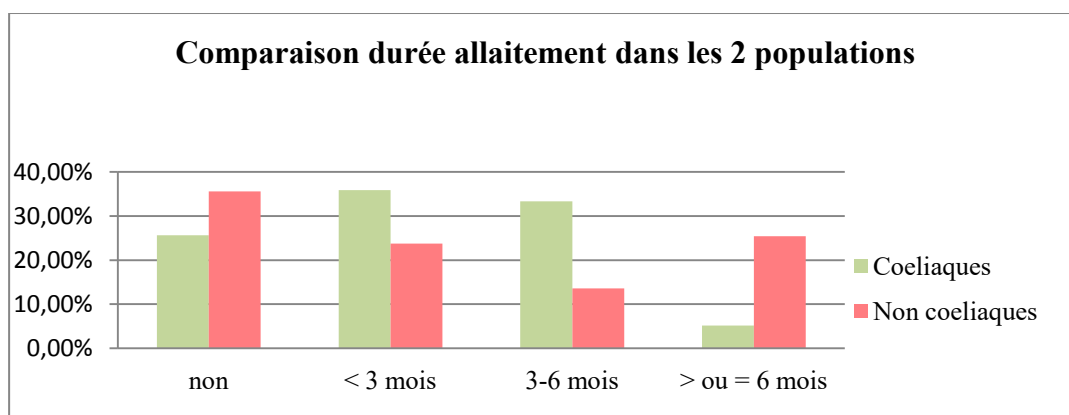


Figure 31 bis : Comparaison des durées d'allaitement dans nos 2 populations

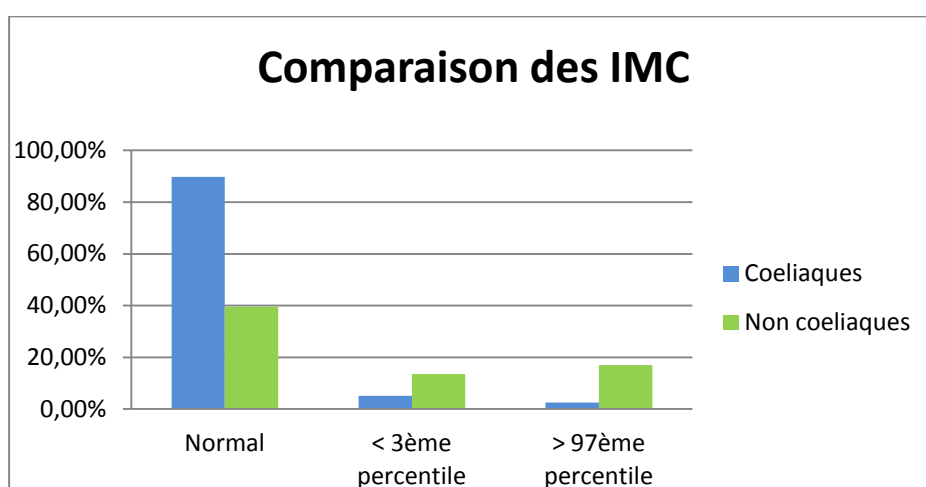


i. IMC à la consultation

Notre population témoin a été recrutée dans le service d'endocrinologie. Les enfants ont été mesurés et pesés afin d'évaluer leur croissance staturo-pondérale. Les IMC étaient en majorité normaux (69,49% soit 41 enfants – IC 95% [56.44-80.02])). 8 enfants étaient en insuffisance pondérale (IMC inférieur au 3^{ème} percentile) (13.56% - IC 95% [6.84 – 25.09]) et 10 étaient en obésité (IMC supérieur au 97^{ème} percentile) (16.95% - IC 95% [9.266 – 28.97]).

Il y a une différence significative entre les groupe cas et témoins ($p = 0.025$). Avec plus d'IMC normaux chez les cas (Figure 32).

Figure 32 : Comparaison des IMC dans nos 2 populations



j. Motifs de consultation

Les 59 enfants inclus consultaient pour des motifs endocrinologiques. Pour la grande majorité (31 enfants soit 52.54%) il s'agissait d'un retard de croissance. Pour 22 enfants soit 37.29% il s'agissait d'un problème pubertaire (précoce ou avancée). Les autres motifs étaient l'obésité (3 enfants soit 5%), les pathologies testiculaires ou péniennes (2 enfants soit 3.4%) ou gynécologiques (1 enfant soit 1.7%).

3. Résumé des caractéristiques de population

Cf. Annexe H

4. Des anomalies de l'émail dentaire

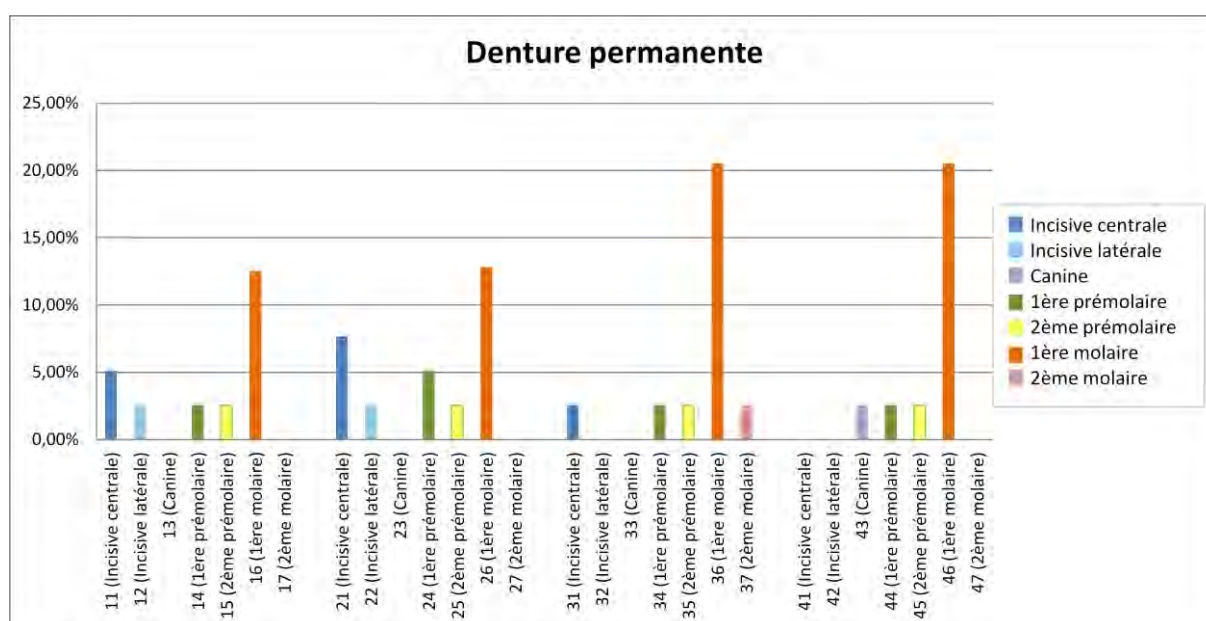
a. Chez les enfants atteints de maladie cœliaque

o Denture permanente

Dans notre population d'enfants atteints de maladie cœliaque, et concernant les dents permanentes, les plus atteintes sont les **1^{ères} molaires**, et ce dans les 4 quadrants de la denture (Figure 35) : 12.82% pour les 1^{ères} molaires supérieures et 20.51% pour les 1^{ères} molaires inférieures. Les **incisives centrales** sont ensuite les dents les plus atteintes (Figure 33) et ce de façon prédominante aux quadrants supérieurs : 5.13% pour l'incisive centrale supérieure droite et 7.69% pour l'incisive supérieure gauche. Les dents les moins souvent atteintes sont les canines et les 2^{èmes} molaires (Annexe I).

Le type de lésion largement majoritaire est le défaut de couleur. Les lésions les plus sévères sont retrouvées sur la 1^{ère} prémolaire inférieure gauche. (Annexe G) On ne retrouve pas de défaut de structure sévère.

Figure 35 : Répartition des atteintes des dents permanentes selon les 4 quadrants dans notre population de 39 patients cœliaques

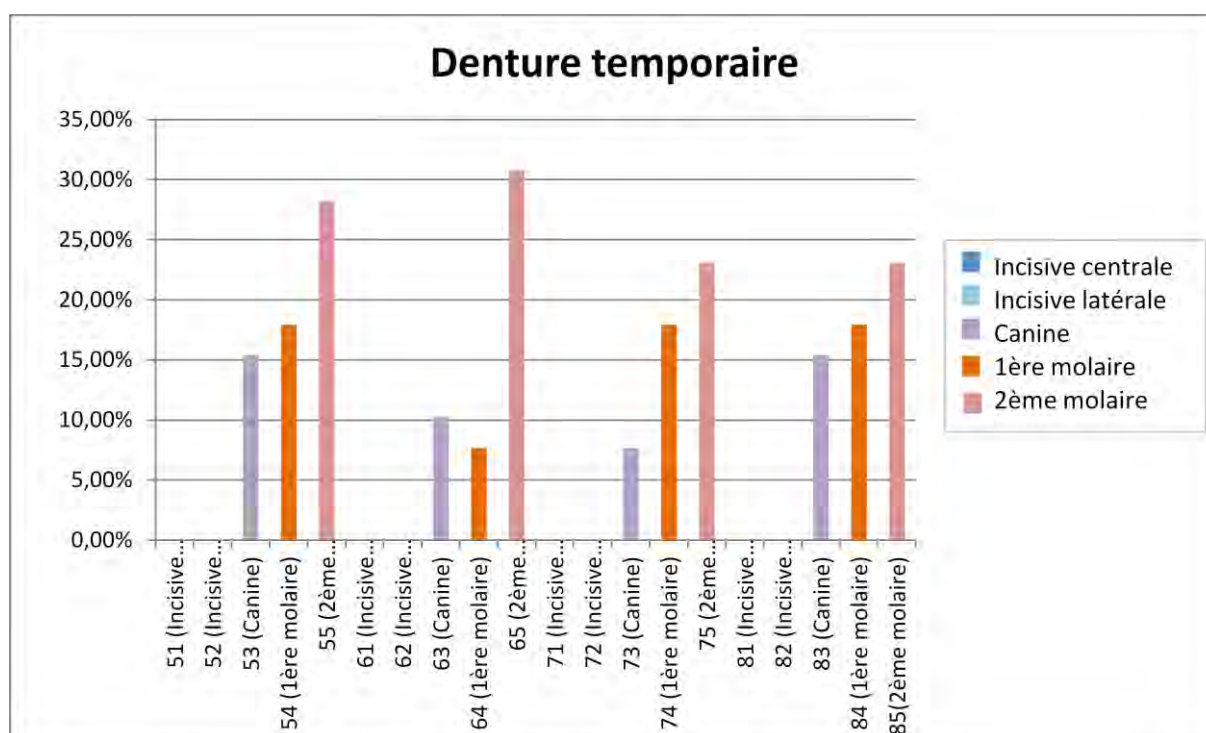


○ Denture temporaire

Concernant les dents temporaires les **2^{ème} molaires** sont atteintes en priorité et ce dans les 4 quadrants. (Figure 36) : 25.21% pour la 2^{ème} molaire supérieures droite, 30.77% pour la 2^{ème} molaire supérieure gauche et 23.08% pour les 2^{èmes} molaires inférieures droites et gauches. Ensuite, ce sont les **1ères molaires et les canines** (Figure 36). Les incisives ne sont jamais concernées dans notre population.

Le type de lésion principale est très largement le défaut de couleur. Les atteintes les plus sévères (défaut structurel important et évident) se retrouvent sur les 2èmes molaires temporaires supérieure gauche et inférieures gauche et droite. (Annexe J). On ne retrouve pas de défaut de structure sévère.

Figure 36: Répartition des atteintes des dents temporaires selon les 4 quadrants dans notre population de 39 patients cœliaques



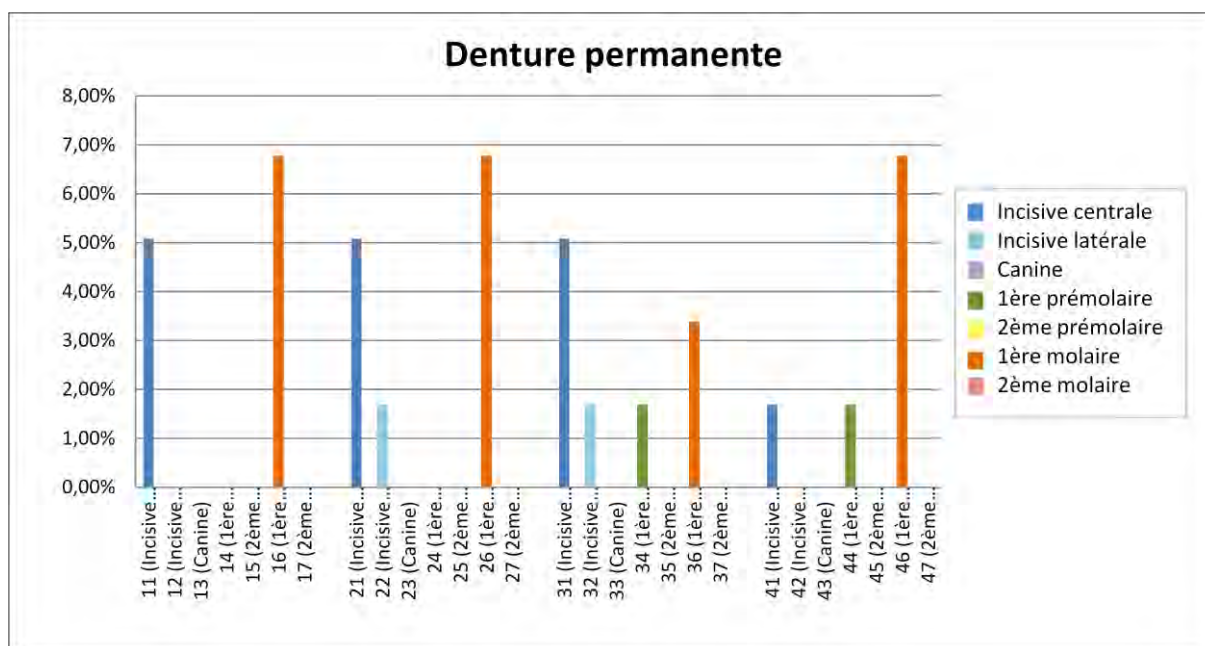
b. Chez les enfants non cœliaques

○ Denture permanente

Les dents les plus fréquemment atteintes dans notre population de témoins sont les **1ères molaires** (Figure 37). Et ce dans les 4 quadrants de la denture permanente : 6.58% pour les 1^{ères} molaires supérieures droites et gauche et inférieure gauche et 3.39% pour la 1^{ère} molaire inférieure droite. Les **incisives centrales** sont ensuite les dents les plus concernées. (Annexe K). Les incisives latérales, les canines et les 2èmes prémolaires ne sont jamais concernées dans notre population.

Le type de lésion de l'émail est toujours un défaut de couleur. Il n'y a pas d'atteinte plus sévère. (Annexe K)

Figure 37 : Répartition des atteintes des dents permanentes selon les 4 quadrants dans notre population de 59 patients non cœliaques.

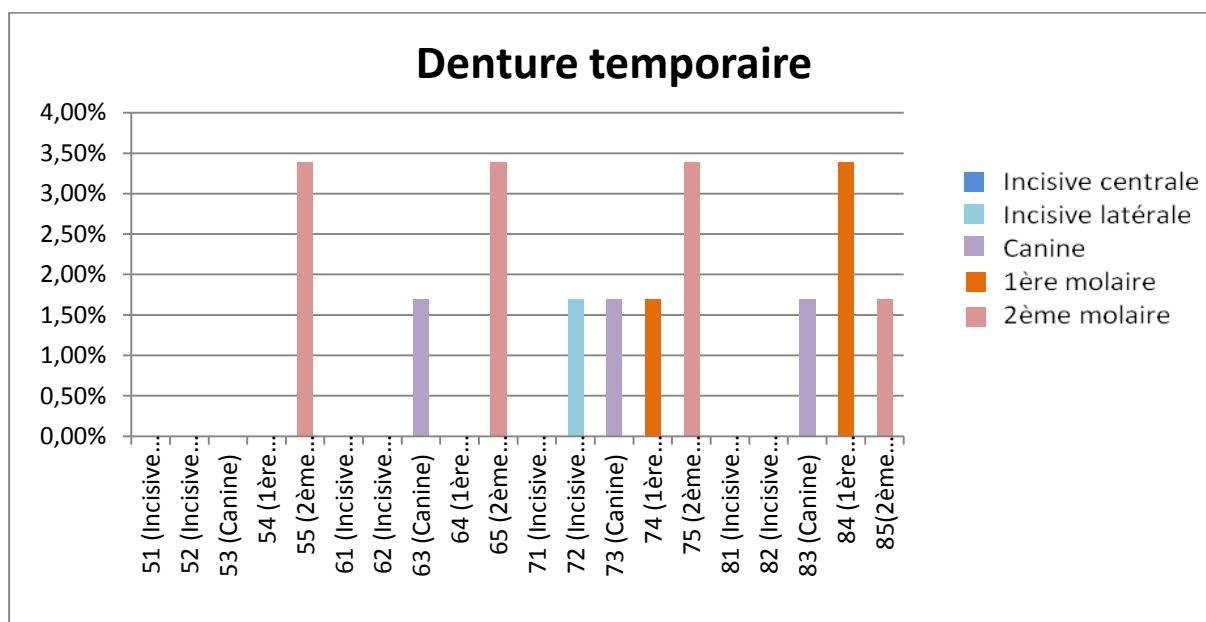


○ Denture temporaire

Dans notre population d'enfants non cœliaques les dents temporaires les plus atteintes sont les **2èmes molaires** et ce dans les 4 quadrants. (Figure 38) : 3.39% pour les 2^{èmes} molaires des quadrants supérieur et inférieur droit et 1.69% pour la 2^{ème} molaire inférieure gauche.

Le type de lésion de l'émail est toujours un défaut de couleur. Il n'y a pas d'atteinte plus sévère. (Annexe L)

Figure 38 : Répartition des atteintes des dents temporaires selon les 4 quadrants dans notre population de 59 patients non cœliaques.



c. Conclusion

Les dents permanentes les plus à risque sont la 1ère molaire et l’incisive centrale. Les dents temporaires les plus à risque sont la 2ème molaire, la 1ère molaire et la canine.

Parmi les dents temporaires, les canines supérieures droites et inférieures gauches, ainsi que toutes les 2èmes molaires sont statistiquement plus atteintes dans notre population d’enfants cœliaques par rapport aux enfants sains (Tableau 7).

Parmi les dents permanentes, l’atteinte de la 1ère molaire inférieure droite est statistiquement plus importante dans notre population d’enfants cœliaques (Tableau 7)

Tableau 7 : Proportion d'atteinte des dents les plus à risque entre nos 2 populations

		Enfants cœliaques n=39	Enfants sains n=59	Valeur de p
		% (IC 95%)	% (IC 95%)	
Canines temporaires	Supérieure droite	15.39 (6.978 – 30.59)	0	0.003
	Supérieure gauche	10.26 (3.84-24.56)	1.69 (0.23-11.42)	0.08
	Inférieure droite	7.69 (2.451 – 21.65)	1.69 (0.23-11.42)	0.298
	Inférieure gauche	15.79 (7.165-31.3)	1.69 (0.23-11.43)	0.015
2^{ème} molaire temporaires	Supérieure droite	28.95 (16.64-45.41)	3.39 (0.82-23.85)	0.000
	Supérieure gauche	28.95 (16.64-45.41)	3.39 (0.82-23.85)	0.000
	Inférieure droite	21.03 (10.76-37.1)	3.39 (0.82-23.85)	0.008
	Inférieure gauche	21.03 (10.76-37.1)	1.69 (0.22-11.43)	0.001
Incisive centrale permanente	Supérieure droite	5.128 (1.254-18.7)	5.085 (1.616- 14.87)	1
	Supérieure gauche	7.69 (2.451 – 21.65)	5.085 (1.616- 14.87)	0.680
	Inférieure droite	2.564 (0.35 – 16.57)	5.085 (1.616- 14.87)	1
	Inférieure gauche	0	1.695 (0.23 – 11.42)	1
1^{ère} molaire permanente	Supérieure droite	12.82 (5.353 – 27.66)	6.78 (2.52 – 16.97)	0.477
	Supérieure gauche	12.82 (5.353 – 27.66)	6.78 (2.52 – 16.97)	0.477
	Inférieure droite	20.51 (10.47-36.28)	3.39 (0.82-12.84)	0.013
	Inférieure gauche	15.38 (6.98-30.6)	6.78 (2.52 – 16.97)	0.098
Incisive latérale permanente	Supérieure droite	2.56 (0.34-16.57)	0	0.398
	Supérieure gauche	2.56 (0.34-16.57)	1.695 (0.23 – 11.42)	1
	Inférieure droite	0	1.695 (0.23 – 11.42)	1
	Inférieure gauche	0	0	0

Dans notre étude, **la proportion d'anomalies de l'émail atteignant les dents temporaires est plus importante dans notre population d'enfants atteints par la maladie cœliaque par rapport à la population d'enfant sains.** (58.97% vs 13.56% $p < 0.001$). (Tableau 8).

Il n'y a pas de différence significative dans la proportion d'atteinte des dents permanentes entre nos 2 populations. ($p = 0.133$) (Tableau 8).

Tableau 8: Atteintes des dents temporaires et définitives dans nos 2 populations.

	Enfants cœliaques n=39 % (IV 95%)	Enfants sains n=59 % (IV 95%)	Valeur de p
Dents temporaires	58.97 (42.89-73.35)	13.56 (6.84-25.09)	< 0.001
Dents permanentes	35.9 (22.34-52.15)	22.03 (13.12-34.59)	0.133

Dans notre étude, les lésions de l'émail dentaire sont statistiquement plus sévères dans notre population d'enfant cœliaque (Tableau 9).

Tableau 9 : Comparaison des types d'anomalies de l'émail dans nos 2 populations.

	Enfants cœliaques n=39 % (IV 95%)	Enfants sains n=59 % (IV 95%)	Valeur de p
Défaut de couleur	71.79 (55.59 – 83.31)	33.9 (22.86 – 47.02)	0
Défaut structurel léger	10.26 (3.835-24.67)	0	0.023
Défaut structurel évident	2.56 (0.35-16.57)	0	0.398

Dans notre étude, l'atteinte de l'émail dentaire semble être spécifique de la maladie cœliaque, avec une atteinte symétrique des dents, sur au moins 2 quadrants. Et ce de façon significative pour les 1^{ères} molaires permanentes et les canines et les 2^{èmes} molaires temporaires (Tableau 10).

Tableau 10 : Comparaison de l'atteinte symétrique des dents dans notre étude.

Dents permanentes		Atteintes symétriques		Valeur de p
	Cas (n=39)	Témoins (n = 59)		
Incisives centrales	Supérieures	2 (5,13 %) IC 95% [1,25-18,7]	1 (1,69) IC 95% [0,23-11,42]	0,561
	Inférieures	0	1 (1,69) IC 95% [0,23-11,42]	1
Incisives latérales	Supérieures	1 (2,56%) IC 95% [0,34-16,57]	0	0,398
	Inférieures	0	0	
1ère molaires	Supérieures	4 (10,26%) IC 95[3,83-24,67]	3 (5,08%) IC 95% [1,62-14,9]	0,431
	Inférieures	6 (15,38%) IC 95% [6,97 - 30,6]	2 (3,39%) IC 95[0,83-12,8]	0,056

Dents temporaires		Atteintes symétriques		Valeur de p
	Cas (n=39)	Témoins (n = 59)		
Canines	Supérieures	4 (10,26%) IC 95%[3,83-24,67]	0	0,023
	Inférieures	3 (7,69%) IC 95[2,45-21,65]	1 (1,69) IC 95% [0,23-11,42]	0,298
2ème molaires	Supérieures	10(25.64%) IC 95[14.23-41.75]	1 (1.69) IC 95% [0,23-11,42]	<0.001
	Inférieures	8 (20.51%) IC 95[10.47-36.28]	0	0.000

5. Des aphtoses buccales

a. Chez les enfants atteints de maladie cœliaque.

Le nombre moyen de récurrence d'aphtose était de 3.2 par an (IC 95% [1.25-5.2]) dans notre population étudiée. Le tout s'étalant entre 1 fois par an et 2 fois par mois au maximum.

b. Chez les témoins.

Le nombre moyen de récurrence d'aphtose était de 0.76 par an (IC 95% [0.2-1.2]). Le tout s'étalant entre 1 fois par an et 1 fois par mois au maximum.

c. Conclusion

Il y a significativement plus d'aphtose buccale chez les enfants atteints de maladie cœliaque que chez les sujets sains. (p=0.014)

C. Objectifs secondaires :

Nous avons réalisé une procédure pas à pas descendante en introduisant initialement dans le modèle toutes les éventuelles variables de confusion. Au cours de la procédure pas à pas descendante, nous avons retiré progressivement du modèle les variables non significatives au seuil de 5%. Pour les variables qualitatives, nous avons réalisé un modèle de régression logistique et pour les variables quantitatives un modèle de régression linéaire.

1. Lien entre l'âge au moment du diagnostic et les anomalies dentaires

Dans notre étude, il y a un lien significatif entre l'âge au diagnostic et les aphtoses buccales dans notre population de 39 enfants cœliaques. ($p= 0.027$). La probabilité d'avoir une aphtose buccale augmente avec l'âge au moment du diagnostic (Coefficient beta : 0.19) Cependant, aucun lien significatif n'est mis en évidence au sujet des anomalies de l'émail dentaire ($p= 0.542$ – IC 95% [-0.115 – 2.15]) et le retard d'éruption dentaire ($p =0.588$ – IC 95% [-0.15-0.85]). (Tableau 11)

Tableau 11 : Lien statistique entre l'âge au diagnostic de la maladie cœliaque et les anomalies dentaires dans notre population de 39 enfants cœliaques.

Âge diagnostic	Coefficient beta	IC 95%	Valeur de p
Anomalie de l'émail dentaire	0.05	[-0.115 – 0.22]	0.542
Aphtose buccale	0.19	[0.02-0.37]	0.027
Retard d'éruption dentaire	-0.31	[-0.15-0.085]	0.058

2. Lien entre l'observance thérapeutique et les anomalies dentaires

Dans notre population d'enfants cœliaques il n'y a pas de lien significatif entre l'observance thérapeutique du régime sans gluten et la présence d'anomalies dentaires ; que ce soit pour les anomalies de l'émail dentaire ($p = 0.437$ - IC 95% [0.38-9.21]), les aphtoses ($p = 0.306$ – IC95% [0.43-12.39]) ou le retard d'éruption dentaire ($p= 0.6$ – IC95% [0.13-32.47]) (Tableau 12).

Tableau 12 : Lien statistique entre l'observance thérapeutique et les anomalies dentaires dans notre population de 39 enfants cœliaques.

<i>Observance</i>	Odds Ratio	IC 95%	Valeur de p
Anomalie de l'émail dentaire	1.88	[0.38-9.21]	0.437
Aptose buccale	2.37	[0.45-12.39]	0.306
Retard d'éruption dentaire	2.08	[0.13-32.47]	0.6

3. Lien entre l'allaitement et les anomalies dentaires

Dans l'ensemble de notre population, il n'y a pas de lien significatif entre la durée de l'allaitement maternel et la présence de lésions dentaires ; que ce soit pour les anomalies de l'émail dentaire ($p= 0.992$ – IC95% [0.44-2.12]), les aphtoses buccales ($p= 0.616$ – IC 95% [0.55-2.68]) ou les retards d'éruption dentaire ($p=0.103$ – IC 95% [0.02 – 1.42]). (Tableau 13)

Tableau 13 : Lien statistique entre la présence d'un allaitement maternel et les anomalies dentaires dans l'ensemble de notre population.

<i>Allaitement</i>	Odds Ratio	IC 95%	Valeur de p
Anomalie de l'émail dentaire	0.99	[0.44-2.21]	0.992
Aptose buccale	1.22	[0.56-2.69]	0.616
Retard d'éruption dentaire	0.18	[0.02-1.42]	0.103

4. Lien entre l'âge d'introduction du gluten et les anomalies dentaires

Dans notre étude, au sein de notre population d'enfants atteints de maladie cœliaque, il n'y a pas de lien significatif entre l'âge d'introduction du gluten et la présence d'anomalie dentaire. Que ce soit pour les anomalies de l'émail dentaire ($p= 0.296$ – IC 95% [-0.177-0.566]), les aphtoses buccales ($p = 0.595$ – IC 95% [-0.26 – 0.44]) ou le retard d'éruption dentaire ($p = 0.726$ – IC 95% [-0.74 – 0.52]). (Tableau 14)

Tableau 14 : Lien statistique entre l'âge d'introduction du gluten et les anomalies dentaires dans notre population de 39 enfants cœliaques.

Introduction du gluten	Coefficient beta	IC 95%	Valeur de p
Anomalie de l'émail dentaire	0.19	[-0.18-0.57]	0.296
Aptose buccale	0.09	[-0.26-0.44]	0.595
Retard d'éruption dentaire	-0.11	[-0.74-0.52]	0.726

5. Lien entre la prédisposition génétique et les anomalies dentaires

Dans notre étude, il n'y a pas de lien significatif mis en évidence entre la présence d'une prédisposition génétique HLA DQ2 ou DQ8 et les anomalies dentaires dans notre population d'enfants cœliaques. (Tableau 15) Cependant, tous les enfants HLA DQ2 négatifs ou HLA DQ8 négatifs présentent des anomalies de l'émail dentaire.

Tableau 15 : Lien statistique entre la présence d'un typage HLA DQ 2 ou DQ8 et les anomalies dentaires dans notre population d'enfants cœliaques.

Génétique		Odds Ratio	IC 95%	Valeur de p
Anomalie de l'émail dentaire	<i>HLA DQ2</i>	~	~	~
	<i>HLA DQ8</i>	~	~	~
Aptose buccale	<i>HLA DQ2</i>	0.4	[0.04-4.47]	0.457
	<i>HLA DQ8</i>	2.5	[0.43-14.6]	0.309
Retard d'éruption dentaire	<i>HLA DQ2</i>	6	[0.29-124]	0.246
	<i>HLA DQ8</i>	2,17	[0.11-40.81]	0.606

6. Lien entre le sexe et les anomalies dentaires

Dans notre étude, il n'y a pas de lien significatif mis en évidence entre le sexe féminin ou masculin et la présence d'anomalie dentaire. Que ce soit pour les anomalies de l'émail dentaires (p=0.319 – IC 95% [0.49-8.81]), les aphtoses buccales (p= 0.132 - IC 95% [0.69-16.3]) ou le retard d'éruption dentaire (p= 0.314 – IC 95% [0.02-3.39]). Le risque d'aphtose buccale serait augmenté pour les filles mais de façon non significative (Tableau 16)

Tableau 16: Lien statistique entre le sexe et les anomalies dentaires dans l'ensemble de notre population.

<i>Sexe</i>	Odds Ratio	IC 95%	Valeur de p
Anomalie de l'émail dentaire	2.08	[0.49-8.81]	0.319
Aptose buccale	3.36	[0.69-16.3]	0.132
Retard d'éruption dentaire	0.275	[0.02-3.39]	0.314

7. Lien entre les symptômes au moment du diagnostic et les anomalies dentaires

Dans notre étude, il n'y a pas de lien entre le fait d'avoir des symptômes au moment du diagnostic et les anomalies dentaires. Ni pour les anomalies de l'émail dentaire ($p= 0.503$ – IC 95% [0.047-4.46]), ni pour les aphtoses ($p= 0.367$ – IC 95% [0.60-2.81]) (Tableau 17). Concernant le retard d'éruption dentaire, les enfants qui n'ont pas de symptôme au diagnostic n'ont pas de retard d'éruption dentaire.

Tableau 17 : Lien statistique entre la présence de symptômes au diagnostic de la maladie cœliaque et les anomalies dentaires dans notre population d'enfants cœliaques.

<i>Symptômes</i>	Odds Ratio	IC 95%	Valeur de p
Anomalie de l'émail dentaire	0.46	[0.047-4.46]	0.503
Aptose buccale	0.41	[0.06-2.81]	0.367
Retard d'éruption dentaire	~	~	~

8. Facteurs de risques d'anomalies dentaires dans la maladie cœliaque

Parmi les données recueillies dans l'étude aucune n'augmente significativement le risque de voir apparaître des lésions buccales ou dentaires chez les jeunes enfants suivis pour une maladie cœliaque.

V. Discussion

A. Limites de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle cas témoins monocentrique. Il est ainsi question d'une analyse centrée uniquement sur les enfants toulousains suivis au CHU. Les analyses dentaires sont prospectives, réalisées pour l'étude, tandis que les données concernant la maladie cœliaque sont rétrospectives, recueillis sur la déclaration des parents ou dans le dossier médical informatisé du CHU. Ainsi, le nombre de données manquantes n'est pas négligeable, notamment sur le typage HLA ou l'âge d'introduction du gluten. Pour des raisons éthiques, nous n'avons pas réalisé de prise de sang supplémentaire ni de recherches génétiques pour l'étude.

B. Population d'enfants cœliaques

1. Lésions dentaires

La population étudiée est un échantillon représentatif d'enfants ayant une maladie cœliaque dans sa forme la plus habituelle. En effet, 51.28% des enfants ont été diagnostiqués avant l'âge de 3 ans et 66.6 % avaient des symptômes classiques (cassure de la courbe de croissance, troubles gastro-intestinaux) (66). Ceci peut expliquer que nous ayons une prévalence du taux d'anomalie de l'émail dentaire significativement supérieure dans cette population, comme cela est décrit dans certaines études (67). Cependant cette association reste controversée (62). Une étude italienne de 2014 montre que les anomalies de l'émail dentaire sont plus fréquentes en cas de maladie cœliaque avec des symptômes gastro-intestinaux alors que les aphtoses buccales sont plus fréquentes en cas de formes frustes (40). Dans cette même étude, il est montré que le fait d'avoir une atrophie villositaire est corrélé avec les anomalies de l'émail dentaire. Cependant, il n'y a pas de lien entre l'intensité des lésions histologiques et le degré des défauts amélaire (40). Dans notre étude, ce lien n'est pas retrouvé ; tous les enfants qui ont une atrophie villositaire n'ont pas forcément d'anomalie dentaire.

Le retard d'éruption dentaire est en général retrouvé en cas de diagnostic tardif de la maladie cœliaque (52), ce qui peut être la raison pour laquelle nous n'avons pas de lien significatif

avec ce critère dans notre population étudiée, compte tenu qu'elle comprend peu de formes de diagnostic tardif.

2. Epidémiologie

Dans notre étude, il y a une prédominance des filles par rapport aux garçons, ce qui est en accord avec la littérature, et notamment la large cohorte danoise, qui analyse l'épidémiologie de la maladie cœliaque de 1977 à 2016 et montre une augmentation du sexe ratio de 1.3 en 1986 à 2 en 2016 en faveur des filles (68).

3. Diagnostic de maladie cœliaque

Tous les enfants de ce groupe avaient un diagnostic retenu de maladie cœliaque. Pour 10 enfants diagnostiqués avant 2012, la maladie cœliaque a été confirmée par une biopsie duodénale révélant une atrophie villositaire. Après 2012, la plupart des diagnostics a été fait conformément aux nouvelles recommandations de l'ESPHGAN en 2012 (taux d'IgA anti-transglutaminase supérieur à 10 fois la normale et typage HLA DQ2 ou DQ8 positif). Si le taux d'IgA anti-TG était inférieur à 10 fois la normale mais positif, le diagnostic de maladie cœliaque était retenu sur un faisceau d'arguments : enfant symptomatique, typage HLA DQ2 ou DQ8 positifs, anticorps anti-endomysium positifs et régression des symptômes après un régime sans gluten bien suivi. La biopsie duodénale n'a été réalisée que chez 3 de ces enfants, et elle montrait systématiquement une atrophie villositaire avec infiltration intra-épithéliale supérieure à 30%. Un de nos patients ayant 18mois au moment du diagnostic avait un taux d'IgA anti-transglutaminase négatif avec un typage HLA négatif mais des symptômes typiques de la maladie cœliaque et une biopsie intestinale avec atrophie villositaire partielle et infiltration intra-épithéliale de 30%. Enfin, un de nos patients, avait un taux d'IgA anti-TG supérieur à 10 fois la normale mais un typage HLA DQ 2 et 8 négatif, le régime sans gluten avait été débuté avant la première consultation au CHU avec un excellent résultat et les parents avaient refusé l'épreuve de réintroduction et la biopsie intestinale.

C. Population d'enfants indemnes de maladie cœliaque

1. Caractéristique de la population

Il n'y a pas de différence significative entre nos 2 populations pour le sexe et l'âge.

Notre population témoin n'est pas l'exact reflet de la population générale. C'est en hospitalisation de jour d'endocrinologie que nous avons inclus les enfants non cœliaques suivis pour des pathologies bénignes et fréquentes dans la population générale. Nous avons exclu les pathologies qui auraient pu interférer avec la maladie cœliaque et la minéralisation dentaire. Pour des raisons éthiques, nous avons choisi cette population pour laquelle une prise de sang était déjà prescrite afin de confirmer l'absence de maladie cœliaque par le dosage négatif d'IgA anti-TG.

2. Retard de croissance

Parmi les 59 enfants de cette population, 31 étaient suivis en endocrinologie pour un retard statural. Dans la littérature il est décrit une résistance à l'hormone de croissance dans la maladie cœliaque, avec un taux normal ou élevé de GH et un taux d'IGF1 abaissé qui se corrigent habituellement après la mise en place d'un régime sans gluten. Une étude ancienne, montre également un taux de somatostatine active sérique abaissé, qui se corrige avec le régime sans gluten (69). Cependant, il existe certains cas où la maladie cœliaque est associée à un déficit en hormone de croissance (70) avec une prévalence, inférieure à 1% (71). Un traitement par hormone de croissance peut être entrepris en cas d'absence de reprise staturale après 1an de régime sans gluten bien conduit et négativation des IgA anti-TG et anti-endomysium, avec une efficacité comparable aux enfants traités pour déficit en GH idiopathique (72) (73). Il n'y a pas à notre connaissance de lien entre les anomalies dentaires étudiées ici et le déficit en hormone de croissance, en dehors d'un retard d'éruption dentaire, plus fréquent dans cette population (74). De rares cas d'amélogénèse imparfaite associée à un déficit en hormone de croissance ont été décrits dans la littérature, mais les lésions dentaires étaient bien différentes de celles décrites dans la maladie cœliaque (75)

3. Obésité

3 des enfants qui n'avaient pas la maladie cœliaque étaient suivis pour une obésité. Dans la littérature la prévalence de l'obésité parmi les patients cœliaques varie entre 8 et 20% que ce soit au diagnostic ou après la mise en place du régime sans gluten (76–79). Une étude américaine évaluant l'effet du régime sans gluten sur l'indice de masse corporelle chez des enfants cœliaques, montre que 77% des patients obèses au diagnostic baissent leur IMC dont 44% qui le normalisent avec le régime sans gluten alors que 13% de ceux qui avaient un IMC normal au diagnostic deviennent obèses avec la mise en place du régime (80). La

normalisation de l'absorption intestinale par le régime sans gluten chez les enfants cœliaques peut expliquer ces données (76). Par ailleurs une équipe américaine a mis en évidence le fait que le régime sans gluten chez des personnes non cœliaques induisait plutôt un IMC inférieur à la population générale (81). Il n'y a pas à notre connaissance de lien entre les lésions dentaires étudiées dans notre étude et l'obésité. Un mauvais état bucco-dentaire avec caries et inflammation du parodonte est le plus souvent retrouvée dans cette population (82).

4. Puberté précoce ou avancée

22 des enfants de notre population témoin, étaient suivis en endocrinologie pour une puberté précoce ou avancée. Dans la maladie cœliaque non traitée, la puberté peut être retardée chez les filles comme chez les garçons. Ce qui en général n'est pas le cas, lorsque le régime sans gluten est bien suivi (83,84) comme si l'éviction du gluten normalisait les dysfonctionnements endocriniens. La maladie cœliaque est également associée à des ménopauses précoces, des aménorrhées secondaires, des fausses couches fréquentes... (85,86) mais pas des pubertés précoces ou avancées. Il n'y a pas à notre connaissance de lien entre les anomalies dentaires rencontrées dans la maladie cœliaque et la puberté avancée.

D. Les lésions dentaires dans la maladie cœliaque

1. Anomalie de l'émail

Dans la littérature, le lien entre les anomalies de l'émail dentaire et la maladie cœliaque chez l'enfant est maintenant reconnu. Cependant, la prévalence de ces anomalies est très variable d'une étude à l'autre (87) (Tableau 18). Une récente méta-analyse sur 45 études soit 2840 patients, conclut à une prévalence de 50% d'anomalies de l'émail dentaire chez les patients cœliaques. (88)

Tableau 18: Fréquences des défauts amélaire dans la littérature (87)

Auteur/date	Study type Number of cases (control, uncertain, celiac patients)	% enamel defects in controls	% enamel defect in celiac patients	significance
Bramanti E 2014	Case-control study 125 cases 54 /21/50	0	48	low
Shteyer E 2013	Prospective study 90 cases 30/30/30	10	16	low
El-Hodhod MA 2012	Cohort study 860 cases 740/120	0,87	17,86	High
Acar S 2012	Case-control study 70 cases 35/35	0	40	Very low
Majordana A 2011	Case-control study 250 cases 125/125	5,6	46	moderate
Cheng J 2010	Case-control study 136 cases 67/69	33	87	Very low
Costacurta M 2010	clinical-statistic study 600 300/300	11	33	high

Dans notre étude, le taux de défauts amélaire est très élevé dans les 2 populations (71.79% contre 33.9%). Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les examens bucco-dentaires ont été réalisés par plusieurs dentistes de l'équipe d'odontologie de l'hôpital des enfants et non par un seul opérateur, ce qui pourrait fausser l'estimation des lésions. De plus, il n'y a pas eu de deuxième évaluation des lésions dentaires par un autre dentiste.

Dans la méta-analyse brésilienne, seules les anomalies touchant les dents temporaires étaient associées à la maladie cœliaque (88). De même, en 2010 une étude comparant les lésions de l'émail dentaire chez des enfants et des adultes n'a trouvé un lien significatif avec la maladie cœliaque que chez les enfants (89). Cependant, d'autres études montrent une atteinte préférentielle des dents permanentes (40)(90). Dans notre étude, ce sont également les dents temporaires qui sont significativement plus atteintes chez les enfants cœliaques. Ceci peut s'expliquer par le fait que nous ayons choisi une population de moins de 12 ans, pour étudier en priorité la denture temporaire et mixte. Aucun de nos patients ne présente une denture permanente.

Que ce soit pour les dents permanentes ou temporaires, celles qui sont préférentiellement atteintes sont, dans notre étude, les mêmes que dans la littérature ; la première molaire et les incisives centrales et latérales pour les dents permanentes et la deuxième molaire et la canine pour les dents temporaires (43). L'atteinte préférentielle de ces dents suit la chronologie de

leur minéralisation ; la première molaire et les incisives sont les premières à débiter leur minéralisation parmi les dents permanentes (dans les 4 premiers mois de vie) et la 2^{ème} molaire et la canine sont les dernières à achever leur minéralisation parmi les dents temporaires (entre 9 et 12 mois de vie). Notons que cette période de vie correspond à celle d'introduction du gluten dans l'alimentation du nourrisson. Notre étude met également en évidence une forte fréquence de l'atteinte de la première molaire inférieure gauche temporaire ce qui est moins fréquent, mais qui suit cependant la même logique ; elle achève sa minéralisation entre 6 et 9 mois de vie.

Chez les enfants que nous avons examinés, tout comme dans la littérature, le type de lésion principale de l'émail dentaire est le défaut de couleur (Grade I de la classification de Aine) (91). Les défauts structurels ne sont jamais retrouvés dans la population d'enfants sains.

Enfin, il semble bien s'agir de l'atteinte spécifique de la maladie cœliaque touchant les dents de façon symétrique dans plusieurs quadrants de la denture. Cependant, dans notre travail, la comparaison des lésions symétriques de la population étudiée par rapport à notre population d'enfants sains est peu significative. Notre échantillon de malades est probablement trop petit pour mettre en évidence de façon significative cette différence.

Il n'y a pas, à notre connaissance, d'étude qui évalue le caractère réversible des lésions de l'émail dentaire avec le régime sans gluten. Une étude récente ne montre pas de différence dans ces anomalies entre un groupe sous régime sans gluten depuis plus de 6 mois et un groupe d'enfants nouvellement diagnostiqués ; ce qui suggère que ces lésions soient irréversibles une fois constituées (92). De plus, une étude de 2017, montre une atteinte plus fréquente des 1^{ères} molaires permanentes en cas de diagnostic précoce et donc en cas de mise en place précoce du régime sans gluten (93). Ce qui va également dans le sens du caractère définitif des lésions amélaire. Ces données sont controversées par un autre étude de 2016 qui montre une régression des lésions de l'émail dentaire après introduction du régime sans gluten (94).

2. Aftose

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de la présence d'aphtes dans la maladie cœliaque sont mal connus. Des perturbations de l'auto-immunité et des facteurs génétiques sont probablement en cause puisque la présence d'aphtes buccaux est également fréquentes au cours de la maladie de Crohn ou de la maladie de Behçet, et en cas d'antécédents familiaux

(95,96). Sa prévalence dans la maladie cœliaque est très variable d'une étude à l'autre (87,97) (tableau 19). Une étude de 2015 compare 35 enfants cœliaques contre 25 témoins et montre une prévalence de 44% (41) Dans notre étude, la prévalence de l'aphtose chez les enfants cœliaques est comparable à celle de la littérature, avec 43.59%.

Tableau 19 : Fréquences des aphtoses buccales dans la littérature (87)

Author (year)	Study type	% of RAS in control	% of RAS in celiac patients	Significance
	number o cases Celiac / control			
Bucci et al. 2006	Case control study 134 cases 72 / 162	23%	33 %	Moderate
Costacurta et al 2010	Clinical statistic study 600 cases 300 / 300	3%	8 %	High
Acar et al. 2012	Case control study 70 cases 35 / 35	11%	37 %	Very-low

Les variations de prévalence de l'aphtose buccale dans la maladie cœliaque peuvent probablement s'expliquer par sa forte prévalence dans la population générale (20% environ) (98). En outre, elle n'a pas de spécificité clinique qui permettrait de l'associer de façon certaine à la maladie cœliaque. Dans notre enquête, le recueil des données concernant l'aphtose buccale était purement déclaratif, par un questionnaire rempli par les parents des enfants, ce qui diminue la fiabilité des résultats.

L'aphtose buccale bénigne est habituellement retrouvée chez les enfants de plus de 5 ans et sa récurrence est de 1 fois par mois à tous les 4 mois, avec une grande variabilité interindividuelle. Les étiologies d'aphtoses récurrentes sont par ailleurs très nombreuses. (98) Dans notre étude, elle est en moyenne de 3 fois par an, avec une grande étendue des valeurs, de 1 fois par an à 2 fois par mois.

La particularité clinique de l'aphtose dans la maladie cœliaque est sa régression après la mise en place d'un régime sans gluten strict et bien suivi (99). Dans notre étude, les parents

semblaient exprimer une diminution de la fréquence des récurrences après la mise en place du régime, mais nous n'avons pas pu étudier ce paramètre de façon statistique.

3. Retard d'éruption dentaire

Le retard d'éruption dentaire est défini par un décalage de 6 à 8 mois dans l'éruption d'une dent par rapport à l'âge normal selon la table conventionnelle d'éruption des dents (Annexe A). L'évaluation de ce paramètre est très difficile ; pour une évaluation fiable il faudrait un suivi dentaire rapproché. Or dans notre étude, les enfants n'ont été examinés qu'une fois par un dentiste de l'hôpital. Le retard d'éruption dentaire a donc été évalué essentiellement sur la déclaration des parents et sur l'évaluation à l'instant T à la consultation. On peut ainsi comprendre que nos résultats ne montrent pas de différence significative sur ce paramètre entre nos 2 populations.

Dans la littérature, le retard d'éruption dentaire est moins souvent étudié que les défauts amélaire et les aphtoses récurrentes. La prévalence est en moyenne de 20-27% (100,101) mais elle est controversée (102). Elle serait plus importante en cas de diagnostic tardif, après 8 ans (103). Dans notre étude elle est très faible avec seulement 8.8% dans notre population d'enfants cœliaques.

Le retard d'éruption dentaire dans la maladie cœliaque régresse après la mise en place d'un régime sans gluten bien conduit (104).

E. Facteurs prédictifs de lésions dentaires dans la maladie cœliaque.

Dans notre étude, nous n'avons pas pu mettre en évidence de facteurs prédictifs de lésion dentaire dans la maladie cœliaque, en dehors d'une augmentation du risque d'aphtose avec l'avancée en âge. Le nombre de patient inclus était peut être trop faible pour ce genre d'analyse.

Il faut tout de même noter un lien entre les typages HLA et les défauts amélaire. En effet, tous les patients qui avaient un typage HLA DQ2 et DQ8 négatif présentaient des anomalies de l'émail dentaire. Ce résultat est dans la tendance de la littérature dans laquelle le typage HLA DQ2 positif est protecteur vis-à-vis des défauts amélaire et des aphtoses buccales (60). Cependant, il faut moduler cette observation, car 12 enfants sur les 39 cœliaques n'avaient pas

eu de typage HLA ou ce dernier n'a pas pu être retrouvé, ce qui diminue la fiabilité des résultats.

On peut également souligner que dans notre étude, les enfants qui n'ont pas de symptôme au diagnostic n'ont pas de retard d'éruption dentaire. L'absence de symptôme inclut l'absence de cassure staturo-pondérale et probablement l'absence de retard d'âge osseux ; ce qui coïncide avec l'absence de retard d'éruption dentaire. La réciproque n'est sans doute pas vraie. En effet, comme le retard d'éruption dentaire est en général associé à des diagnostics tardifs (104) et des formes moins typiques de maladie cœliaque on aurait pu imaginer que ces enfants ne présentaient pas de symptômes qui puissent faire évoquer précocement la maladie cœliaque.

F. Objectifs secondaires

1. Age d'introduction du gluten

Dans notre étude, il y a une différence significative dans l'âge d'introduction du gluten entre nos 2 populations. En effet, pour les enfants non cœliaques il a été introduit significativement plus tard. Ce résultat est à modérer du fait d'un très fort taux de réponses inconnues. Pour plus de la moitié des enfants non cœliaques, les parents ne se souvenaient plus de l'âge d'introduction du gluten. Alors que tous les parents d'enfants cœliaques avaient une idée plus ou moins précise de l'âge d'introduction du gluten. On peut imaginer que ces parents concernés par le gluten ont été plus attentifs, a posteriori, à cette information. De plus, la moyenne d'âge de nos populations étant de 7 ans, l'introduction du gluten avait été réalisée de nombreuses années auparavant ce qui explique ce fort taux de réponses « inconnues ».

Dans la littérature, de nombreuses études ont été menées pour évaluer l'influence de l'âge d'introduction du gluten dans le développement de la maladie cœliaque. Il apparaît qu'il n'y a aucune certitude et que le sujet est très controversé (105,106). Pinto-Sanchez et al, disent qu'une introduction du gluten après 6 mois augmenterait le risque de maladie cœliaque chez les enfants à risque (107). Tandis que Vajpayee et al affirment qu'une introduction précoce (avant 6 mois) augmenterait le risque de maladie cœliaque avant l'âge de 1 an (108). Une étude italienne a récemment mis en évidence qu'une introduction du gluten à 12 mois versus 6 mois, chez des enfants à risque de maladie cœliaque, pouvait décaler le début de la maladie

cœliaque dans la petite enfance, mais que ce décalage s'effaçait après 5 ans, autrement dit, il n'influence pas l'incidence de la maladie cœliaque (22,109). De même, l'hypothèse d'induire une tolérance immunitaire en introduisant des toutes petites doses de gluten à 4 mois a été émise. Cependant, aucune différence n'a été mise en évidence par rapport à l'introduction habituelle à 6mois (110). Enfin, une forte consommation de gluten avant l'âge de 2ans, augmenterait le risque de maladie cœliaque (111), et d'autant plus entre 9 et 12 mois (112).

L'ESPGHAN (Société Européenne de Gastro-entérologie pédiatrique, hépatologie et nutrition) a établi des recommandations d'introduction du gluten, en 2016. Ainsi, pour tous les enfants, il devra être introduit entre 4 et 12 mois, en petite quantité initialement (113).

Dans notre enquête, la différence d'âge d'introduction de gluten entre nos 2 populations suggère qu'une introduction trop précoce avant 6 mois serait un facteur de risque de développer une maladie cœliaque. Cependant, il faudrait réaliser une étude complémentaire dont ce serait l'objectif principal pour étayer cette tendance.

2. Durée de l'allaitement :

Dans notre étude, il y a une différence significative dans la durée de l'allaitement entre nos 2 populations : les enfants non cœliaques ont été allaités plus longtemps. Cependant, 36% n'ont pas été allaités, contre 26% parmi les enfants cœliaques. Si on prend les enfants allaités plus de 3 mois, les résultats sont comparables dans les 2 populations (38% chez les cœliaques contre 40%). Par contre, il y a très peu d'enfants cœliaques qui aient été allaités plus de 6 mois.

L'effet protecteur de l'allaitement maternel a été beaucoup étudié dans la littérature, notamment en raison de sa teneur en anticorps protecteurs d'un certain nombre de maladies auto-immunes et à son effet positif sur le microbiote intestinal de l'enfant (109)(114). Il est maintenant acquis, qu'une dysbiose intestinale précoce est impliquée dans le développement des maladies auto-immunes et des allergies. Par ailleurs ce serait l'arrêt de l'allaitement maternel et non l'introduction des aliments solides qui induirait la maturation du microbiote en microbiote adulte (103).

Cependant, l'effet protecteur ou non de l'allaitement maternel dans la maladie cœliaque est encore controversé. Pour certains, la durée de l'allaitement n'aurait pas d'impact sur le risque de maladie cœliaque dans la population générale (115). Pour d'autres, la poursuite de

l'allaitement pendant l'introduction du gluten réduirait le risque de maladie cœliaque chez les enfants de moins de 2 ans (116,117), ainsi l'allaitement maternel retarderait le diagnostic de la maladie cœliaque mais pas sa prévalence (107,118). Une récente étude a montré qu'il n'y avait pas de lien entre l'utilisation de lait artificiel après 6 mois de vie et la maladie cœliaque (119).

Dans notre travail, il semblerait qu'un allaitement maternel de plus de 6 mois soit protecteur vis-à-vis de la maladie cœliaque. Néanmoins, il ne s'agit que d'une orientation. Il faudrait réaliser une étude complémentaire dont ce serait le critère de jugement principal pour pouvoir la confirmer.

G. Synthèse et perspectives

Nous avons pu confirmer que les anomalies de l'émail dentaire et les aphtoses buccales font partie des symptômes associés à la maladie cœliaque de l'enfant. Les défauts amélaire sont symétriques, selon la chronologie de la minéralisation dentaire et sont préférentiellement des défauts de couleur ou structurels légers.

Nous n'avons pas pu mettre en évidence de facteur de risque de ces lésions dans la maladie cœliaque. Une étude prospective à grande échelle pourrait évaluer le lien entre ces anomalies dentaires et l'intensité des lésions histologiques ou le taux d'IgA anti-TG au moment du diagnostic, afin de les dépister plus systématiquement. Le lien entre l'âge d'introduction du gluten et la durée de l'allaitement et les anomalies dentaires au sein d'une population d'enfants atteints de maladie cœliaque pourrait également être étudié. Par ailleurs, il serait intéressant de rechercher un point commun entre tous les enfants cœliaques indemnes d'anomalie dentaire ce qui pourrait constituer des facteurs protecteurs. Tout ceci dans le but de guider la pratique clinique du gastro-entérologue pédiatre qui prend en charge les enfants atteints de maladie cœliaque. Ainsi, il pourrait être plus attentif à l'état bucco-dentaire des enfants les plus à risques.

Le caractère réversible avec la mise en place du régime sans gluten des défauts amélaire de la maladie cœliaque devra également être étudié, afin de sensibiliser les patients ainsi que les pédiatres à leur dépistage et leur prise en charge.

La compréhension de la physiopathologie des ces lésions dentaires dans la maladie cœliaque semble primordiale pour mieux prendre en charge ces enfants. Il est fort probable que plusieurs mécanismes soient impliqués parmi l'auto-immunité, la génétique et la malabsorption intestinale.

Il paraît important de mener une large information des dentistes qui prennent en charge les enfants, sur l'association de ces lésions bucco-dentaires avec la maladie cœliaque et leurs spécificités. Cela améliorerait le dépistage de la maladie cœliaque et préférentiellement des formes frustes qui ne conduiront pas l'enfant à consulter son pédiatre pour des symptômes gênants.

VI. Conclusion

La maladie cœliaque est la principale cause d'entéropathie chronique chez l'enfant. Sa prévalence dans la population générale est estimée à 0.5% et est en augmentation progressive depuis plusieurs années.

Les symptômes qui doivent alerter le clinicien sont de plus en plus variés. On ne peut plus se contenter d'y penser en cas de cassure de la courbe staturo-pondérale ou de phénomènes gastro-intestinaux, mais de nombreux symptômes doivent nous conduire à la rechercher. Les lésions bucco-dentaires sont un des points d'appel de cette pathologie tant sur les dents temporaires que sur les dents permanentes. Dans notre étude, 71.29% des enfants cœliaques présentaient des anomalies de l'émail dentaire et 43.59% des aphtoses buccales, contre respectivement 33.9% et 21.82% dans la population témoin.

Les défauts amélaire caractéristiques de la maladie cœliaque sont symétriques, atteignant principalement les incisives et les 1ères molaires permanentes et les canines et les 2^{èmes} molaires temporaires, selon la chronologie de leur minéralisation. Il s'agit le plus souvent d'anomalies de la coloration ou de défauts structurels légers. Notre étude met l'accent sur l'atteinte des dents temporaires de l'enfant dont la minéralisation se termine pendant la première année de vie, de façon concomitante à l'introduction du gluten dans l'alimentation.

En France, un examen dentaire annuel est préconisé chez tous les enfants à partir de 1 an, ce qui fait du chirurgien dentiste un acteur essentiel de soin primaire et de dépistage de la maladie cœliaque. Le sensibiliser aux lésions dentaires spécifiques de cette maladie est un enjeu colossal dans sa prise en charge et permettrait un diagnostic précoce des formes atypiques et une prévention de ses complications.

Cette étude est réalisée sur une population d'enfants suivis dans le bassin toulousain. Peu d'études sur ce sujet ont été menées en France et encore moins dans notre région. L'article de cette étude pourrait être envoyé aux pédiatres et aux dentistes de la région toulousaine afin de les sensibiliser à la forte prévalence de ces anomalies dentaires dans notre population.

Le polymorphisme de la maladie cœliaque rend son diagnostic moins aisé et les anomalies dentaires semblent être un symptôme visible et accessible au dépistage. La compréhension de

sa physiopathologie mêlant l'interaction d'évènements environnementaux et auto-immuns sur un terrain génétiquement prédisposé permettra une meilleure prise en charge de ces enfants.

VV
OK *[Signature]*

[Signature]
Prof. Emmanuel MAS - N°RS 1002201540
Gastro-Entérologie Nutrition-pédiatrique
Hôpital des Enfants - CHU Toulouse
330, av. de J. Béraud - TSA Toulouse
31058 TOULOUSE CEDEX 9

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse - Purpan

[Signature]
Didier CARRIÉ

VII. BIBLIOGRAPHIE

1. OLIVES J-P. Maladie cœliaque : nouvelles perspectives. *Mt Pédiatrie.*, 2006, 9, 2, 87-98.
2. OLIVES J-P, LAMIREAU T, RUEMMELE F, Groupe francophone d'hépatologie gastroentérologie et nutrition pédiatrique (GFHGNP). Nouvelles recommandations européennes pour le diagnostic de la maladie cœliaque chez l'enfant : une réelle simplification ? *Archives de pédiatrie. Arch. Pediatr.*, 2014, 21, 3, 241-244.
3. ALTOBELLI E, PADUANO R, PETROCELLI R et al. Burden of celiac disease in Europe: a review of its childhood and adulthood prevalence and incidence as of September 2014. *Ann. Ig.*, 2014, 26,6, 485-498.
4. AINE L, MÄKI M, COLLIN P et al. Dental enamel defects in celiac disease. *J Oral Pathol Med.*, 1990, 19, 6, 241-245.
5. MACHO VMP, COELHO AS, VELOSO E SILVA DM et al. Oral Manifestations in Pediatric Patients with Celiac Disease – A Review Article. *Open. Dent. J.*, 2017, 11, 539-545.
6. BONNET C. Les manifestations bucco-dentaires de la maladie cœliaque chez l'enfant. Revue de littérature et mise en place d'un protocole d'étude clinique – 71p. Th : Chirurgie dentaire : Toulouse Paul Sabatier : 2017 ; 3045
7. WEST J, LOGAN RFA, HILL PG, KHAW K-T. The iceberg of celiac disease: what is below the waterline? *Clin Gastroenterol Hepatol.*, 2007, 5, 1, 59-62.
8. BAI J, FRIED M, CORAZZA GR et al. Celiac disease. *WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION GLOBAL GUIDELINES*. 2012, 27p.
9. VAN KALLEVEEN MW, DE MEIJ T, PLÔTZ FB. Clinical spectrum of pediatric celiac disease: a 10-year single-centre experience. *Eur J Pediatr.*, 2018,177, 4, 593-602.
10. GUJRAL N, FREEMAN HJ, THOMSON AB. Celiac disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol.*, 2012, 18, 42, 6036-6059.
11. NEWNHAM ED. Coeliac disease in the 21st century: paradigm shifts in the modern age. *J Gastroenterol Hepatol.*, 2017,32 Suppl 1,3, 82-85.

12. SASSEIGNE R. Intolérance non-coeliaque au gluten et mode du régime sans gluten,105p.
Th: Pharmacie: Toulouse Paul Sabatier: 2016, 2024.
13. OLIVARES M, BENITEZ-PAEZ A, DE PALMA G, et al. Increased prevalence of pathogenic bacteria in the gut microbiota of infants at risk of developing celiac disease: Gut Microbes., 2018,9(6):551-558.
14. CARLSSON A. Currently diagnosed cases of coeliac disease are just the tip of the iceberg. Acta Paediatr., 2016,105, 4, 346-348.
15. PAGLIARI D, URGESI R, FROSALI S et al. The Interaction among Microbiota, Immunity, and Genetic and Dietary Factors Is the Condicio Sine Qua Non Celiac Disease Can Develop. J Immunol Res., 2015, article ID 123653, 10p.
16. LABALETTE M, BAHRAM S, BENE MC. Le complexe majeur d'histocompatibilité humain (HLA), Association des collègues des enseignants d'immunologie des universités de langue française [en ligne] 2011, 13p.
Disponible sur : http://www.assim.refer.org/raisil/raisil/L02_files/page82-4.-complexe-majeur-d0027histocompatibilite.pdf
17. SCIURTI M, FORNAROLI F, GAIANI F et al. Genetic susceptibility and celiac disease: what role do HLA haplotypes play? Acta Biomed., 2018, 89, 9-S, 17-21.
18. ROMANOS J, VAN DIEMEN CC, NOLTE IM et al. Analysis of HLA and non-HLA alleles can identify individuals at high risk for celiac disease. Gastroenterology., 2009,137,3,834-840.e1-3.
19. BIESIEKIERSKI JR. What is gluten? J Gastroenterol Hepatol., 2017,32 Suppl 1,3,78-81.
20. ISOLAURI E, RAUTAVA S, SALMIEN S. Early-Life Nutrition and Microbiome Development. Nestle Nutr Inst Workshop Ser., 2019,90,151-162.
21. CRISTOFORI F, INDRIO F, MINIELLO VL et al. Probiotics in Celiac Disease. Nutrients., 2018, 10, 1824, 13p.

22. LIONETTI E, CASTELLANETA S, FRANCAVILLA R, et al. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med.*, 2014, 371,14,10,1295-1303.
23. RIBES KONINCKX C, DALMAU SERRA J, MORENO VILLARES JM, et al. The introduction of gluten into the infant diet. Expert group recommendations. *An Pediatr Barc Spain* 2003., 2015, 83,5, 11, 355.e1-357.
24. HU S, PANARELLI NC. Educational Case: Immune-Related Disorders of the Bowel. *Acad Pathol.*, [En ligne], 2018,10, 5p.
Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6134487/>
25. STAMNAES J, SOLLID LM. Celiac disease: Autoimmunity in response to food antigen. *Semin Immunol.*, 2015, 27,5, 9, 343-352.
26. GODAT S, VELIN D, AUBERT V et al. An update on celiac disease. *Rev Med Suisse.*, 2013,396, 9,1584-1589.
27. LAURIKKA P, NURMINEN S, KIVELÄ L et al. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease: Early Detection for Better Long-Term Outcomes. *Nutrients.*, 2018, 10,8, 14p.
28. HOLMES GK, PRIOR P, LANE MR, et al. Malignancy in coeliac disease-effect of a gluten free diet. *Gut.*, 1989,30,3,333-388
29. USAI-SATTA P, OPPIA F, LAI M et al. Motility Disorders in Celiac Disease and Non-Celiac Gluten Sensitivity: The Impact of a Gluten-Free Diet. *Nutrients.*, 2018, 10,11, 7p.
30. LAU MSY, SANDERS DS. Optimizing the diagnosis of celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol.*, 2017, 33,3,173-180.
31. VERKARRE V, BROUSSE N. Le diagnostic histologique de la maladie cœliaque et de ses complications. *La lettre de l'hépatologue.*, 2012, 15, 6, 256 - 260.
32. HUSBY S, KOLETZKO S, KORPONAY-SZABO IR et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2012, 54,1, 136 - 160.

Disponible sur: https://journals.lww.com/jpgn/fulltext/2012/01000/European_Society_for_Pediatric_Gastroenterology,.28.aspx#errata

33. HIETIKKO M, KOSKINEN O, KURPPA K et al. Small-intestinal TG2-specific plasma cells at different stages of coeliac disease. *BMC Immunol.*, 2018, 19,1,36, 7p.
34. RASHID M, LEE J. Tests sérologiques dans la maladie cœliaque. *Can Fam Physician.*, 2016 ,62,1, e11-e17.
35. DURHAM J, TEMPLES HS. Celiac Disease in the Pediatric Population. *J Pediatr Health Care Off Publ Natl Assoc Pediatr Nurse Assoc Pract.*, 2018,32,6,:627-631.
36. CZAJA-BULSA G, BULSA M. Adherence to Gluten-Free Diet in Children with Celiac Disease. *Nutrients [en ligne].*,2018, 10,10, 9p.
Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6213886>
37. ISAAC DM, RAJANI S, YASKINA M, et al. Antitissue Transglutaminase Normalization Postdiagnosis in Children With Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*, 2017, 65, 2,195-199.
38. KY-SOTH V. Prise en charge prothétique des dents temporaires chez l'enfant. 96p Th : chirurgie dentaire : Toulouse Paul Sabatier 2012, 3065
39. DELBOS Y, VAYSSE F, JACQUELIN LF. Physiologie dentaire appliquée [en ligne] UFR Odontologie pédiatrique, Université de Bordeaux., 2009, 13p.
Disponible sur: <https://docplayer.fr/19337655-Physiologie-dentaire-appliquee.html>
40. BRAMANTI E, CICCIO M, MATA CENA G et al. Clinical Evaluation of Specific Oral Manifestations in Pediatric Patients with Ascertained versus Potential Coeliac Disease: A Cross-Sectional Study. [en ligne] *Gastroenterology Research and Practice.*, 2014, ID 934159, 9p. Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/grp/2014/934159/abs>
41. CANTTEKIN 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.*, 2015,31,3,606-609.

42. DE CARVALHO FK, DE QUEIROZ AM, BEZERRA DA SILVA RA, et al. Oral aspects in celiac disease children: clinical and dental enamel chemical evaluation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.*, 2015,119,6,636-643.
43. COSTACURTA M, MATURO P, BARTOLINO M et al. Oral manifestations of coeliac disease: A clinical-statistic study. *Oral Implantol (Rome).*, 2010, 3,1, 12-19.
44. RASHID M, ZARKADAS M, ANCA A et al. Oral manifestations of celiac disease: a clinical guide for dentists. *J Can Dent Assoc.*, 2011, 77, b39, 6p.
45. WIERINK CD, VAN DIERMEN DE, AARTMAN IHA et al. Dental enamel defects in children with coeliac disease. *Int J Paediatr Dent.*, 2007,17, 3, 163-168.
46. ORTEGA PAEZ E, JUNCO LAFUENTE P, BACA GARCIA P et al. Prevalence of dental enamel defects in celiac patients with deciduous dentition: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*, 2008, 106,1,74-78.
47. Weerheijm KL, Duggal M, Mejàre I, Papagiannoulis L, Koch G, Martens LC, et al. Judgement criteria for molar incisor hypomineralisation (MIH) in epidemiologic studies: a summary of the European meeting on MIH held in Athens, 2003. *Eur J Paediatr Dent Off J Eur Acad Paediatr Dent.* sept 2003;4(3):110-3.
48. JÄLEVIK B. Prevalence and Diagnosis of Molar-Incisor- Hypomineralisation (MIH): A systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent Off J Eur Acad Paediatr Dent.*, 2010, 11, 2, 59-64.
49. RODRIGO L, BETETA-GORRITI V, ALVAREZ N et al. Cutaneous and Mucosal Manifestations Associated with Celiac Disease. *Nutrients [en ligne].*, 2018,10,7,20p. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6073559/>
50. FERRAZ EG, CAMPOS E de J, SARMENTO VA, et al. The oral manifestations of celiac disease: information for the pediatric dentist. *Pediatr Dent.*, 2012, 34,7, 485-488.
51. NIERI M, TOFANI E, DEFRAIA E et al. Enamel defects and aphthous stomatitis in celiac and healthy subjects: Systematic review and meta-analysis of controlled studies. *J Dent.*, 2017,65,1-10.

52. COSTACURTA M, CONDO R, SICURO L et al. Cervical vertebral maturation and dental age in celiac patients. *Oral Implantol.*, 2011, 4,3,4, 11-17.
53. LÄHTEENOJA H, TOIVANEN A, VIANDER M, et al. Oral mucosal changes in coeliac patients on a gluten-free diet. *Eur J Oral Sci.*, 1998,106,5,899-906.
54. COMPILATO D, CAMPISI G, PASTORE L et al. The Production of the Oral Mucosa of Antiendomysial and Anti—Tissue-Transglutaminase Antibodies in Patients with Celiac Disease: A Review, *The Scientific World Journal [en ligne].*, 2010, 2385-2394. Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/tswj/2010/878302/abs/>
55. PASTORE L, CAMPISI G, COMPILATO D, et al. Orally Based Diagnosis of Celiac Disease: Current Perspectives. *J Dent Res [En ligne].*, 2008 [cité 7 oct 2018], 87,12,1100-1107. Disponible sur: <https://doi.org/10.1177/154405910808701206>
56. BETH SA, JANSEN MAE, ELFRINK MEC, et al. Generation R birth cohort study shows that specific enamel defects were not associated with elevated serum transglutaminase type 2 antibodies. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992.*, 2016,105,10, e485-491.
57. BOSSU M, MONTUORI M, CASANI D, et al. Altered transcription of inflammation-related genes in dental pulp of coeliac children. *Int J Paediatr Dent.*, 2016,26,5,351-356.
58. MUÑOZ F, DEL RIO N, SOÑORA C et al. Enamel defects associated with celiac disease: putative role of antibodies against gliadin in pathogenesis. *Eur J Oral Sci.*, 2012, 120,2, 104-112.
59. SOÑORA C, ARBILDI P, RODRIGUEZ-CAMEJO C, et al. Enamel organ proteins as targets for antibodies in celiac disease: implications for oral health. *Eur J Oral Sci.*, 2016, 124, 1, 11-16.
60. ERRIU M, SANNA S, NUCARO A et al. HLA-DQB1 Haplotypes and their Relation to Oral Signs Linked to Celiac Disease Diagnosis. *Open Dent J.*, 4 nov 2011, 5, 174-178.
61. ERRIU M, ABBATE GM, PILI FMG et al. Oral Signs and HLA-DQB1*02 Haplotypes in the Celiac Paediatric Patient: A Preliminary Study. *Autoimmune Dis [En ligne].*, 2013, ID 389590, 5p.

Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3808710/>

62. MAJORANA A, BARDELLINI E, RAVELLI A et al. 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.*, 2010, 20, 2,119-124.
63. BOSSU M, BARTOLI A, ORISNI G, et al. Enamel hypoplasia in coeliac children: a potential clinical marker of early diagnosis. *Eur J Paediatr Dent Off J Eur Acad Paediatr Dent.*, 2007, 8, 1, 31-37.
64. ACAR S, YETKINER AA, ERSIN N et al. Oral findings and salivary parameters in children with celiac disease: a preliminary study. *Med Princ Pract.*, 2012, 21,2,129-133.
65. DANE A, GÜRBÜZ T. Clinical evaluation of specific oral and salivary findings of coeliac disease in eastern Turkish pediatric patients. *Eur J Paediatr Dent.*, 2016, 17,1, 53-56.
66. GARNIER-LENGLINE H, CERF-BENSUSSAN N, RUEMMELE FM. Celiac disease in children. *Clin Res Hepatol Gastroenterol [En ligne].*, 2015 [cité 3 janv 2019],39,5,544-551. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210740115001497>
67. CRUZ I-T-S-A, FRAIZ F-C, CELLI A, et al. Dental and oral manifestations of celiac disease. *Med Oral Patol Oral Cirurgia Bucal.*, 2018,23,6, e639-e645.
68. GRODE L, BECH B, JENSEN T, et al. Prevalence, incidence, and autoimmune comorbidities of celiac disease: a nation-wide, population-based study in Denmark from 1977 to 2016. *Eur J Gastroenterol Hepatol.*,2018,30,1,83-91.
69. LECORNU M, DAVID L, FRANCOIS R. Low serum somatomedin activity in celiac disease. A misleading aspect in growth failure from asymptomatic celiac disease. *Helv Paediatr Acta.*, 1978,33,6,509-516.
70. NEMET D, RAZ A, ZIFMAN E, et al. Short stature, celiac disease and growth hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM.*, 2009,22,10,979-983.

71. GIOVENALE D, MEAZZA C, CARDINALE GM, et al. The Prevalence of Growth Hormone Deficiency and Celiac Disease in Short Children. *Clin Med Res* [En ligne]. 2006 [cité 12 févr 2019], 4, 3,180-183.
Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1570481/>
72. GIOVENALE D, MEAZZA C, CARDINALE GM, et al. Growth hormone treatment in prepubertal children with celiac disease and growth hormone deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*, 2007, 45, 4,433-437.
73. GIANNATTASIO A, DI DATO F, MINICUCCI V, et al. A retrospective evaluation of the association of celiac disease and growth hormone deficiency: more than a casual association? *Minerva Endocrinol.*, 2017, 42, 1, 24-29.
74. ATREJA G, ATREJA SH, JAIN N, et al. Oral manifestations in growth hormone disorders. *Indian J Endocrinol Metab* [En ligne]., 2012 [cité 20 mars 2019],16(3),381-383.
Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3354844/>
75. DÜNDAR B, ERCAL D, BÖBER E, et al. Amelogenesis imperfecta with growth hormone deficiency in a 12 year-old boy. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM.*, 2002, 15, 5,659-662.
76. DIAMANTI A, CAPRIATI T, BASSO MS, et al. Celiac Disease and Overweight in Children: An Update. *Nutrients* [En ligne]., 2014 [cité 19 mars 2019], 6, 1, 207-220.
Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3916856/>
77. DICKEY W, KEARNEY N. Overweight in celiac disease: prevalence, clinical characteristics, and effect of a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol.*, 2006,101, 10, 2356-2359.
78. TUCKER E, ROSTAMI K, PRABHAKARAN S, et al. Patients with Coeliac Disease Are Increasingly Overweight or Obese on Presentation. *J Gastrointestin Liver Dis.*, 2012, 21, 1, 11-15.

79. GHISELLI A, BIZZARRI B, GAIANI F, et al. Growth changes after gluten free diet in pediatric celiac patients: a literature-review. *Acta Bio-Medica Atenei Parm.*, 2018, 89, 9-S, 5-10.
80. REILLY NR, AGUILAR K, HASSID BG, et al. Celiac disease in normal-weight and overweight children: clinical features and growth outcomes following a gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*, 2011, 53, 5, 528-531.
81. KIM H-S, DEMYEN MF, MATHEW J, et al. Obesity, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk in Gluten-Free Followers Without Celiac Disease in the United States: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2014. *Dig Dis Sci.*, 2017, 62, 9, 2440-2448.
82. GALKINA IV, GAVRILOVA OA, PIEKALNITS II, et al. Dental status in children and adolescents diagnosed with obesity. *Stomatologiya.*, 2015, 94, 1, 57-58.
83. BONA G, MARINELLO D, ODERDA G. Mechanisms of abnormal puberty in coeliac disease. *Horm Res.*, 2002, 57 Suppl 2,63-65.
84. ABACI A, ESEN I, UNUVAR T, et al. Two cases presenting with pubertal delay and diagnosed as Celiac disease. *Clin Pediatr (Phila.)*, 2008, 47, 6, 607-609.
85. SMECUOL E, MAURÍÑO E, VAZQUEZ H, et al. Gynaecological and obstetric disorders in coeliac disease: frequent clinical onset during pregnancy or the puerperium. *Eur J Gastroenterol Hepatol.*, 1996, 8, 1, 63-89.
86. STAZI AV, MANTOVANI A. A risk factor for female fertility and pregnancy: celiac disease. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.*, 2000, 14, 6, 454-463.
87. MARTY M, ESCLASSAN-NOIRRIT E, VAYSSE F, et al. Oral manifestation of celiac disease in children : review and clinical implications for gastroenterologist. 2015,11p.
88. SOUTO-SOUZA D, DA CONSOLACÃO SOARES ME, REZENDE VS, et al. Association between developmental defects of enamel and celiac disease: A meta-analysis. *Arch Oral Biol.*, 2018, 87, 3, 180-190.

89. CHENG J, MALAHIAS T, BRAR P, et al. The association between celiac disease, dental enamel defects, and aphthous ulcers in a United States cohort. *J Clin Gastroenterol.*, 2010, 44, 3, 191-194.
90. MINA SS, AZCURRA AI, DORRONSORO S, et al. Alterations of the oral ecosystem in children with celiac disease. *Acta Odontol Latinoam AOL.*, 2008, 21, 2, 121-126.
91. EL-HODHOD MA-A, EL-AGOUZA IA, ABDEL-AL H, et al. Screening for celiac disease in children with dental enamel defects. *ISRN Pediatr.*, 2012, 2012, ID 763783, 7p.
92. SHTEYER E, BERSON T, LACHMANOVITZ O, et al. Oral health status and salivary properties in relation to gluten-free diet in children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*, 2013, 57, 1, 49-52.
93. DE QUEIROZ AM, ARID J, DE CARVALHO FK, et al. Assessing the proposed association between DED and gluten-free diet introduction in celiac children. *Spec Care Dent Off Publ Am Assoc Hosp Dent Acad Dent Handicap Am Soc Geriatr Dent.*, 2017,37,4,194-198.
94. MANTEGAZZA C, PAGLIA M, ANGERIO F, et al. Oral manifestations of gastrointestinal diseases in children. Part 4: Coeliac disease. *Eur J Paediatr Dent Off J Eur Acad Paediatr Dent [En ligne].*, 2016, 17, 4, 332—334.
Disponible sur: <http://europepmc.org/abstract/MED/28045325>
95. CUI RZ, BRUCE AJ, ROGERS RS. Recurrent aphthous stomatitis. *Clin Dermatol.*, 2016, 34, 4, 475-481.
96. CHIANG C-P, YU-FONG CHANG J, WANG Y-P, et al. Recurrent aphthous stomatitis - Etiology, serum autoantibodies, anemia, hematinic deficiencies, and management. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi.*, 2018, 10, 11p.
97. SARACENO R, PERUGIA C, VENTURA A, et al. Celiac disease and other dental disorders in childhood. *G Ital Dermatol E Venereol Organo Uff Soc Ital Dermatol E Sifilogr.*, 2016, 151, 3, 239-243.

98. MONTGOMERY - CRANNY J, WALLACE A, ROGERS HJ, et al. Management of Recurrent Aphthous Stomatitis in Children. *Dent Update.*, 2015, 42, 6, 564-572.
99. CAMPISI G, DI LIBERTO C, CARROCCIO A, et al. Coeliac disease: oral ulcer prevalence, assessment of risk and association with gluten-free diet in children. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.*, 2008, 40, 2, 104-107.
100. CAMPISI G, DI LIBERTO C, CARROCCIO A, et al. Oral pathology in untreated coeliac disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* [En ligne]. 2007 [cité 16 mars 2019], 26, 1529-1536.
Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2036.2007.03535.x>
101. BICAK DA, URGANCI N, AKYÜZ S, et al. Clinical evaluation of dental enamel defects and oral findings in coeliac children. *Eur Oral Res.*, 2018, 52, 3, 150-156.
102. KRZYWICKA B, HERMAN K, KOWALCZYK-KAJAC M, et al. Celiac disease and its impact on the oral health status - review of the literature. *Adv Clin Exp Med Off Organ Wroclaw Med Univ.*, 2014, 23, 5, 675-681.
103. PAUL SP, KIRKHAM EN, JOHN R, et al. Coeliac disease in children – an update for general dental practitioners. *British Dental Journal.*, 2016, 220, 5, 481-485.
104. CONDO R, COSTACURTA M, MATURO P, et al. The dental age in the child with coeliac disease. *Eur J Paediatr Dent Off J Eur Acad Paediatr Dent.*, 2011, 12, 3, 184-188.
105. LEE GJ, KAO JY. Recent advances in pediatric celiac disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.*, 2017, 11, 6, 583-592.
106. SILANO M, AGOSTONI C, SANZ Y, et al. Infant feeding and risk of developing celiac disease: a systematic review. *BMJ Open.*, 2016, 6, 1, e009163, 9p.
107. PINTO-SANCHEZ M, VERDU EF, LIU E, et al. Gluten Introduction to Infant Feeding and Risk of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr.*, 2016, 168, 132-143.e3.

108. VAJPAYEE S, SHARMA SD, GUPTA R, et al. Early Infant Feeding Practices May Influence the Onset of Symptomatic Celiac Disease. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.*, 2016, 19, 4, 229-235.
109. LEBWOHL B, MURRAY JA. Gluten Introduction, Breastfeeding, and Celiac Disease: Back to the Drawing Board: *Am J Gastroenterol* [En ligne]., 2016 [cité 20 mars 2019], 111,1, 12-14. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4720595/>
110. VRIEZINGA SL, AURICCHIO R, BRAVI E, et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med.*, 2014, 371, 14, 1304-1315.
111. MEIJER CR, DISCEPOLO V, TRONCONE R, et al. Does infant feeding modulate the manifestation of celiac disease and type 1 diabetes? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.*, 2017, 20, 3, 222-226.
112. ANDREN ARONSSON C, KURPPA K, AGARDH D. Gluten in infants and celiac disease risk. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.*, 2016, 10, 6, 669-670.
113. SZAJEWSKA H, SHAMIR R, MEARIN L, et al. Gluten Introduction and the Risk of Coeliac Disease: A Position Paper by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*, 2016, 62, 3, 507-513.
114. HELLMUTH C, UHL O, Demmelmair H, et al. The impact of human breast milk components on the infant metabolism. *PloS One.*, 2018, 13,6, e0197713, 19p.
115. STODAL K, LUND-BLIX NA, STENE LC. Health effects of breastfeeding. *Tidsskr Den Nor Laegeforening Tidsskr Prakt Med Ny Raekke.*, 2018, 138, 9, 56p.
116. SOLLID LM. Breast milk against coeliac disease. *Gut* [En ligne]., 2002 [cité 20 mars 2019], 51, 6, 767-768.
Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1773451/>
117. BRAHM P, VALDES V. The benefits of breastfeeding and associated risks of replacement with baby formulas. *Rev Chil Pediatr.*, 2017, 88, 1, 7- 14.

118. GIRBOVAN A, SUR G, SAMASCA G. Is the evidence of breast feeding protection against coeliac disease real? *Allergol Immunopathol.*, 2017, 45, 6,616- 618.
119. HARD AF SEGERSTAD EM, LEE H, ANDREN ARONSSON C, et al. Daily Intake of Milk Powder and Risk of Celiac Disease in Early Childhood: A Nested Case-Control Study. *Nutrients.*, 2018,10,5, 9p.

VIII. ANNEXES

A. Annexe A : Physiologie des dents (30)

		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
Stade I 1.5 ans	ERUPTION	6 - 7 MOIS	7 - 9 MOIS	18 MOIS	12 MOIS	24 MOIS
CROISSANCE	Fermeture apex	2 ANS	2 - 2.5 ANS	3 ANS	2.5 - 3 ANS	3.5 - 4 ANS
Stade II 2 - 3 ans STABILITE	Début rhizalyse	5 ANS	5 - 5.5 ANS	6 - 7 ANS	5.5 ANS	6.5 ANS
Stade III 2 - 3 ans RHIZALYSE	Chute	7 ANS	8 ANS	11 ANS	9 ANS	10 ANS

Tableau 2 : Dentition temporaire

		IC	IL	C	PM1	PM2	M1	M2	M3
C R O I S S A N C E	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
	ERUPTION	7 ans	8 ans	11 ans	9 ans	10 ans	6 ans	12 ans	18 ans
3 ANS	Fermeture apex	10 ans	11 ans	14 ans	12 ans	13 ans	9 ans	15 ans	? ans

Tableau 3 : Dentition définitive

B. Annexe B : Lettre d'invitation en consultation de la population cas

Toulouse, le 24 Novembre 2016

JPO/CS

Madame, Monsieur,

Votre enfant est suivi en consultation spécialisée au CHU de Toulouse pour une intolérance au gluten (maladie coéliquaue).

Des études récentes semblent indiquer que des lésions dentaires et buccales seraient plus fréquentes chez les enfants de moins de 12 ans avec intolérance au gluten que chez les autres enfants du même âge, tolérant le gluten.

Nous vous proposons dans le cadre de son suivi habituel en consultation, de le faire examiner par les odontologistes (dentistes) de l'Hôpital des Enfants, le même jour.

Ces consultations auront lieu le mardi après-midi, à partir du 3 Janvier 2017 et seront animées par le Professeur JP. Olives assisté de Mme Lucile Villemur (Interne des Hôpitaux).

Vous trouverez, ci-jointe, une lettre d'information et de consentement.

Vous pouvez prendre rendez-vous auprès du secrétariat - Tel. 05 34 55 85 62

Très cordialement,

Professeur JP. OLIVES

Lucile VILLEMUR,

e-mail : olives.jp@chu-toulouse.fr

C. Annexe C : Fiche de recueil de données cas

Fiche de recueil de données

Maladie Cœliaque et lésions bucco-dentaires

Date du jour du recueil des données :

Informations Générales :

Nom : _____ Prénom : _____ Sexe : F M
Date de naissance : _____ Age : _____ ans

Adresse : _____

Téléphone : _____

Antécédents :

Maladie cœliaque dans la famille : Oui Non

- Si oui, rang dans la famille : - Père :
- Mère :
- Frère/ Sœur :
- Autre : préciser _____

Maladies auto-immunes :

- Patient : Oui Non

si oui préciser :

- Famille : Oui Non

si oui préciser:

- rang dans la famille : - Père :
- Mère :
- Frère/ Sœur :
- Autres : préciser : _____
- Maladie : - Hypothyroïdie :
- Diabète :
- Spondylarthrite ankylosante :
- Dermatite herpétique :
- Autres : préciser : _____

Antécédents diététiques :

- Age d'introduction du gluten : _____
- Allaitement au sein : Oui Non
 - si oui : durée : _____

Diagnostic :

Date du Diagnostic : _____ Age (lors du diagnostic) : _____
Date de mise en place du régime : _____ Age de début du régime : _____

Auto-anticorps :

- o Antigliadine : IgA IgG
 - o IgA anti-endomysium : Oui si oui taux : Non
 - o IgA anti-transglutaminase au diagnostic : Oui si oui taux : Non
- HLA DQ2 : Positif Négatif
- HLA DQ8 : Positif Négatif

Biopsie intestinale :

- o Atrophie villositaire :
 - o degré : 1 2 3 4
 - o modéré subtotale sévère
- o Pourcentage de lymphocytes inter-épithéliaux : %
- o Hyperplasie des cryptes : Oui Non

Symptômes au diagnostic :

- Digestif : ballonnements douleurs abdominales Diarrhée
- Cassure courbes staturo-pondérale
- Forme mono ou asymptomatique
- Autres :

Consultation :

Date :

Poids :

Taille :

IMC :

Observance du régime :

- Nombre d'écart : jamais 1 fois par mois 1 fois par semaine tous les jours
- Synthèse : régime bien suivi : Oui Non

Biologie :

- o Fer sérique :
- o Ferritinémie :
- o Dosage des IgA plasmatiques totales :
- o Dosage des IgA anti-transglutaminase
- o Dosage des IgA anti-endomysium
- o Autres (préciser) :

Ostéodensitométrie (>6ans) :

D. Annexe D : Fiche de recueil de donnée odontologique cas/témoins

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"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<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"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<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'émail, notez le grade correspondant à la classification d'Aine:

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

E. Annexe E : Feuille de recueil de données témoins

Fiche de recueil de données : groupe « témoins »

Protocole : maladie cœliaque et lésions bucco-dentaires

Date du jour du recueil des données :

Informations Générales :

Nom : Prénom : Sexe : F M

Date de naissance : Age : ans

Adresse :

Téléphone :

Antécédents :

Personnels:

Familiaux :

Antécédents diététiques :

- Age d'introduction du gluten : Ne sait pas
- Allaitement au sein : Oui Non
 - si oui : durée :

Auto-anticorps :

- IgA Anti-transglutaminases : taux :
- IgA totales : Oui Non

Consultation : Date :

Motif :

Poids :

Taille :

IMC :

Ostéodensitométrie (>6ans) :

Critères d'exclusion :

- Troubles digestifs : Oui Non
- Maladie osseuse: Oui Non
- Maladie génétique caractérisée: Oui Non
- Maladies auto-immunes : Oui Non
- Pathologies thyroïdiennes: Oui Non

Consultation dentaire : Date :

F. Annexe F : information et consentement des familles de cas

LETTRE D'INFORMATION
DESTINEE AUX PARENTS ET ENFANTS
POUR PARTICIPATION A UNE RECHERCHE BIOMEDICALE

Titre de la recherche : Etude cas-témoin de prévalence d'anomalies de l'émail dentaire, aphtoses récidivantes et retard d'éruption dentaire chez des patients pédiatriques âgés de moins de 12 ans présentant une intolérance au gluten (maladie cœliaque), par rapport à une population d'enfants tolérant le gluten.

Madame, Monsieur,

Nous vous proposons de participer à une étude de recherche clinique.

Cette lettre d'information vous détaille en quoi consiste cette étude.

Vous pourrez prendre le temps pour lire et comprendre ces informations afin de réfléchir à la participation de votre enfant, et pour demander au médecin responsable de l'étude de vous expliquer ce que vous n'aurez pas compris.

BUT DE L'ETUDE :

La relation statistique entre l'intolérance au gluten (maladie cœliaque) et la présence d'une altération de l'émail dentaire ou d'aphtoses récurrentes est aujourd'hui reconnue.

Selon différents spécialistes, ces défauts de l'émail peuvent être considérés comme spécifiques de la maladie cœliaque s'ils apparaissent symétriquement et sont distribués chronologiquement dans tous les cadrans des dents permanentes ou temporaire, particulièrement s'ils sont associés à des aphtoses récurrentes.

Toutefois, aucune étude n'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.

Le but est de mettre en place un protocole de détection de ces défauts de l'émail, qui associés avec les autres manifestations buccales de la maladie cœliaque pourrait conduire à une amélioration du suivi de l'intolérance au gluten et à la prévention de problèmes oro-dentaires.

DEROULEMENT DE L'ETUDE

Nous vous proposons de voir en consultation de suivi le Professeur Olives et/ou Lucile Villemur (Interne des Hôpitaux) qui coordonnent cette étude. Votre enfant sera interrogé et examiné comme habituellement, une feuille de renseignement concernant l'histoire de sa maladie sera remplie. Si nécessaire, parce qu'il n'y a pas eu de contrôle récent une prise de sang sera prescrite pour dosage des anticorps de la maladie cœliaque (IgA plasmatiques totales, IgA anti-transglutaminase, IgA anti-endomysium) et évaluation du statut en fer (dosage du fer sérique et de la ferritine)

Dans le même temps, sera réalisée une consultation dentaire à votre enfant, afin de dépister d'éventuelles anomalies dentaires. Il s'agit d'un examen simple d'observation, d'une durée moyenne de 10-15 min, non douloureux (pas de soins dentaires, pas d'anesthésie, pas de piqûre), pendant laquelle des photographies des dents sont susceptibles d'être prises, avec votre accord.

RISQUES POTENTIELS

Votre enfant ne court aucun risque à participer à cette étude d'observation uniquement clinique. (Pas de prise de médicament ou d'essai thérapeutique)

FRAIS MEDICAUX

Une seule consultation hospitalière sera facturée comprenant le suivi de votre enfant pour l'intolérance au gluten et l'examen dentaire.

LEGISLATION - CONFIDENTIALITE

Conformément aux articles L. 1121-1 et suivants du Code de la Santé Publique, le Comité d'Ethique du CHU de Toulouse a étudié ce projet de recherche et a émis un avis favorable à sa réalisation.

Toute information recueillie pendant cet essai sera traitée de façon confidentielle.

Seuls les responsables de l'étude et éventuellement les autorités de Santé pourront avoir accès à ces données. A l'exception de ces personnes qui traiteront les informations dans le plus strict respect du secret médical, l'anonymat de votre enfant sera préservé. La publication des résultats de l'étude ne comportera aucune information à caractère individuel ou personnel.

Les données enregistrées à l'occasion de cette étude feront l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur. S'agissant de données nominatives, vous bénéficiez à tout moment, du droit d'accès et de rectification des données concernant votre enfant auprès des responsables de l'étude et, en ce qui concerne les informations de nature médicale, ce droit est exercé par l'intermédiaire du Professeur Olives conformément à la loi 78-17 du 06 janvier 1978 relative à l'Informatique, aux Fichiers et aux Libertés, modifiée par la loi n°94-548 du 1er juillet 1994, relative au traitement des données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé. Conformément à l'article L 1122-1 du Code de la Santé Publique (loi de Mars 2002) relative aux droits des malades les résultats globaux de l'étude pourront vous être communiqués si vous le souhaitez.

Si vous avez des questions pendant votre participation à cette étude, vous pourrez contacter les médecins responsables de l'étude en contactant le secrétariat au numéro suivant : 05 34 55 85 62.

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette étude. Le suivi de votre enfant pour l'intolérance au gluten restera le même, cela n'influencera pas la qualité des soins qui lui seront prodigués.

Vous pouvez également décider en cours d'étude d'arrêter votre participation sans avoir à vous justifier. Nous vous remercions d'avoir pris le temps de lire cette lettre d'information. Si vous êtes d'accord pour participer à cette recherche, nous vous invitons à signer le formulaire de consentement ci-joint.

Professeur Jean-Pierre Olives

Lucille Villemur (Interne des Hôpitaux)

**FORMULAIRE DE CONSENTEMENT
POUR LA PARTICIPATION A UNE RECHERCHE BIOMEDICALE**

Titre de la recherche : Etude cas-témoin de prévalence d'anomalies de l'émail dentaire, aphthoses récidivantes et retard d'éruption dentaire chez les patients pédiatriques présentant une intolérance au gluten (maladie coeliaque), par rapport à une population saine.

Je soussigné(e) père/mère de l'enfant
.....

accepte que mon enfant participe à l'étude cas-témoin de prévalence d'anomalies de l'émail dentaire, aphthoses récidivantes et retard d'éruption dentaire chez les patients pédiatriques présentant une maladie coeliaque, par rapport à une population d'enfants tolérant le gluten.

Les objectifs et modalités de l'étude m'ont été clairement expliqués par le médecin investigateur.

J'ai lu et compris la fiche d'information qui m'a été remise.

J'accepte que les documents du dossier médical de mon enfant qui se rapportent à l'étude puissent être accessibles aux responsables de l'étude et éventuellement aux autorités de santé. A l'exception de ces personnes, qui traiteront les informations dans le plus strict respect du secret médical, l'anonymat de mon enfant sera préservé.

J'accepte que les données nominatives concernant mon enfant recueillies à l'occasion de cette étude puissent faire l'objet d'un traitement automatisé par les organisateurs de la recherche. Je pourrai exercer mon droit d'accès et de rectification auprès du Pr Olives.

J'ai bien compris que la participation à l'étude de mon enfant est volontaire.

Je suis libre d'accepter ou de refuser de participer, et je suis libre d'arrêter à tout moment ma participation en cours d'étude. Cela n'influencera pas la qualité des soins qui me seront prodigués.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de cette étude de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Après en avoir discuté et avoir obtenu la réponse à toutes mes questions, j'accepte librement et volontairement de participer à la recherche qui m'est proposée.

Fait à

Le

Nom et signature de l'investigateur

Signature du sujet

G. Annexe G : information et consentement des familles de témoins

LETTRE D'INFORMATION
DESTINEE AUX PARENTS ET ENFANTS
POUR PARTICIPATION A UNE RECHERCHE BIOMEDICALE
EN TANT QUE « TEMOIN »

Madame, Monsieur,

Nous vous proposons de participer à une étude de recherche clinique.

Cette lettre d'information vous détaille en quoi consiste cette étude.

Vous pourrez prendre le temps pour lire et comprendre ces informations afin de réfléchir à la participation de votre enfant, et pour demander au médecin responsable de l'étude de vous expliquer ce que vous n'aurez pas compris.

BUT DE L'ETUDE :

Protocole explorant la possibilité d'anomalies dentaires chez des enfants de moins de 12ans dans une pathologie digestive, par rapport à des enfants indemnes.

DEROULEMENT DE L'ETUDE

Il sera réalisé une consultation dentaire à votre enfant, afin de dépister d'éventuelles anomalies dentaires. Il s'agit d'un examen simple d'observation, d'une durée moyenne de 10-15 min, non douloureux (pas de soins dentaires, pas d'anesthésie, pas de piqûre), pendant laquelle des photographies des dents sont susceptibles d'être prises, avec votre accord.

RISQUES POTENTIELS

Votre enfant ne court aucun risque à participer à cette étude d'observation uniquement clinique. (Pas de prise de médicament ou d'essai thérapeutique)

LEGISLATION - CONFIDENTIALITE

Conformément aux articles L. 1121-1 et suivants du Code de la Santé Publique, le Comité d'Ethique du CHU de Toulouse a étudié ce projet de recherche et a émis un avis favorable à sa réalisation.

Toute information recueillie pendant cet essai sera traitée de façon confidentielle.

Seuls les responsables de l'étude et éventuellement les autorités de Santé pourront avoir accès à ces données. A l'exception de ces personnes qui traiteront les informations dans le plus strict respect du secret médical, l'anonymat de votre enfant sera préservé. La publication des résultats de l'étude ne comportera aucune information à caractère individuel ou personnel.

Les données enregistrées à l'occasion de cette étude feront l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur. S'agissant de données nominatives, vous bénéficiez à tout moment, du droit d'accès et de

Note d'information / Formulaire de consentement à une recherche biomédicale.

Protocole ***** Date de version n***** datée du *****

Page 1 / 3

rectification des données concernant votre enfant auprès des responsables de l'étude et, en ce qui concerne les informations de nature médicale, ce droit est exercé par l'intermédiaire du Professeur Olives conformément à la loi 78-17 du 06 janvier 1978 relative à l'Informatique, aux Fichiers et aux Libertés, modifiée par la loi n°94-548 du 1er juillet 1994, relative au traitement des données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé. Conformément à l'article L 1122-1 du Code de la Santé Publique (loi de Mars 2002) relative aux droits des malades les résultats globaux de l'étude pourront vous être communiqués si vous le souhaitez.

Si vous avez des questions pendant votre participation à cette étude, vous pourrez contacter les médecins responsables de l'étude en contactant le secrétariat au numéro suivant : 05 34 55 85 62.

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette étude.

Vous pouvez également décider en cours d'étude d'arrêter votre participation sans avoir à vous justifier. Nous vous remercions d'avoir pris le temps de lire cette lettre d'information. Si vous êtes d'accord pour participer à cette recherche, nous vous invitons à signer le formulaire de consentement ci-joint.

Professeur Jean-Pierre Olives

Lucile Villemur (Interne des Hôpitaux)

Dr Céline Bar

**FORMULAIRE DE CONSENTEMENT
POUR LA PARTICIPATION A UNE RECHERCHE BIOMEDICALE GROUPE
TEMOIN**

Titre de la recherche : Etude cas-témoin de prévalence d'anomalies de l'émail dentaire, aphtoses récidivantes et retard d'éruption dentaire chez les patients pédiatriques présentant une intolérance au gluten (maladie coeliaque), par rapport à une population saine (tolérant le gluten).

Je soussigné(e) père/mère de l'enfant
.....

accepte que mon enfant participe à l'étude cas-témoin de prévalence d'anomalies de l'émail dentaire, aphtoses récidivantes et retard d'éruption dentaire chez les enfants présentant un intolérance au gluten, en tant que témoin sans trouble digestif, ni intolérance au gluten.

Les objectifs et modalités de l'étude m'ont été clairement expliqués par le médecin investigateur.

J'ai lu et compris la fiche d'information qui m'a été remise.

J'accepte que les documents du dossier médical de mon enfant qui se rapportent à l'étude puissent être accessibles aux responsables de l'étude et éventuellement aux autorités de santé. A l'exception de ces personnes, qui traiteront les informations dans le plus strict respect du secret médical, l'anonymat de mon enfant sera préservé.

J'accepte que les données nominatives concernant mon enfant recueillies à l'occasion de cette étude puissent faire l'objet d'un traitement automatisé par les organisateurs de la recherche. Je pourrai exercer mon droit d'accès et de rectification auprès du Pr Olives.

J'ai bien compris que la participation à l'étude de mon enfant est volontaire.

Je suis libre d'accepter ou de refuser de participer, et je suis libre d'arrêter à tout moment ma participation en cours d'étude. Cela n'influencera pas la qualité des soins qui me seront prodigués.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de cette étude de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Après en avoir discuté et avoir obtenu la réponse à toutes mes questions, j'accepte librement et volontairement de participer à la recherche qui m'est proposée.

Fait à

Le

Nom et signature de l'investigateur

Signature du sujet

H. Annexe H : Résumé des caractéristiques des 2 populations de l'étude.

Figure 33 : Caractéristiques des 98 enfants inclus dans notre étude.

	Cas (n=39)	Témoins (n= 59)	Valeur du p
Age			p = 0,239
Moyenne	7,8	7,2	
Etendue	3 à 13	1 à 12	
IC 95%	6,94 - 8,79	6,47 - 7,92	
Genre			P = 0.087
Féminin	26 (66,67%)	29 (49,15%)	
IC 95%	50,39-79,75	36,51 - 65,75	
Masculin	13 (33,33%)	30 (50,85%)	
IC 95%	20,25-49,61	38,09 - 63,49	
IMC à la Cs			p = 0,025
Normal	35(89,74%)	41 (39,49%)	
IC 95%	77.84- 97.48	56,44 - 80,02	
< 3ème p	2 (5,12%)	8 (13,56%)	
IC 95%	1.287-19.14	6.84 – 25.09	
> 97ème p	1 (2,56%)	10 (16,95%)	
IC 95%	0.35 – 16.95	9.266 – 28.97	
ATCD familiaux			
MC	11 (28,21%)	1 (1,69%)	p = 0,00
IC 95%	16.19-44.41	0,23 - 11,42	
MAI	34 (87,18%)	10 (16,9%)	p = 0,000
Hypothyroïdie	31 (79,48%)	9 (15,25%)	
DT1	10 (25,6%)	1 (1,69%)	
Crohn	6 (15,4%)		0
SpA	3 (7,7%)		0
RCH	1 (2,6%)		0
Psoriasis	1 (2,6%)		0

ATCD perso de MAI			
non	34 (87,18%)	59 (100%)	
IC 95%	72,34 - 21,65		0
DT1	4 (10,25%)		0
IC 95%	2,45 - 21,65		0
Dermatite herpétique	1 (2,56%)		0
IC 95%	0,34 - 16,57		0
Hypothyroïdie + DT1	1 (2,56%)		0
IC 95%	0,34 - 16,57		0
Age d'introduction du gluten p = 0,000			
< 6mois	22 (56,41%)	6 (10,53%)	
IC 95%	40,45-71,14	4,736-21,78	
> ou =6 mois	17 (43,59%)	22 (37,29%)	
IC 95%	28,86-59,55	26,75-51,97	
Inconnu		0 29 (49,15)	
IC 95%		37,9-63,73	
Donnée manquante		0 2 (3,39%)	
Durée allaitement maternel p = 0,008			
Non	10 (25,64%)	21 (36,21%)	
IC 95%	14,23-41,75	24,76-49,47	
< 3mois	14 (35,90%)	14 (24,14%)	
IC 95%	22,34-52,15	14,71- 36,98	
3 - 6mois	13 (33,33%)	8 (13,79%)	
IC 95%	20,25-49,62	6,963-25,49	
> ou = 6mois	2 (5,13%)	15 (25,86%)	
IC 95%	1,254-18,71	16,09-38,82	

Figure 34 : Caractéristiques spécifiques des enfants cœliaques inclus dans l'étude

Cas (n= 39)			
IgA Anti-TG		Typage HLA	
négatifs	2 (5,13%)	DQ2	
> 10N	19 (48,72%)	positif	22 (56,41%)
< 10N	15 (38,46%)	négatif	4 (10,26%)
positif sans valeur	3 (7,69%)	non dosé	13 (33,33%)
IgA anti-endomisium		DQ8	
positif	19 (48,72%)	positif	15 (38,46%)
négatif	2 (5,13%)	négatif	9 (23,08%)
non dosés	18 (46,15%)	non dosé	15 (38,46%)
Biopsie		SPT au diagnostic	
non	26 (66,67%)	oui	33 (84,62%)
oui	12 (30,77)	non	6 (15,38%)
Donnée manquante	1 (2,56%)	Météorisme	17 (43,59%)
Atrophie villositaire		Douleur abdominales	20 (51,28%)
totale	5 (12,82%)	Diarrhée	15 (38,46%)
subtotale	3 (7,69%)	Vomissement	15 (38,46%)
partielle	3 (7,69%)	Cassure staturo-pondérale	13 (33,33%)
absente	1 (2,56%)	Observance du régime	
Donnée manquante	1 (2,56%)	Ecart absents ou rares	30 (76,92%)
LIE		Ecarts mensuels	4 (10,26%)
> 30%	9 (23,08%)	Ecarts Hebdomadaires	1 (2,56%)
< 30%	3 (7,69%)	Ecarts quotidiens	3 (7,69%)
Donnée manquante	1 (2,56%)	Donnée manquante	1 (2,69%)
Hyperplasie des cryptes			
oui	11 (28,21%)		
non	1 (2,56%)		
Donnée manquante	1 (2,56%)		
Biologie de suivi			
<i>Fer sérique</i>		<i>IgA anti-TG</i>	
Normal	17 (43,59%)	Négatifs	24 (61,54%)
Bas	2 (5,13%)	< 10N	5 (12,82%)
Donnée manquante	20 (51,28%)	> 10N	2 (5,13%)
<i>Ferritinémie</i>		Donnée manquante	8 (20,51%)
Normale	17 (43,59%)	<i>IgA anti-endomysium</i>	
Basse	1 (2,56%)	négatifs	7 (17,95%)
Donnée manquante	21 (53,85%)	positifs	2 (5,13%)
		Donnée manquante	30 (76,92%)

I. Annexe I : Lésions de l'émail dentaire dans notre population de 39 enfants cœliaques sur les dents permanentes.

Quadrants supérieurs	Denture permanente	Cas (n = 39)	Type d'anomalie	Proportion	
Droit		5,13% (2)	Défaut de couleur	100% (2)	
	12 (Incisive latérale)	2,56% (1)	Défaut de couleur	100% (1)	
	13 (Canine)	0			
	14 (1ère prémolaire)	2,56% (1)	Défaut de couleur	100% (1)	
	15 (2ème prémolaire)	2,56% (1)	11 (Incisive centrale)	100% (1)	
	16 (1ère molaire)	12,52% (5)	Défaut de couleur	100% (5)	
	17 (2ème molaire)	0,00%			
	Gauche	21 (Incisive centrale)	7,69% (3)	Défaut de couleur	100% (3)
		22 (Incisive latérale)	2,56% (1)	Défaut de couleur	100% (1)
		23 (Canine)	0,00%		
		24 (1ère prémolaire)	5,13% (2)	Défaut de couleur	100% (2)
		25 (2ème prémolaire)	2,56% (1)	Défaut de couleur	100% (1)
		26 (1ère molaire)	12,82% (5)	Défaut de couleur	100% (5)
		27 (2ème molaire)	0,00%		
Quadrants inférieurs	Droit				
	31 (Incisive centrale)	2,56% (1)	Défaut de couleur	100% (1)	
	32 (Incisive latérale)	0,00%			
	33 (Canine)	0,00%			

	34 (1ère prémolaire)	2,56% (1)	Défaut de couleur	100% (1)
	35 (2ème prémolaire)	2,56%(1)	Défaut de couleur	100% (1)
	36 (1ère molaire)	20,51% (8)	Défaut de couleur	100% (8)
	37 (2ème molaire)	2,56% (1)	Défaut de couleur	100% (1)
Gauche	41 (Incisive centrale)	0,00%		
	42 (Incisive latérale)	0,00%		
	43 (Canine)	2,56% (1)	Défaut de couleur	100% (1)
	44 (1ère prémolaire)	2,56%(1)	Défaut de couleur	100% (1)
	45 (2ème prémolaire)	2,56% (1)	Défaut de couleur	100% (1)
	46 (1ère molaire)	20,51%(8)	Défaut de couleur Défaut structurel peu important Défaut structurel évident	75%(6) 12,5% (1) 12,5% (1)
	47 (2ème molaire)	0,00%		

J. Annexe J : Lésions de l'émail dentaire dans notre population de 39 enfants cœliaques sur les dents temporaires.

Quadrants supérieurs	Denture temporaire	Cas (n=39)	Type d'anomalie	Proportion	
Quadrants supérieurs	Droit	51 (Incisive centrale)		0,00%	
		52 (Incisive latérale)		0,00%	
		53 (Canine)	15,38% (6)	Défaut de couleur	100% (6)
		54 (1ère molaire)	17,95% (7)	Défaut de couleur	100% (7)
		55 (2ème molaire)	28,21% (11)	Défaut de couleur	100% (11)
	Gauche	61 (Incisive centrale)		0,00%	
		62 (Incisive latérale)		0,00%	
		63 (Canine)	10,26% (4)	Défaut de couleur	100% (4)
		64 (1ère molaire)	7,69% (3)	Défaut de couleur	100% (3)
		65 (2ème molaire)	30,77% (12)	Défaut de couleur Défaut structurel peu important	91,6% (11) 8,3% (1)
Quadrants inférieurs	Droit	71 (Incisive centrale)		0,00%	
		72 (Incisive latérale)		0,00%	
		73 (Canine)	7,69% (3)	Défaut de couleur	100% (3)

Gauche	74 (1ère molaire)	17,95% (7)	Défaut de couleur	100% (7)
	75 (2ème molaire)	23,08% (9)	Défaut de couleur	88,9% (8)
			Défaut structurel peu important	11,1% (1)
	81 (Incisive centrale)	0,00%		
	82 (Incisive latérale)	0,00%		
	83 (Canine)	15,38% (6)	Défaut de couleur	100% (6)
	84 (1ère molaire)	17,95% (7)	Défaut de couleur	100% (7)
	85(2ème molaire)	23,08% (9)	Défaut de couleur	88,9% (8)
			Défaut structurel peu important	11,1% (1)

K. Annexe K : Lésions de l'émail dentaire dans notre population de 59 enfants non coéliquas sur les dents permanentes.

Quadrants supérieurs	Denture permanente	Témoins (n=59)	Type d'anomalie	Proportion	
Droit	11 (Incisive centrale)	5,08%(3)	Défaut de couleur	100% (3)	
	12 (Incisive latérale)	0,00%			
	13 (Canine)	0%			
	14 (1ère prémolaire)	0,00%			
	15 (2ème prémolaire)	0,00%			
	16 (1ère molaire)	6,78%(4)	Défaut de couleur	100% (4)	
	17 (2ème molaire)	0,00%			
	Gauche	21 (Incisive centrale)	5,08% (3)	Défaut de couleur	100% (3)
		22 (Incisive latérale)	1,69% (1)	Défaut de couleur	100% (1)
		23 (Canine)	0,00%		
		24 (1ère prémolaire)	0,00%		
		25 (2ème prémolaire)	0,00%		
		26 (1ère molaire)	6,78% (4)	Défaut de couleur	100% (4)
		27 (2ème molaire)	0,00%		
Quadrants inférieurs	Droit	31 (Incisive centrale)	5,08%(3)	Défaut de couleur	100% (3)
		32 (Incisive latérale)	1,69%(1)	Défaut de couleur	100% (1)
		33 (Canine)	0,00%		
		34 (1ère molaire)	1,69% (1)	Défaut de	100% (1)

		prémolaire)		couleur	
		35 (2ème	0,00%		
		prémolaire)			
		36 (1ère molaire)	3,39%(2)	Défaut de	100% (2)
				couleur	
		37 (2ème molaire)	0,00%		
Gauche		41 (Incisive	1,69% (1)	Défaut de	100% (1)
		centrale)		couleur	
		42 (Incisive	0,00%		
		latérale)			
		43 (Canine)	0,00%		
		44 (1ère	1,69% (1)	Défaut de	100% (1)
		prémolaire)		couleur	
		45 (2ème	0,00%		
		prémolaire)			
		46 (1ère molaire)	6,78% (4)	Défaut de	100% (4)
				couleur	
		47 (2ème molaire)	0,00%		

L. Annexe L : Lésions de l'émail dentaire dans notre population de 59 enfants non coeliaques sur les dents temporaires.

Quadrants supérieurs	Droit	Denture temporaire	Témoins (n=59)	Type d'anomalie	Proportion
		51 (Incisive centrale)	0,00%		
		52 (Incisive latérale)	0,00%		
		53 (Canine)	0,00%		
		54 (1ère molaire)	0,00%		
		55 (2ème molaire)	3,39% (2)	Défaut de couleur	100% (2)
	Gauche	61 (Incisive centrale)	0,00%		
		62 (Incisive latérale)	0,00%		
		63 (Canine)	1,69% (1)	Défaut de couleur	100% (1)
		64 (1ère molaire)	0,00%		
		65 (2ème molaire)	3,39% (2)	Défaut de couleur	100% (2)
Quadrants inférieurs	Droit	71 (Incisive centrale)	0,00%		
		72 (Incisive latérale)	1,69% (1)	Défaut de couleur	100% (1)
		73 (Canine)	1,69% (1)	Défaut de couleur	100% (1)
		74 (1ère molaire)	1,69% (1)	Défaut de couleur	100% (1)
		75 (2ème molaire)	3,39% (2)	Défaut de couleur	100% (2)
	Gauche	81 (Incisive centrale)	0,00%		
		82 (Incisive latérale)	0,00%		

	latérale)			
	83 (Canine)	1,69% (1)	Défaut de couleur	100% (1)
	84 (1ère molaire)	3,39% (2)	Défaut de couleur	100% (2)
	85(2ème molaire)	1,69% (1)	Défaut de couleur	100% (1)

LÉSIONS BUCCO-DENTAIRES ET MALADIE CŒLIAQUE DE L'ENFANT

RESUME EN FRANÇAIS :

La maladie cœliaque est une maladie auto-immune induite par la consommation de gluten chez des sujets génétiquement prédisposés, avec une expression clinique variable. Il s'agit d'une entéropathie avec atrophie villositaire associée à la présence d'auto-anticorps spécifiques. Certaines anomalies dentaires peuvent être le point d'entrée dans la maladie. L'objectif de notre étude est d'évaluer la prévalence des anomalies de l'émail dentaire, de l'aphtose buccale et du retard d'éruption dentaire chez les enfants cœliaques suivis au CHU de Toulouse par rapport à une population témoin. Cette étude observationnelle cas-témoin a inclus 39 enfants cœliaques et 59 témoins. Il y a statistiquement plus d'anomalies de l'émail dentaire (71.29% vs 33.9%) et d'aphtose buccale (43.39% vs 21.82%) chez les enfants atteints de maladie cœliaque. L'information des dentistes sur les lésions dentaires spécifiques de la maladie cœliaque semble un enjeu majeur dans son dépistage.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée Pédiatrie

MOTS-CLÉS : Maladie cœliaque - anomalie de l'émail dentaire - aphtose buccale - retard d'éruption dentaire – dépistage - prévalence – gluten - IgA anti-transglutaminase - dents temporaires – canine - 2ème molaire - classification de Aine - durée allaitement - âge d'introduction du gluten

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Pr Jean-Pierre OLIVES