



HAL
open science

Manifestations orales de la maladie cœliaque

Samuel Cohen

► **To cite this version:**

Samuel Cohen. Manifestations orales de la maladie cœliaque. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01707315

HAL Id: dumas-01707315

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01707315>

Submitted on 12 Feb 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

UNIVERSITÉ PARIS DIDEROT - PARIS 7

FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE

5, Rue Garancière 75006 PARIS

Année 2017

Thèse N° :

N° attribué par la bibliothèque :

THÈSE pour le DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR

en CHIRURGIE DENTAIRE

présentée et soutenue publiquement le 22 mars 2017

par **COHEN Samuel**

MANIFESTATIONS ORALES DE LA MALADIE CŒLIAQUE

Directeur de thèse : **Docteur Bruno Courier**

JURY

Mme le Professeur Laurence JORDAN	Président
Mme le Docteur Vanessa BAAROUN	Assesseur
M. le Docteur Stéphane BAREK	Assesseur
M. le Professeur Yves BOUCHER	Assesseur
M. le Docteur Rufino FELIZARDO	Assesseur
M. le Docteur Bruno COURRIER	Membre invité

UNIVERSITÉ PARIS DIDEROT-PARIS 7

Présidente de l'Université :

Mme la Professeure Christine CLERICI

Doyen de l'U.F.R. d'Odontologie :

M. le Professeur Robert GARCIA

Directrice Générale des Services :

Madame Pascale SAINT-CYR

JURY

Mme le Professeur Laurence JORDAN

Président

Mme le Docteur Vanessa BAAROUN

Assesseur

M. le Docteur Stéphane BAREK

Assesseur

M. le Docteur Yves BOUCHER

Assesseur

M. le Docteur Rufino FELIZARDO

Assesseur

M. le Docteur Bruno COURRIER

Membre invité

Mme le Professeur Laurence JORDAN

Docteur en Chirurgie Dentaire
Diplôme en doctorat
Professeur des Universités – Praticien
Hospitalier

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect. Pour l'intérêt de vos enseignements et votre amabilité, soyez assurée de ma profonde reconnaissance.

Mme le Docteur Vanessa BAAROUN

Docteur en Chirurgie Dentaire
Maître de Conférences des Universités –
Praticien Hospitalier

Pour l'honneur que vous me faites de participer au jury de cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

M. le Docteur Stéphane BAREK

Docteur en Chirurgie Dentaire
Diplôme de Doctorat
Maître de Conférences des Universités –
Praticien Hospitalier

Pour l'honneur que vous me faites de participer au jury de cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

M. le Professeur Yves BOUCHER

Docteur en Chirurgie Dentaire
Diplôme en doctorat
Professeur des Universités – Praticien
Hospitalier

Vous me faites l'honneur de siéger au sein du jury de cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements. Pour les connaissances que vous m'avez transmises, pour votre patience et votre disponibilité, veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements et de toute mon estime.

M. le Docteur Rufino FELIZARDO

Docteur en Chirurgie Dentaire
Diplôme en doctorat
Maître de Conférences des Universités –
Praticien Hospitalier

Pour l'honneur que vous me faites de participer au jury de cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements. Pour l'intérêt de vos enseignements et votre amabilité, soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

M. le Docteur Bruno COURRIER

Docteur en Chirurgie Dentaire
Docteur en Sciences Odontologiques
Diplôme de Doctorat
Maître de Conférences des Universités –
Praticien Hospitalier

Pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant la direction de ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements. Pour votre soutien, votre disponibilité et pour la confiance que vous m'avez accordée jusqu'à l'aboutissement de ce travail, soyez assuré de mon estime et de ma plus profonde reconnaissance.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	3
1. Présentation de la maladie cœliaque	4
1.1. Définition	4
1.2. Épidémiologie	4
1.3. Étiopathogénie	5
1.3.1. Le gluten.....	5
1.3.2. Réponse immunitaire	6
1.3.3. Facteurs génétiques	9
1.3.4. Facteurs environnementaux	9
1.4. Signes cliniques généraux	10
1.5. Diagnostic	13
1.5.1. Tests sérologiques	13
1.5.2. Biopsie.....	15
1.5.3. Typage HLA	17
1.6. Traitement	18
1.6.1. Régime sans gluten.....	18
1.6.2. Nouveaux espoirs thérapeutiques	19
1.7. Complications	21
1.8. Diagnostic différentiel	24
1.8.1. Allergie au blé.....	24
1.8.2. SGNC (Sensibilité au gluten non cœliaque).....	25
2. Manifestations orales de la maladie cœliaque	26
2.1. Défauts/Altérations de l'émail	26
2.1.1. Prévalence	26
2.1.2. Effet du régime sans gluten.....	27
2.1.3. Localisation	28
2.1.4. Types et sévérité : Classification d'Aine	29
2.1.5. Étiologie.....	31
2.1.6. Diagnostic différentiel	36

2.2. Stomatite aphteuse récidivante	37
2.2.1. Aspects cliniques.....	37
2.2.2. Prévalence	38
2.2.3. Étiologie.....	39
2.2.4. Effet du régime sans gluten.....	40
2.2.5. Diagnostic différentiel	40
2.3. Glossites	41
2.3.1. Aspect clinique	41
2.3.2. Prévalence	41
2.3.3. Étiologie.....	42
2.3.4. Effet du régime sans gluten.....	42
2.4. Lichen plan buccal	42
2.4.1. Aspects cliniques.....	42
2.4.2. Lien avec la maladie cœliaque	42
2.5. Retard d'éruption dentaire et d'âge dentaire	43
2.5.1. Retard d'éruption	43
2.5.2. Retard d'âge dentaire	44
2.6. Modification salivaire et caries	45
2.6.1. Modification du pH.....	45
2.6.2. Modification du pouvoir tampon	45
2.6.3. Diminution du flux salivaire.....	46
2.6.4. Effet du régime sans gluten.....	46
2.6.5. Modification de la flore buccale et caries	47
 CONCLUSION	 48
 BIBLIOGRAPHIE	 50
 TABLE DES ILLUSTRATIONS	 55

INTRODUCTION

La maladie cœliaque (ou intolérance au gluten) est une entéropathie dont l'incidence n'a cessé d'augmenter durant les dernières décennies. Le nombre d'études médicales récentes témoigne de l'intérêt grandissant pour cette pathologie aux multiples aspects cliniques et aux complications pouvant engager le pronostic vital.

Malgré des outils diagnostiques de plus en plus performants, la maladie cœliaque reste encore sous-diagnostiquée dans ses formes atypiques et silencieuses.

Cependant, un examen bucco-dentaire à la recherche des manifestations buccales par un chirurgien-dentiste informé peut constituer l'une des premières étapes dans le diagnostic et donc la prise en charge de cette maladie.

Cette thèse rappellera dans une première partie les caractéristiques générales de la maladie cœliaque, sa prévalence dans la population et les diagnostics différentiels. Puis, dans une deuxième partie, les manifestations buccales y seront détaillées afin de permettre un diagnostic précoce et la mise en place d'un traitement adapté.

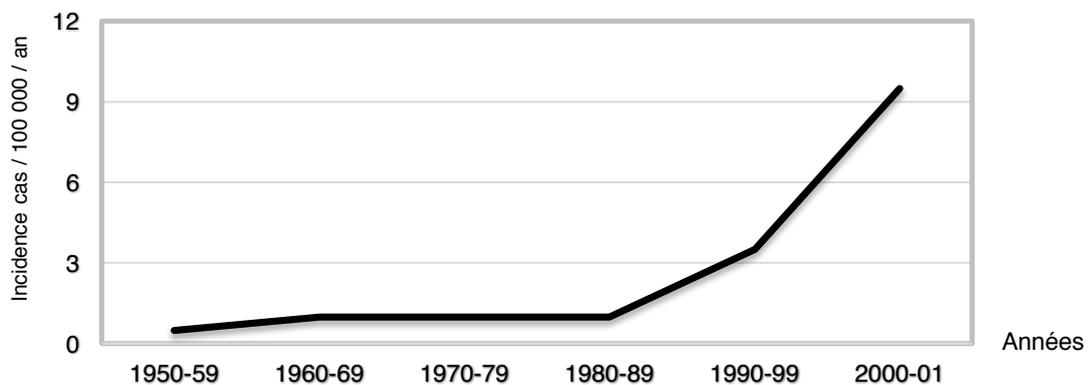
1. Présentation de la maladie cœliaque

1.1. Définition

La maladie cœliaque est une entéropathie auto-immune provoquée par l'ingestion du gluten, chez les individus génétiquement prédisposés.

1.2. Épidémiologie

La fréquence de la maladie cœliaque a longtemps été sous-estimée, en raison des formes silencieuses, paucisymptomatiques ou atypiques qui sont actuellement majoritaires (Green et Cellier 2007). L'importante augmentation de l'incidence de la maladie ces 30 dernières années reflète une meilleure connaissance des formes atypiques et silencieuses grâce notamment aux tests sérologiques (**Graphique 1**).



Graphique 1 - Evolution de l'incidence de la maladie cœliaque aux Etats-Unis depuis 30 ans. (Murray et al. 2003)

Des études séroépidémiologiques récentes font état d'une prévalence d'environ 1 % dans la population générale en Europe et aux Etats-Unis. Mais ces études révèlent également que pour chaque cas diagnostiqué, il existerait trois à sept cas non diagnostiqués, et que 1 à 3 % de la population occidentale peut être touchée à un moment donné. Des chiffres proches de ceux observés en Europe ont été rapportés en Afrique du Nord, au Moyen-Orient, en Inde, en Nouvelle-Zélande, en Australie et en Argentine (Rewers 2005). En revanche, la maladie reste exceptionnelle en Afrique et en Asie (Farrell et Kelly 2002).

On observe deux pics de fréquence, avec une révélation soit dans l'enfance ou à l'âge adulte, le plus souvent entre 20 et 40 ans. La majorité des diagnostics se fait actuellement à l'âge adulte et les révélations tardives sont en constante augmentation (Farrell et Kelly 2002; Rampertab et al. 2006; Green et Cellier 2007). La prévalence dépasse 2 % après 50 ans (Vilppula et al. 2008).

La maladie cœliaque est deux à trois fois plus fréquente chez la femme pour des raisons encore inconnues (Farrell et Kelly 2002).

1.3. Étiopathogénie

La maladie cœliaque résulte de l'interaction entre le gluten, la réponse immunitaire, les facteurs génétiques et d'autres facteurs environnementaux (Green et Cellier 2007). Nous les présenterons successivement :

1.3.1. Le gluten

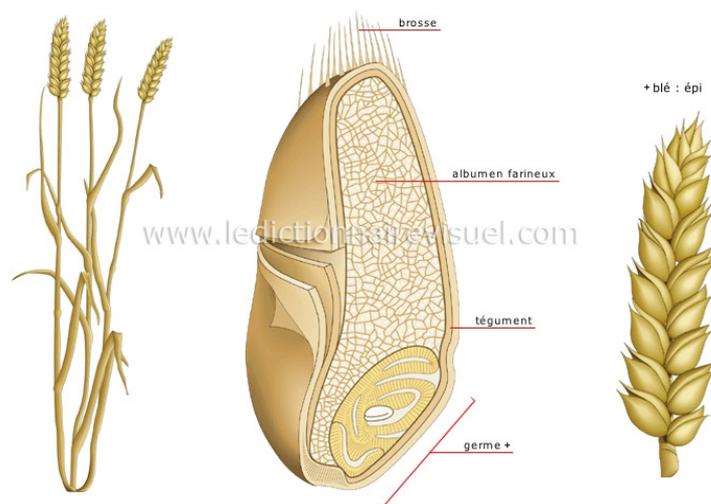


Figure 1 - Coupe d'un grain de blé
(<http://www.ikonet.com/fr/ledictionnairevisuel/regne-vegetal/cereales/ble.php>)

L'albumen du grain de blé (**Figure 1**) est un tissu de réserve essentiellement constitué de granules d'amidon (70 %) enchâssés dans une matrice protéique (10-15 %) (Debiton, 2010).

Après avoir pétri de la farine de froment avec 50 % de son poids d'eau, on obtient une pâte élastique. Si ensuite, on lave celle-ci sous un mince filet d'eau, peu à peu l'amidon et les protéines solubles (albumine, globuline) se dissolvent et on obtient une substance verdâtre gélatineuse, nommée « gluten » (Boudreau et Ménard 2000). Une farine riche en gluten donne une pâte qui se travaille plus facilement. Il est également responsable de la texture aérée et moelleuse des pâtes levées (Feillet 2000).

Le gluten est composé de 80 % de protéines, de 10 % d'amidon, de sucres réducteurs, de lipides, de pentosanes et de matières minérales.

Parmi les protéines du gluten, on trouve la gliadine et la gluténine qui sont des prolamines, c'est-à-dire qu'elles sont caractérisées par des séquences répétées riches en glutamine et en proline. Et du fait de leur richesse en proline, les protéines composant le gluten, et notamment la gliadine, sont difficilement dégradées par les enzymes gastro-duodéno-pancréatiques (dépourvues d'activité endoprotéolytique efficace), persistant dans la lumière intestinale.

La fraction $\alpha 2$ -gliadine de la gliadine est très efficacement présentée aux LT CD4+, alors que la région N-terminale des $\alpha\beta$ -gliadines semble exercer des effets toxiques sur l'épithélium des patients par des mécanismes mal compris (Clément et al. 2015).

D'autres céréales ont des équivalents à la gliadine du blé : la sécaline pour le seigle, l'hordéine pour l'orge, l'avénine pour l'avoine. Ces protéines induisent les mêmes effets néfastes que la gliadine chez les patients cœliaques.

1.3.2. Réponse immunitaire

Chez les patients cœliaques, la réponse immunitaire due à la gliadine engendre une réaction inflammatoire caractérisée par l'infiltration de cellules inflammatoires chroniques dans l'épithélium et la lamina propria (**Figure 3**).

1.3.2.1. Immunité innée au niveau de l'épithélium

La gliadine endommage les cellules épithéliales entraînant l'augmentation de l'expression de l'interleukine-15 qui active les lymphocytes intraépithéliaux possédant le récepteur NK-G2D (marqueur des cellules tueuses). Ces lymphocytes vont alors devenir cytotoxiques et détruire les entérocytes possédant un antigène de surface induit par un stress (par exemple une infection) : MIC-A (Green et Cellier 2007).

1.3.2.2. Immunité acquise dans la lamina propria

Tandis que 90 % des protéines du gluten sont dégradées lors de leur transport à travers une muqueuse saine, seulement 50-60 % le sont à travers la muqueuse d'un patient cœliaque non traité. Ces données ont conduit à étudier si ce défaut de dégradation intraluminaire pouvait favoriser le passage de peptides non digérés à travers l'épithélium intestinal.

Bien qu'augmentée lors de la maladie cœliaque, la perméabilité paracellulaire semble peu compatible avec le transport de large peptide. Les travaux récents impliquent plutôt la voie transcellulaire, et notamment le transport apico-basale des immunoglobulines A (IgA) sécrétées par le récepteur de la transferrine CD71. Il s'agit d'un récepteur ubiquitaire connu pour son rôle dans l'endocytose et le recyclage de la transferrine, indispensable à l'absorption du fer sérique par l'érythroblaste. CD71 est aussi un récepteur de faible affinité pour les IgA.

Dans un intestin normal, les IgA produites par les plasmocytes dans le chorion sont transportées et déversées dans la lumière où elles se lient aux antigènes, formant des complexes qui sont piégés dans le mucus et éliminés.

Dans la maladie cœliaque, l'expression anormale de CD71 à la surface de l'épithélium, transforme l'effet barrière des IgA produites contre le gluten en un « cheval de Troie » autorisant et pérennisant l'entrée de peptides intacts dans la muqueuse (**Figure 2**). Cependant le rôle de ce mécanisme dans le déclenchement de la maladie reste moins clair. L'expression de CD71 peut être induite dans l'épithélium lors d'une accélération de renouvellement épithélial au décours d'une infection, par des cytokines inflammatoires ou en cas de carence martiale (Clément et al. 2015).

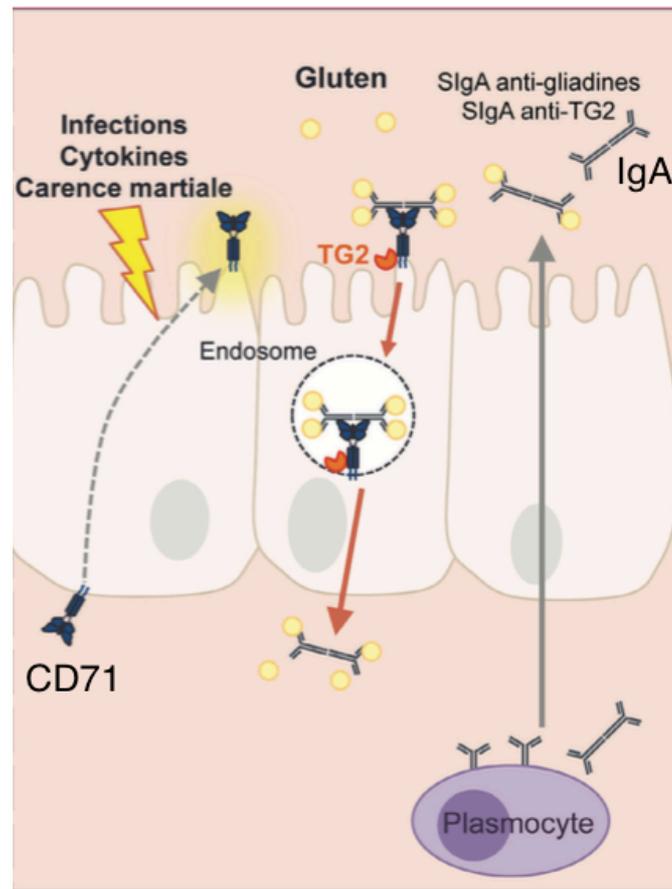


Figure 2 - Transport transcellulaire du gluten dans la maladie cœliaque.
(Clément et al. 2015)

Les peptides ayant franchi la barrière intestinale vont alors interagir avec la transglutaminase, une enzyme ubiquitaire intracellulaire. On en distingue différentes isoformes, dont la transglutaminase tissulaire de « type 2 » exprimée par les cellules de l'intestin, le foie, le rein, le poumon et les capsules articulaires. Dans l'intestin, on la retrouve au niveau du tissu conjonctif qui entourent les muscles lisses de l'intestin grêle, que l'on appelle « endomysium ».

On a démontré une surexpression duodénale et une activité accrue des transglutaminases chez les patients cœliaques. Les anticorps développés dans la maladie cœliaque ne bloquent donc pas

l'activité de la transglutaminase mais au contraire la stimule, ce qui sans doute, augmente la perméabilité épithéliale et vasculaire (Király et al. 2006).

La transglutaminase tissulaire est responsable de la désamination des peptides de la gliadine et joue un rôle clef dans la présentation de l'antigène. En effet, cette modification post-traductionnelle de la gliadine favorise l'ancrage des peptides de la gliadine désaminée au sein des molécules HLA de classe II DQ2/8 présentes à la surface des cellules présentatrices de l'antigène.

L'immunité acquise est alors médiée par les lymphocytes T CD4+, spécifiques de la gliadine, à l'origine de l'augmentation de la production des cytokines pro-inflammatoires et en particulier de l'interféron- γ . Il en résulte une cascade inflammatoire entraînant la synthèse de métalloprotéinases et autres médiateurs de l'inflammation. Cela provoque la formation de lésions intestinales, avec sur le plan histologique : infiltration de lymphocytes intraépithéliaux, atrophie villositaire, et hyperplasie des cryptes selon la classification de Marsh (cf. Chapitre 1.5.2). D'autre part, les lymphocytes T vont générer la multiplication des plasmocytes responsable de la production des anticorps anti-gliadine et anti-transglutaminase (Green et Cellier 2007).

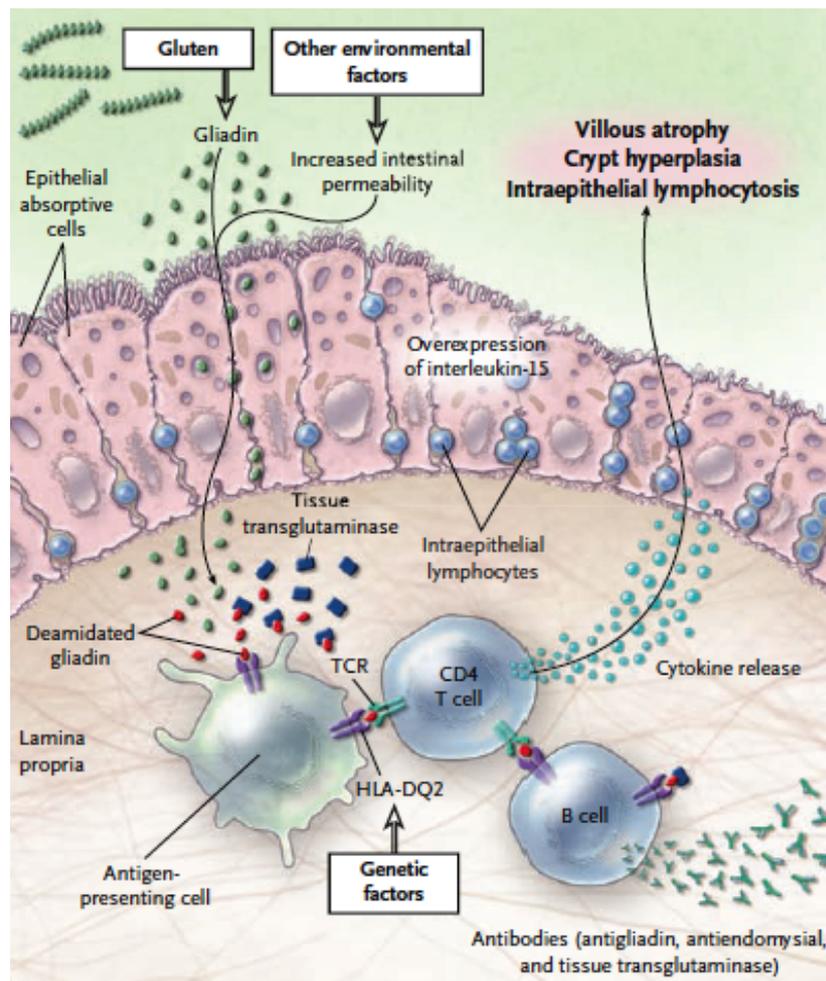


Figure 3 - Interaction du gluten avec les facteurs environnementaux, immunitaires et génétiques dans la maladie cœliaque (Green et Cellier 2007). Image du Dr Govind Bhagat, M.D

1.3.3. Facteurs génétiques

La récurrence intrafamiliale et l'association avec le génotype HLA DQ2 ou DQ8 ont confirmé la responsabilité de facteurs génétiques. La prédisposition génétique est fréquente dans la population générale puisqu'environ 30 % possède le génotype HLA DQ2 ou DQ8. Or, comme nous l'avons vu, seulement 1 % des individus présenteront une des formes de la maladie cœliaque alors que tous sont exposés au gluten qui est largement présent dans l'alimentation. Cela suggère que d'autres facteurs génétiques et environnementaux interviennent dans le déclenchement du processus auto-immun. Selon les études, le statut homozygote multiplierait par 5 à 20 le risque d'évoluer vers une maladie symptomatique par rapport aux sujets hétérozygotes.

D'autres gènes ont été également identifiés dans la progression de la maladie et la survenue de complications à long terme, notamment CD28/CTLA4/ICOS 2q33, 15q26, IDDM17, 5qter (Lamireau et Clouzeau 2013).

1.3.4. Facteurs environnementaux

Quatrième facteur intervenant dans l'étiologie de la maladie cœliaque : les facteurs environnementaux ont un rôle prépondérant en particulier chez le jeune enfant.

Les infections intestinales, notamment à adénovirus et rotavirus qui augmenteraient la perméabilité intestinale, l'expression d'HLA DQ et la concentration de transglutaminase tissulaire, favorisent le développement de la maladie (Farrell 2005).

L'introduction du gluten avant l'âge de 3 mois ou après 7 mois est associée à une augmentation de la prévalence de la maladie sous toutes ses formes (Ivarsson 2005). En revanche, l'allaitement est considéré comme ayant un rôle favorisant l'acquisition d'une tolérance immunitaire, par ses facteurs immunomodulateurs et/ou la présence de faibles quantités de gliadine issue de l'alimentation maternelle. Les conseils actuels sont d'introduire le gluten en faible quantité entre 4 et 6 mois pendant la poursuite de l'allaitement maternelle (Lamireau et Clouzeau 2013).

1.4. Signes cliniques généraux

Le spectre clinique de la maladie cœliaque est large. Quatre formes sont reconnues : classique, atypique, silencieuse et potentielle.

Dans la forme classique, les signes de la maladie cœliaque sont en relation avec une malabsorption de l'intestin grêle : diarrhée avec stéatorrhée, amaigrissement, dénutrition, asthénie et douleurs abdominales. Les anomalies biologiques sont une anémie par carence de fer, folates, vitamine B12, un déficit en facteurs vitamino-K dépendants (II, VII, et X), une hypoalbuminémie, une hypocalcémie, une hypomagnésémie et un déficit en zinc (Farrell et Kelly 2002).

Les tests sérologiques sont anormaux et l'atrophie villositaire est présente.

Au cours des décennies, la forme classique est devenue minoritaire (Murray et al. 2003), alors que les formes atypiques et silencieuses, représentent actuellement la majorité des cas diagnostiqués chez l'adulte (Rampertab et al. 2006).

Dans la maladie cœliaque atypique, les signes et les symptômes de malabsorption sont absents et d'autres symptômes intestinaux ou extra-intestinaux pourraient être présents.

Les tests sérologiques sont anormaux et l'atrophie villositaire est présente.

Dans la forme subclinique ou silencieuse, la maladie évolue sous le seuil de détection clinique sans que les signes et symptômes soient suffisants pour évoquer la maladie dans la pratique clinique de routine. Ces patients subissent parfois un test de dépistage parce qu'ils présentent un risque élevé de la maladie cœliaque.

Leurs tests sérologiques sont anormaux, et l'atrophie villositaire est présente.

Dans la maladie cœliaque potentielle (anciennement latente), les tests sérologiques sont anormaux, mais l'histologie de la muqueuse intestinale est normale. Plusieurs de ces patients manifesteront des lésions intestinales au fil du temps, ce qui exige une surveillance et un suivi étroits.

Il existe un risque accru de maladie cœliaque chez les apparentés au premier degré de malades cœliaques (10 %), chez les patients atteints de dermatite herpétiforme ou d'autres maladies auto-immunes (diabète, thyroïdite, cirrhose biliaire primitive, alopecie, psoriasis, vitiligo, ataxie...) (**Tableau 2**). Les allèles DQ2/DQ8 sont aussi des allèles de susceptibilité pour certaines maladies auto-immunes telles que le diabète de type I et la maladie d'Addison ce qui explique probablement l'augmentation du risque de ces maladies chez les patients cœliaques (Liu et al. 2005). En théorie, une maladie cœliaque, même potentielle est présente chez tous les patients ayant une dermatite herpétiforme. Les facteurs de susceptibilité HLA DQ2/DQ8 y ont d'ailleurs la même répartition que dans la maladie cœliaque (Zone 2005).

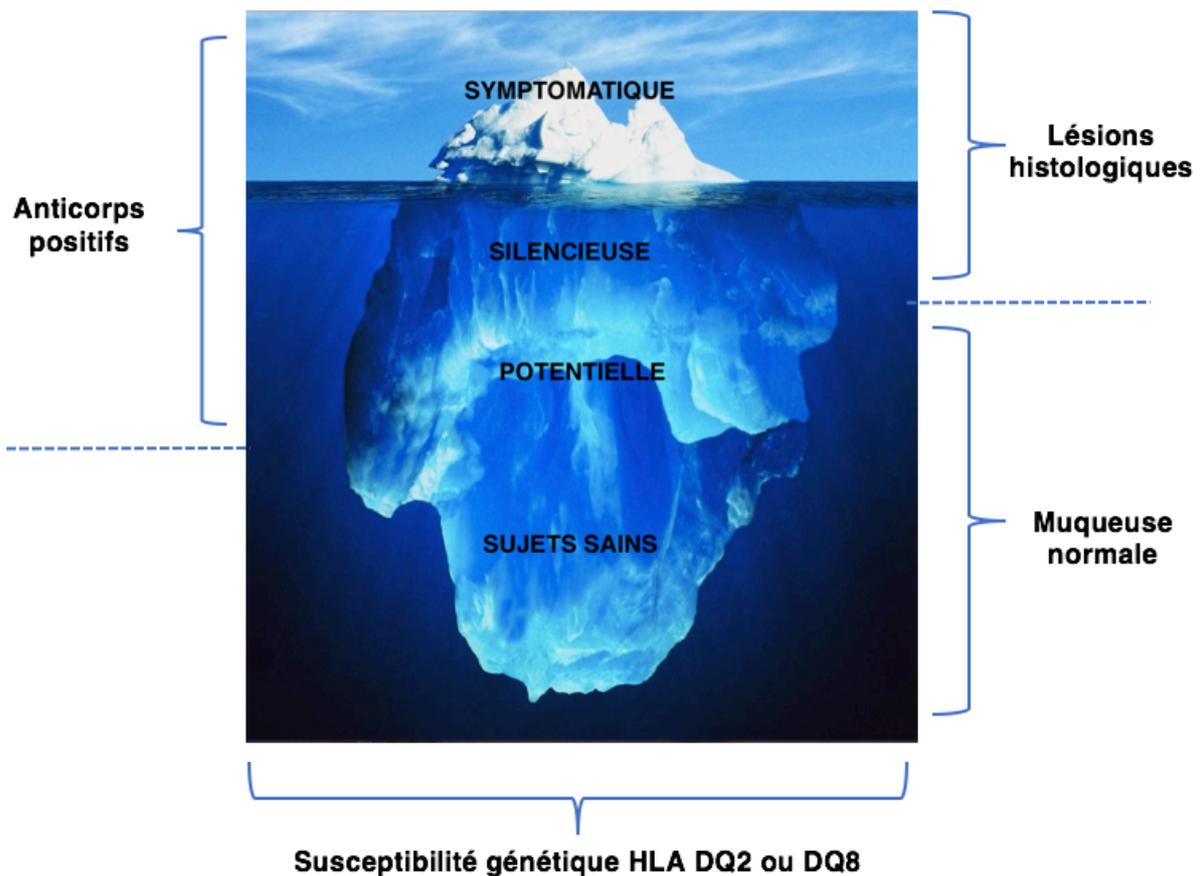


Figure 4 – Modèle de l'iceberg. D'après Fasano et Catassi (Fasano et Catassi 2001)

Le dépistage de la maladie cœliaque est indiqué dans les cas suivants :

- Douleurs abdominales ou ballonnements ;
- Distension abdominale ;
- Maladie hépatique auto-immune ;
- Thyroïdite auto-immune ;
- Diarrhée chronique ;
- Fatigue chronique ;
- Défauts de l'émail des dents ;
- Dermatite herpétiforme ;
- Trisomie 21 ;
- Parents au premier degré atteints de la maladie cœliaque ;
- Hausse idiopathique des transaminases ;
- Anémie ferriprive ;
- Syndrome du côlon irritable ;
- Ostéopénie ou ostéoporose ;

- Neuropathie périphérique ;
- Stomatite aphteuse récidivante ;
- Déficit sélectif en IgA ;
- Perte pondérale inexpliquée ;
- Syndrome de Turner ;
- Diabète de type 1.

Les autres signes cliniques chez les enfants sont les suivants :

- Anorexie ;
- Constipation chronique ;
- Retard de puberté ;
- Retard de croissance ;
- Irritabilité ;
- Vomissements récurrents ;
- Petite taille.

Tableau 1 - Indications cliniques pour le dépistage de la maladie cœliaque (Rashid et Lee 2016)

Maladies auto-immunes et dysimmunitaires

- Dermatite herpétiforme
- Diabète insulino-dépendant, dysthyroïdie, maladie d'Addison
- Myasthénie, polymyosite, polyarthrite rhumatoïde, sarcoïdose et sclérose en plaques
- Anémie hémolytique et purpura thrombopénique auto-immuns
- Vasculite systémique et cutanée, lupus érythémateux diffus, syndrome de Sjögren
- Cirrhose biliaire primitive, cholangite sclérosante
- Maladie de Crohn, rectocolite hémorragique
- Déficit en IgA
- Néphropathie à IgA

Maladies immuno-allergiques

- Atopie et asthme, maladie du poumon de fermier, maladie des éleveurs d'oiseaux

Syndromes malformatifs

- Trisomie 21
- Syndrome de Turner

Tableau 2 - Principales associations morbides de la maladie cœliaque de l'adulte (Malamut et Cellier 2013)

1.5. Diagnostic

Sachant que la maladie cœliaque peut se manifester de manière très variée, il importe d'avoir toujours à l'esprit cette hypothèse diagnostique.

Bien que les biopsies intestinales et l'endoscopie haute soient encore considérées à l'heure actuelle nécessaires pour confirmer le diagnostic de maladie cœliaque, les tests sérologiques sont classiquement pratiqués en première intention et identifieront les individus chez qui la procédure est indiquée. La preuve définitive sera apportée par la disparition sans équivoque des signes cliniques ou des anomalies histologiques de la muqueuse sous l'effet du retrait du gluten de l'alimentation (Heizer 2011).

1.5.1. Tests sérologiques

Le recours aux tests sérologiques, doit être facile dès lors qu'il s'agit d'étayer le diagnostic de symptômes évocateurs, de clarifier l'origine de symptômes atypiques, mais aussi de rechercher la maladie dans les groupes à risque, en particulier chez les apparentés du premier degré, et chez les patients atteints de maladies auto-immunes.

Il est important de dépister un éventuel déficit en IgA. En effet, environ 2 % des patients cœliaques sont déficients en IgA. Le dépistage de la maladie cœliaque sera donc organisé par le seul dosage des IgA anti-transglutaminase dans le cas où le taux d'IgA sériques est normal. En revanche, si ce taux est inférieur à 0,2 g/L, le dosage des IgG anti-transglutaminase ou anti-endomysium sera envisagé (Broutin et al. 2012). Cependant, le test des anticorps anti-endomysium possède toutefois deux inconvénients : un coût élevé (utilisation d'œsophage de singe ou de cordon ombilical) et une variabilité entre les observateurs dans l'interprétation des résultats du test (Rashid et Lee 2016).

Les dosages des IgG ou IgA anti-gliadine native ne sont pas suffisamment performants pour le diagnostic biologique de la maladie cœliaque et il est recommandé de ne plus les utiliser (**Tableau 3**). Ils ne sont d'ailleurs plus pris en charge par l'assurance maladie.

Les nouveaux tests dosant les IgG anti-gliadine déamidée présentent des performances comparables aux tests recherchant les anticorps anti-transglutaminase ou anti-endomysium (**Tableau 3**). On proposera de les doser uniquement en cas de déficit établi en IgA (Broutin et al. 2012).

Il est important de savoir qu'un test sérologique négatif n'écarte pas la maladie cœliaque. Les facteurs pouvant contribuer aux faux négatifs sont :

- Age < 2ans ;
- Erreur de laboratoire possible ;
- Réduction ou élimination du gluten dans l'alimentation ;
- Déficit sélectif en IgA ;
- Emploi de corticoïdes ou d'agents immunomodulateurs.

La sensibilité des tests sérologiques étant plus faible chez les enfants de moins de 2 ans, l'ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition) recommande dans cette population, de réaliser le test des anticorps anti-gliadine déamidée ou anti-endomysium (de types IgA et IgG) en plus du test des anticorps anti-transglutaminase de type IgA (Rashid et Lee 2016).

Antigène	Type d'anticorps	Test	Sensibilité en % (intervalle)	Spécificité en % (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 ; IFA : épreuve d'immunofluorescence

Tableau 3 - Tests sérologiques de dépistage de la maladie cœliaque (Leffler et Schuppan 2010)

Des tests salivaires (Ocmant et Mascart 2007) et réalisables au doigt (Raivio et al. 2006) fondés sur la détection des anti-transglutaminases sont également en cours d'évaluation.

1.5.2. Biopsie

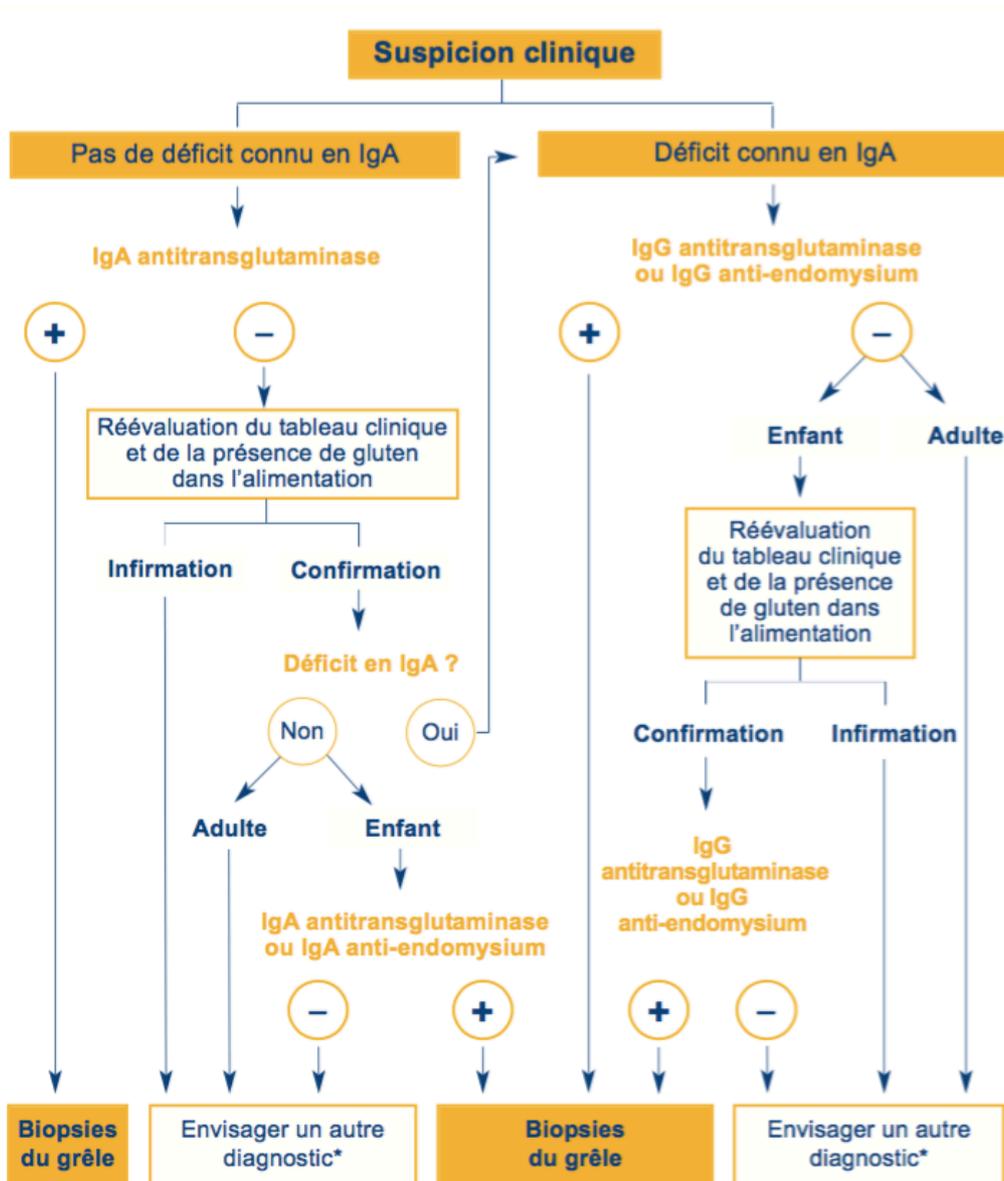
Un test sérologique positif ne dispense pas de biopsies avant d'instaurer un régime sans gluten du fait de la possibilité rare de faux positifs, et de la nécessité d'une atrophie villositaire documentée pour obtenir le remboursement partiel de produits de substitution sans gluten (Malamut et Cellier 2013).

Il est indispensable de ne pas entreprendre un régime sans gluten avant la biopsie, car la guérison de la muqueuse intestinale qui en résulte compliquerait l'interprétation des résultats de la biopsie (Rashid et Lee 2016).

Pour minimiser le risque de manquer une anomalie de la muqueuse, au moins deux biopsies devraient être prélevées, si possible, dans chacun des segments (2^e, 3^e et 4^e) du duodénum (Heizer 2011).

L'examen des biopsies doit être confié à un pathologiste expérimenté, qui décrira les anomalies histologiques en les classant selon Marsh-Oberhuber (Oberhuber 2000):

- **Marsh 0** : muqueuse normale ;
- **Marsh I** : augmentation des lymphocytes intraépithéliaux (> 30 %) ;
- **Marsh II** : stade « infiltratif-hyperplasique » : Marsh I + hyperplasie des cryptes ;
- **Marsh III** : stade « atrophique-hyperplasique »
 - ✓ **IIIa**: Marsh II + atrophie villositaire partielle,
 - ✓ **IIIb** : Marsh II + atrophie villositaire subtotale,
 - ✓ **IIIc** : Marsh II + atrophie villositaire totale ;
- **Marsh IV** : atrophie villositaire totale + hypoplasie de cryptes.



* Dans certaines circonstances, chez l'adulte et si la suspicion clinique est forte, on peut cependant demander des biopsies du grêle.

Figure 5 - Arbre décisionnel : Stratégie diagnostique d'après les recommandations de la HAS (Haute Autorité de Santé 2008)

1.5.3. Typage HLA

On retrouve l'un ou l'autre des antigènes HLA, DQ2 (encodés par les allèles A1*05 et B1*02) et DQ8 (encodés par les allèles A1*03 et B1*0302) chez 95 % des patients atteints de la maladie cœliaque. Par conséquent, leur absence exclut le diagnostic avec une valeur prédictive négative de 99,9 %. Cependant, ces antigènes étant présents dans 30 à 40 % de la population générale, la présence de l'un ou l'autre de ces antigènes n'a une valeur prédictive positive que de 1,7 %.

Les personnes porteuses de l'HLA-DQ2 homozygotes présentent le risque le plus élevé (jusqu'à 40 %) de la maladie cœliaque.

Le typage HLA peut s'avérer utile (Heizer 2011):

- ✓ Chez des personnes ayant une sérologie faiblement positive et des biopsies équivoques ;
- ✓ Chez celles qui ont commencé un régime alimentaire restrictif depuis plusieurs mois et qui se demandent si elles ont réellement la maladie, mais ne veulent pas suspendre leur régime pendant une période prolongée ;
- ✓ Chez les enfants des personnes atteintes de maladie cœliaque confirmée et qui espèrent éviter les essais sérologiques périodiques dans les années à venir.

Pour contenir les coûts, il faut que la requête pour le typage des HLA précise de procéder au typage des allèles HLA-DQ2 et HLA-DQ8 seulement, et non pas au typage complet des HLA.

Une fois le diagnostic de maladie posé, un certain nombre d'examen complémentaires est réalisé pour compléter l'exploration du syndrome de malabsorption et dépister d'éventuelles complications : NFS, dosage du fer sérique, des folates, de la vitamine B12, des facteurs de la coagulation (TP), calcémie et magnésémie, tests hépatiques pour rechercher une hépatopathie associée. Tout patient atteint de maladie cœliaque devrait bénéficier de la recherche d'une ostéopénie par la réalisation d'une ostéodensitométrie osseuse (Malamut et Cellier 2013).

1.6. Traitement

1.6.1. Régime sans gluten

Le seul traitement actuel de la maladie cœliaque est un régime sans gluten strict à vie. Selon Matysiak-Budnik, il doit être maintenu à vie chez l'adulte. Alors que chez l'enfant, il peut être interrompu après la puberté (Matysiak-Budnik et al. 2007). La liste de base non exhaustive des aliments autorisés/interdits chez les cœliaques est disponible auprès de l'AFDIAG (Association Française Des Intolérants Au Gluten). A ces règles diététiques il faudrait, selon les carences constatées, compléter le patient en fer, folates, calcium, vitamine D.

Ce régime permet chez la grande majorité des patients la guérison des symptômes digestifs (Farrell et Kelly 2002), mais également la régression de manifestations extradigestives telles que la déminéralisation osseuse (Bai et al. 1997; Mora et al. 1999) ou les cytolyses hépatiques (Kaukinen et al. 2002). En effet, l'ostéopénie régresse presque complètement chez 80 % des malades après 12 mois d'un régime sans gluten bien suivi (Cellier et al. 2000b; Vasquez et al. 2000). L'augmentation des transaminases associée à la maladie cœliaque, régresse totalement dans 90 % des cas après un an d'éviction du gluten et une biopsie hépatique n'est requise qu'en cas d'échec du régime bien suivi (Trivin et Cellier 2001). Quelques cas d'hépatopathies sévères justifiant d'une transplantation hépatique et associées à une maladie cœliaque ont même été spectaculairement améliorées par un régime sans gluten (Kaukinen et al. 2002). Les troubles neurologiques centraux, à type d'ataxie ou de migraine, ou périphériques à type de neuropathie semblent aussi bénéficier de l'éviction du gluten (Luostarinen et al. 2001). En revanche, le bénéfice du régime sans gluten en cas de troubles de la reproduction n'est pas clairement démontré mais a été rapporté (Martinelli et al. 2000).

Ce régime ne permet pas de guérir des maladies auto-immunes établies comme un diabète de type I où les lésions tissulaires au moment du diagnostic sont irréversibles, mais son efficacité pour prévenir leur apparition a récemment été démontré (Cosnes et al. 2008). Ce régime permet aussi de prévenir l'apparition d'une ostéopénie/ostéoporose (Bai et al. 1997) et les complications malignes (Holmes et al. 1989 ; Askling et al. 2002 ; Haines et al. 2008).

De façon intéressante, la disparition spontanée de l'atrophie villositaire a pu être démontrée chez un petit nombre de patients adultes diagnostiqués dans l'enfance et ayant repris un régime normal bien toléré cliniquement. Cependant, la persistance d'une augmentation des lymphocytes intraépithéliaux et souvent de sérologies positives ne permet pas chez ces patients de conclure à une restauration complète de la tolérance au gluten mais plutôt au retour vers une forme potentielle de maladie cœliaque nécessitant un suivi à long terme pour vérifier l'absence de rechute ou complications (Matysiak-Budnik et al. 2007). Il faut en outre souligner que dans cette étude, la majorité des sujets,

qui restés asymptomatiques malgré le régime normal, présentaient une atrophie villositaire sévère très souvent associée à une ostéopénie, qui a conduit à restaurer un régime sans gluten. En effet bien que le risque de fractures, de complications auto-immunes ou malignes chez les patents silencieux ne soit pas établi précisément, la prescription d'un régime sans gluten est actuellement considérée comme nécessaire en cas d'atrophie villositaire pour en réduire le risque potentiel. En l'absence d'atrophie villositaire histologique (maladie cœliaque potentielle), le débat sur la prescription du régime sans gluten reste ouvert (Matysiak-Budnik et al. 2007).

1.6.2. Nouveaux espoirs thérapeutiques

Le concept d'un régime sans gluten comme un traitement valable pour la maladie cœliaque remonte aux années 1950. Depuis, cette méthode a été la seule approche disponible et efficace. Le strict respect de ce régime permet d'avoir des résultats sur la réduction des symptômes, la récupération de la muqueuse intestinale et permet également de prévenir le développement des complications liées à la maladie cœliaque.

Cependant, l'adhésion au régime peut rester insuffisant, car le régime sans gluten est coûteux et particulièrement restrictif dans la mesure où les produits de remplacement sont souvent moins agréables que les aliments contenant du gluten, et ont une disponibilité plus restreinte. Compte tenu de ces problèmes évidents avec le régime sans gluten, les patients atteints de la maladie cœliaque ressentent un besoin de thérapies alternatives pour traiter leur état. Par ailleurs, un petit sous-groupe de patients ayant la maladie cœliaque ne répond pas au régime strict sans gluten, et a donc besoin de traitements supplémentaires, notamment via l'immunothérapie (Bousquet 2015).

Aujourd'hui de nouvelles options thérapeutiques sont en cours de développement (**Tableau 4 et 5**). Ces traitements ne sont pas encore disponibles. Cependant, les essais pré-cliniques et cliniques semblent prometteurs pour certains d'entre eux (Bousquet 2015).

Traitement au niveau de la lumière intestinale

Détoxification alimentaire

Digestion du gluten pendant production

Protéases orales : Gluténases : PEP, AVL003, STAN1

Probiotiques

Polymères séquestrant le gluten (BL-7010)

Effets bloquants au niveau de l'épithélium de l'intestin

Inhibition de la médiation des IgA-CD71 et des transports peptidiques

Acétate de Larazotide : empêche la perméabilité intestinale

Blocage IL15

Traitement *lamina propria* et ailleurs

Inhibiteur de la TG2, découverte d'une nouvelle protéine humaine : ELAFINE

Bloqueurs HLA-DQ2/Q8

Anticytokines et suppression des LT

Blocage LB et production des auto-AC

Antagoniste du CCR9

Vaccination peptidique

Tableau 4 - Options thérapeutiques en cours de développement (Bousquet 2015)

	Traitement au niveau de la lumière intestinale	Effets bloquants au niveau de l'épithélium	Traitements dans la <i>lamina propria</i> et ailleurs
Pré-clinique	Polymères séquestrant le gluten (BL-7010)	Inhibition de la médiation des IgA-CD71 et du transport des peptides de gliadine	<ul style="list-style-type: none">• Bloqueurs de HLA-DQ2 ou DQ8• Inhibiteur de la transglutaminase 2• Blocage des LB et des auto-anticorps
Phase I			Vaccin
Phase II	Gluténase PEP Gluténase AVL003 Gluténase STAN1 Probiotiques	Acétate de Larazotide	Antagoniste du CCR9
Phase III			

Tableau 5 - Stades d'évaluation des traitements en cours de développement (Bousquet 2015)

1.7. Complications

L'échec du régime sans gluten impose d'abord et avant tout la réévaluation du diagnostic initial de maladie cœliaque.

Si le diagnostic initial de maladie cœliaque est confirmé, la principale cause de mauvaise réponse au régime sans gluten est une observance incorrecte de celui-ci dans plus de 50 % des cas (Vahedi et al. 2003). Une analyse réalisée par une diététicienne avertie et les dosages sériques d'anticorps anti-transglutaminase et anti-gliadine doivent être pratiqués. La positivité des anticorps cœliaques doit alors faire suspecter une mauvaise observance du régime.

Si la diarrhée persiste alors que l'atrophie villositaire a régressé, il faut rechercher une cause associée en particulier une colite collagène ou lymphocytaire (Green et Cellier 2007). Si cette colite microscopique n'est toujours pas améliorée par le régime sans gluten, elle peut néanmoins bénéficier d'un traitement spécifique tels que les aminosalicylés ou les corticoïdes (Fine et al. 1997).

Finalement après avoir exclu une mauvaise observance du régime, une résistance primitive ou secondaire au régime sans gluten doit faire suspecter une complication grave telle que la sprue réfractaire clonale, voire un lymphome T intestinal (Cellier et al. 2000a).

La sprue réfractaire correspond à une maladie cœliaque primitivement ou secondairement résistante au régime sans gluten. Il s'agit d'un type I lorsqu'il n'existe pas d'anomalie phénotypique des lymphocytes intraépithéliaux ou d'un type II, en cas de prolifération clonale de lymphocytes intraépithéliaux de phénotype anormal avec persistance d'une expression intracellulaire de CD3 mais absence d'expression en surface du récepteur T et des molécules CD3, CD8 ou CD4 (Cellier et al. 1998).

La présentation clinique de la sprue réfractaire de type II (SR II) est généralement bruyante avec une entéropathie exsudative sévère liée à la fréquente jéjunite ulcéreuse associée. Au diagnostic, les patients ont d'ailleurs une hypo-albuminémie nette plus sévère qu'en cas de sprue réfractaire de type I (SR I) (Malamut et al. 2009).

Alors que le pronostic des SR I avoisine celui des maladies cœliaques non compliquées, le pronostic de la SR II est nettement plus sombre avec une évolution vers un lymphome T invasif dans environ 50% des cas et une survie sur cinq ans de 40 à 50 % (Al-Toma et al. 2007; Malamut et al. 2009).

Le traitement de la sprue réfractaire n'est pas codifié et repose en pratique sur la corticothérapie prolongée, l'utilisation d'immunosuppresseurs, voire sur l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour la SR II (Al-toma et al. 2007).

La SR II, caractérisée par une prolifération clonale de petits lymphocytes intraépithéliaux anormaux (Cellier et al. 2000a), est considérée comme un lymphome intraépithélial de bas grade avec une atteinte digestive diffuse mais également extradigestive fréquentes et constitue une forme de passage entre maladie cœliaque et lymphome T invasif (Cellier et al. 2000a; Malamut et al. 2009). Cependant la SR II n'est pas une étape obligatoire puisque des lymphomes T ont été décrits sur des maladies cœliaques non compliquées, souvent révélateurs de l'entéropathie sous-jacente (Gale et al. 2000; Novakovic et al. 2006; Al-Toma et al. 2007) et également au cours des SR I (Malamut et al. 2009). Après avoir été surévalué, le risque relatif de lymphome malin non hodgkinien associé à la maladie cœliaque a été ramené à 6 d'après les dernières études (Askling et al. 2002). Il s'agit dans la majorité des cas d'un lymphome de phénotype T, EATL (enteropathy associated T cell lymphoma), et exprimant en surface le marqueur CD 103, spécifiques des lymphocytes intraépithéliaux dont il est issu (Cellier et al. 2000a).

Le diagnostic de lymphome invasif repose sur l'entéroscopie poussée, la capsule endoscopique, la tomographie abdominale voire le Pet-scan (Hoffmann et al. 2003). Dans certains cas, le diagnostic histologique n'est obtenu qu'après une laparotomie. Dans un cas sur deux, le lymphome est révélateur d'une maladie cœliaque silencieuse et se manifeste par une complication chirurgicale (hémorragie, perforation ou occlusion intestinale) (Egan et al. 1995).

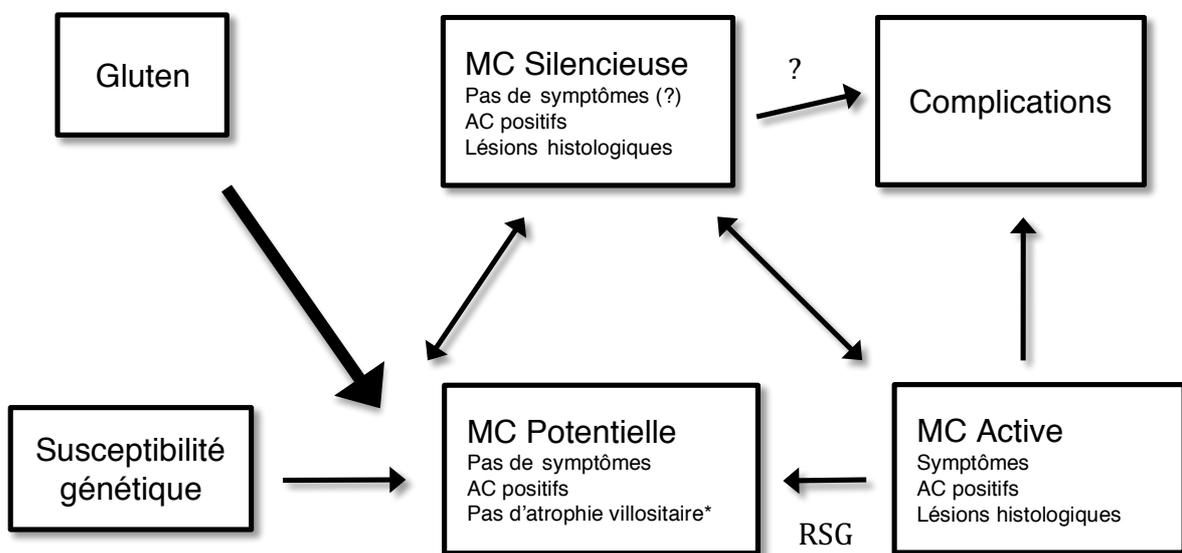
Le pronostic clinique de l'EATL est sombre avec une survie inférieure à 20 % à cinq ans principalement en raison de l'habituelle chimiorésistance et de la dénutrition liée à l'entéropathie sous-jacente (Gale et al. 2000; Daum et al. 2003; Howdle et al. 2003).

La maladie cœliaque favorise également la survenue d'adénocarcinomes du grêle (Green et al. 2003), des cancers ORL et hépatiques (Askling et al. 2002; Howdle et al. 2003; Rampertab et al. 2003). De nombreuses études rapportent une diminution du risque de pathologies malignes, y compris lymphomateuses, chez les patients cœliaques suivant correctement leur régime sans gluten (Holmes et al. 1989; Corrao et al. 2001; Askling et al. 2002).

Principales causes de résistance du régime sans gluten :

- Mauvaise observance du régime sans gluten ;
- Erreur diagnostique : exclure les autres causes d'atrophie villositaire (déficit immunitaire commun variable, entéropathie auto-immune, maladie de Whipple, sprue tropicale...) ;
- Colite collagène ;
- Adénocarcinome du grêle, sprue cœliaque réfractaire, lymphome intestinale.

Tableau 6. Principales causes de résistance du régime sans gluten (Green et Cellier 2007)



(MC : maladie cœliaque ; RSG : régime sans gluten ; AC : anticorps ; * mais présence de signes d'activation immunologiques)

Figure 6 - Histoire naturelle de la maladie cœliaque. D'après Rewers (Rewers 2005)

1.8. Diagnostic différentiel

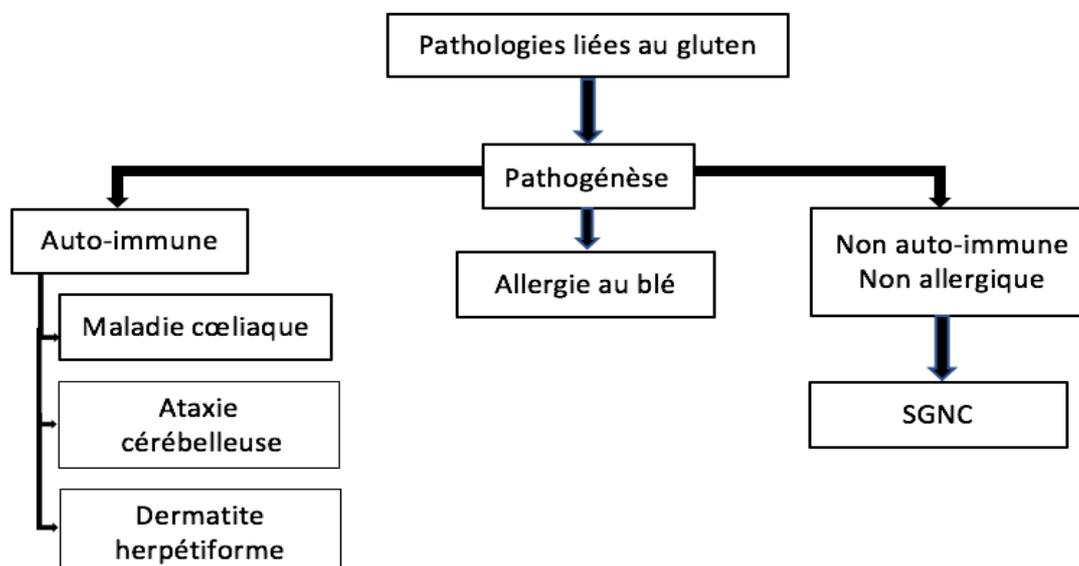


Figure 7 - Nomenclature et classification des pathologies liées au gluten (Bouteloup 2016)

1.8.1. Allergie au blé

L'allergie alimentaire est un sous-groupe de réactions d'hypersensibilité aux aliments, impliquant des mécanismes immunologiques ; elles peuvent être immunoglobulines E (IgE) médiées (allergie immédiate) et/ou non IgE médiées (allergie retardée, cellulaire type hypersensibilité), notamment chez l'enfant. Le blé est responsable d'allergies IgE et non IgE médiées et les manifestations cliniques sont liées à diverses protéines du blé et pas seulement au gluten.

Selon le mécanisme immunologique impliqué et la voie de contact avec l'allergène, quatre types d'allergie au blé sont décrits :

- L'allergie alimentaire « classique » avec atteinte digestive, cutanée et possiblement respiratoire ;
- L'anaphylaxie au blé induite par l'exercice physique ;
- L'allergie respiratoire (asthme du boulanger et rhinite) ;
- L'urticaire de contact, plus rare (Bouteloup 2016).

1.8.2. SGNC (Sensibilité au gluten non cœliaque)

La sensibilité au gluten non cœliaque est un phénomène décrit récemment où un patient présente des symptômes intestinaux ou extra-intestinaux qui disparaissent sous un régime sans gluten, en l'absence de maladie cœliaque. Les auto-anticorps, tels que les anticorps anti-transglutaminase tissulaire, l'atrophie villositaire ou le risque d'autres troubles auto-immuns sont absents.

La pathogenèse de la SGNC n'est pas encore bien comprise. On ignore si elle est transitoire ou permanente, et si elle est liée à la dose de gluten ingéré. Il n'existe à l'heure actuelle aucun biomarqueur de la SGNC ; le diagnostic est donc posé après l'exclusion de la maladie cœliaque en fonction des constatations sérologiques (et de la biopsie) et est fondé sur la réponse symptomatique du patient à l'élimination du gluten de l'alimentation (Rashid et Lee 2016).

2. Manifestations orales de la maladie cœliaque

Nous avons vu dans la première partie que la majorité des malades cœliaques ne présentent pas les signes cliniques classiques de la maladie (Rampertab et al. 2006). Malgré l'amélioration des tests sérologiques, les études considèrent que bon nombre de cas pourraient être diagnostiqué plus tôt. Il est donc important que les pédiatres, gastro-entérologues, internes et chirurgiens-dentistes aient une approche pluridisciplinaire. Ainsi ils pourraient découvrir des manifestations extra-digestives comme des anomalies hématologiques, dermatologiques, neurologiques, gynécologiques et orales.

Parmi les manifestations orales de la maladie cœliaque, la littérature décrit des défauts de l'émail, des stomatites aphteuses récidivantes, des glossites, des lichen plan buccaux, des retards d'éruption et d'âge dentaires et des modifications salivaires. Parfois ces manifestations orales sont les seuls signes qui mènent au diagnostic de la maladie.

2.1. Défauts/Altérations de l'émail

La maladie cœliaque peut se développer à n'importe quel âge, à partir du moment où les aliments solides sont introduits dans l'alimentation. Si celle-ci apparait pendant le développement des dents, des anomalies de structure amellaire peuvent survenir.

2.1.1. Prévalence

Plusieurs études ont été menées durant les dernières décennies. La prévalence des altérations amellaires systématiques chez les patients cœliaques varie entre 20 % et 53 % selon les études (Aine et al. 1990 ; Aguirre et al. 1997 ; Bucci et al. 2006 ; Campisi et al. 2007 ; Avşar et Kalayci 2008 ; Costacurta et al. 2010 ; Ertekin et al. 2012) (**Tableau 6**). On caractérise de « systématique », un défaut qui touche les mêmes dents sur les deux héli-arcades, de façon symétrique.

Auteur, Année	Dentition	Type de défaut	Groupe d'étude (Patients cœliaques)		Groupe contrôle (sujets non cœliaques)		p
			Nb de patients	Prévalence des défauts	Nb de sujets	Prévalence des défauts	
Ertekin, 2012	D, M, P	Systematique*	81	53,1 %	20	25 %	0,025
Costacurta, 2010	D, M, P	Systematique*	300	20 %	300	1,6 %	0,0001
Avsar, 2008	M, P	Systematique*	64	42,2 %	64	9,4 %	< 0,001
Campisi, 2007	D, M, P	Systematique*	197	23 %	413	9 %	< 0,0001
Bucci, 2006	D, M, P	Systematique*	70	20 %	159	5,66 %	< 0,001
	D	Systematique*	17	5,88 %	14	0	
Aguirre, 1997	M, P	Systematique*	137	37,95 %	52	17,3 %	0,006
Aine, 1990	P	Systematique*	40	82,5 %	112	3,75 %	< 0,001

*Les défauts sont symétriques et touchent les mêmes dents sur 2 héli-arcades

D= Denture déciduale ; M=Denture mixte ; P=Denture permanente

Tableau 6 - Prévalence des défauts de l'émail

2.1.2. Effet du régime sans gluten

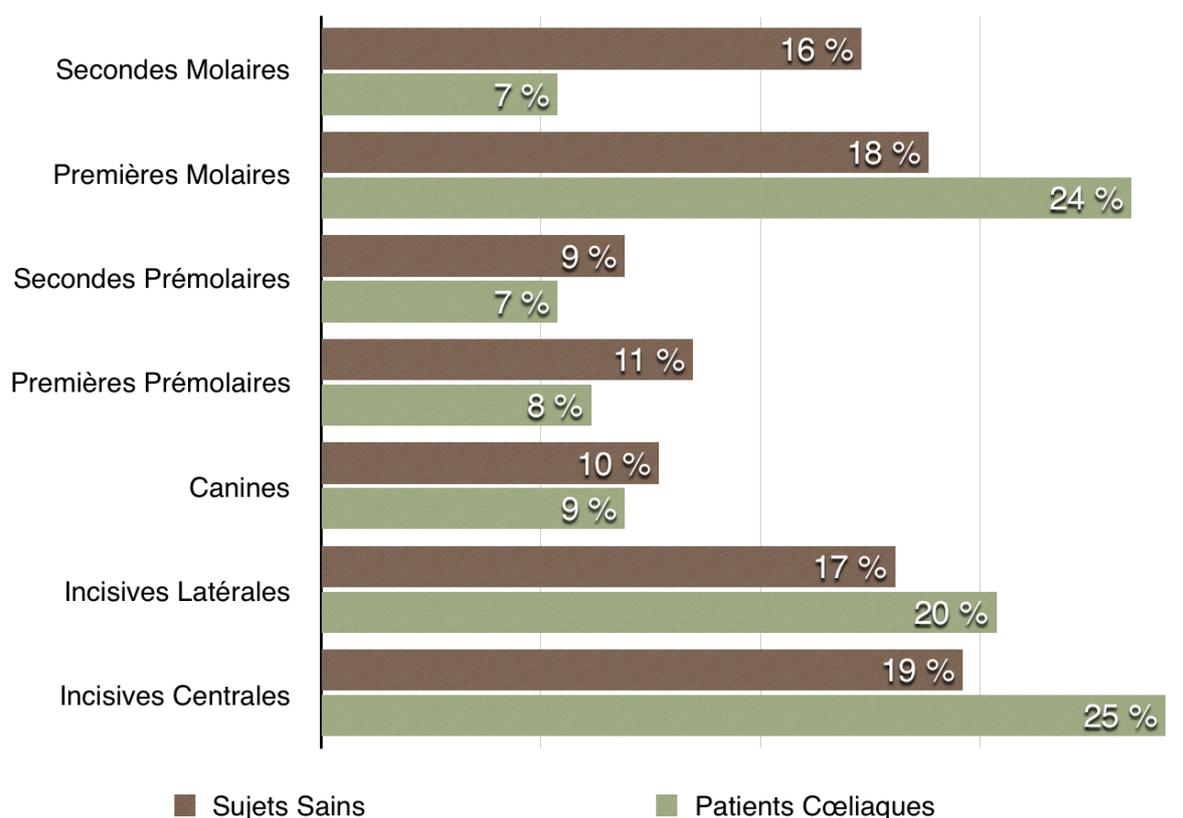
En 2005, Ciacci et al. ont mis en évidence une corrélation entre la présence de défauts de l'émail et la durée d'exposition au gluten. Aucun défaut n'a été observé chez les patients diagnostiqués précocement et suivant un régime sans gluten. 18 % des patients diagnostiqués précocement mais réexposés au gluten, présentaient des altérations de l'émail. Tandis que 26 % des adultes récemment diagnostiqués, montraient des défauts amellaires (Ciacci et al. 2005).

On retiendra donc que les anomalies de structures amellaires peuvent survenir dès l'introduction du gluten dans l'alimentation. Mais la levée de cette exposition au gluten stoppe aussitôt la progression des altérations de l'émail.

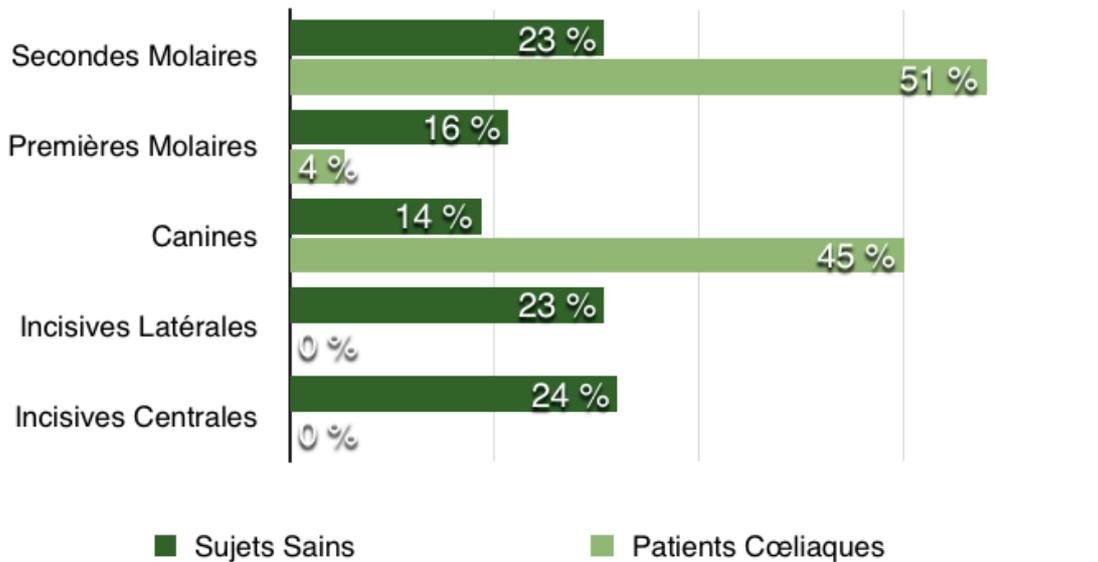
2.1.3. Localisation

Ces défauts sont observés le plus souvent sur les dents permanentes. Ils apparaissent de façon symétrique et concomitante au niveau des quatre quadrants, préférentiellement sur les incisives et les molaires maxillaires et mandibulaires sur les dents permanentes (**Graphique 2**). Les canines et les secondes molaires déciduales peuvent également être touchées (**Graphique 3**) (Costacurta et al. 2010).

L'âge de formation de l'émail des dents concernées correspond à l'âge d'introduction du gluten dans l'alimentation. Ainsi, l'implication des prémolaires, des canines et des secondes molaires permanentes indique un retard de diagnostic, puisqu'un régime sans gluten précoce aurait empêché ces altérations (Campisi et al. 2007).



Graphique 2 - Localisation des défauts d'émail sur les dents permanentes (Costacurta, 2010)



Graphique 3 - Localisation des défauts d'émail sur les dents déciduales (Costacurta, 2010)

2.1.4. Types et sévérité : Classification d'Aine

On peut observer à la fois une hypoplasie et une hypominéralisation de l'émail. Le plus communément, on retrouve une bande hypoplasique amellaire avec des cuspidés intactes. Une malformation de l'émail peut apparaître en même temps que les symptômes gastro-intestinaux. Les défauts de l'émail sont courants chez les enfants ayant développés les symptômes de la maladie cœliaque avant 7 ans. Ce genre de défauts est très rarement observé chez les cœliaques adultes, soit parce qu'ils ont développé des symptômes tardivement, ou parce que leurs dents avaient déjà subi de sévères altérations (Avşar et Kalayci 2008).

Parmi les défauts de l'émail, on trouve : des trous, des rainures et parfois une perte totale de l'émail. Une classification de ces altérations a été proposée par Aine et ses collaborateurs en 1990 (**Tableau 7**) (Aine et al. 1990). Les différents stades des défauts sont illustrés sur les **figures 8, 9 et 10**. Le grade I est le plus représenté (Aine et al. 1990 ; Aguirre et al. 1997 ; Bucci et al. 2006 ; Campisi et al. 2007 ; Avşar et Kalayci 2008 ; Costacurta et al. 2010 ; Ertekin et al. 2012), notamment dans l'étude menée par Costacurta en 2010 (**Graphique 4**).



Figure 8 - Grade I (Procaccini et al. 2007)

Grade I : Multiples opacités blanches et crème avec des marges bien définies.



Figure 9 - Grade II (Rashid et al. 2011)

Grade II : Rugosité de la surface de l'émail avec des opacités symétriques parcellaires et une décoloration.

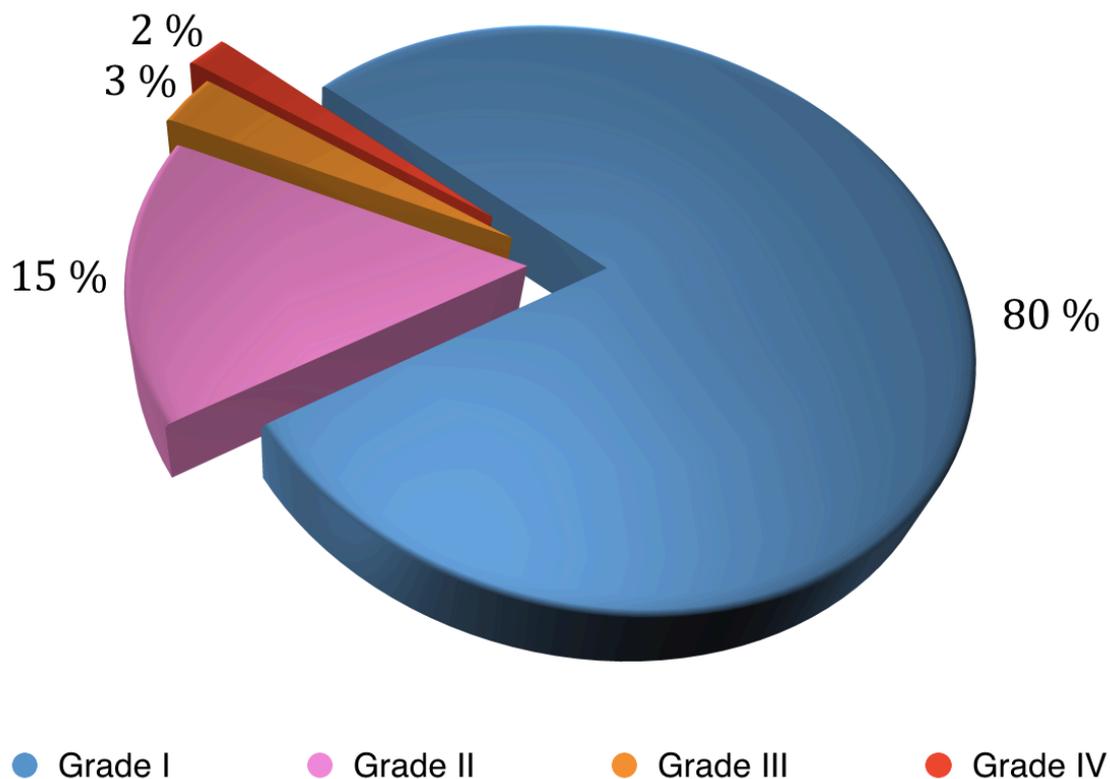


Figure 10 - Grade III (Rashid et al. 2011)

Grade III : Rainures horizontales profondes avec de grandes fosses et une décoloration linéaire.

Grade I	Défaut de couleur de l'émail: une ou plusieurs opacités crèmes, jaunes ou brunes
Grade II	Léger défaut de structure: rugosité surface d'émail, rainures horizontales, trous peu profonds
Grade III	Défaut de structure visible: rainures horizontales profondes, larges trous verticaux
Grade IV	Défaut de structure sévère: la forme de la dent peut être modifiée

Tableau 7 - Classification d'Aine des défauts d'émail dans la maladie cœliaque (Aine et al. 1990)



Graphique 4 - Distribution des grades (Costacurta et al. 2010)

2.1.5. Étiologie

L'hypocalcémie causée par la malabsorption durant la formation des dents a longtemps été considérée comme le facteur principale des défauts d'émail. Depuis, plusieurs études n'ont pas trouvé de différence de calcémie significative entre les enfants cœliaques présentant des défauts de l'émail et ceux qui n'en avaient pas (Mariani et al. 1994 ; Avşar et Kalayci 2008). De plus, des altérations de l'émail ont été observées chez des parents au premier degré sains de patients cœliaques (Mäki et al. 1991). Les pistes génétique et immunologique ont alors été envisagées. Ces pistes pourraient également expliquer l'implication de dents déciduales chez certains patients.

2.1.5.1. Facteur génétique

Nous avons vu dans la première partie de présentation de la maladie que le typage HLA pouvait être utilisé comme critère d'exclusion avec une valeur prédictive négative de 99,9 %.

En 2010, Majorana et al. ont démontré que sur 125 enfants, âgés de 4 à 10 ans, les HLA DR52-53 et DQ7 entraînés un risque accru de défauts de l'émail (Majorana et al. 2010).

En 2011, Erriu *et al.* ont suivi un groupe 98 patients de Sardaigne, âgés de 7 à 77 ans, atteints de la maladie cœliaque et suivant un régime sans gluten depuis au moins un an. Parmi ces 98 patients, 28 présentaient des défauts de l'émail, 38 avaient été touchés par des aphtes au moins deux fois par

mois avant le régime sans gluten, et 60 présentaient les 2 signes. Ils ont observé que l'absence d'allèle HLA-DQB1*02 entraînait au moins une des deux manifestations orales. L'étude ne montre pas de différence significative entre les porteurs d'un ou deux allèles (Erriu et al. 2011) (**Tableau 8**).

En 2013, Erriu a conduit une autre étude sur 44 patients plus jeunes, âgés de 6 à 16 ans. Les altérations de l'émail semblent liées à la présence ou l'absence de l'allèle HLA-DQB1*02. Cette étude confirme également les conclusions de 2011. A savoir, que l'absence de HLA-DQB1*02 se traduit cliniquement par une altération de l'émail et/ou des aphtes récidivants (Erriu et al. 2013) (**Tableau 9**).

Ces résultats suggèrent que des prédispositions génétiques peuvent influencer l'apparition de manifestations orales. Dès lors, le typage HLA ne serait donc plus uniquement considéré comme un critère d'exclusion de la maladie cœliaque.

D'autres études avec des échantillons de population plus larges devront être menées afin de confirmer ces conclusions. L'interaction des loci HLA avec d'autres gènes reste un sujet d'étude à explorer.

Nombre de copies de HLA-DQB1*02	N	% DED	% RAS	% DED + % RAS
0	18	66,67 %	66,67 %	100 %
1	47	25,5 %	40,43 %	51,1 %
2	33	12,12 %	21,21 %	33,33 %
	p value	0,0003	0,002	0,00006

DED=Dental Enamel Defects=Défauts de l'émail ;
RAS=Recurrent Aphthous Stomatitis=Stomatite aphteuse récidivante

Tableau 8 - Répartition des manifestations orales en fonction du nombre d'allèle HLA-DQB1*02 (Erriu et al. 2011)

Nombre de copies de HLA-DQB1*02	N	% DED	% RAS	% DED + % RAS
0	9	88,9 %	33,3 %	100 %
1	18	16,7 %	22,2 %	38,9 %
2	17	35,3 %	5,9 %	41,2 %
	p value	0,042	0,084	0,018

DED=Dental Enamel Defects=Défauts de l'émail ;
RAS=Recurrent Aphthous Stomatitis=Stomatite aphteuse récidivante

Tableau 9 - Répartition des manifestations orales en fonction du nombre d'allèle HLA-DQB1*02 (Erriu et al. 2013)

2.1.5.2. Facteur immunologique

▪ Similitude dans les chaînes peptidiques

Tout d'abord, au niveau de leur composition, l'amélogénine, l'améloblastine et la gliadine se caractérisent toutes par leur richesse en proline, en acides-aminés hydrophobes et en glutamine.

Puis, Munoz et al. ont recherché la présence de séquences correspondantes entre les peptides. Elles ont trouvé des taux d'identité et de similitude importants entre des chaînes de gliadine et d'amélogénine (**Tableau 10**). La chaîne de l'amélogénine entre l'acide-aminé 44 et 180 correspond à la majorité des segments de α/β et γ Gliadine. La chaîne d'amélogénine entre l'acide-aminé 121 et 153 est particulièrement intéressante par la répétition du motif QPQP (**Figure 11**), qui ressemble à un motif répété de la gliadine. Concernant l'améloblastine, l'analyse révèle un faible taux d'identité (29%), mais on remarque que le motif PLVQQQ, qui fait parti de l'épitope B de α Gliadine (QEQVPLVQQQF), est retrouvé entre les acides-aminés 162 et 167 (**Figure 11**) (Muñoz et al. 2012).

Protéines du blé	Amélogénine			Similarité	
	Résidus	Résidus	Résidus (n)	I (%)	S (%)
α/β Gliadine	25-113	66-156	92	35,9	55,4
	27-139	64-171	113	31,9	51,3
	24-114	75-167	95	34,9	55,8
	23-82	119-180	64	41,3	60,4
γ Gliadine	16-116	66-168	104	37,5	56,7
	55-170	67-180	120	38,3	53,3
	31-153	60-168	123	37,4	56,9
	50-170	43-168	128	34,4	59,4

Résultats obtenus par le programme LALIGN

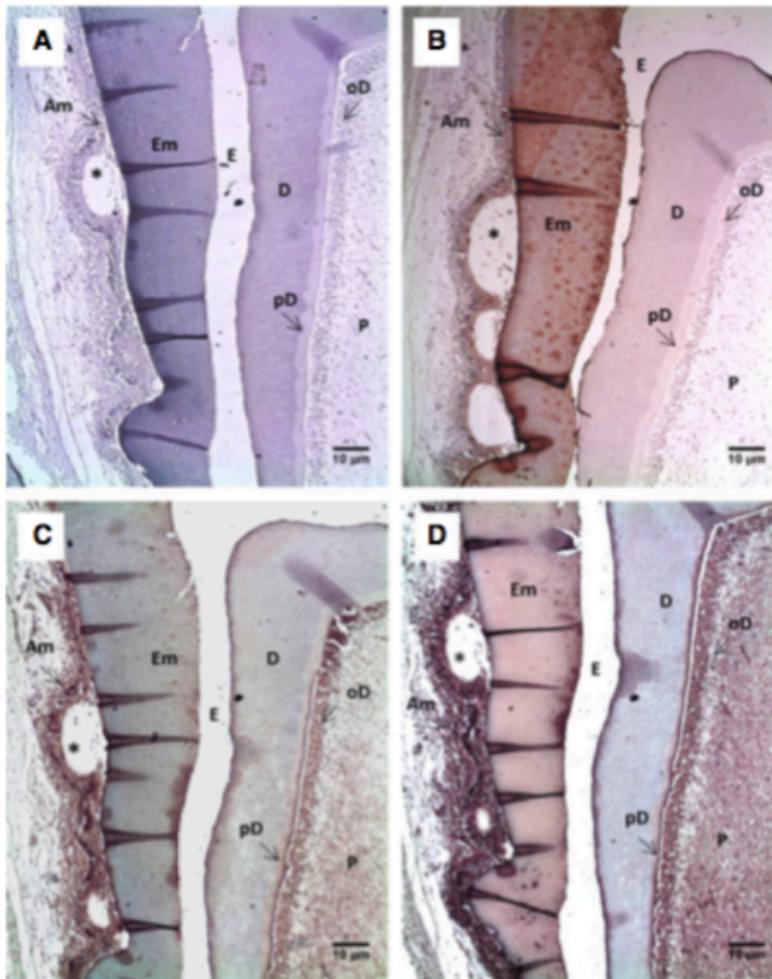
α/β Gliadine : 286 acides-aminés ; γ Gliadine : 302 acides-aminés ; Amélogénine : 191 acides aminés

n : nombre de résidus correspondants qui se chevauchent

I : Identité (les deux résidus sont identiques)

S : Similitude (Identité + substitutions qui conservent les propriétés biochimiques)

Tableau 10 - Similarité des chaînes d'acides-aminés entre les segments de gliadine et d'amélogénine chez l'homme (Muñoz et al. 2012)



(A) Test de contrôle négatif
(PBS: Phosphate-Buffered Saline)

(B) Incubation avec des anticorps anti-amélogénine

(C) Test avec le sérum d'un patient sain (contrôle)

(D) Incubation avec le sérum d'un patient cœliaque sélectionné (IgG anti-gliadine déamidée positif)

Am : Améloblastes, D : Dentine, E : Email décalcifié, Em : Matrice amellaire, pB : prédentine,
oD : Odontoblastes, P : Pulpe, * Artéfacts

Figure 12 - Analyse immunohistochimique d'un germe de molaire d'un porcelet (Sóñora, 2015)

Une équipe norvégienne (Petronijevic et al. 2016) a poussé les recherches sur cette réaction croisée des anticorps anti-gliadine sur l'amélogénine sur 99 enfants. Leur étude a mis en évidence :

- La réactivité croisée des anticorps anti-gliadine avec l'amélogénine ;
- Une réactivité plus spécifique aux IgA anti-amélogénine chez les patients cœliaques qu'aux IgG anti-amélogénine ;
- Une réactivité significativement augmentée aux IgG anti-amélogénine chez les patients présentant des signes plus sévères de la maladie (Marsh 3c) ;
- Une réactivité spécifique des anticorps anti-amélogénine avec l'amélogénine et pas avec la gliadine ;
- Un sous-groupe d'enfants témoins sains présentant une forte réactivité immunitaire aux IgA et IgG anti-amélogénine semblable à celle d'enfants malades. Ce qui suggère que les anticorps dirigés contre l'amélogénine peuvent interférer dans l'amélogénèse des enfants cœliaques ou sains.

2.1.6. Diagnostic différentiel

Causes du défaut d'émail	Caractéristiques	Aspect clinique
<p>A. Antécédent inconnu</p> <p>Causes possibles:</p> <ul style="list-style-type: none"> • carence en vitamine D • infections chroniques, sévères (rougeole, oreillons, varicelle) • prématurité 	<p>Hypoplasie amellaire</p> <ul style="list-style-type: none"> • systémique (la plupart des dents sont touchées) • guérison marquée par la formation d'émail normal (dans le cas présenté ci-contre, le rétablissement de la formation d'émail est évident; l'émail du tiers cervical des incisives centrales et latérales est normal) 	
<p>B. Fluorose</p>	<p>Hypocalcification de l'émail</p> <ul style="list-style-type: none"> • effet systémique dû à l'apport excessif de fluor • émail blanc et opaque • certaines surfaces s'effritent avec l'âge 	
<p>C. Amélogénèse imparfaite</p>	<p>Hypoplasie amellaire</p> <ul style="list-style-type: none"> • toutes les dents sont touchées • résultat d'un défaut génétique • peut être un exemple d'hypocalcification 	
<p>D. Traumatisme/ Infections localisées</p>	<ul style="list-style-type: none"> • généralement 1 seule dent est touchée et seulement une petite partie de la dent est atteinte • possibilité de tache blanche/jaunâtre d'hypocalcification ou une hypoplasie • causé par le traumatisme ou un abcès d'une dent lactéale 	

Tableau 11 - Diagnostic différentiel des défauts de l'émail (Rashid et al. 2011)

Puisque que les défauts de l'émail peuvent être observés dans plusieurs dérèglements, d'autres facteurs étiologiques doivent être envisagés avant que la maladie cœliaque ne soit reconnue comme étant la cause principale (**Tableau 11**).

Le chirurgien-dentiste peut facilement déterminer si l'étiologie est systémique, auquel cas toutes les dents qui se sont développées en même temps seront affectées (par exemple les incisives centrales et les premières molaires), ou locale, si seulement une ou deux dents sont atteintes.

Le praticien doit également distinguer l'hypoplasie amellaire de l'hypocalcification. L'hypoplasie amellaire est aisément identifiable : l'émail est malformé ou absent sur une partie ou sur toute la surface (**Tableau 11**, ligne A et C). Une hypoplasie amellaire localisée peut prendre la forme de trous, de rainures ou de rides profondes sur la surface de l'émail, qui peut être minéralisé normalement (brillant et dur). Une surface amellaire lisse et intacte avec des taches ou des lignes opaques blanches ou jaunâtres indique une faible hypocalcification.

Parmi les atteintes amellaires, la fluorose (**Tableau 11**, ligne B) est un défaut d'émail commun (Vieira et al. 2005). L'amélogenèse imparfaite (**Tableau 11**, ligne C) est un dérèglement assez rare, le plus souvent caractérisé par un émail creusé mais parfois hypocalcifié (Kim et al. 2006). Si une partie de l'émail semble normal, on recherchera un antécédent de carence en vitamine D (Fraser et Nikiforuk 1982), de sévères infections ou une prématurité (Hall 1989). Lorsque l'enfant guérit de ses problèmes systémiques, la formation de l'émail redevient normale.

2.2. Stomatite aphteuse récidivante

2.2.1. Aspects cliniques

La stomatite aphteuse récidivante est caractérisée par une ou plusieurs ulcérations douloureuses et récurrentes de la muqueuse buccale. Ces ulcérations sont rondes ou ovoïdes. Elles se caractérisent par un halo érythémateux et un fond jaunâtre ou grisâtre.

Environ 80 % des patients atteints de stomatite aphteuse récidivante présentent des aphtes mineurs mesurant entre 2 et 8 mm de diamètre et qui disparaissent spontanément en deux semaines.



Figure 13 - Aphte mineur (Sedghizadeh et al. 2002)

Les aphtes géants sont moins communs. Les ulcérations peuvent dépasser le centimètre de diamètre et persister plusieurs semaines.



Figure 14 - Aphte géant
(Sedghizadeh et al. 2002)

La forme la moins répandue est dite « herpétiforme » et se caractérise par des grappes de petites ulcérations (pouvant aller jusqu'à 100, de 1 à 3 mm de diamètre) qui vont se regrouper et former de larges et irrégulières ulcérations (Pastore et al. 2008).

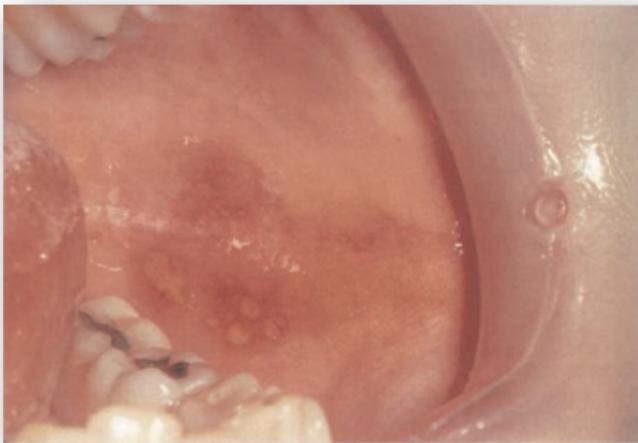


Figure 15 - Forme herpétiforme
(Sedghizadeh et al. 2002)

Les patients cœliaques peuvent présenter le plus souvent des aphtes mineurs. Mais certains cas d'aphtes majeurs et herpétiformes ont également été rapportés (Pastore et al. 2008).

2.2.2. Prévalence

La stomatite aphteuse récidivante est l'une des maladies buccales les plus fréquentes. On estime que 20 % de la population générale souffriront une fois de cette affection pendant leur vie (Pastore et al. 2008).

Auteur, Année	Groupe d'étude (Patients cœliaques)		Groupe contrôle (sujets non cœliaques)		p
	Nb de patients	Prévalence des aphtes récidivants	Nb de sujets	Prévalence des aphtes récidivants	
Ertekin, 2012	80	48,1 %	20	5 %	0,0001
Carvalho, 2012	52	40,38 %	52	17,31 %	0,0052
Acar, 2012	35	37,1 %	35	11,4 %	0,012
Costacurta, 2010	300	8,3 %	300	3 %	0,005
Campisi, 2007	197	19 %	413	0,7 %	< 0,0001
Bucci, 2006	72	33,33 %	162	23,45 %	> 0,05

Tableau 12 - Prévalence des stomatites aphteuses récidivantes

La plupart des études montrent une différence de prévalence significative entre les patients atteints de la maladie cœliaque et le groupe contrôle (Campisi et al. 2007 ; Costacurta et al. 2010 ; Acar et al. 2012 ; Ertekin et al. 2012 ; de Carvalho et al. 2015) (**Tableau 12**).

2.2.3. Étiologie

➤ Carence hématinique

La corrélation entre la maladie cœliaque et la stomatite aphteuse récidivante peut être expliquée par des carences hématiniques (fer, acide folique ou vitamine B12) due à la malabsorption. En effet, les taux de fer, d'acide folique et de vitamine B12 sériques sont souvent faibles chez les patients cœliaques non traités. Et l'on sait qu'environ 20 % des stomatites aphteuses récidivantes présentent une carence hématinique.

En outre, les taux d'hémoglobine et des folates sont significativement faibles chez les patients cœliaques atteints d'une stomatite aphteuse récidivante, par rapport aux non cœliaques atteints de stomatite aphteuse récidivante (Pastore et al. 2008).

➤ **Facteur génétique**

La prévalence du HLA DRw10 et DQw1 est significativement plus élevée chez les patients cœliaques souffrant de stomatite aphteuse récidivante par rapport aux cœliaques sans stomatite (Majorana et al. 1992 ; Meini et al. 1993).

Les études d'Erriu et al. sur l'absence de l'allèle HLA DQB1*02, ont démontré que les patients cœliaques ne portant aucun allèle de HLA DQB1*02 présentent au moins l'une des deux manifestations orales les plus fréquentes de la maladie cœliaque, à savoir une altération de l'émail et/ou une stomatite aphteuse récidivante (Erriu et al. 2011, 2013). (cf. Chapitre 2.1.4)

2.2.4. Effet du régime sans gluten

Plusieurs auteurs ont montré une amélioration significative des stomatites aphteuses récidivantes chez les patients cœliaques qui ont suivi un régime sans gluten, allant jusqu'à la rémission complète des symptômes. Une réapparition de la récurrence des aphtes a également été observée lors de la réintroduction du gluten (Pastore et al. 2008).

D'autre part, Hunter et al. ont examiné les effets du régime sans gluten sur des patients non cœliaques présentant des aphtes récidivants lors d'une étude randomisée en double aveugle. Celle-ci n'a pas montré de différence significative dans l'effet du régime sans gluten entre les deux groupes (Hunter et al. 1993).

2.2.5. Diagnostic différentiel

Chez la plupart des individus, les aphtes sont bénins. Le caractère récidivant ou persistant de l'aphtose nous orientera vers une pathologie sous-jacente. Il faudra alors écarter les infections orales, les maladies auto-immunes (maladie de Crohn, maladie de Behçet) ou les états d'immunodéficience.

2.3. Glossites

2.3.1. Aspect clinique

La langue des patients atteints par la maladie cœliaque peut montrer des signes d'inflammation. Celle-ci peut aller de la simple rougeur au gonflement accompagné de douleurs, jusqu'à l'atrophie et la perte de nombreuses papilles (langue lisse et rouge plus foncé). Son évaluation clinique est toutefois difficile car sujette à de grandes différences entre praticien.

2.3.2. Prévalence

Une étude finlandaise (Lähteenoja et al. 1998) a montré que la langue était significativement plus touchée chez les patients cœliaques (brûlure ou douleur) que chez les sujets sains. De plus, des érythèmes ou des atrophies ont été observés chez 8,59 % des cœliaques.

En 2007, l'étude de Campisi et *al.* a mis en évidence la présence de glossite atrophique chez les patients cœliaques (16 %), avec une différence significative par rapport aux sujets sains du groupe contrôle ($p < 0,0001$) (Campisi et al. 2007).

Cependant, Costacurta et *al.* ont trouvé des résultats qui ne permettent pas de trancher de manière significative ($p = 0,664$) (Costacurta et al. 2010).

Auteur, Année	Type	Groupe d'étude (Patients cœliaques)		Groupe contrôle (sujets non cœliaques)		p
		Nb de patients	Prévalence	Nb de sujets	Prévalence	
Costacurta, 2010	Glossite atrophique	300	3,3 %	300	4 %	0,664
Campisi, 2007	Glossite atrophique	197	16 %	413	0,2 %	< 0,0001
	Langue géographique	197	7 %	413	1 %	< 0,0001
Lähteenoja, 1998	Douleur ou Brûlure	128	29,69 %	30	10 %	0,027
	Erythème ou atrophie	128	8,59 %	30	6,67 %	0,8
	Atrophie	128	3,9 %	30	3,33 %	0,883

Tableau 13 - Prévalence des glossites

2.3.3. Étiologie

Nous savons que les patients cœliaques non traités présentent fréquemment des carences en fer et en vitamine B12. Or, ces carences sont connues pour causer des glossites atrophiques, souvent accompagnées de douleurs et de sensations de brûlure. De plus, plusieurs cas de Syndrome de Plummer-Vinson associé à la maladie cœliaque ont été décrits (Pastore et al. 2008).

2.3.4. Effet du régime sans gluten

Le suivi strict d'un régime sans gluten entraîne la disparition des signes inflammatoires chez tous les patients (Campisi et al. 2007; Pastore et al. 2007).

2.4. Lichen plan buccal

2.4.1. Aspects cliniques

Le lichen plan buccal est une pathologie inflammatoire chronique touchant la muqueuse buccale. Selon la classification de l'organisation mondiale de la santé, le lichen plan buccal regroupe les formes cliniques suivantes : réticulée, érosive et atrophique. Le polymorphisme des aspects cliniques du lichen plan buccal rend son diagnostic difficile.

2.4.2. Lien avec la maladie cœliaque

En 1993, Fortune rapporte le cas d'un lichen plan buccal associé à une maladie cœliaque (Fortune et Buchanan 1993). Un patient de 70 ans présentait un lichen plan buccal érosif affirmé par une biopsie. Suite à la découverte d'une carence en fer, en folates et en vitamine B12, une biopsie jéjunale a permis le diagnostic de la maladie cœliaque. Un régime sans gluten a été mis en place, en plus de la prescription de corticoïdes. Durant les 6 mois de régime sans gluten, le lichen plan a disparu graduellement. La guérison fut interrompue par la consommation de gluten par inadvertance.

Néanmoins, le cas rapporté ne permet pas d'évaluer l'importance des corticoïdes prescrits sous forme de bain de bouche dans la diminution de l'inflammation.

L'hypothèse d'association entre la maladie cœliaque et le lichen plan buccal fut réfutée un mois plus tard par Scully et al. Sur 103 patients présentant un lichen plan buccal, aucun n'était atteint par la maladie cœliaque. En s'appuyant sur ce constat, ils ont conclu que leur association était fortuite (Scully et al. 1993). D'ailleurs, en 1998, l'étude de Jokinen et al. a confirmé le constat de Scully. En effet, sur 39 patients présentant un lichen plan buccal, seulement l'un d'entre eux montrait des signes histologiques de maladie cœliaque (biopsie intestinale) (Jokinen et al. 1998).

Cependant, en 2015 Cigic et al., ont étudié 113 individus dont 56 patients présentaient un lichen plan buccal. 8 patients sur 56 (14,28 %) ont été diagnostiqués comme cœliaques par biopsie. Dans le groupe contrôle qui ne montrait aucun signe de lichen plan buccal, aucune maladie cœliaque n'a été diagnostiquée (Cigic et al. 2015).

Une autre étude à petite échelle (Compilato et al. 2012) et un autre cas (Ruiz Villaverde et al. 2004) semblent aller dans le sens d'un lien entre la maladie cœliaque et le lichen plan buccal.

Toutefois, on remarquera que toutes les études menées ont recherché des signes de la maladie cœliaque dans des groupes de patients présentant un lichen plan buccal. De plus, les résultats de ces études sont à modérer car le diagnostic d'un lichen plan dépend du praticien et de la méthodologie. Enfin, le faible nombre d'études réalisées et de patients observés lors de ces études ne nous permet pas de tirer de conclusion quant à la corrélation entre la maladie cœliaque et le lichen plan.

2.5. Retard d'éruption dentaire et d'âge dentaire

2.5.1. Retard d'éruption

Pour évaluer un retard d'éruption, nous avons recours à des tableaux d'éruption qui diffèrent selon les pays et les ethnies concernés.

Dans l'étude de Campisi et al., les auteurs ont considéré comme « en retard », une dent qui n'avait pas encore fait son apparition sur l'arcade 6 mois après l'âge indiqué sur le tableau d'éruption.

28 patients cœliaques sur 107 (26 %) présentaient un retard d'éruption contre 7 % dans le groupe contrôle ($p < 0,0001$). (Campisi, 2007)

En 2010, Costacurta et al. ont quant à eux augmenté la limite à 8 mois. 20 % des enfants cœliaques présentaient un retard d'éruption contre 8 % dans le groupe contrôle ($p = 0,0001$). (Costacurta, 2010)

Auteur, Année	Age patients	Ecart	Groupe d'étude (Patients cœliaques)		Groupe contrôle (sujets non cœliaques)		p
			Nb de patients	Prévalence	Nb de sujets	Prévalence	
Costacurta, 2010	4-13 ans	8 mois	300	20 %	300	8 %	0,0001
Campisi, 2007	2-17 ans	6 mois	107	26 %	233	7 %	< 0,0001

Tableau 14 - Prévalence de retard d'éruption

2.5.2. Retard d'âge dentaire

En 2011, Costacurta et al. ont conduit une étude sur 120 filles âgées entre 12 et 13 ans. 60 d'entre elles étaient diagnostiquées cœliaques (Groupe 1) et les 60 autres étaient saines (Groupe 2). Parmi les 60 patientes cœliaques, le groupe A étaient constituées de patientes diagnostiquées avant l'âge de 2 ans, et le groupe B après l'âge de 8 ans. Pour cette étude, l'âge dentaire a été déterminé grâce à la méthode de Demirjian. Cette méthode est basée sur les données radiographiques des étapes de maturation dentaire de 7 dents du secteur 3 (Demirjian et al. 1973). Les auteurs ont observé que 56,7 % des patientes du groupe 1 présentaient un retard d'âge dentaire contre 20 % dans le groupe 2 ($p < 0,001$). Plus intéressant, 90 % des patientes du groupe B présentaient un retard d'âge dentaire contre 23 % du groupe A (Costacurta et al. 2011).

Ces résultats suggèrent qu'un diagnostic précoce et un régime sans gluten rigoureux permettraient aux patients atteints de la maladie cœliaque d'avoir un développement des dents permanentes proche de celui d'un sujet sain.

2.6. Modification salivaire et caries

2.6.1. Modification du pH

Deux études se sont intéressées au pH. L'une (Acar et al. 2012), n'a pas trouvé de différence significative entre le pH au niveau de la plaque dentaire de 35 patients cœliaques (pH = 6,2) et celui de 35 sujets du groupe contrôle (pH = 6,1). Quant au pH de la salive, il semble plus élevé (pH = 7,5) chez les cœliaques.

L'autre étude, (de Carvalho et al. 2015), plus récente incluant des patients plus jeunes et plus nombreux, a montré une différence significative au niveau du pH de la salive : 7,1 contre 7,26 ($p = 0,0165$). (**Tableau 15**)

Il est difficile de tirer une conclusion quant au caractère plus basique du pH de la salive des patients cœliaques. D'autres études regroupant une population plus large (nombre, âge) devront être menées. Il serait également intéressant de distinguer parmi les patients cœliaques, les patients sous régime sans gluten et ceux qui ne le sont pas, afin de déterminer dans quelle mesure l'alimentation sans gluten influence le pH.

Auteur, Année	Age patients	Nb de patients	pH	Nb de sujets	pH
Carvalho, 2015	2-15 ans	52	7,26 (salive)	52	7,1 (salive)
Acar, 2012	6-19 ans	35	7,5 (salive) 6,2 (plaque)	35	7,3 (salive) 6,1 (plaque)

Tableau 15 - pH de la salive et la plaque dentaire chez les patients cœliaques

2.6.2. Modification du pouvoir tampon

Aucune étude n'a réussi à montrer une différence significative entre le pouvoir tampon de la salive des patients cœliaques et celui des sujets sains du groupe contrôle ($p = 0,494$; $p = 0,3577$) (Acar et al. 2012 ; de Carvalho et al. 2015).

2.6.3. Diminution du flux salivaire

Plusieurs études ont rapporté une diminution du flux salivaire chez les patients cœliaques (Patinen et al. 2004 ; Ertekin et al. 2012 ; de Carvalho et al. 2015). Cependant Acar et al. (Acar et al. 2012) n'ont pas trouvé de différence significative par rapport aux sujets sains du groupe contrôle.

En 1994, Collin et al. se sont penchés sur le nombre de patients atteints du syndrome de Gougerot-Sjögren parmi un groupe de 335 patients âgés de 16 à 79 ans par rapport un groupe de 335 sujets sains. 3,3 % des patients cœliaques présentaient un syndrome de Gougerot-Sjögren selon les critères californiens (Fox et al. 1986) contre 0,3 % chez les sujets sains ($p = 0,0059$) (Collin et al. 1994). Les 4 critères californiens sont : une kérato-conjonctivite sèche, une xérostomie subjective, une biopsie d'une glande salivaire accessoire positive (score > 2), et la présence d'auto-anticorps. Ces critères sont considérés plus rigoureux que les critères européens dans la littérature. En effet, on estime que sur un groupe de patients atteints du syndrome de Gougerot-Sjögren selon les critères européens, seulement 15 % seraient maintenus selon les critères californiens (Oppliger 2006).

Toutefois, il est important de modérer ces résultats à cause de la difficulté et de la subjectivité du diagnostic d'une xérostomie. Les procédures, la composition de la salive et la source de prélèvement sont autant de paramètres qui peuvent influencer les mesures effectuées (da Silva et al. 2008).

2.6.4. Effet du régime sans gluten

En 2004, Patinen et al. ont étudié les effets d'un régime sans gluten sur les glandes salivaires. En comparant des patients cœliaques (sous régime sans gluten) et atteints du syndrome de Gougerot-Sjögren (C+S) à un groupe de patients présentant exclusivement un syndrome de Gougerot-Sjögren (S), les auteurs ont mis en évidence une augmentation du flux salivaire ($p < 0,001$) et une diminution de l'inflammation des glandes salivaires ($p = 0,002$) chez les patients C+S par rapport aux S (Patinen et al. 2004) (Patinen, 2004). D'après les auteurs, ces observations vont dans le sens d'un apport bénéfique du régime sans gluten sur les glandes salivaires.

Cependant, cette étude ne présente qu'un faible nombre de patients dans chaque groupe (20 par groupe). De plus, la constitution de deux autres groupes de patients semble manquer à cette étude. Le premier aurait été représenté par des patients cœliaques (pas encore sous régime sans gluten) et atteints du syndrome de Gougerot-Sjögren. Et le second aurait regroupé des patients atteints seulement du syndrome de Gougerot-Sjögren et suivant un régime sans gluten.

2.6.5. Modification de la flore buccale et caries

En 2012, Acar et al. ont conduit une étude qui a mis en évidence une diminution des taux salivaires des streptococcus et des lactobacillus chez les patients cœliaques ($<10^5$ CFU/mL de salive) par rapport aux patients sains (Acar et al. 2012) (**Tableau 16**).

Souche bactérienne	Nombre de patients	Prévalence (patients cœliaques)	Nombre de sujets	Prévalence (groupe contrôle)	p
Streptococcus	35	48,6 %	35	14,3 %	0,012
Lactobacillus	35	51,3 %	35	34,31 %	0,010

Tableau 16 - Prévalence de diminution des taux salivaires des souches bactériennes cariogènes

De plus, toutes les études rapportées dans la littérature rapportent un taux de caries équivalent ou inférieur par rapport au taux des groupes de sujets sains (Aguirre et al. 1997 ; Avşar et Kalayci 2008 ; de Carvalho et al. 2015).

Malgré un risque d'altération de l'émail accru (cf. chapitre 2.1), qui entrainerait à priori un risque carieux plus important, les patients cœliaques sont soumis à un régime alimentaire strict sans gluten, protéine que l'on retrouve dans beaucoup d'aliments cariogènes. Ces restrictions peuvent expliquer les faibles taux salivaires de streptococcus et de lactobacillus ainsi que le nombre modéré de caries chez les patients cœliaques.

CONCLUSION

Avec une prévalence d'1 % dans la population occidentale, la maladie cœliaque est considérée de nos jours comme l'une des entéropathies les plus fréquentes.

Une meilleure connaissance des caractéristiques de la maladie cœliaque et l'amélioration des outils diagnostiques ont permis aux médecins généralistes et aux gastro-entérologues de proposer une prise en charge précoce à leurs patients dès lors qu'ils présentent des signes évocateurs de la maladie.

Cependant, les formes atypiques et silencieuses de la maladie cœliaque restent encore largement sous diagnostiquées de par la diversité ou l'absence des signes cliniques. En effet, le patient cœliaque peut ne présenter aucun signe digestif. De plus, les formes atypiques et silencieuses sont majoritaires.

Parmi les signes extra-digestifs de la maladie cœliaque, la littérature décrit plusieurs manifestations buccales telles que : des altérations de l'émail, des stomatites aphteuses récidivantes, des glossites, des lichen plan buccaux, des retards d'éruption et d'âge dentaires et des modifications salivaires.

La prévalence des défauts de l'émail chez les patients cœliaques varie entre 20 % et 53 % selon les études. Ces défauts sont « systématiques », c'est à dire qu'ils touchent les mêmes dents sur les deux héli-arcades de façon symétrique. Ces altérations de l'émail peuvent survenir dès l'introduction du gluten dans l'alimentation. Mais leur développement s'arrête avec la levée de l'exposition au gluten. Quant à leur étiologie, les dernières études ont montré une similitude entre les chaînes peptidiques de la gliadine (fraction du gluten) et l'amélogénine, ainsi qu'une réaction croisée des anticorps anti-gliadine avec l'amélogénine. S'ajoutent à ces facteurs immunologiques, des facteurs génétiques et une carence calcique due à la malabsorption intestinale.

L'autre manifestation buccale la plus fréquente chez les patients cœliaques est la stomatite aphteuse récidivante. Ceux-ci présentent le plus souvent des aphtes mineurs. Plusieurs auteurs ont montré la réduction voire la rémission complète des symptômes grâce au régime sans gluten. De plus, les aphtes récidivants réapparaissent si le gluten est réintroduit dans l'alimentation.

Les études et les cas rapportés dans la littérature concernant les glossites et les lichen plan buccaux ne permettent pas d'attester d'un lien entre la maladie cœliaque et ces deux signes oraux. De plus, leur évaluation clinique est sujette à de grandes différences entre les praticiens, rendant leur diagnostic difficile.

Plusieurs auteurs ont observé des retards d'éruption et d'âge dentaires chez les patients cœliaques. Cependant, les résultats suggèrent également qu'un diagnostic précoce et la mise en place d'un régime sans gluten rigoureux permettraient aux patients atteints de la maladie cœliaque d'avoir un développement des dents permanentes proche de celui d'un sujet sain.

Les résultats sur les modifications salivaires observées par certains auteurs doivent être modérés. En effet, les procédures, la composition de la salive et la source de prélèvement sont des paramètres pouvant altérer le pH, le pouvoir tampon de la salive et le flux salivaire. De même, la modification de la flore buccale (diminution des taux de streptococcus et de lactobacillus) et le nombre de caries chez les patients cœliaques peuvent être influencés par le régime sans gluten.

D'autres études aux procédés plus rigoureux avec des échantillons plus larges ou des méta-analyses semblent encore nécessaires pour affirmer une corrélation entre la maladie cœliaque et certaines manifestations orales comme les glossites, les lichen plan buccaux et les modifications salivaires.

Toutefois, concernant les altérations de l'émail, la stomatite aphteuse récidivante et les retards d'éruption et d'âge dentaires, le chirurgien-dentiste peut se retrouver en première ligne et permettre un diagnostic précoce et une prise en charge pluridisciplinaire du patient.

BIBLIOGRAPHIE

Acar S, Yetkiner AA, Ersin N, Oncag O, Aydogdu S, Arıkan C. Oral findings and salivary parameters in children with celiac disease: a preliminary study. *Med Princ Pract Int J Kuwait Univ Health Sci Cent.* 2012;21(2):129-33.

Aguirre JM, Rodríguez R, Oribe D, Vitoria JC. Dental enamel defects in celiac patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* déc 1997;84(6):646-50.

Aine L, Mäki M, Collin P, Keyriläinen O. Dental enamel defects in celiac disease. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol.* juill 1990;19(6):241-5.

Al-Toma A, Verbeek WHM, Hadithi M, von Blomberg BME, Mulder CJJ. Survival in refractory coeliac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma: retrospective evaluation of single-centre experience. *Gut.* oct 2007;56(10):1373-8.

Al-toma A, Visser OJ, van Roessel HM, von Blomberg BME, Verbeek WHM, Scholten PET, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in refractory celiac disease with aberrant T cells. *Blood.* 1 mars 2007;109(5):2243-9.

Askling J, Linet M, Gridley G, Halstensen TS, Ekström K, Ekbohm A. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology.* nov 2002;123(5):1428-35.

Avşar A, Kalayci AG. The presence and distribution of dental enamel defects and caries in children with celiac disease. *Turk J Pediatr.* févr 2008;50(1):45-50.

Bai JC, Gonzalez D, Mautalen C, Mazure R, Pedreira S, Vazquez H, et al. Long-term effect of gluten restriction on bone mineral density of patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* févr 1997;11(1):157-64.

Boudreau A, Ménard G. *Le Blé: éléments fondamentaux et transformation.* Presse universitaire. Laval: Presse universitaire; 2000.

Bousquet A. *La maladie cœliaque, du diagnostic à sa prise en charge: un nouvel espoir thérapeutique? [Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie]. [Toulouse]: Université Toulouse III Paul Sabatier; 2015.*

Bouteloup C. Les pathologies digestives liées au blé ou au gluten: certitudes et doutes. *Cah Nutr Diététique.* nov 2016;51(5):248-58.

Broutin C, Mullie B, Paris C, Lebredonchel E. *Sérologie de la maladie cœliaque [Internet].* Lille: Centre de Biologie Pathologie Génétique Médicale du CHRU de Lille.; 2012. Disponible sur: <http://biologiepathologie.chru-lille.fr/actus/CELIAC.pdf>

Bucci P, Carile F, Sangianantoni A, Sangianantoni A, D'Angiò F, Santarelli A, et al. Oral aphthous ulcers and dental enamel defects in children with coeliac disease. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. févr 2006;95(2):203-7.

Campisi G, Di Liberto C, Iacono G, Compilato D, Di Prima L, Calvino F, et al. Oral pathology in untreated coeliac [corrected] disease. *Aliment Pharmacol Ther.* déc 2007;26(11-12):1529-36.

de Carvalho FK, de Queiroz AM, Bezerra da Silva RA, Sawamura R, Bachmann L, Bezerra da Silva LA, et al. Oral aspects in celiac disease children: clinical and dental enamel chemical evaluation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* juin 2015;119(6):636-43.

Cellier C, Delabesse E, Helmer C, Patey N, Matuchansky C, Jabri B, et al. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group. *Lancet Lond Engl.* 15 juill 2000a;356(9225):203-8.

Cellier C, Flobert C, Cormier C, Roux C, Schmitz J. Severe osteopenia in symptom-free adults with a childhood diagnosis of coeliac disease. *Lancet Lond Engl.* 4 mars 2000b;355(9206):806.

Cellier C, Patey N, Mauvieux L, Jabri B, Delabesse E, Cervoni JP, et al. Abnormal intestinal intraepithelial lymphocytes in refractory sprue. *Gastroenterology.* mars 1998;114(3):471-81.

- Ciacci C, Iovino P, Amoroso D, Siniscalchi M, Tortora R, Di Gilio A, et al. Grown-up coeliac children: the effects of only a few years on a gluten-free diet in childhood. *Aliment Pharmacol Ther.* 15 févr 2005;21(4):421-9.
- Cigic L, Gavic L, Simunic M, Ardalic Z, Biocina-Lukenda D. Increased prevalence of celiac disease in patients with oral lichen planus. *Clin Oral Investig.* avr 2015;19(3):627-35.
- Clément B-J, Lebreton C, Malamut G, Cerf-Bensussan N. Perméabilité intestinale et maladie cœliaque. *Médecine Mal Métaboliques.* févr 2015;9(1):19-26.
- Collin P, Reunala T, Pukkala E, Laippala P, Keyriläinen O, Pasternack A. Coeliac disease--associated disorders and survival. *Gut.* sept 1994;35(9):1215-8.
- Compilato D, Carroccio A, Campisi G. Hidden coeliac disease in patients suffering from oral lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* mars 2012;26(3):390-1.
- Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V, Brusco G, Ciacci C, Cottone M, et al. Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet Lond Engl.* 4 août 2001;358(9279):356-61.
- Cosnes J, Cellier C, Viola S, Colombel J-F, Michaud L, Sarles J, et al. Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: protective effect of the gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* juill 2008;6(7):753-8.
- Costacurta M, Condò R, Sicuro L, Perugia C, Docimo R. Cervical vertebral maturation and dental age in coeliac patients. *ORAL Implantol.* juill 2011;4(3-4):11-7.
- Costacurta M, Maturo P, Bartolino M, Docimo R. Oral manifestations of coeliac disease.: A clinical-statistic study. *ORAL Implantol.* janv 2010;3(1):12-9.
- Daum S, Ullrich R, Heise W, Dederke B, Foss H-D, Stein H, et al. Intestinal non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter prospective clinical study from the German Study Group on Intestinal non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 15 juill 2003;21(14):2740-6.
- Demirjian A, Goldstein H, Tanner JM. A new system of dental age assessment. *Hum Biol.* mai 1973;45(2):211-27.
- Egan LJ, Walsh SV, Stevens FM, Connolly CE, Egan EL, McCarthy CF. Celiac-associated lymphoma. A single institution experience of 30 cases in the combination chemotherapy era. *J Clin Gastroenterol.* sept 1995;21(2):123-9.
- Erriu M, Abbate GM, Pili FMG, Novara F, Orrù G, Montaldo C, et al. Oral Signs and HLA-DQB1*02 Haplotypes in the Celiac Paediatric Patient: A Preliminary Study. *Autoimmune Dis.* 2013;2013:389590.
- Erriu M, Sanna S, Nucaro A, Orrù G, Garau V, Montaldo C. HLA-DQB1 Haplotypes and their Relation to Oral Signs Linked to Celiac Disease Diagnosis. *Open Dent J.* 4 nov 2011;5:174-8.
- Ertekin V, Sümbüllü MA, Tosun MS, Selimoglu MA, Kara M, Kilic N. Oral findings in children with celiac disease. *Turk J Med Sci.* 2012;613-7.
- Farrell RJ. Infant gluten and celiac disease: too early, too late, too much, too many questions. *JAMA.* 18 mai 2005;293(19):2410-2.
- Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med.* 17 janv 2002;346(3):180-8.
- Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology.* févr 2001;120(3):636-51.
- Feillet P. Le grain de blé: Composition et utilisation. INRA. Paris: INRA; 2000. (Mieux comprendre).
- Fine KD, Meyer RL, Lee EL. The prevalence and causes of chronic diarrhea in patients with celiac sprue treated with a gluten-free diet. *Gastroenterology.* juin 1997;112(6):1830-8.
- Fortune F, Buchanan JA. Oral lichen planus and coeliac disease. *Lancet Lond Engl.* 1 mai 1993;341(8853):1154-5.
- Fox RI, Robinson C, Curd J, Michelson P, Bone R, Howell FV. First international symposium on Sjögren's syndrome: suggested criteria for classification. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1986;61:28-30.
- Fraser D, Nikiforuk G. The etiology of enamel hypoplasia in children--a unifying concept. *J Int Assoc Dent Child.* juin 1982;13(1):1-11.

Gale J, Simmonds PD, Mead GM, Sweetenham JW, Wright DH. Enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma: clinical features and treatment of 31 patients in a single center. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. févr 2000;18(4):795-803.

Green PHR, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med*. 25 oct 2007;357(17):1731-43.

Green PHR, Fleischauer AT, Bhagat G, Goyal R, Jabri B, Neugut AI. Risk of malignancy in patients with celiac disease. *Am J Med*. 15 août 2003;115(3):191-5.

Haines ML, Anderson RP, Gibson PR. Systematic review: The evidence base for long-term management of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1 nov 2008;28(9):1042-66.

Hall RK. Prevalence of developmental defects of tooth enamel (DDE) in a pediatric hospital department of dentistry population (1). *Adv Dent Res*. sept 1989;3(2):114-9.

Haute Autorité de Santé. Quelles recherches d'anticorps prescrire dans la maladie cœliaque? [Internet]. 2008. Disponible sur: www.has-sant.fr

Heizer W. Maladie cœliaque. In: *Médecine interne de Netter*. Elsevier/Masson; 2011. p. 512.

Hoffmann M, Vogelsang H, Kletter K, Zettinig G, Chott A, Raderer M. 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) for assessment of enteropathy-type T cell lymphoma. *Gut*. mars 2003;52(3):347-51.

Holmes GK, Prior P, Lane MR, Pope D, Allan RN. Malignancy in coeliac disease--effect of a gluten free diet. *Gut*. mars 1989;30(3):333-8.

Howdle PD, Jalal PK, Holmes GKT, Houlston RS. Primary small-bowel malignancy in the UK and its association with coeliac disease. *QJM Mon J Assoc Physicians*. mai 2003;96(5):345-53.

Hunter IP, Ferguson MM, Scully C, Galloway AR, Main AN, Russell RI. Effects of dietary gluten elimination in patients with recurrent minor aphthous stomatitis and no detectable gluten enteropathy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. mai 1993;75(5):595-8.

Ivarsson A. The Swedish epidemic of coeliac disease explored using an epidemiological approach--some lessons to be learnt. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. juin 2005;19(3):425-40.

Jokinen J, Peters U, Mäki M, Miettinen A, Collin P. Celiac sprue in patients with chronic oral mucosal symptoms. *J Clin Gastroenterol*. janv 1998;26(1):23-6.

Kaukinen K, Halme L, Collin P, Färkkilä M, Mäki M, Vehmanen P, et al. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology*. avr 2002;122(4):881-8.

Kim J-W, Simmer JP, Lin BP-L, Seymen F, Bartlett JD, Hu JC-C. Mutational analysis of candidate genes in 24 amelogenesis imperfecta families. *Eur J Oral Sci*. mai 2006;114 Suppl 1:3-12-41, 379.

Király R, Vecsei Z, Deményi T, Korponay-Szabó IR, Fésüs L. Coeliac autoantibodies can enhance transamidating and inhibit GTPase activity of tissue transglutaminase: dependence on reaction environment and enzyme fitness. *J Autoimmun*. juin 2006;26(4):278-87.

Lähteenoja H, Toivanen A, Viander M, Mäki M, Irjala K, Rähä I, et al. Oral mucosal changes in coeliac patients on a gluten-free diet. *Eur J Oral Sci*. oct 1998;106(5):899-906.

Lamireau T, Clouzeau H. [Epidemiology of celiac disease]. *Pathol Biol (Paris)*. avr 2013;61(2):e1-4.

Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol*. déc 2010;105(12):2520-4.

Liu E, Rewers M, Eisenbarth GS. Genetic testing: who should do the testing and what is the role of genetic testing in the setting of celiac disease? *Gastroenterology*. avr 2005;128(4 Suppl 1):S33-37.

Luostarinen LK, Collin PO, Peräaho MJ, Mäki MJ, Pirttilä TA. Coeliac disease in patients with cerebellar ataxia of unknown origin. *Ann Med*. sept 2001;33(6):445-9.

Majorana A, Bardellini E, Ravelli A, Plebani A, Polimeni A, Campus G. Implications of gluten exposure period, CD clinical forms, and HLA typing in the association between celiac disease and dental enamel defects in children. A case-control study. *Int J Paediatr Dent*. mars 2010;20(2):119-24.

- Majorana A, Sapelli PL, Malagoli A, Meini A, Pillan MN, Duse M, et al. [Celiac disease and recurrent aphthous stomatitis. The clinical and immunogenetic aspects]. *Minerva Stomatol.* févr 1992;41(1-2):33-40.
- Mäki M, Aine L, Lipsanen V, Koskimies S. Dental enamel defects in first-degree relatives of coeliac disease patients. *Lancet Lond Engl.* 30 mars 1991;337(8744):763-4.
- Malamut G, Afchain P, Verkarre V, Lecomte T, Amiot A, Damotte D, et al. Presentation and long-term follow-up of refractory celiac disease: comparison of type I with type II. *Gastroenterology.* janv 2009;136(1):81-90.
- Malamut G, Cellier C. [Clinical manifestations of adult celiac disease]. *Pathol Biol (Paris).* juin 2013;61(3):e47-51.
- Mariani P, Mazzilli MC, Margutti G, Lionetti P, Triglione P, Petronzelli F, et al. Coeliac disease, enamel defects and HLA typing. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. déc 1994;83(12):1272-5.
- Martinelli P, Troncone R, Paparo F, Torre P, Trapanese E, Fasano C, et al. Coeliac disease and unfavourable outcome of pregnancy. *Gut.* mars 2000;46(3):332-5.
- Matysiak-Budnik T, Malamut G, de Serre NP-M, Grosdidier E, Segulier S, Brousse N, et al. Long-term follow-up of 61 coeliac patients diagnosed in childhood: evolution toward latency is possible on a normal diet. *Gut.* oct 2007;56(10):1379-86.
- Meini A, Pillan MN, Plebani A, Ugazio AG, Majorana A, Sapelli PL. High prevalence of DRW10 and DQW1 antigens in celiac disease associated with recurrent aphthous stomatitis. *Am J Gastroenterol.* juin 1993;88(6):972.
- Mora S, Barera G, Beccio S, Proverbio MC, Weber G, Bianchi C, et al. Bone density and bone metabolism are normal after long-term gluten-free diet in young celiac patients. *Am J Gastroenterol.* févr 1999;94(2):398-403.
- Muñoz F, Del Río N, Sónora C, Tiscornia I, Marco A, Hernández A. Enamel defects associated with coeliac disease: putative role of antibodies against gliadin in pathogenesis. *Eur J Oral Sci.* avr 2012;120(2):104-12.
- Murray JA, Van Dyke C, Plevak MF, Dierkhising RA, Zinsmeister AR, Melton LJ. Trends in the identification and clinical features of celiac disease in a North American community, 1950-2001. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* janv 2003;1(1):19-27.
- Novakovic BJ, Novakovic S, Frkovic-Grazio S. A single-center report on clinical features and treatment response in patients with intestinal T cell non-Hodgkin's lymphomas. *Oncol Rep.* juill 2006;16(1):191-5.
- Oberhuber G. Histopathology of celiac disease. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother.* août 2000;54(7):368-72.
- Ocmant A, Mascart F. Effective detection of celiac disease using salivary anti-transglutaminase. *Am J Med.* oct 2007;120(10):e15; author reply e17.
- Oppliger R. Syndrome de Sjögren, étude de la cohorte HUG entre 1995 et 2000 [Thèse de doctorat en médecine]. [Genève]: Université de Genève; 2006.
- Pastore L, Carroccio A, Compilato D, Panzarella V, Serpico R, Lo Muzio L. Oral manifestations of celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* mars 2008;42(3):224-32.
- Pastore L, Lo Muzio L, Serpico R. Atrophic glossitis leading to the diagnosis of celiac disease. *N Engl J Med.* 14 juin 2007;356(24):2547.
- Patinen P, Aine L, Collin P, Hietanen J, Korpela M, Enckell G, et al. Oral findings in coeliac disease and Sjögren's syndrome. *Oral Dis.* nov 2004;10(6):330-4.
- Petronijevic S, Stig S, Gao J, Halstensen TS. Amelogenin specific IgA and IgG in children with untreated coeliac disease. *Eur J Oral Sci.* déc 2016;124(6):526-33.
- Procaccini M, Campisi G, Bufo P, Compilato D, Massaccesi C, Catassi C, et al. Lack of association between celiac disease and dental enamel hypoplasia in a case-control study from an Italian central region. *Head Face Med.* 30 mai 2007;3:25.

Raivio T, Kaukinen K, Nemes E, Laurila K, Collin P, Kovács JB, et al. Self transglutaminase-based rapid coeliac disease antibody detection by a lateral flow method. *Aliment Pharmacol Ther.* 1 juill 2006;24(1):147-54.

Rampertab SD, Forde KA, Green PHR. Small bowel neoplasia in coeliac disease. *Gut.* août 2003;52(8):1211-4.

Rampertab SD, Pooran N, Brar P, Singh P, Green PHR. Trends in the presentation of coeliac disease. *Am J Med.* avr 2006;119(4):355.e9-14.

Rashid M, Lee J. Tests sérologiques dans la maladie cœliaque. *Can Fam Physician.* janv 2016;62(1):e11-7.

Rashid M, Zarkadas M, Anca A, Limeback H. Oral manifestations of coeliac disease: a clinical guide for dentists. *J Can Dent Assoc.* 2011;77:b39.

Rewers M. Epidemiology of coeliac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of coeliac disease? *Gastroenterology.* avr 2005;128(4 Suppl 1):S47-51.

Ruiz Villaverde R, Blasco Melguizo J, Menéndez García Estrada A, Díez García F. [Erosive mucosal lichen associated to hyper IgE syndrome and coeliac disease]. *An Pediatr Barc Spain* 2003. mars 2004;60(3):281-2.

Scully C, Porter SR, Eveson JW. Oral lichen planus and coeliac disease. *Lancet Lond Engl.* 26 juin 1993;341(8861):1660.

Sedghizadeh PP, Shuler CF, Allen CM, Beck FM, Kalmar JR. Coeliac disease and recurrent aphthous stomatitis: a report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* oct 2002;94(4):474-8.

da Silva PC, de Almeida PDV, Machado MAN, de Lima AAS, Grégio AMT, Trevilatto PC, et al. Oral manifestations of coeliac disease. A case report and review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cirurgia Bucal.* 1 sept 2008;13(9):E559-562.

Sóñora C, Arbildi P, Rodríguez-Camejo C, Beovide V, Marco A, Hernández A. Enamel organ proteins as targets for antibodies in coeliac disease: implications for oral health. *Eur J Oral Sci.* févr 2016;124(1):11-6.

Trivin F, Cellier C. [Diagnosis of symptom-free coeliac disease in a patient with persistent hypertransaminasemia of obscure origin]. *Gastroenterol Clin Biol.* mai 2001;25(5):553-4.

Vahedi K, Mascart F, Mary JY, Laberrenne JE, Bouhnik Y, Morin MC, et al. Reliability of antitransglutaminase antibodies as predictors of gluten-free diet compliance in adult coeliac disease. *Am J Gastroenterol.* mai 2003;98(5):1079-87.

Vasquez H, Mazure R, Gonzalez D, Flores D, Pedreira S, Niveloni S, et al. Risk of fractures in coeliac disease patients: a cross-sectional, case-control study. *Am J Gastroenterol.* janv 2000;95(1):183-9.

Vieira APGF, Lawrence HP, Limeback H, Sampaio FC, Grynypas M. A visual analog scale for measuring dental fluorosis severity. *J Am Dent Assoc* 1939. juill 2005;136(7):895-901.

Vilppula A, Collin P, Mäki M, Valve R, Luostarinen M, Krekelä I, et al. Undetected coeliac disease in the elderly: a biopsy-proven population-based study. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* oct 2008;40(10):809-13.

Zone JJ. Skin manifestations of coeliac disease. *Gastroenterology.* avr 2005;128(4 Suppl 1):S87-91.

Coupe d'un grain de blé. <http://www.ikonet.com/fr/ledictionnairevisuel/regne-vegetal/cereales/ble.php>

TABLE DES ILLUSTRATIONS

❖ Figures

<i>Figure 1 - Coupe d'un grain de blé.....</i>	<i>5</i>
<i>Figure 2 - Transport transcellulaire du gluten dans la maladie cœliaque.....</i>	<i>7</i>
<i>Figure 3 - Interaction du gluten avec les facteurs environnementaux, immunitaires et génétiques dans la maladie cœliaque. Image du Dr Govind Bhagat, M.D.....</i>	<i>8</i>
<i>Figure 4 – Modèle de l'iceberg. D'après Fasano et Catassi.....</i>	<i>11</i>
<i>Figure 5 - Arbre décisionnel : Stratégie diagnostique d'après les recommandations.....</i>	<i>16</i>
<i>Figure 6 - Histoire naturelle de la maladie cœliaque. D'après Rewers.....</i>	<i>23</i>
<i>Figure 7 - Nomenclature et classification des pathologies liées au gluten.....</i>	<i>24</i>
<i>Figure 8 - Grade I.....</i>	<i>29</i>
<i>Figure 9 - Grade II.....</i>	<i>30</i>
<i>Figure 10 - Grade III.....</i>	<i>30</i>
<i>Figure 11 - Illustration d'alignements des séquences d'acides-aminés obtenus par le programme ALIGN.....</i>	<i>34</i>
<i>Figure 12 - Analyse immunohistochimique d'un germe de molaire d'un porcelet.....</i>	<i>35</i>
<i>Figure 13 - Aphte mineur.....</i>	<i>37</i>
<i>Figure 14 - Aphte géant.....</i>	<i>38</i>
<i>Figure 15 - Forme herpétiforme.....</i>	<i>38</i>

❖ Graphiques

<i>Graphique 1 - Evolution de l'incidence de la maladie cœliaque aux Etats-Unis depuis 30 ans.....</i>	<i>4</i>
<i>Graphique 2 - Localisation des défauts d'émail sur les dents permanentes.....</i>	<i>28</i>
<i>Graphique 3 - Localisation des défauts d'émail sur les dents déciduales.....</i>	<i>29</i>
<i>Graphique 4 - Distribution des grades.....</i>	<i>31</i>

❖ Tableaux

<i>Tableau 1 - Indications cliniques pour le dépistage de la maladie cœliaque.....</i>	<i>12</i>
<i>Tableau 2 - Principales associations morbides de la maladie cœliaque de l'adulte.....</i>	<i>12</i>
<i>Tableau 3 - Tests sérologiques de dépistage de la maladie cœliaque.....</i>	<i>14</i>
<i>Tableau 4 - Options thérapeutiques en cours de développement.....</i>	<i>20</i>
<i>Tableau 5 - Stades d'évaluation des traitements en cours de développement.....</i>	<i>20</i>
<i>Tableau 6 - Prévalence des défauts de l'émail.....</i>	<i>27</i>
<i>Tableau 7 - Classification d'Aine des défauts d'émail dans la maladie cœliaque.....</i>	<i>30</i>
<i>Tableau 8 - Répartition des manifestations orales en fonction du nombre d'allèle HLA-DQB1*02.....</i>	<i>32</i>
<i>Tableau 9 - Répartition des manifestations orales en fonction du nombre d'allèle HLA-DQB1*02.....</i>	<i>32</i>
<i>Tableau 10 - Similarité des chaînes d'acides-aminés entre les segments de gliadine et d'amélogénine chez l'homme.....</i>	<i>33</i>
<i>Tableau 11 - Diagnostic différentiel des défauts de l'émail.....</i>	<i>36</i>
<i>Tableau 12 - Prévalence des stomatites aphteuses récidivantes.....</i>	<i>39</i>
<i>Tableau 13 - Prévalence des glossites.....</i>	<i>41</i>
<i>Tableau 14 - Prévalence de retard d'éruption.....</i>	<i>44</i>
<i>Tableau 15 - pH de la salive et la plaque dentaire chez les patients cœliaques.....</i>	<i>45</i>
<i>Tableau 16 - Prévalence de diminution des taux salivaires des souches bactériennes cariogènes.....</i>	<i>47</i>

Les opinions émises dans les dissertations présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, sans aucune approbation ni improbation de la Faculté de Chirurgie Dentaire.

COHEN Samuel. Manifestations orales de la maladie cœliaque. 2017. 56 p. : ill., graph., tabl. Réf. Biblio. : 50-54

Sous la direction de M. le Docteur Bruno COURRIER

Th : Chir Dent. : Paris 7 : 2017

RÉSUMÉ :

La maladie cœliaque (ou intolérance au gluten) est une entéropathie dont l'incidence n'a cessé d'augmenter durant les dernières décennies. Le nombre d'études médicales récentes témoigne de l'intérêt grandissant pour cette pathologie aux multiples aspects cliniques et aux complications pouvant engager le pronostic vital.

Malgré des outils diagnostiques de plus en plus performants, la maladie cœliaque reste encore sous-diagnostiquée dans ses formes atypiques et silencieuses.

Cependant, un examen bucco-dentaire à la recherche des manifestations buccales par un chirurgien-dentiste informé peut constituer l'une des premières étapes dans le diagnostic et donc la prise en charge de cette maladie.

TITRE en anglais : Oral manifestations of celiac disease

DISCIPLINE : CHIRURGIE BUCCALE - Pathologie

MOTS-CLÉS Français : manifestations buccales ; maladie cœliaque ; gluten

MOTS-CLÉS Anglais : oral manifestations ; celiac disease ; gluten
