

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année de soutenance : 2019

N°:

THÈSE POUR LE
DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le 07 OCTOBRE 2019

Par Maxime DERISQUEBOURG

Né le 13 novembre 1993 à Lille, France

MALADIE DE CROHN :
NECESSITE D'UNE COLLABORATION
ENTRE LE GASTRO-ENTEROLOGUE ET LE
CHIRURGIEN-DENTISTE

JURY

Président :	Madame la Professeur Caroline DELFOSSE
Assesseurs :	Monsieur le Docteur François BOSCHIN Madame la Docteur Cécile OLEJNIK Monsieur le Docteur Maxime BEDEZ
Membre invitée :	Madame la Docteur Maria NACHURY

Président de l'Université	:	Pr. J-C. CAMART
Directeur Général des Services	:	P-M. ROBERT
Doyen	:	
Vice-Doyens	:	
Responsable des Services	:	S. NEDELEC
Responsable de la Scolarité	:	M. DROPSIT

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'U.F.R.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES :

P. BEHIN	Prothèses
T. COLARD	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
E. DELCOURT-DEBRUYNE	Professeur Emérite Parodontologie
C.DELFOSSE	Responsable du Département d' Odontologie Pédiatrique
E. DEVEAUX	Dentisterie Restauratrice Endodontie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

K. AGOSSA	Parodontologie
T. BECAVIN	Dentisterie Restauratrice Endodontie
A. BLAIZOT	Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale.
P. BOITELLE	Prothèses
F. BOSCHIN	Responsable du Département de Parodontologie
E. BOCQUET	Responsable du Département d' Orthopédie Dento-Faciale
C. CATTEAU	Responsable du Département de Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale.
A. de BROUCKER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
M. DEHURTEVENT	Prothèses
T. DELCAMBRE	Prothèses
F. DESCAMP	Prothèses
A. GAMBIEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
F. GRAUX	Prothèses
P. HILDEBERT	Responsable du Département de Dentisterie Restauratrice Endodontie
C. LEFEVRE	Prothèses
J.L. LEGER	Orthopédie Dento-Faciale
M. LINEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
T. MARQUILLIER	Odontologie Pédiatrique
G. MAYER	Prothèses
L. NAWROCKI	Responsable du Département de Chirurgie Orale Chef du Service d'Odontologie A. Caumartin - CHRU Lille
C. OLEJNIK	Biologie Orale
P. ROCHER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
L. ROBBERECHT	Dentisterie Restauratrice Endodontie
M. SAVIGNAT	Responsable du Département des Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
T. TRENTESAUX	Odontologie Pédiatrique
J. VANDOMME	Responsable du Département de Prothèses

Réglementation de présentation du mémoire de Thèse

Par délibération en date du 29 octobre 1998, le Conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire de l'Université de Lille a décidé que les opinions émises dans le contenu et les dédicaces des mémoires soutenus devant jury doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'ainsi aucune approbation, ni improbation ne leur est donnée.

Aux membres du jury...

Madame le Professeur Caroline DELFOSSE

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Section Développement, Croissance et Prévention

Département Odontologie Pédiatrique

Docteur en Chirurgie Dentaire

Doctorat de l'Université de Lille 2 (mention Odontologie)

Diplôme d'Etudes Approfondies Génie Biologie & Médical – option Biomatériaux

Maîtrise de Sciences Biologiques et Médicales

Diplôme d'Université « Sédation consciente pour les soins bucco-dentaires »
(Strasbourg I)

Responsable du Département d'Odontologie Pédiatrique

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant la présidence de mon jury de thèse.

Soyez assurée de ma sincère reconnaissance et veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect pour la qualité de votre enseignement.

Monsieur le Docteur François BOSCHIN

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Parodontologie

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Odontologie de l'Université de Lille 2

Diplômes d'Etudes Approfondies de Génie Biologiques et Médicales

Certificat d'Etudes Supérieures de Technologie des Matériaux utilisés en Art Dentaire

Certificat d'Etudes Supérieures de Parodontologie

Responsable de Département de Parodontologie

Vous avez accepté sans hésiter de siéger dans ce jury, je vous en remercie.

Vous m'avez initié à la pratique implantaire et à la gestion du parodonte pendant mon cursus universitaire et lors de plusieurs chirurgies auxquelles j'ai assisté dans votre cabinet.

C'est un plaisir d'apprendre à vos côtés, toujours avec bonne humeur et sympathie.

Merci pour vos précieux conseils, votre expérience et votre savoir qui guideront ma pratique future.

Veuillez trouver à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus distingués et de mon profond respect.

Madame le Docteur Cécile OLEJNIK

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Biologie Orale

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Odontologie de l'Université de Lille 2

Vous avez accepté spontanément et avec enthousiasme de siéger au sein de ce jury.

Pour votre gentillesse et votre disponibilité, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de ma reconnaissance.

Monsieur le Docteur Maxime BEDEZ

Assistant Hospitalo-Universitaire des CSERD

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Biologie Orale

Docteur en Chirurgie Dentaire

C'est avec enthousiasme et plaisir que vous avez accepté de diriger mon travail de thèse. Je vous remercie pour tout ce temps que vous avez pu me consacrer et pour tous les conseils fournis au fur et à mesure de l'avancée de ce travail.

J'ai beaucoup apprécié notre collaboration sur ce travail ; elle a été très interactive et constructive.

Merci pour l'intérêt que vous avez porté sur le sujet que je vous ai proposé. J'espère que notre collaboration sur ce travail aura été à la hauteur de vos espérances.

Encore merci pour votre confiance.

Je vous en suis très reconnaissant.

Madame le Docteur Maria NACHURY

Praticien Hospitalier Gastroentérologue au CHU de Lille

C'est avec grand plaisir que je vous ai soumis de faire partie du jury pour la réalisation de ce travail. Vous avez accepté spontanément et avec enthousiasme.

Malgré un emploi du temps très chargé, vous avez toujours réussi à me trouver du temps pour échanger et avancer sur ce travail. Merci pour tous les conseils que vous avez pu me donner au cours de la rédaction de cette thèse.

D'un point de vue plus personnel, je vous suis très reconnaissant de me suivre au quotidien.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de ma gratitude et de mes sentiments les plus sincères.

Monsieur le Docteur Alexandre Brygo

Je vous remercie pour m'avoir accordé du temps dans votre emploi du temps chargé pour m'avoir donné de précieux conseils pour la rédaction de mon travail. Je vous remercie également pour m'avoir laissé utiliser l'article que vous avez publié dans une revue suisse pour la rédaction de ma thèse.

Malgré le fait que vous ne fassiez pas parti de ce jury, je tenais à vous remercier pour votre disponibilité.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de ma gratitude la plus sincère.

Je dédie cette thèse à...

Table des matières

Table des matières	15
Introduction	17
1. La maladie de Crohn	18
1.1 Définition	18
1.2 Épidémiologie	19
1.3 Physiopathologie	21
1.3.1 Le facteur génétique et la transmission héréditaire.....	21
1.3.2 Les facteurs environnementaux	21
1.3.3 Le microbiote intestinal.....	23
1.3.4 Dérégulation du système immunitaire	24
1.4 Signes cliniques	25
1.4.1 Les symptômes digestifs	25
1.4.2 Les symptômes extradiigestifs	26
1.5 Diagnostic et complications	27
1.5.1 Diagnostic.....	27
1.5.2 Les complications	28
1.6. Les traitements de la maladie de crohn	29
1.6.1 Les traitements médicamenteux	29
1.6.2 Le traitement chirurgical	30
2. Dépistage, diagnostic et conduite à tenir des lésions orales spécifiques de la maladie de Crohn	31
2.1 Les lésions muqueuses	32
2.1.1 Les ulcérations aphtoïdes	33
2.1.2 Les lésions hyperplasiques	33
2.1.3 Les pseudopolypes muqueux (tags muqueux).....	34
2.1.4 Les ulcérations linéaires profondes	35
2.1.5 Les lésions d'aspect pavimenteux (cobblestoning)	36
2.1.6 La pyostomatite végétante	37
2.2 Les lésions labiales	38
2.2.1 La macrochéilie granulomateuse ou chéilite de Miescher.....	38
2.2.2 La chéilite angulaire fissuraire	39
2.3 Les lésions gingivales	40
2.3.1 Les hyperplasies gingivales	40
2.4 Synthèse des conduites à tenir des lésions orales spécifiques	43
	15

3. Complications orales liées aux effets secondaires des traitements systémiques	44
3.1 Les complications orales liées aux corticoïdes (prednisone/prednisolone)	44
3.2 Les complications orales liées aux immunomodulateurs	46
3.2.1 Les complications liées aux thiopurines : azathioprine et 6-mercaptopurine	47
3.2.2 Les complications orales liées au méthotrexate.....	49
3.3 Les complications orales liées aux biothérapies	51
3.3.1 Les anti-TNF- α (adalimumab /Humira™, infliximab/Rémicade™)	51
3.3.2 Les anti-intégrines : vedolizumab.....	53
3.3.3 Les anti-IL12 et anti-IL23 : ustekinumab	53
3.4 Les complications orales liées aux ciclosporines (Sandimmun™, Neoral™)	55
3.5 Les complications orales liées aux antibiotiques : metronidazole	57
3.6 Synthèse des conduites à tenir des lésions liées aux traitements	58
Conclusion.....	59
Table des figures.....	60
Liste des abréviations	64
Références bibliographiques.....	65

Introduction

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire granulomateuse chronique du tractus gastro-intestinal, dont l'étiologie est encore mal connue. C'est une maladie encore méconnue des chirurgiens-dentistes, pourtant la fréquence des patients atteints de cette maladie est en augmentation dans les pays développés et notamment la France depuis les trente dernières années. Nous détaillerons dans une première partie, les généralités sur la maladie de Crohn.

Le chirurgien-dentiste est exposé à rencontrer ces patients dans sa pratique quotidienne et il faut être attentif sur certains points lors de leur prise en charge. Chez les personnes atteintes de maladie de Crohn, un nombre important de patients (vingt à cinquante pourcents) présente des lésions orales. Nous retrouvons chez ces patients des lésions orales spécifiques à la maladie de Crohn et des lésions orales non spécifiques que nous retrouvons chez des patients atteints d'autres pathologies comme le psoriasis et la polyarthrite rhumatoïde. Dans la deuxième partie de ce travail, nous détaillerons les différentes lésions orales spécifiques à la maladie de Crohn, comment les repérer et la conduite à tenir à appliquer pour chaque lésion.

Cette maladie évolue par phases de poussée inflammatoire et par phases de rémission ; ces patients sont donc traités pour éviter la survenue de poussées inflammatoires. Les traitements administrés se font souvent par bithérapie. La plupart de ces traitements sont immunosuppresseurs c'est à dire qu'ils diminuent les défenses immunitaires de ces patients. Cette baisse des défenses immunitaires peut également provoquer des lésions, notamment des lésions au niveau de la sphère oro-faciale chez ces patients. Dans la troisième partie de ce travail, nous détaillerons les différentes lésions orales retrouvées dans les différents traitements des patients atteints de maladie de Crohn et la conduite à tenir en fonction des lésions retrouvées.

1. La maladie de Crohn

1.1 Définition

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, appelées communément les MICI, regroupent la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Ces deux maladies se caractérisent par une inflammation de la paroi d'une partie du tube digestif.

La maladie de Crohn est **une maladie inflammatoire granulomateuse chronique du tractus gastro-intestinal**. C'est une maladie auto-immune progressive qui engendre des dommages intestinaux, une fatigue physique accrue et une perte de poids. Ces dommages intestinaux (ulcération, obstruction, perforation) se manifestent par des douleurs abdominales en barre douloureuses invalidantes. D'un point de vue anatomopathologique, la muqueuse intestinale apparaît ulcérée (Figure 1 et 2). Cette maladie peut toucher tout le tractus digestif, c'est-à-dire qu'on peut retrouver des signes de cette maladie de la cavité orale jusqu'à l'anus(1).

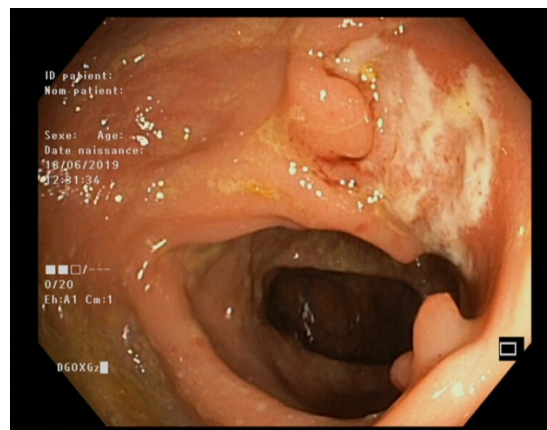


Figure 1 : Photographie par coloscopie montrant un large ulcère de la muqueuse du colon.

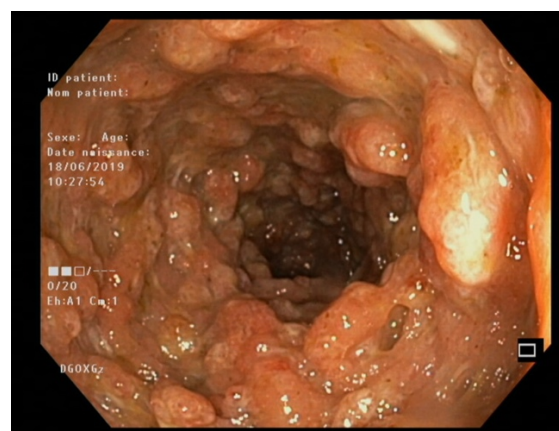


Figure 2 : Photographie par coloscopie montrant une colite sévère avec des ulcères creusants et des pseudopolypes inflammatoires.

1.2 Épidémiologie

L'incidence et la prévalence de la maladie de Crohn sont plus élevées dans les pays développés comme la France, les États-Unis ou le Canada par rapport aux pays en développement ; on retrouve peu de patients atteints de maladie de Crohn en Afrique et Asie. Ceci est dû aux diverses hypothèses avancées sur les facteurs environnementaux (décrits dans la sous partie suivante (1.3.2)) et à certaines bactéries (*Helicobacter pylori*, *E. Coli*) qui favorisent le déclenchement de la maladie dans les pays développés. L'incidence et la prévalence sont également plus importantes dans les zones urbaines que dans les zones rurales (2,3).

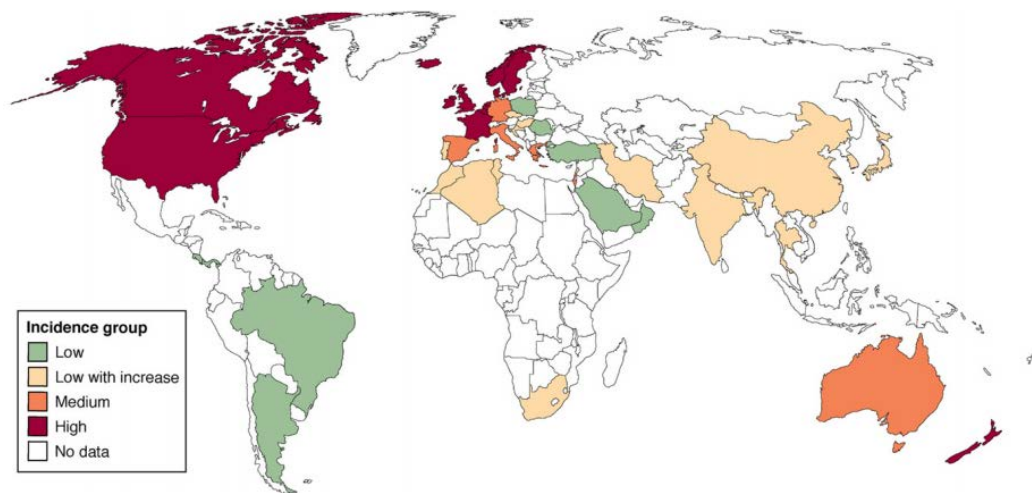


Figure 3 : Carte globale de l'incidence de la maladie de Crohn dans le monde. Les pays en rouge ont une incidence élevée (supérieure à 10/100 000). Les pays en orange ont une incidence moyenne (5-10/100 000). Les pays en jaune ont une incidence faible mais en augmentation et les pays en verts ont une incidence faible sans augmentation. Les pays en blancs sont des pays sur lesquelles il n'y a pas de données disponibles sur l'incidence (3).

En France, la maladie de Crohn touche près de 200 000 personnes et on observe près de 7000 nouveaux cas diagnostiqués par an. Au cours des trente dernières années, l'incidence de la maladie de Crohn a augmenté de façon constante (Fig.6). Les départements les plus touchés par la maladie de Crohn en France sont : le Nord, le Pas-de-Calais et la Somme (1,3,4).

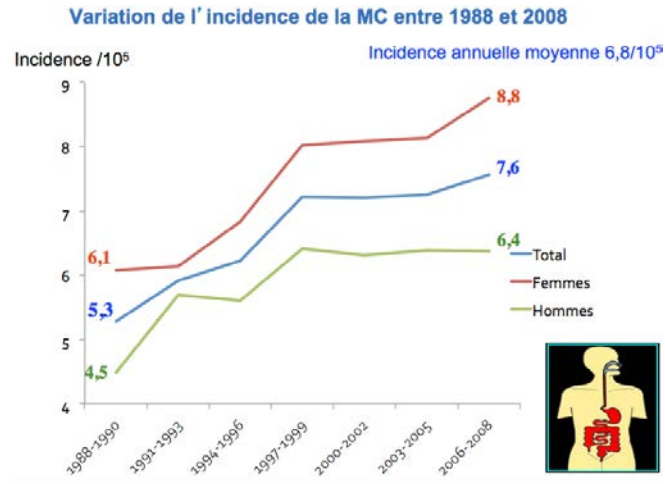


Figure 4 : Variation de l'incidence de la maladie de Crohn entre 1988 et 2008 selon le registre EPIMAD (5).

La maladie de Crohn est une **maladie acquise** ; elle est diagnostiquée chez la plupart des patients entre 20 et 40 ans.

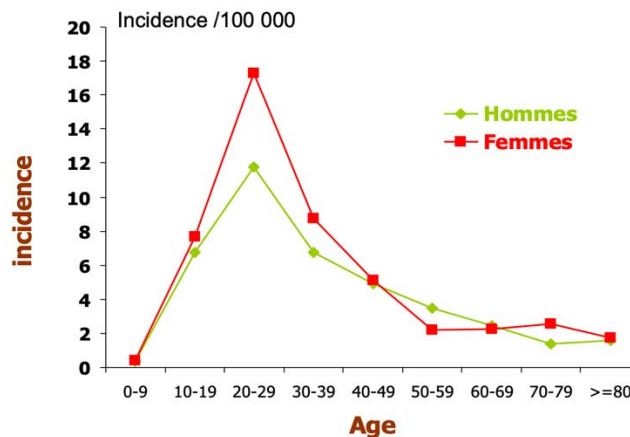


Figure 5 : Variation de l'incidence de la maladie de Crohn en France selon le sexe en fonction de l'âge au cours des vingt dernières années en France (1990-2010) selon le registre EPIMAD (qui est le plus grand registre français de données épidémiologiques concernant les MICI). On remarque un pic de l'incidence de la maladie vers 20 ans chez l'homme et la femme(5).

La nombre de patients diagnostiqués de la maladie de Crohn a augmenté de façon croissante partout dans le monde au cours des trente dernières années. Les études publiées jusqu'à aujourd'hui ne nous permettent pas de l'expliquer de manière exacte, ni pourquoi la découverte de la maladie se fait la plupart du temps entre 20 et 40 ans ni pourquoi le nombre de patients atteints de cette maladie a augmenté au cours des trente dernières années (6).

Il est important pour le chirurgien-dentiste de savoir que la maladie de Crohn est une maladie assez fréquente en France, surtout dans les Hauts-de-France chez les adultes de 20 à 40 ans. Il peut être à amener à soigner ces patients.

1.3 Physiopathologie

L'étiologie exacte de la maladie de la Crohn n'est pas connue aujourd'hui. Cette maladie est multifactorielle et les études montrent que des prédispositions génétiques et héréditaires en plus de facteurs environnementaux seraient à l'origine du déclenchement de cette maladie (1,4).

1.3.1 Le facteur génétique et la transmission héréditaire

Aujourd'hui, le facteur génétique seul ne permet pas d'expliquer la variation d'expression de la maladie et de ses signes cliniques, par conséquent, l'évaluation génétique n'est pas utilisée pour la pratique clinique (4).

D'après l'étude d'Halme L. *et al.* parue en 2006, environ 15 % des patients atteints d'une maladie de Crohn ont des membres de leurs familles qui eux aussi ont une maladie de Crohn. Le risque relatif de développer une maladie de Crohn dans la population générale est d'environ 0,3 %, ce risque passe à 5 % avec un parent porteur, et atteint 33 % avec deux parents porteurs (7).

Les différentes études génétiques ont permis d'identifier plusieurs gènes de susceptibilité impliqués dans le déclenchement de la maladie de Crohn : les gènes NOD2, IL23R et ATG16L1. Dans ces gènes, trente-sept allèles sont spécifiques de la maladie de Crohn (8,9).

Le gène NOD2 (chromosome 16), mis en évidence en 2001, a fait l'objet de plusieurs études qui démontrent son implication dans le déclenchement de la maladie (10–13).

À l'heure actuelle, l'évaluation des mutations génétiques dans la maladie de Crohn reste un axe de recherche important.

1.3.2 Les facteurs environnementaux

Les facteurs génétiques interagissent avec les facteurs environnementaux dans le déclenchement de la maladie.

En présence d'une susceptibilité génétique, **la consommation tabagique** multiplie par deux le risque de déclencher la maladie (1). Une fois la maladie acquise, le tabagisme reste associé à un risque plus élevé d'interventions chirurgicales et de complications post opératoires (fistules, sténoses) (6,14–16). De plus l'étude Cosnes *et al.* (2012), a démontré un effet dose-dépendant avec augmentation du risque de poussée inflammatoire à partir de quinze cigarettes par jour (13).

Il faut réaliser le conseil minimal auprès de ces patients.

Tous les autres facteurs environnementaux décrits ne sont pas des facteurs de risque établis dans le déclenchement de la maladie, mais des hypothèses avancées qui pourraient avoir un rôle dans le déclenchement de la maladie.

La première hypothèse qui aurait un rôle dans le déclenchement de la maladie de Crohn est **l'alimentation**. Une alimentation riche en fibres pourrait avoir une influence sur le risque de déclencher une maladie de Crohn ; cette hypothèse a été émise dans l'étude prospective menée par Khalili *et al.* menée en 2013 qui se base sur l'étude de cohorte américaine *Nurses health Study* (17). Les fibres alimentaires sont métabolisées par des bactéries intestinales en acides gras et ces acides gras inhibent la transcription des médiateurs responsables de l'inflammation dans l'intestin (16,18).

La deuxième hypothèse qui pourrait jouer un rôle dans le déclenchement de la maladie est **le mode de vie du patient**. Les trois activités du train de vie qui auraient un rôle sont : le manque de sommeil, le stress et le manque d'exercice physique. Des études de cohorte comme celle menée par Ananthakrishnan AN *et al.* en 2013, ont montré une association entre : le stress, l'anxiété, la dépression et un potentiel risque augmenté de déclencher une maladie de Crohn (6,19).

La troisième hypothèse qui pourrait jouer un rôle dans le déclenchement de la maladie est **la prise de certains médicaments**. Certains antibiotiques comme le métronidazole, les quinolones ou les macrolides ; l'aspirine ; les anti-inflammatoires non stéroïdiens et certains contraceptifs oraux ont été décrit comme pouvant potentiellement avoir un rôle dans le déclenchement de la maladie (20). L'utilisation d'antibiotiques durant la première année de la vie augmente le risque de déclencher une maladie de Crohn pendant l'adolescence. Dans une étude menée par Shaw *et al.* en 2010, 58 % des patients porteurs d'une maladie de Crohn ont reçu des antibiotiques durant la première année de leurs vies, alors que, 39 % des patients non atteints de maladie de Crohn ont reçu des antibiotiques durant la première année de leurs vies (21). On trouve également un lien entre la prise d'AINS et le déclenchement de maladie de Crohn, surtout lorsque les doses sont importantes et les prises prolongées. L'étude d'Ananthakrishnan AN *et al.* parue en 2012 montre que la fréquence de patients (inclus dans son étude) atteints de maladie de Crohn est plus élevée chez les patients qui prennent des AINS (19). Dans une étude menée par Chan S.S. *et al.* en 2011, il a été montré qu'un usage régulier d'aspirine (au moins un comprimé par mois pendant un an) pourrait avoir un rôle dans l'augmentation du risque de déclencher une maladie de Crohn (22). Plusieurs études ont montré que la prise de contraceptifs oraux contenant de l'œstrogène et de la progestérone pourrait influencer sur le déclenchement de la maladie également (23,24).

La quatrième hypothèse avancée sur le déclenchement de la maladie est **une carence en vitamine D et une carence en fer**. L'étude de Ananthakrishnan AN *et al.*, a montré, que les patients en avitaminose D ont un risque augmenté de développer la maladie (25,26).

C'est la combinaison de ces différents facteurs environnementaux qui entraînent une inflammation au niveau de l'intestin avec la sécrétion de cytokines pro-inflammatoire (en particulier les TNF- α).

Il persiste une diversité de l'expression de la maladie en fonction des facteurs environnementaux et du type de population. En Asie et en Afrique, en dépit d'avoir des

taux élevés de fumeurs dans leurs populations ; ces populations présentent une incidence faible de maladie de Crohn (27).

1.3.3 Le microbiote intestinal

Le microbiote intestinal est l'ensemble des micro-organismes (bactéries, virus, champignons) que l'on retrouve dans le tractus digestif humain.

Certains facteurs environnementaux altèrent le microbiote intestinal. Le stress, un manque d'hygiène, l'alimentation, la prise de médicaments au long cours peuvent engendrer un désordre du microbiote intestinal (Figure 6) (26,28). Au niveau bactériologique, un désordre du microbiote intestinal chez les patients porteurs d'une maladie de Crohn est caractérisé par une baisse de *Bacteroides* et de *Firmicutes* (*Clostridium XIVa et IV*) et une augmentation des *Gammaproteobacteria* et des *Actinobacteria* (29). Environ un tiers des patients porteurs d'une maladie de Crohn ont une augmentation en abondance d'*Escherichia coli* adhérentes et invasives dans le tractus digestif. Ces souches bactériennes franchissent la barrière muqueuse, adhèrent, envahissent les cellules épithéliales intestinales et survivent en se répliquant à l'aide des macrophages. Cela provoque une augmentation massive de sécrétion de TNF- α et donc une augmentation de l'inflammation locale dans les intestins (30,31).

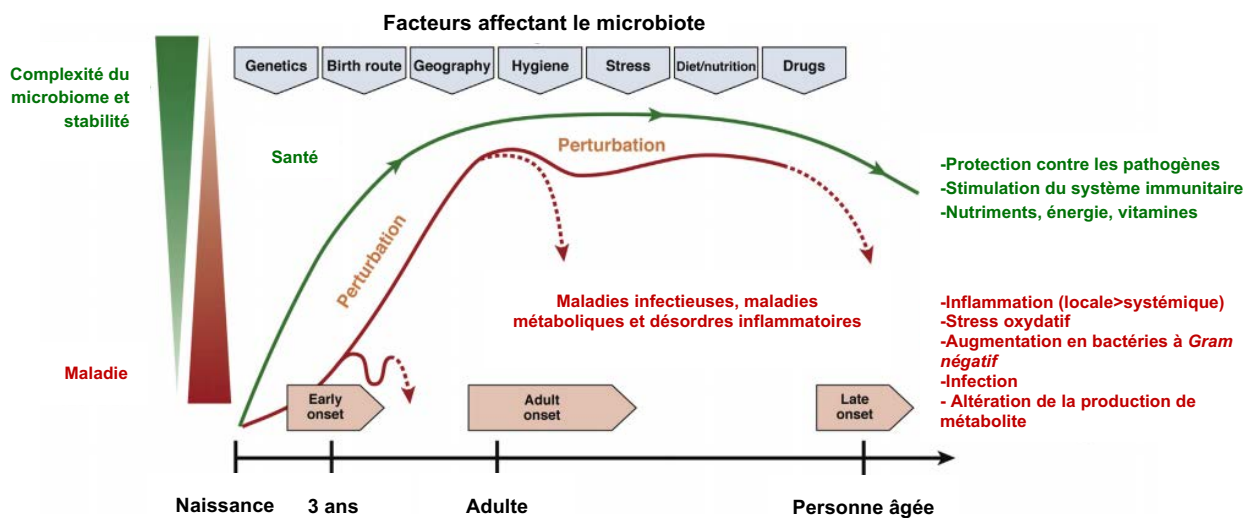


Figure 6 : Schéma récapitulatif des facteurs affectants la stabilité du microbiote intestinal en fonction de l'âge. La courbe verte traduit la stabilité du microbiote intestinal synonyme de bonne santé. La courbe rouge traduit un désordre du microbiote intestinal synonyme d'inflammation et/ou de maladie (36).

Même si la modification du microbiote intestinal chez les patients porteurs d'une maladie de Crohn est un domaine de recherche très actif en ce moment, la plupart des stratégies thérapeutiques visant à la manipulation du microbiote (probiotiques, antibiotiques) ont échoué (1).

1.3.4 Dérégulation du système immunitaire

Chez un patient en bonne santé, l'épithélium intestinal et les dimères d'immunoglobulines A travaillent ensemble pour réguler la microflore luminale (lumière de l'intestin) et séparer cette microflore du système immunitaire muqueux. L'épithélium intestinal produit des peptides antimicrobiens et contient des macrophages ; ces peptides et ces cellules choisissent les antigènes à présenter pour la microflore luminale. Les macrophages sont en contact étroit avec des antigènes et avec les cellules dendritiques. Le contact des macrophages avec l'antigène mène à la maturation des cellules dendritiques et à la présentation de l'antigène aux lymphocytes B et aux lymphocytes T (LcT). Grâce à différentes interactions au sein des cellules intestinales dendritiques, les LcT marqués par leurs antigènes spécifiques sont envoyés dans la circulation systémique puis dans la lamina propria de l'intestin. Dans la lamina propria, on retrouve différentes familles de LcT : LcTh₁, LcTh₁₇, LcT_{reg}. Chez un patient en bonne santé, ce sont les lymphocytes T régulateurs (LcT_{reg}) qui régulent l'activité des LcTh₁ et des LcTh₁₇, évitent l'inflammation non contrôlée à l'intérieur de l'intestin (1).

Chez les patients atteints de maladie de Crohn, la barrière de l'épithélium intestinal est rompue et la microflore luminale induit une réponse immunitaire pro-inflammatoire par les cellules dendritiques et des macrophages. La capacité de régulation de l'inflammation par les LcT_{reg} est dépassée par l'activité inflammatoire des LcTh₁ et LcTh₁₇. De plus, les interleukines (IL) qui sont à l'état homéostatique chez un patient en bonne santé, contribuent à la production de cytokines (cellules pro inflammatoires) comme les TNF- α chez les patients atteints d'une maladie de Crohn. Ces phénomènes engendrent une lésion de la muqueuse intestinale qui, si elle perdure entraîne les symptômes digestifs de la maladie de Crohn (1.4.1).

Les principales cibles thérapeutiques actuelles visent à inhiber l'action de ces molécules inflammatoires : les cytokines (TNF- α) et les interleukines (IL-12, IL-23) (Figure 8).

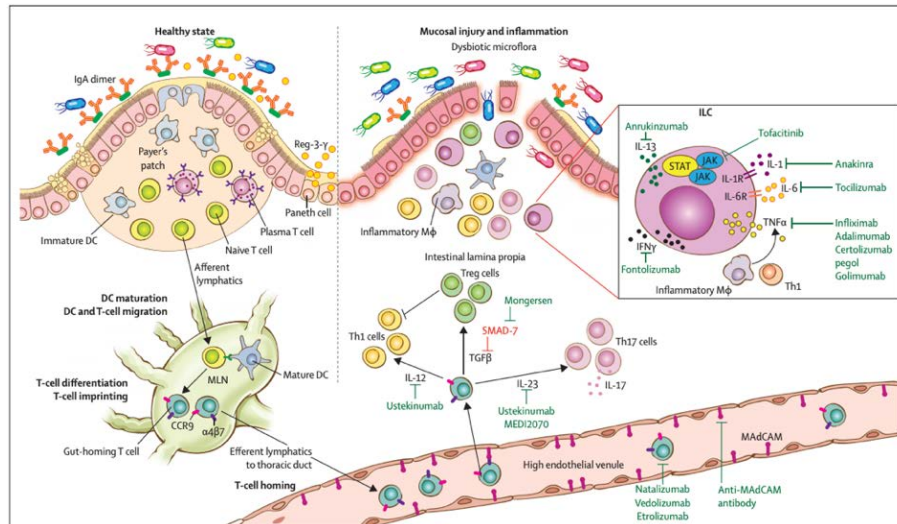


Figure 7 : Schéma récapitulatif des principales interactions du système immunitaire d'un sujet sain (à gauche) et d'un sujet porteur d'une maladie de Crohn (au centre) et des principales cibles thérapeutiques (à droite). Chez le sujet porteur d'une maladie de Crohn, on observe la rupture de la barrière épithéliale de l'intestin dues aux molécules pro-inflammatoires. Cliniquement, cette rupture de la barrière épithéliale se manifeste par des ulcérations et/ou des douleurs en barre (1).

1.4 Signes cliniques

1.4.1 Les symptômes digestifs

Les symptômes de la maladie de Crohn sont hétérogènes, mais on retrouve le plus souvent (32) :

- des diarrhées chroniques (plus de 6 semaines) ;
- des douleurs abdominales en barre ;
- une sensation de masse abdominale ;
- la présence de sang ou de mucus dans les selles ;
- des complication péri-anales ;
- une perte de poids.

Ces six symptômes doivent faire entrevoir l'éventuel diagnostic d'une maladie de Crohn surtout chez les patients de moins de 20 ans. La diarrhée chronique de plus de 6 semaines est le symptôme le plus communément retrouvé dans cette maladie (33). Les douleurs abdominales et la perte de poids sont présentes chez 60 à 80 % des patients malades avant le diagnostic de la maladie. La présence de sang ou de mucus dans les selles est présent dans moins de 50 % chez les patients porteurs d'une maladie de Crohn. Des formes plus intenses de la maladie peuvent apparaître ; et une maladie de Crohn intense touchant la partie terminale de l'iléon peut être confondu avec une appendicite.

On retrouve également des symptômes systémiques évocateurs comme l'anorexie, les malaises vagues ou les épisodes réguliers de fièvre (32).

Des symptômes chroniques non-spécifiques, comme les symptômes mimant le syndrome du colon irritable (SCI), des anémies inexplicables ou des anomalies de croissance doivent être considérés pour éviter le diagnostic tardif de la maladie (25,33).

1.4.2 Les symptômes extradiigestifs

Les manifestations extra intestinales (MEI) apparaissent entre 21 et 36 % chez les patients atteints d'une maladie de Crohn (34,35). Les manifestations articulaires sont les plus fréquentes parmi les MEI avec une prévalence de 10 à 35 %. Ces manifestations peuvent apparaître chez ces patients avant que les symptômes gastro-intestinaux deviennent prédominants.

On retrouve :

- **des manifestations rhumatologiques (36,37) :**
 - de l'arthrite périphérique et des spondylarthropathies (2 à 8%) comme la spondylarthrite ankylosante ;
- **des manifestations au niveau osseux (38,39) :**
 - des cas d'ostéoporose dans 20 à 50% des patients atteints de MEI ;
 - très rarement des cas d'ostéonécrose ;
- **des manifestations dermatologiques :**
 - principalement des érythèmes noueux chez 15% des patients atteints de MEI ;
 - plus rarement des pyodermites gangréneuses dans 0,7% des cas (37) ;
- **des manifestations oculaires (dans 10% des cas)(40,41) :**
 - principalement les uvéites qu'on retrouve dans 0,5 à 3% chez les patients atteints de MEI et les sclérites ;
 - moins fréquemment on retrouve l'épisclérite dans 0,2% des cas ;
- **des manifestations hépatobiliaires :**
 - la cholangite sclérosante primitive (CSP), retrouvée dans 0,7 à 3,4% des patients atteints de MEI (41,42) ;
- **des manifestations pneumologiques (43,44) :**
 - principalement la tuberculose ;
 - des infections pulmonaires variées qui sont dues aux traitements pris par les patients porteurs de la maladie de Crohn ;
- **des manifestations rénales :**
 - rarement des lithiases responsables de coliques néphrétiques ;
- **des manifestations oro-faciales :** On retrouve ces MEI chez 20 à 50% des patients atteints de maladie de Crohn. On distingue les manifestations orales non spécifiques de la maladie de Crohn comme les lésions carieuses (à cause de la dérégulation immunitaire) et les maladies parodontales, des manifestations orales spécifiques qui seront décrites dans la deuxième partie (45,46).

1.5 Diagnostic et complications

1.5.1 Diagnostic

Le diagnostic de la maladie de Crohn repose sur une combinaison de facteurs :

1. l'anamnèse ;
2. l'examen clinique avec l'inspection et la palpation des quadrants intestinaux ;
3. le bilan immunologique ;
4. les examens d'imagerie : entéro-IRM et tomodensitométrie (scanner) ;
5. les examens endoscopiques ;
6. l'examen histologique.

Au moment de l'**anamnèse**, il faudra rechercher si le patient :(1)

- fume ;
- a des antécédents familiaux de maladies inflammatoire chronique des intestins dans sa famille ;
- a récemment voyagé, si oui dans des pays exotiques ;
- a eu récemment des signes d'infections gastro-intestinales ;
- prend des médicaments actuellement ;
- a remarqué la présence de sang dans ses selles.

Un **examen clinique** rigoureux devra être réalisé avec palpation des différents quadrants intestinaux. Les patients peuvent présenter une masse et/ou une douleur dans le cadran inférieur droit lors de la palpation cutanée au niveau des intestins. Un examen rigoureux de la région péri-anale doit être établi chez les patients suspectés d'avoir une maladie de Crohn. On peut retrouver notamment des signes de fistules qui sont évocateurs de l'activité de la maladie (1).

Lors du **bilan immunologique**, on retrouve un taux élevé d'anticorps anti-saccharomyces cerevisiae (ASCA), dans le sérum des patients atteints d'une maladie de Crohn (47,48).

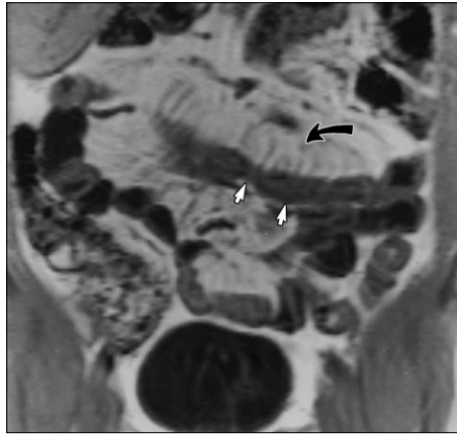


Figure 8 : Photographie d'une IRM montrant un épaississement anormal de la paroi de l'intestin grêle (flèches blanches et noire) chez un patient atteint d'une maladie de Crohn (49).

L'examen d'imagerie par IRM (imagerie par résonance magnétique) est un examen de choix pour le diagnostic de la maladie de Crohn. Il est très utilisé dans la pratique clinique surtout chez les patients qui ne nécessitent pas de biopsies, les patients avec des comorbidités sévères, ceux chez qui la coloscopie est incomplète et ceux chez qui des complications en dehors de l'intestin sont suspectées (49,50).

L'examen endoscopique de première intention dans le diagnostic de la maladie de Crohn est **l'iléo-coloscopie**. En effet, cet examen permet d'explorer l'iléum, le cæcum, le colon et le rectum. On retrouve à l'examen endoscopique chez les patients atteints d'une maladie de Crohn : une muqueuse intestinale hyperémique et épaissie qui peut présenter des ulcérations localisées (48,51–53).

La réalisation **d'une biopsie** peut être réalisée lors de l'examen endoscopique en vue de réaliser un examen anatomopathologique. C'est cet examen qui permet de poser le diagnostic positif de maladie de Crohn.

1.5.2 Les complications

Les complications vont dépendre de la partie du tube digestif atteint et de l'activité de la maladie.

On retrouve deux types de complications :

1. Les complications **aigües** (47,49) : Les **fistules**, les **abcès**, l'occlusion intestinale, la perforation intestinale, les hémorragies digestives.
2. Les complications **chroniques** (49,54) : On retrouve **les sténoses** (rétrécissement du diamètre de l'intestin lié à l'inflammation résiduelle de la muqueuse) qui s'épaissit, le cancer colorectal (risque augmenté par rapport à la population générale), des complications générales qui se manifestent par une perte de poids, anorexie, anémie et anomalies de formule sanguine.

1.6. Les traitements de la maladie de crohn

1.6.1 Les traitements médicamenteux

En première intention, les patients atteints de maladie de Crohn reçoivent un traitement médicamenteux. L'approche actuelle est dite « descendante » (terme qui provient de l'anglais « top-down ») ; le patient est traité initialement avec des traitements à des doses élevées, puis, quand le patient est en phase de rémission les doses médicamenteuses sont diminuées ou certains médicaments sont même arrêtés en cas de phase de rémission prolongée (plusieurs années sans crises) (55). Le traitement médicamenteux dépend de l'activité de la maladie ; les médicaments prescrits seront différents si le patient est en phase de poussée inflammatoire (maladie active), ou si le patient est en phase de rémission (maladie non active).

Actuellement, en **traitement de fond**, le gastro-entérologue peut prescrire : **des immunomodulateurs** dans lesquels on retrouve **les thiopurines** (azathioprine, 6-mercaptopurine) et **le méthotrexate**. Ces traitements immunomodulateurs sont efficaces pour la maintenance de ces patients. Le gastro-entérologue peut prescrire également **des biothérapies** (anti-TNF- α , anti-intégrines) ; ces traitements inhibent les phases actives de la maladie et mènent à la cicatrisation de la muqueuse intestinale. En outre, le gastro-entérologue peut prescrire **des ciclosporines**, ce traitement est également efficace pour lutter contre les phases actives de la maladie et permettre la maintenance de la rémission de ces patients (56–58).

Pour traiter **les phases de poussées inflammatoires**, le gastro-entérologue peut prescrire : **des corticoïdes** prescrits en per-os et sur des périodes courtes (inférieure à quatre semaines) mais également **des antibiotiques** (métronidazole) pour limiter le risque infectieux chez ces patients (59–61).

Pour le chirurgien-dentiste, il est important de savoir que tous ces traitements engendrent une immunodépression plus ou moins forte ; ce qui provoque des lésions, notamment au niveau de la sphère oro-faciale.

1.6.2 Le traitement chirurgical

En seconde intention, en cas d'échec du traitement médicamenteux, en cas de perforation intestinale, en cas d'abcès abdominal ou en cas d'obstruction intestinale persistante et récurrente l'indication d'une **intervention chirurgicale** par résection d'une partie de l'intestin se pose. L'intervention chirurgicale a lieu chez deux tiers des patients atteints d'une maladie de Crohn (1).

2. Dépistage, diagnostic et conduite à tenir des lésions orales spécifiques de la maladie de Crohn

Les manifestations orales peuvent apparaître avant, en même temps ou après les manifestations intestinales. La prévalence des lésions orales chez les patients atteints d'une maladie de Crohn varie de 20 à 50 % (46,62). C'est pourquoi, il est important pour le chirurgien-dentiste de savoir reconnaître ces lésions et de connaître la conduite à tenir. Les manifestations orales de la maladie de Crohn sont plus retrouvées chez les hommes et les enfants. Ces manifestations se divisent en deux parties :

1. les lésions orales spécifiques aux patients atteints d'une maladie de Crohn ;
2. les lésions orales non spécifiques qu'on retrouve dans d'autres pathologies (colique ulcéreuse, arthrite rhumatoïde, psoriasis).

Ici, nous nous intéresserons uniquement aux lésions orales spécifiques, en particulier :

1. les lésions muqueuses (les plus retrouvées) ;
2. les lésions labiales ;
3. les lésions gingivales.

Au niveau anatomopathologique, on retrouve dans la moitié des cas de lésions orales spécifiques à la maladie de Crohn, la présence de **granulomes épithélioïdes géantocellulaires sans nécrose caséuse** (63). Cet état granulomateux sans nécrose caséuse peut être facilement confirmé par un examen histopathologique (figure 9).

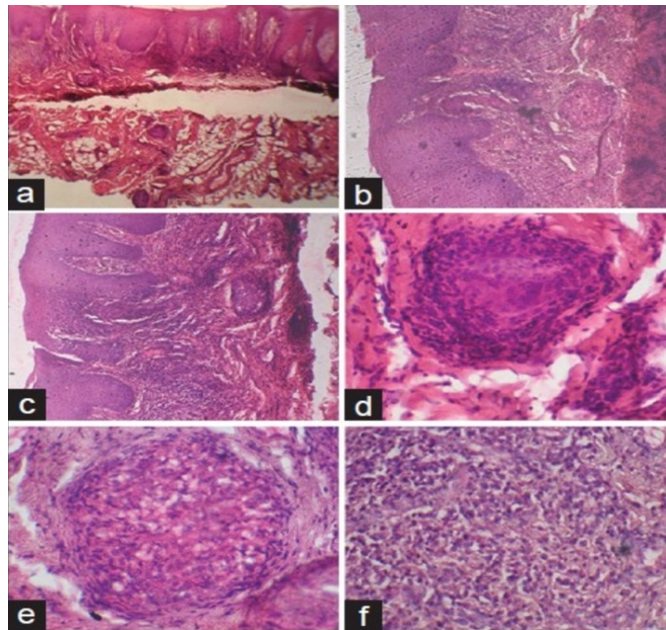


Figure 9 : Micrographie d'une granulomatose orale d'un patient atteint d'une maladie de Crohn montrant un épithélium squameux avec une formation granulomateuse sous-jacente (figures a et b $\times 40$, et c $\times 100$). Micrographie montrant des agrégats de granulomes sans nécrose caséuse qui sont composés généralement de macrophages (cellule phagocytaire), de cellules épithéliales entourés de lymphocytes et de cellules plasmatisques (figures d et e $\times 200$, et f $\times 400$) (64).

Il est important de noter que, en France, un nombre important de patients atteints de maladie de Crohn fument. Cumulés aux effets secondaires des traitements (baisse des défenses immunitaires), il est important de faire un examen rigoureux au niveau des muqueuses c'est-à-dire les lèvres, la langue, le palais, la joue, la région sous-linguale, la fibro-muqueuse gingivale, la zone rétro-molaire car le risque de cancer de la sphère orale est augmenté.

Le chirurgien-dentiste est le principal professionnel de santé à pouvoir dépister des lésions en bouche qui peuvent être à l'origine de pathologies malignes ; il ne doit pas hésiter à réaliser des biopsies ou adresser ses patients chez un confrère (chirurgien-dentiste spécialisé en chirurgie orale, stomatologue, dermatologue buccal, oto-rhino-laryngologue) en cas de lésion suspecte (65).

2.1 Les lésions muqueuses

La plupart de ces lésions sont asymptomatiques et non évolutives : leur découverte est fortuite.

2.1.1 Les ulcérations aphtoïdes

Ce sont des ulcérations rondes, superficielles, souvent douloureuses, avec un exsudat fibrineux au centre de la lésion, délimitées d'une bordure érythémateuse en périphérie (figure 10). Les ulcérations aphtoïdes sont les lésions orales les plus rencontrées chez les patients atteints de maladie de Crohn avec une fréquence de vingt à trente pourcents chez ces patients (46,66,67).



Figure 10 : Photographie intraorale d'ulcérations aphtoïdes multiples localisées au niveau du palais chez un patient de 19 ans atteint d'une maladie de Crohn (68).

2.1.2 Les lésions hyperplasiques

Ces lésions se définissent par une augmentation anormale du volume de la muqueuse par une infiltration de granulomes géantocellulaires caractéristiques de la maladie de Crohn (figure 11). Ces lésions peuvent toucher la face interne de la joue, le palais, le fond de vestibule, la région rétro-molaire et le plancher sublingual (46,66).



Figure 11 : Photographie intraorale d'une hyperplasie de la muqueuse palatine chez un patient atteint de maladie de Crohn (64). Le patient présente également une macrochéilie granulomateuse, qui sera détaillée plus loin.

2.1.3 Les pseudopolypes muqueux (tags muqueux)

Ce sont des lésions blanches réticulées en forme d'étiquette. Ces lésions sont le plus souvent retrouvées dans les fonds de vestibule (figure 12 et 13), sur le versant muqueux des lèvres et dans la région rétro-molaire. Plus de 75 % de ces lésions montrent à l'examen histopathologique des granulomes géantocellulaires sans nécrose caséuse. Ces lésions sont **pathognomoniques de la maladie de Crohn** : le diagnostic de ces lésions peut amener à déterminer une maladie de Crohn non connue chez ces patients (46,69).



Figure 12 : Photographie intraorale de pseudopolypes muqueux localisés dans le vestibule mandibulaire droit chez un patient de 19 ans atteint de maladie de Crohn (63).



Figure 13 : Photographie intraorale d'ulcérations linéaires profondes associées à des pseudopolypes muqueux dans le vestibule à la mandibule d'une patiente atteinte de maladie de Crohn (70).

2.1.4 Les ulcérations linéaires profondes

Ces lésions se définissent comme étant des lésions en forme de « ligne » localisées le plus souvent dans le fond de vestibule ou au niveau du plancher buccal. On retrouve dans les ulcérations linéaires profondes :

les ulcérations linéaires (figure 14 et 16) et les ulcérations en feuillet de livre (figure 15) (66,71).

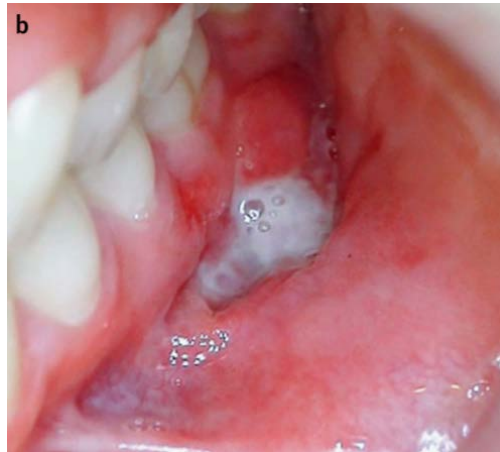


Figure 14 : Photographie intraorale d'une ulcération linéaire profonde du fond de vestibule mandibulaire gauche chez une patiente de 13 ans atteinte de maladie de Crohn (63).



Figure 15 : Photographie intraorale d'ulcérations vestibulaires profondes « en feuillet de livre » au maxillaire gauche chez une patiente de 13 ans atteinte de maladie de Crohn (63).



Figure 16 : Photographie intraorale d'ulcérations linéaires profondes localisées dans le fond de vestibule mandibulaire chez un patient atteint de maladie de Crohn.

2.1.5 Les lésions d'aspect pavimenteux (cobblestoning)

Ce sont des lésions œdémateuses et fissurées de la muqueuse buccale d'apparence hyperplasique et pavimenteuse, d'où le terme anglais « cobblestoning » qui signifie pavimenteux. Ces lésions sont, le plus souvent, des papules colorées qui génèrent des plaques indurées sur la muqueuse vestibulaire et/ou palatine (figure 17 et 18). Les lésions sont le plus souvent retrouvées dans les zones postérieures de la cavité buccale (zone rétro-molaire, fond de vestibule au niveau molaire). Ces lésions peuvent causer des douleurs et occasionner des difficultés pour manger et parler. Ces lésions, comme les pseudopolypes muqueux, sont **pathognomoniques de la maladie de Crohn** (66,69,72).



Figure 17 : Photographie intraorale d'une lésion d'aspect pavimenteux localisée dans la face interne de la joue chez un patient de 20 ans atteint de maladie de Crohn (diagnostiquée à 3 ans) (63).

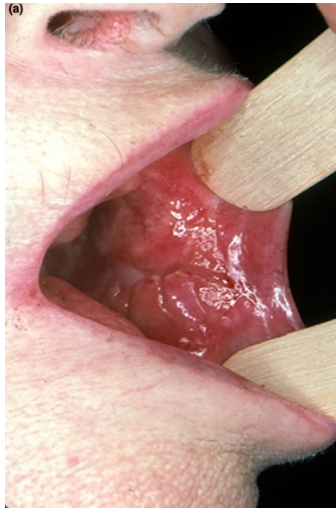


Figure 18 : Photographie intraorale d'une lésion d'aspect pavimenteuse associée à des ulcérations linéaires profondes localisées sur la face interne de la joue chez un patient atteint d'une maladie de Crohn (46).

2.1.6 La pyostomatite végétante

La pyostomatite végétante est une lésion rare caractérisée par un épaissement de la muqueuse buccale avec des pustules multiples et des érosions muqueuses superficielles. Dans la zone sous-jacente à ces érosions, il y a une hypertrophie et un réseau de fissures de la muqueuse qui fait penser à la caractéristique morphologique de trace d'escargot (de l'anglais *snail track*) (figure 19 et 20) (46,69).



Figure 19 : Photographie d'une pyostomatite végétante localisé sur la face dorsale de la langue chez un patient atteint de maladie de Crohn (47).



Figure 20 : Photographie intraorale d'une pyostomatite végétante localisée sur le palais chez un patient atteint de maladie de Crohn (73).

Conduite à tenir face aux lésions muqueuses

D'abord, **orienter** le patient vers son gastro-entérologue pour contrôler l'efficacité de son traitement et l'activité de la maladie. Le plus souvent, cette étape suffit à résoudre la situation.

En cas de persistance de la lésion, **prescrire** :

- un renforcement de l'hygiène bucco-dentaire (bain de bouche antiseptique à la chlorhexidine 0,10% Chlorobteva™ ou 0,12% Paroex™) pendant 3 semaines ;
- une corticothérapie par voie topique (crème d'hydrocortisone à 1 % : Hydrocortisone Kerapharm 1%™) pendant 2 semaines ;
- un gel antalgique (lidocaïne à 2 % : Dynexan 2%™) à appliquer jusqu'à régression de la lésion ;
- un antalgique si nécessaire.

Si la lésion persiste après trois semaines de traitement, il faut envisager une **corticothérapie systémique** (0,5-1 mg/kg/jour prednisolone, Solupred™) pendant 3 à 5 jours.

En cas de doute sur l'origine de la lésion, il faut réaliser une **biopsie** ou biopsie-exérèse.

2.2 Les lésions labiales

2.2.1 La macrochéilie granulomateuse ou chéilite de Miescher

La macrochéilie granulomateuse est une lésion fréquente des patients atteints de maladie de Crohn qui se définit par une hypertrophie des lèvres (le plus souvent la lèvre inférieure) (figure 21 et 22). Cette hypertrophie est due à une infiltration inflammatoire chronique de la partie muqueuse des lèvres avec des granulomes gigantocellulaires sans nécrose

caséuse et des cellules épithéliales. Le premier symptôme de la macrochéilie est un gonflement soudain qui, dans la plupart des cas, régresse spontanément dans les heures qui suivent. Si l'œdème ne régresse pas, on rentre dans la phase chronique de la macrochéilie. La phase chronique de la macrochéilie est caractérisée par un œdème permanent des lèvres (46,70).



Figure 21 : Photographie d'une macrochéilie granulomateuse de la lèvre inférieure avec un érythème périoral chez une patiente de 23 ans atteinte de maladie de Crohn (63).



Figure 22 : Photographie d'une macrochéilie granulomateuse de la lèvre inférieure chez un patient atteint de maladie de Crohn (73).

2.2.2 La chéilite angulaire fissuraire

Ces lésions sont une inflammation de la commissure des lèvres et du revêtement cutané en regard associées à des fissures perpendiculaires et/ou des croûtes sur le vermillon. Elles sont fréquentes chez les patients atteints de maladie de Crohn (46,66,69).



Figure 23 : Photographie d'une chéilite angulaire fissurée associée à des pseudopolypes muqueux sur la face interne de la lèvre inférieure chez un patient atteint de maladie de Crohn (73).

Conduite à tenir face aux lésions labiales

D'abord, **orienter** le patient vers son gastro-entérologue pour contrôler l'efficacité de son traitement et l'activité de la maladie. Le plus souvent, cette étape suffit à résoudre la situation.

En cas de persistance de la lésion, **prescrire** :

- un renforcement de l'hygiène bucco-dentaire (bain de bouche antiseptique à la chlorhexidine 0,10% Chlorobteva™ ou 0,12% Paroex™) pendant 3 semaines ;
- une corticothérapie par voie topique (crème d'hydrocortisone à 1 % : Hydrocortisone Kerapharm 1%™) pendant 2 semaines ;
- un gel antalgique (lidocaïne à 2 % : Dynexan 2%™) à appliquer jusqu'à régression de la lésion ;
- un antalgique si nécessaire.

Si la lésion persiste après trois semaines de traitement, il faut envisager une **corticothérapie systémique** (0,5-1 mg/kg/jour prednisolone, Solupred™) pendant 3 à 5 jours.

En cas de doute sur l'origine de la lésion, il faut réaliser une **biopsie** ou biopsie-exérèse.

2.3 Les lésions gingivales

2.3.1 Les hyperplasies gingivales

Chez les patients atteints de maladie de Crohn, les gencives peuvent devenir œdématisées, granuleuses, hyperplasiques avec ou sans ulcérations (figure 24). La ligne muco-gingivale

peut être touchée par ces hyperplasies (figure 25), c'est-à-dire que la gencive kératinisée (gencive libre + gencive attachée) et la muqueuse alvéolaire peuvent être atteintes (46,69).



Figure 24 : Photographie intraorale d'une macrochéilie de la lèvre supérieure avec fissure de cette lèvre et hyperplasie gingivale localisée des deux incisives centrales maxillaires chez un patient atteint de maladie de Crohn (73).



Figure 25 : Photographie intraorale d'une hyperplasie gingivale localisée sur le secteur incisivo-canin maxillaire chez un patient atteint de maladie de Crohn (64).

Conduite à tenir face aux lésions gingivales

D'abord, **orienter** le patient vers son gastro-entérologue pour contrôler l'efficacité de son traitement et l'activité de la maladie. Le plus souvent, cette étape suffit à résoudre la situation.

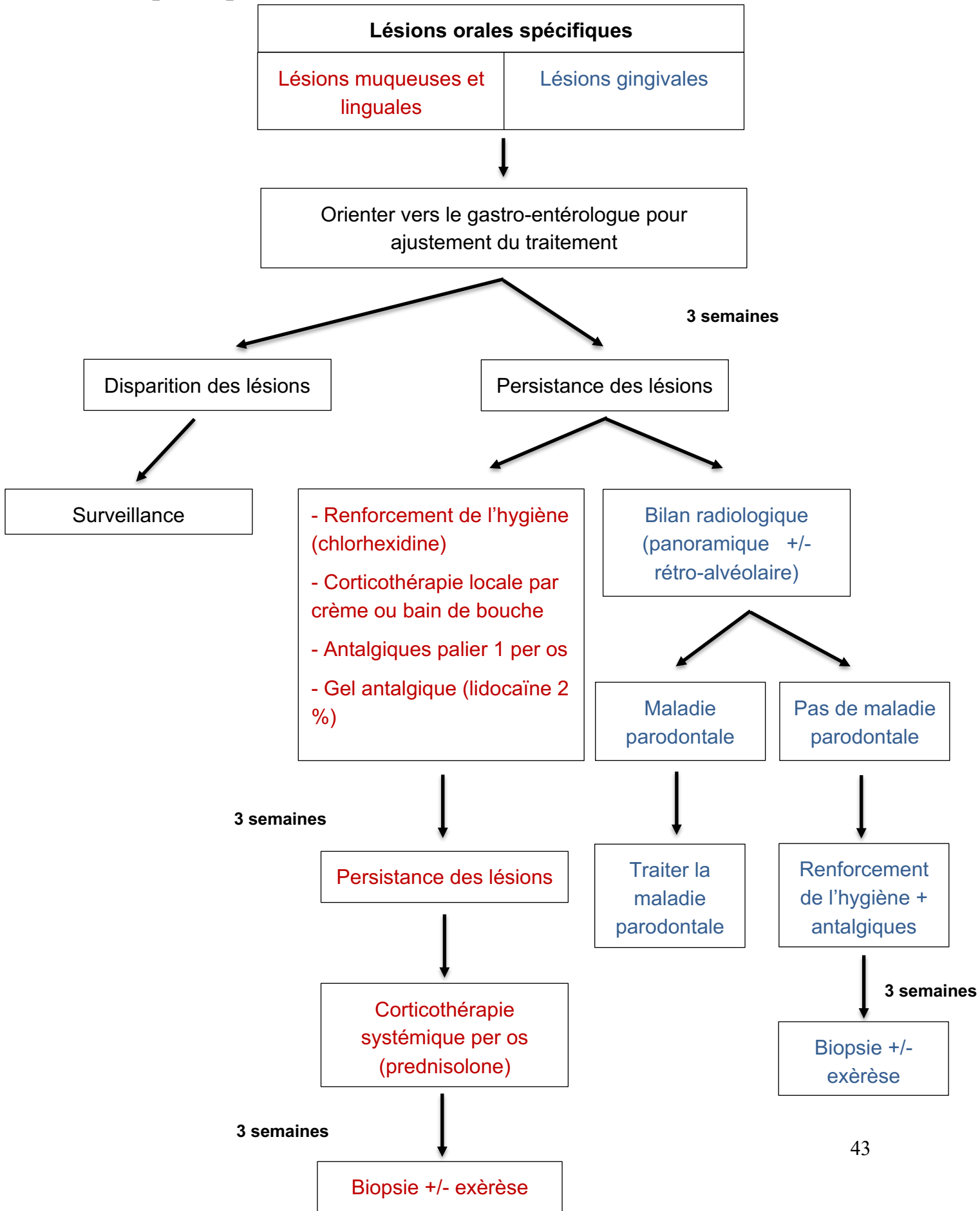
En cas de persistance de la lésion, nous réaliserons une **radiographie panoramique** et/ou des **rétro-alvéolaires** du/des secteur(s) concerné(s) et un examen clinique rigoureux pour éliminer une possible parodontite en plus de **prescrire** :

- un renforcement de l'hygiène bucco-dentaire (bain de bouche antiseptique à la chlorhexidine 0,10% Chlorobteva™ ou 0,12% Paroex™) pendant 3 semaines ;
- un antalgique si nécessaire.

En cas de maladie parodontale diagnostiquée, **adresser** son patient chez un confrère spécialisé en parodontie pour une prise en charge complète.

En cas de doute sur l'origine de la lésion, il faut réaliser une **biopsie** ou biopsie-exérèse.

2.4 Synthèse des conduites à tenir des lésions orales spécifiques



3. Complications orales liées aux effets secondaires des traitements systémiques

La sélection du traitement dépend de la localisation de la maladie, de l'activité de la maladie et également du comportement de la maladie. Les traitements visant à traiter la maladie de Crohn peuvent mener à des altérations de la cavité orale à cause des effets directs toxiques des médicaments sur la muqueuse orale(5,59).

Le chirurgien-dentiste doit recueillir, au cours de l'anamnèse, les différents traitements médicaux du patient. Cela permet d'anticiper les complications orales attendues et d'adapter la conduite à tenir appropriée.

3.1 Les complications orales liées aux corticoïdes (prednisone/ prednisolone)

Les corticoïdes sont des médicaments anti-inflammatoires prescrits notamment pour les maladies inflammatoires. Dans le cadre de la maladie de Crohn, les corticoïdes sont prescrits pour traiter les phases actives de la maladie (poussées). Ils sont prescrits en *per-os*, à des doses de 0,5 à 0,75 mg/kg/jour sur une période de quatre semaines. En dépit de leur efficacité, les corticoïdes sont inappropriés pour un traitement à long terme dans le cadre de la maladie de Crohn car ils ont un nombre importants d'effets secondaires lorsqu'ils sont utilisés au long cours (14). Le risque d'avoir des effets secondaires dépend de la dose administrée (61,74). Dans l'étude de Carter MJ *et al.* publiée en 2004, il a été reporté que 50 % des patients sous corticoïdes dans le cadre d'une maladie inflammatoire chronique des intestins, ont eu des effets secondaires sur un usage au long cours.

Des effets indésirables dans la région orale sont observés précocement après la prise de corticoïde tels que (75) :

- de l'**acné** ;
- un **faciès bouffi** ;
- des **pétéchies** et **ecchymoses** dues à la vulnérabilité des vaisseaux sanguins.

On observe également l'apparition de **candidoses** dans la cavité orale, le pharynx et l'œsophage qui sont associées à une prise de corticoïdes. Tourner *et al.* ont observé dans leur étude publiée en 2008, une prévalence de 10 % d'infections aux *Candida albicans* chez les patients porteurs d'une maladie de Crohn sous corticothérapie uniquement (74).

Les formes de candidoses les plus retrouvées chez ce type de patient sont : les **candidoses pseudomembraneuses** (figure 26) et les **candidoses chroniques atrophiques** (figure 27) (76).



Figure 26 : Candidose pseudomembraneuse localisée sur la muqueuse palatine (photographie supérieure). Candidose chronique atrophique localisée sur la langue chez un patient atteint d'une maladie de Crohn traité avec des anti-TNF alpha et prednisone (photographie inférieure) (47).



Figure 27 : Candidose atrophique localisée sur le bord latéral de la langue chez un patient atteint d'une maladie de Crohn sous corticothérapie locale (77).

Des études cliniques comme celle de Symons A. *et al.* publiée en 2000 ont montré qu'un usage au long court de corticoïdes (usage supérieur à quatre semaines) mène à l'apparition de **pulpolithes dans la chambre pulpaire** ainsi qu'une **oblitération de la pulpe** (78).

Les enfants porteurs de maladie de Crohn peuvent voir leur croissance affectée à cause de la maladie, mais également du fait d'être sous corticothérapie. En effet, un usage au long cours des corticoïdes engendrerait un risque d'accru d'ostéoporose, affectant ainsi l'os du maxillaire et de la mandibule de ces patients ce qui a pour conséquence

d'augmenter le risque de parodontopathies et de fracture maxillaire et mandibulaire (79,80).

Conduite à tenir face aux lésions orales liées à la prise de corticoïdes

D'abord, **orienter** le patient vers son gastro-entérologue pour contrôler l'efficacité de son traitement et l'activité de la maladie. Le plus souvent, cette étape suffit à résoudre la situation.

En cas de persistance de **pétéchies**, prescrire :

- un renforcement de l'hygiène bucco-dentaire (bain de bouche antiseptique à la chlorhexidine 0,10% Chlorobteva™ ou 0,12% Paroex™) pendant 3 semaines ;
- un bilan biologique sanguin (NFS, plaquettes);

En cas de persistance de candidose, **prescrire** :

- un renforcement de l'hygiène bucco-dentaire (bain de bouche antiseptique à la chlorhexidine 0,10% Chlorobteva™ ou 0,12% Paroex™) pendant 3 semaines ;
- une thérapie antifongique topique sous forme de gel ou de crème (miconazole, Daktarin™ 2 % pendant sept à quinze jours) ;
- un antalgique si nécessaire.

Si la lésion persiste après trois semaines de traitement, il faut envisager une **thérapie antifongique systémique** par comprimés (fluconazole, Triflucan™ 200mg 3mg/kg/jour pendant sept à quatorze jours). Chez les femmes enceintes, privilégier l'itraconazole (Sporanox™) en antifongique systémique.

En cas de doute sur l'origine de la lésion, il faut réaliser une **biopsie** ou biopsie-exérèse.

3.2 Les complications orales liées aux immunomodulateurs

Les traitements immunomodulateurs sont très efficaces dans la prise en charge des maladies inflammatoire comme la maladie de Crohn, néanmoins ils comportent un bon nombre d'effets secondaires. Ceux-ci sont liés à l'**immunosuppression** qu'ils engendrent par la diminution des polynucléaires et leucocytes. Le risque de développer des infections opportunistes est donc augmenté (46,62,63).

L'incidence de ces infections est augmentée si les patients ont simultanément plusieurs traitements immunosuppresseurs, souffrent de malnutrition, souffrent d'autres pathologies associées ou s'ils ont des antécédents d'infections sévères. Le risque d'infection augmente également avec l'âge (46,64).

3.2.1 Les complications liées aux thiopurines : azathioprine et 6-mercaptopurine

Azathioprine et 6-mercaptopurine sont des traitements des patients porteurs de maladie de Crohn depuis 50 ans, ils ont été utilisés en premier lieu dans la maintenance de la phase de rémission de la maladie. Bien qu'efficaces pour traiter les patients atteints de maladie de Crohn, ces médicaments peuvent causer également des complications et des effets secondaires (75).

Le premier effet des thiopurines, commun à tout traitements immunomodulateurs, est **un risque augmenté de développer des infections opportunistes** dues à la l'immunosuppression de ces traitements. Cette immunosuppression **augmente le risque développer des lymphomes malins**, et **augmente le risque de développer un carcinome épidermoïde** qu'on peut retrouver dans la cavité buccale. Plusieurs études dont l'étude de cas menée par Vilas-Boas F. *et al.* en 2012 qui a décrit un cas de carcinome épidermoïde dans la région rétro-molaire chez une patiente atteinte d'une maladie de Crohn sous azathioprine depuis 9 ans, mettent en évidence ce risque augmenté de développer des lymphomes malins (67,68,70).

Spielman *et al.* ont décrit en 1998 chez des patients sous traitements avec azathioprine pour une maladie de Crohn ; **une altération du goût** sous la forme d'agueusie, d'hypogueusie et de dysgueusie (81).



Figure 28 : Photographies intraorales de diverses manifestations orales de lymphomes malins (non-hodgkiniens) : macrochéilite de la lèvre supérieure (photographie supérieure), ulcération du plancher buccal recouverte d'un liseré pseudomembraneux blanchâtre (photographie médiane), ulcérations étendues de la muqueuse palatine localisée au niveau du palais dur recouvertes d'un liseré pseudomembraneux blanchâtre (photographie inférieure) (82).

Des formes atypiques d'infections ont été décrites notamment dans le cas de prise prolongée de thiopurines (supérieure à un an). Des cas d'infections avec des ulcérations larges et irrégulières apparaissant dans toutes les régions de la muqueuse orale et durant des semaines jusqu'à des mois ont été décrits. Ces lésions peuvent également apparaître sur la muqueuse non kératinisée (zone qui n'est pas souvent affectée dans ce type de lésions) et elles ne sont pas facilement distinguables des aphtes (47).

Conduite à tenir face aux lésions orales liées à la prise de thiopurines

Réalisation d'un **examen rigoureux** des muqueuses orales à la recherche de signes lymphomes.

En cas de doute sur l'origine de la lésion, il faut réaliser **une biopsie** ou biopsie-exérèse.

3.2.2 Les complications orales liées au méthotrexate

Le méthotrexate est un médicament immunosuppresseur stomatotoxique. Ce médicament est utilisé à des faibles doses pour traiter la maladie de Crohn entre 5 à 35 mg par semaine administrés par voie orale. Ce médicament est un analogue de l'acide folique (vitamine B9) qui va occuper ses récepteurs, entraînant une avitaminose B9. Les effets indésirables de ce médicament dans la cavité orale sont assez fréquents et dépendent de la dose administrée. Dans un registre de dix-huit études regroupées par Kalantzis A. *et al.* en 2005, on retrouve 14 % des patients sous méthotrexate qui ont développé des lésions orales. Les lésions orales retrouvées sont (71,72,74,75,83) :

- **des stomatites ulcéreuses et érythémateuses ;**
- **des chéilites ;**
- **des réactions lichénoïdes.**



Figure 29 : **A.** Stomatite ulcéreuse et érythémateuse **B.** Chéilite associée à des lèvres gercées **C.** Ulcérations de l'uvule et du pharynx retrouvées chez une patiente de 70 ans sous méthotrexate (15 mg par jour une fois par semaine) depuis dix ans (84).



Figure 30 : **A.** Lésions ulcéreuses sur le bord interne de la joue **B.** Réactions lichénoïdes multiples localisées sur le plancher buccal **C.** Lésions ulcéreuses localisées sur la crête alvéolaire retrouvées chez une patiente âgée de 80 ans sous méthotrexate (25 mg par jour une fois par semaine) depuis trois ans (84).

La majorité de ces lésions régressent et/ou disparaissent avec l'arrêt du traitement au méthotrexate (85).

Toutes les études menées sur les lésions orales et la prise de méthotrexate ont été menées sur des patients atteints d'arthrite rhumatoïde qui est une maladie inflammatoire ayant des mécanismes d'actions similaires à la maladie de Crohn. Il n'y a pas encore d'études dans la littérature sur l'apparition de lésions telles que les stomatites, les chéilites ou les mucosites décrites chez les patients porteurs de maladie de Crohn.

La prise de méthotrexate peut provoquer également des **agueusies** et/ou des **hypogueusies** (81).

Les patients sous méthotrexate ont un risque plus important de développer **des désordres lymphoprolifératifs** (type lymphome malin ou leucémie), par l'immunodépression qu'engendre ce traitement. Cliniquement, les formes orales de ces désordres se manifestent par (72,86) :

- des stomatites ulcéreuses ;
- des bords irréguliers sur la gencive, sur la langue ou sur le plancher buccal ;
- des ostéites de l'os basal et alvéolaire.

Conduite à tenir face aux lésions orales liées à la prise de méthotrexate

D'abord, **orienter** le patient vers son gastro-entérologue pour contrôler l'efficacité de son traitement et l'activité de la maladie. Le plus souvent, cette étape suffit à résoudre la situation.

En cas de persistance de la lésion, **prescrire** :

- un renforcement de l'hygiène bucco-dentaire (bain de bouche antiseptique à la chlorhexidine 0,10% Chlorobteva™ ou 0,12% Paroex™) pendant 3 semaines ;
- une corticothérapie par voie topique (crème d'hydrocortisone à 1% : Kerapharm 1%™) pendant 2 semaines ;
- un gel antalgique (lidocaïne à 2% : Dynexan 2%™) à appliquer jusqu'à régression de la lésion ;
- un antalgique si nécessaire.

Si la lésion persiste après trois semaines de traitement, il faut envisager une **corticothérapie systémique** (0,5-1 mg/kg/jour prednisolone, Solupred™) pendant 3 à 5 jours.

En cas de doute sur l'origine de la lésion, il faut réaliser **une biopsie** ou biopsie-exérèse.

3.3 Les complications orales liées aux biothérapies

3.3.1 Les anti-TNF- α (adalimumab /Humira™, infliximab/Rémicade™)

Parmi les biothérapies, les anti-TNF- α ont révolutionné la prise en charge de la maladie de Crohn. Actuellement, les anti-TNF- α disponibles pour traiter la maladie de Crohn sont : Infliximab, Adalimumab et Golimumab. Bien que ces traitements soient très efficaces, les anti-TNF- α comportent de nombreux effets secondaires. Ces médicaments peuvent provoquer des effets indésirables au niveau de la sphère orale (74,81,87) :

- des infections opportunistes dans la cavité buccale sous forme de **lichens plan oraux** (figure 31,32,33) ou de **candidoses** ;
- des **érythèmes polymorphes** (figure 34).

Malheureusement, il n'y a pas encore eu d'études cliniques sur la prévalence de ces lésions orales chez les patients atteints d'une maladie de Crohn sous anti-TNF- α .



Figure 31 : Photographie intraorale d'un lichen plan oral localisée sur le bord latéral de la langue d'un patient atteint d'une maladie de Crohn sous Infliximab.



Figure 32 : Photographie intraorale d'un lichen plan oral localisé sur la face interne de la joue chez un patient de 55 ans sous Infliximab depuis deux mois (88).



Figure 33 : Photographie intraorale d'un patient de 55 ans avec une maladie de Crohn recevant Infliximab depuis trois semaines développant une réaction orale lichénoïde sur la face interne de la joue (89).

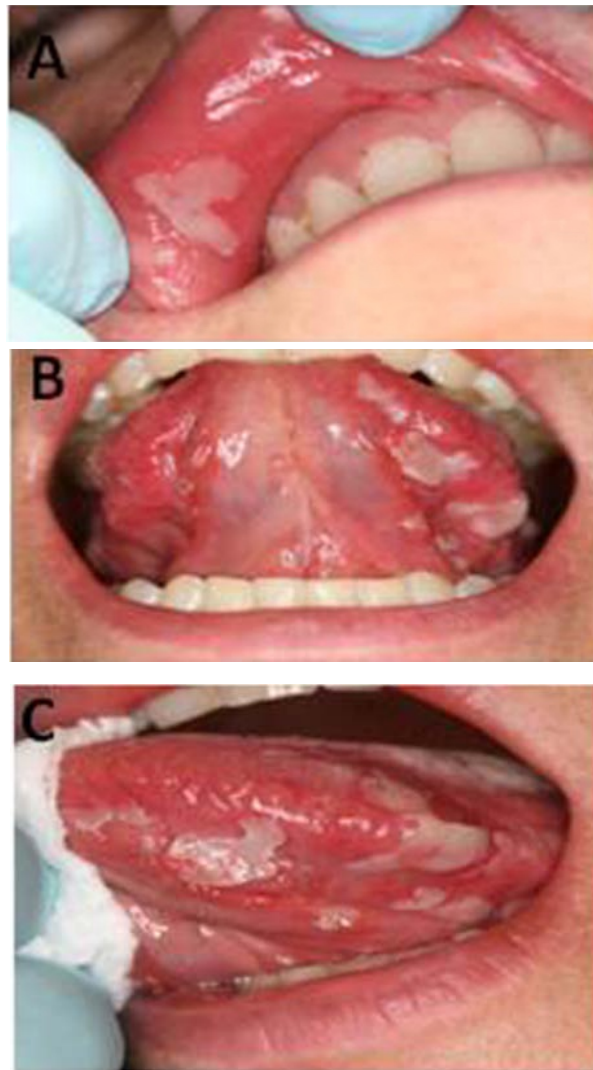


Figure 34 : Photographies intraorales d'érythèmes polymorphes chez une patiente atteinte d'une maladie de Crohn sous Azathioprine depuis vingt ans et sous Infliximab depuis cinq ans. On retrouve différentes localisations : **A.** Localisation sur la face interne de la lèvre supérieure. **B.** Localisation sur la face ventrale de la langue. **C.** Localisation sur la face latérale de la langue (90).

3.3.2 Les anti-intégrines : vedolizumab

Le vedolizumab est une anti-intégrine utilisé comme traitement de fond dans la maladie de Crohn. Il est administré par voie intraveineuse avec des perfusions de 300 mg en milieu hospitalier. Les manifestations orales décrites lors de la prise de ce médicament chez les patients atteints de maladie de Crohn sont **des ulcérations aphtoïdes** et la **nasopharyngite** (85,91,92).

3.3.3 Les anti-IL12 et anti-IL23 : ustekinumab

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal dirigé contre des cytokines favorisant le processus inflammatoire de la maladie de Crohn. Il est utilisé comme traitement de fond administré par voie intraveineuse avec perfusions de 6 mg/kg en milieu hospitalier. Les manifestations orales décrites lors de la prise de ce médicament chez les patients atteints

de maladie de Crohn sont similaires à celles rencontrées chez les patients sous vedolizumab : **des ulcérations aphtoïdes** et la **nasopharyngite**.

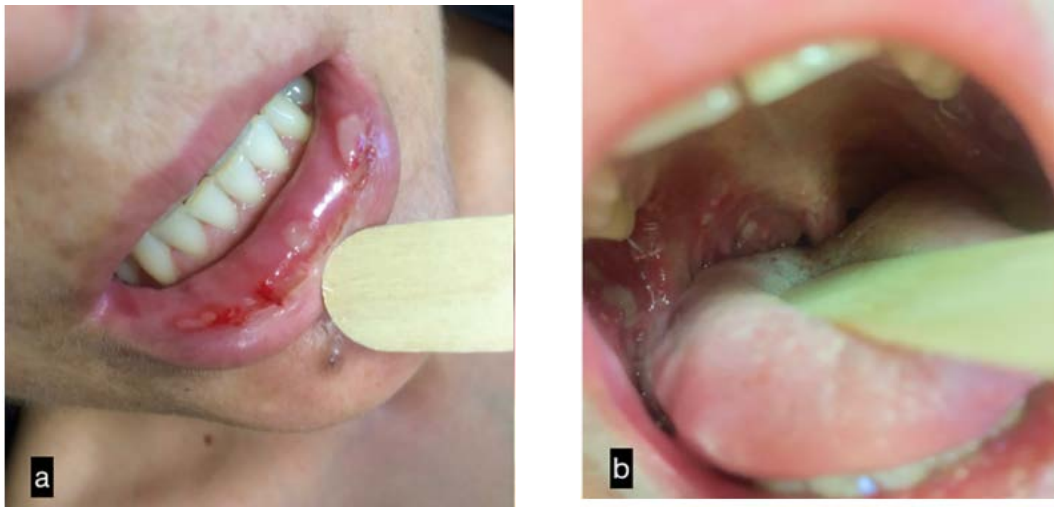


Figure 35 : Photographies intraorales d'ulcérations buccales aphtoïdes de la face interne de la lèvre inférieure (a.) et du palais (b.) chez une patiente de 36 ans atteinte de spondylarthrite et d'une maladie de Crohn d'abord traitées par sécukinumab (traitement pour la spondylarthrite) puis par ustékinumab pour la maladie de Crohn.

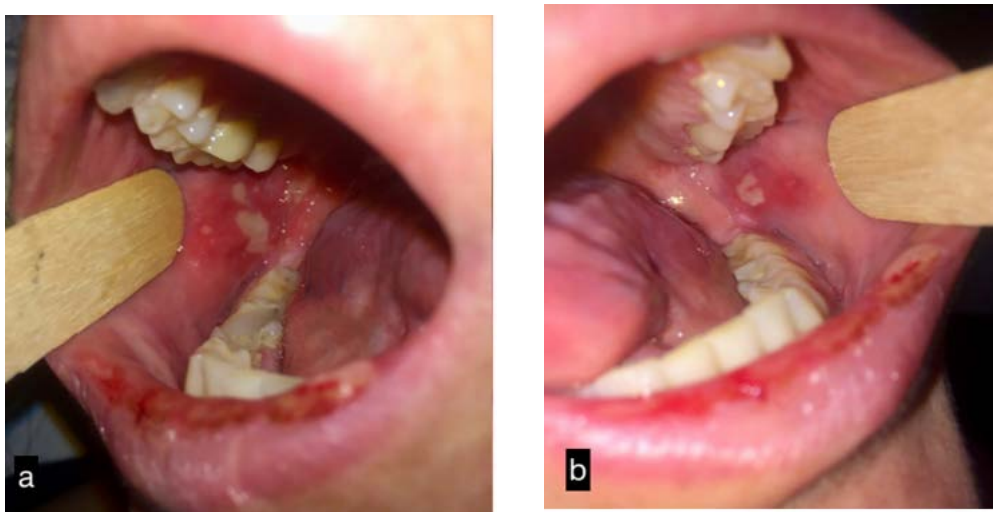


Figure 36 : Photographies intraorales d'ulcérations aphtoïdes des joues chez une patiente de 36 ans atteinte de spondylarthrite et d'une maladie de Crohn traitées par sécukinumab puis par ustékinumab.

Conduite à tenir face aux lésions orales liées à la prise de biothérapies

D'abord, **orienter** le patient vers son gastro-entérologue pour contrôler l'efficacité de son traitement et l'activité de la maladie. Le plus souvent, cette étape suffit à résoudre la situation.

En cas de persistance de la lésion, **prescrire** :

- un renforcement de l'hygiène bucco-dentaire (bain de bouche antiseptique à la chlorhexidine 0,10 % Chlorobteva™ ou 0,12 % Paroex™) pendant 3 semaines ;
- une corticothérapie par voie topique (crème d'hydrocortisone à 1 % : Hydrocortisone Kerapharm 1%™) pendant 2 semaines ;
- un gel antalgique (lidocaïne à 2 % : Dynexan 2 %™) à appliquer jusqu'à régression de la lésion ;
- un antalgique si nécessaire.

Si la lésion persiste après trois semaines de traitement, il faut envisager une **corticothérapie systémique** (0,5-1 mg/kg/jour PREDNISONNE/PREDNISOLONE) pendant 3 à 5 jours.

En cas de doute sur l'origine de la lésion, il faut réaliser **une biopsie** ou biopsie-exérèse.

3.4 Les complications orales liées aux ciclosporines (Sandimmun™, Neoral™)

Les ciclosporines sont des immunosuppresseurs qui luttent contre les maladies inflammatoires comme la maladie de Crohn. Les ciclosporines ne sont pas utilisées en première intention pour traiter la maladie de Crohn. À cause de leur myélotoxicité, les ciclosporines présentent un bon nombre d'effets indésirables. L'effet indésirable le plus communément retrouvé chez les patients atteints d'une maladie de Crohn sous cyclosporines au niveau de la sphère orale est l'**hyperplasie gingivale** (figure 37) (1).

La sévérité de ces hyperplasies gingivales dépend (93) :

- de la durée du traitement sous cyclosporines ;
- de la plaque bactérienne intra-orale liée à des irritants locaux ;
- l'utilisation simultanée d'autres médicaments (Nifedipine).

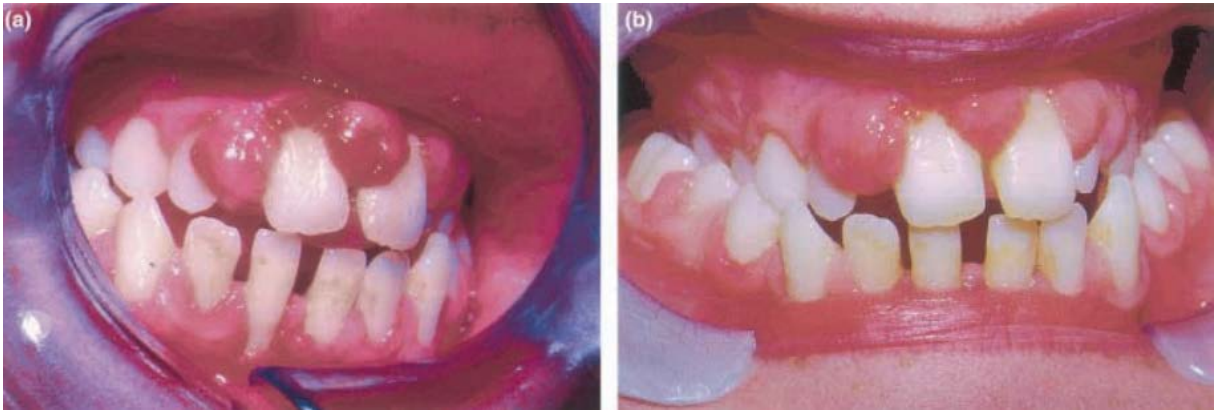


Figure 37 : Photographies intraorales d'hyperplasies gingivales de patients traités par ciclosporines en per os.

Les hyperplasies gingivales peuvent interférer avec les fonctions orales, le langage et peuvent engendrer des retards d'évolution des germes dentaire et/ou une dentition ectopique mais également des difficultés dans les manœuvres d'hygiène bucco-dentaire au quotidien (47). Tout ceci augmente le risque d'avoir des caries, des infections ou d'avoir une gingivite/parodontite.

De plus, chez les patients recevant des ciclosporines, divers effets indésirables au niveau de la sphère orale ont été décrit dans la littérature :

- des hypertrophies des papilles filiformes sur la langue (94) ;
- des infections opportunistes (candidoses) (95) ;
- des carcinomes épidermoïdes sur les lèvres (96) ;
- des lymphomes non-Hodgkinien de la joue (97,98) ;
- des parodontites (98) ;

Aucune étude à ce jour, n'a permis de mettre en évidence, ces dernières lésions orales chez les patients atteints de maladie de Crohn.

Conduite à tenir face aux lésions orales liées à la prise de ciclosporines

D'abord, **orienter** le patient vers son gastro-entérologue pour contrôler l'efficacité de son traitement et l'activité de la maladie. Le plus souvent, cette étape suffit à résoudre la situation.

En cas de persistance d'hypertrophies gingivales, nous réaliserons **un examen clinique rigoureux** du/des secteur(s) concerné(s) (sondage parodontal) et un débridement non-chirurgical en plus de **prescrire** :

- un renforcement de l'hygiène bucco-dentaire (bain de bouche antiseptique à la chlorhexidine 0,10% Chlorobteva™ ou 0,12% Paroex™) pendant 3 semaines ;
- un antalgique si nécessaire.

Si l'hyperplasie gingivale persiste, **un traitement chirurgical** par gingivectomie peut être réalisé par le chirurgien-dentiste ou par un confrère spécialisé en parodontie.

En cas de doute sur l'origine de la lésion, il faut réaliser **une biopsie** ou biopsie-exérèse.

3.5 Les complications orales liées aux antibiotiques : metronidazole

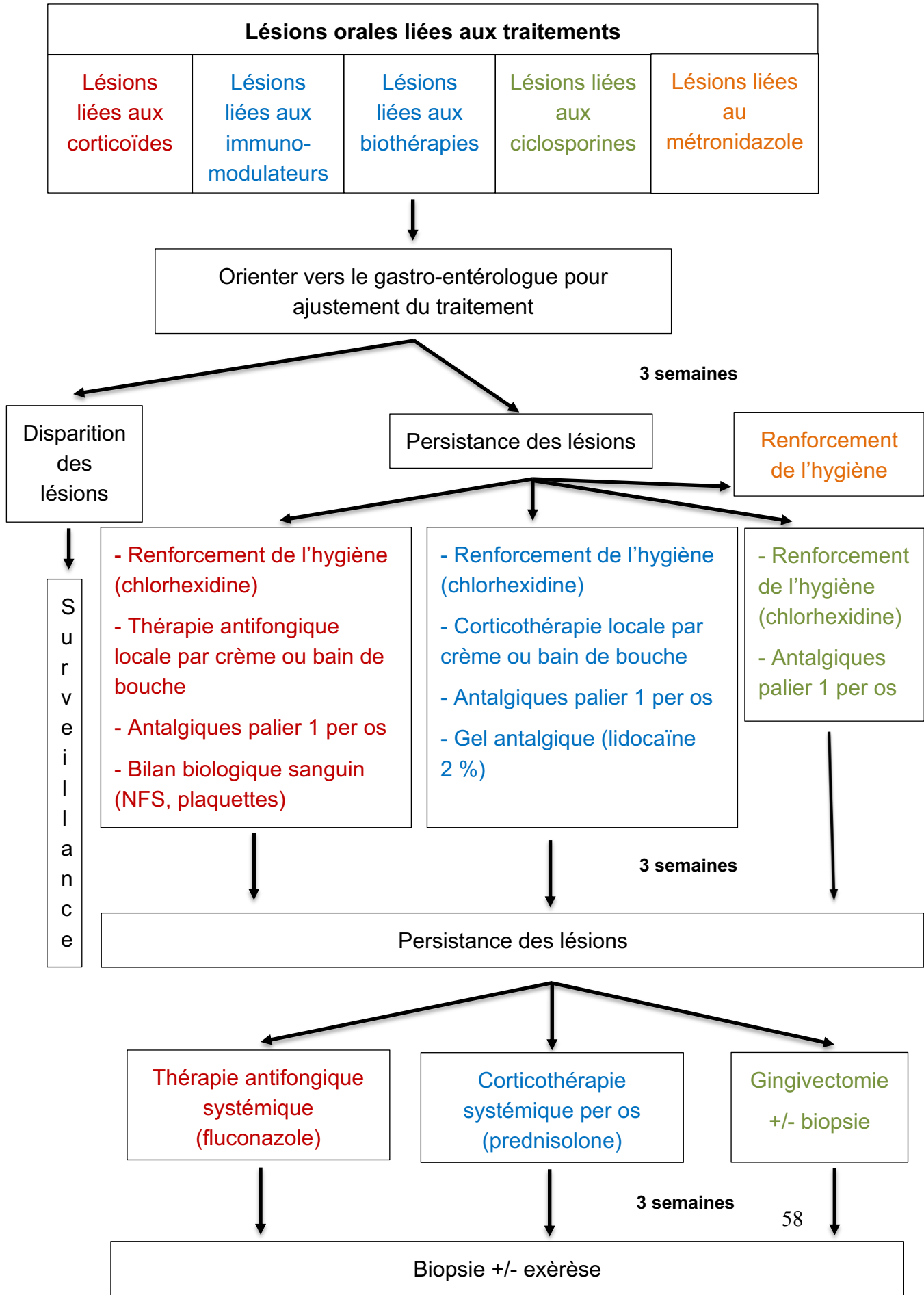
Le métronidazole est un antibiotique, utilisé le plus souvent en seconde intention pour traiter la maladie de Crohn. L'utilisation d'antibiotiques comme traitement de fond de la maladie de Crohn est controversée et n'apparaît pas dans les dernières recommandations de l'ECCO Consensus de 2010 publié par Van Assche *et al.*

Au niveau de la sphère orale, l'effet indésirable le plus communément retrouvé avec le métronidazole est **le goût métallique** en bouche (99).

Conduite à tenir face aux lésions orales liées à la prise de métronidazole

Motivation du patient à l'hygiène bucco-dentaire en plus de **prescrire** des bains de bouche au bicarbonate de sodium 1,4 % (BICARE™) pendant deux semaines.

3.6 Synthèse des conduites à tenir des lésions liées aux traitements



Conclusion

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire du tube digestif dont l'étiologie est encore mal connue. Sa fréquence augmente avec une répartition géographique particulière (prépondérance dans le Nord de la France). Le chirurgien-dentiste, rencontrera plusieurs patients atteints de cette maladie tout au long de sa carrière. Les manifestations orales de cette maladie sont rencontrées entre un quart et la moitié de ces patients, il est donc nécessaire de connaître la conduite à tenir en fonction du type de lésion retrouvée. Les lésions orales spécifiques à la maladie de Crohn les plus rencontrées sont les ulcérations aphtoïdes avec une occurrence de vingt à trente pourcents chez ces patients atteints de lésions orales. Une ou plusieurs lésions orales spécifiques peuvent arriver simultanément dans la cavité buccale. Le chirurgien-dentiste peut avoir un rôle dans le dépistage de ces lésions qui sont le plus souvent de découverte fortuite. En cas de doute sur ces lésions, il ne doit pas hésiter à adresser le patient pour la réalisation d'une biopsie. Une étroite collaboration avec le gastro-entérologue doit se faire dès leur découverte car elles peuvent être un signe d'activité de la maladie ou un signe d'inefficacité des traitements. Après l'ajustement des traitements par le gastro-entérologue, une surveillance étroite doit être opérée et l'administration d'une corticothérapie par voie topique et/ou systémique peut être discutée entre le chirurgien-dentiste et le gastro-entérologue en cas de persistance de ces lésions. Enfin, il ne faudra pas oublier de tenir compte des traitements immunosuppresseurs dans les soins dentaires à risque infectieux.

Table des figures

Figure 1 : Photographie par coloscopie montrant un large ulcère de la muqueuse du colon.	18
Figure 2 : Photographie par coloscopie montrant une colite sévère avec des ulcères creusants et des pseudopolypes inflammatoires.	18
Figure 3 : Carte globale de l'incidence de la maladie de Crohn dans le monde. Les pays en rouge ont une incidence élevée (supérieure à 10/100 000). Les pays en orange ont une incidence moyenne (5-10/100 000). Les pays en jaune ont une incidence faible mais en augmentation et les pays en verts ont une incidence faible sans augmentation. Les pays en blancs sont des pays sur lesquelles il n'y a pas de données disponibles sur l'incidence (3).	19
Figure 4 : Variation de l'incidence de la maladie de Crohn entre 1988 et 2008 selon le registre EPIMAD (5).	20
Figure 5 : Variation de l'incidence de la maladie de Crohn en France selon le sexe en fonction de l'âge au cours des vingt dernières années en France (1990-2010) selon le registre EPIMAD (qui est le plus grand registre français de données épidémiologiques concernant les MICI). On remarque un pic de l'incidence de la maladie vers 20 ans chez l'homme et la femme(5).	20
Figure 6 : Schéma récapitulatif des facteurs affectants la stabilité du microbiote intestinal en fonction de l'âge. La courbe verte traduit la stabilité du microbiote intestinal synonyme de bonne santé. La courbe rouge traduit un désordre du microbiote intestinal synonyme d'inflammation et/ou de maladie (36).	23
Figure 7 : Schéma récapitulatif des principales interactions du système immunitaire d'un sujet sain (à gauche) et d'un sujet porteur d'une maladie de Crohn (au centre) et des principales cibles thérapeutiques (à droite). Chez le sujet porteur d'une maladie de Crohn, on observe la rupture de la barrière épithéliale de l'intestin dues aux molécules pro-inflammatoires. Cliniquement, cette rupture de la barrière épithéliale se manifeste par des ulcérations et/ou des douleurs en barre (1).	25
Figure 8 : Photographie d'une IRM montrant un épaissement anormal de la paroi de l'intestin grêle (flèches blanches et noire) chez un patient atteint d'une maladie de Crohn (49).	28
Figure 9 : Micrographie d'une granulomatose orale d'un patient atteint d'une maladie de Crohn montrant un épithélium squameux avec une formation granulomateuse sous-jacente (figures a et b × 40, et c × 100). Micrographie montrant des agrégats de granulomes sans nécrose caséuse qui sont composés généralement de macrophages (cellule phagocytaire), de cellules épithéliales entourés de lymphocytes et de cellules plasmatisques (figures d et e × 200, et f × 400) (64).	32

Figure 10 : Photographie intraorale d'ulcérations aphthoïdes multiples localisées au niveau du palais chez un patient de 19 ans atteint d'une maladie de Crohn (68).....	33
Figure 11 : Photographie intraorale d'une hyperplasie de la muqueuse palatine chez un patient atteint de maladie de Crohn (64). Le patient présente également une macrochéilie granulomateuse, qui sera détaillée plus loin.	33
Figure 12 : Photographie intraorale de pseudopolypes muqueux localisés dans le vestibule mandibulaire droit chez un patient de 19 ans atteint de maladie de Crohn (63).	34
Figure 13 : Photographie intraorale d'ulcérations linéaires profondes associées à des pseudopolypes muqueux dans le vestibule à la mandibule d'une patiente atteinte de maladie de Crohn (70).	34
Figure 14 : Photographie intraorale d'une ulcération linéaire profonde du fond de vestibule mandibulaire gauche chez une patiente de 13 ans atteinte de maladie de Crohn (63).....	35
Figure 15 : Photographie intraorale d'ulcérations vestibulaires profondes « en feuillet de livre » au maxillaire gauche chez une patiente de 13 ans atteinte de maladie de Crohn (63).....	35
Figure 16 : Photographie intraorale d'ulcérations linéaires profondes localisées dans le fond de vestibule mandibulaire chez un patient atteint de maladie de Crohn.	36
Figure 17 : Photographie intraorale d'une lésion d'aspect pavimenteux localisée dans la face interne de la joue chez un patient de 20 ans atteint de maladie de Crohn (diagnostiquée à 3 ans) (63).....	36
Figure 18 : Photographie intraorale d'une lésion d'aspect pavimenteuse associée à des ulcérations linéaires profondes localisées sur la face interne de la joue chez un patient atteint d'une maladie de Crohn (46).	37
Figure 19 : Photographie d'une pyostomatite végétante localisé sur la face dorsale de la langue chez un patient atteint de maladie de Crohn (47).....	37
Figure 20 : Photographie intraorale d'une pyostomatite végétante localisée sur le palais chez un patient atteint de maladie de Crohn (73).	38
Figure 21 : Photographie d'une macrochéilie granulomateuse de la lèvre inférieure avec un érythème périoral chez une patiente de 23 ans atteinte de maladie de Crohn (63)....	39
Figure 22 : Photographie d'une macrochéilie granulomateuse de la lèvre inférieure chez un patient atteint de maladie de Crohn (73).....	39
Figure 23 : Photographie d'une chéilite angulaire fissurée associée à des pseudopolypes muqueux sur la face interne de la lèvre inférieure chez un patient atteint de maladie de Crohn (73).....	40

Figure 24 : Photographie intraorale d'une macrochéilie de la lèvre supérieure avec fissure de cette lèvre et hyperplasie gingivale localisée des deux incisives centrales maxillaires chez un patient atteint de maladie de Crohn (73).....	41
Figure 25 : Photographie intraorale d'une hyperplasie gingivale localisée sur le secteur incisivo-canin maxillaire chez un patient atteint de maladie de Crohn (64).	41
Figure 26 : Candidose pseudomembraneuse localisée sur la muqueuse palatine (photographie supérieure). Candidose chronique atrophique localisée sur la langue chez un patient atteint d'une maladie de Crohn traité avec des anti-TNF alpha et prednisone (photographie inférieure) (47).	45
Figure 27 : Candidose atrophique localisée sur le bord latéral de la langue chez un patient atteint d'une maladie de Crohn sous corticothérapie locale (77).....	45
Figure 28 : Photographies intraorales de diverses manifestations orales de lymphomes malins (non-hodgkiniens) : macrochéilite de la lèvre supérieure (photographie supérieure), ulcération du plancher buccal recouverte d'un liseré pseudomembraneux blanchâtre (photographie médiane), ulcérations étendues de la muqueuse palatine localisée au niveau du palais dur recouvertes d'un liseré pseudomembraneux blanchâtre (photographie inférieure) (82).	48
Figure 29 : A. Stomatite ulcéreuse et érythémateuse B. Chéilite associée à des lèvres gercées C. Ulcérations de l'uvule et du pharynx retrouvées chez une patiente de 70 ans sous méthotrexate (15 mg par jour une fois par semaine) depuis dix ans (84).....	49
Figure 30 : A. Lésions ulcéreuses sur le bord interne de la joue B. Réactions lichénoïdes multiples localisées sur le plancher buccal C. Lésions ulcéreuses localisées sur la crête alvéolaire retrouvées chez une patiente âgée de 80 ans sous méthotrexate (25 mg par jour une fois par semaine) depuis trois ans (84).	50
Figure 31 : Photographie intraorale d'un lichen plan oral localisée sur le bord latéral de la langue d'un patient atteint d'une maladie de Crohn sous Infliximab.	52
Figure 32 : Photographie intraorale d'un lichen plan oral localisé sur la face interne de la joue chez un patient de 55 ans sous Infliximab depuis deux mois (88).....	52
Figure 33 : Photographie intraorale d'un patient de 55 ans avec une maladie de Crohn recevant Infliximab depuis trois semaines développant une réaction orale lichénoïde sur la face interne de la joue (89).....	52
Figure 34 : Photographies intraorales d'érythèmes polymorphes chez une patiente atteinte d'une maladie de Crohn sous Azathioprine depuis vingt ans et sous Infliximab depuis cinq ans. On retrouve différentes localisations : A. Localisation sur la face interne de la lèvre supérieure. B. Localisation sur la face ventrale de la langue. C. Localisation sur la face latérale de la langue (90).	53
Figure 35 : Photographies intraorales d'ulcérations buccales aphtoïdes de la face interne de la lèvre inférieure (a.) et du palais (b.) chez une patiente de 36 ans atteinte de	

spondylarthrite et d'une maladie de Crohn d'abord traitées par sécukinumab (traitement pour la spondylarthrite) puis par ustékinumab pour la maladie de Crohn.....	54
Figure 36 : Photographies intraorales d'ulcérations aphthoïdes des joues chez une patiente de 36 ans atteinte de spondylarthrite et d'une maladie de Crohn traitées par sécukinumab puis par ustékinumab.	54
Figure 37 : Photographies intraorales d'hyperplasies gingivales de patients traités par ciclosporines en per os.	56

Liste des abréviations

1. MICI= Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
2. 5-AZA= 5-Aminosalicylate
3. AZA= Azathioprine
4. 6-MP= 6-mercaptopurine
5. AINS = Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
6. EIM = Manifestation Extra Intestinale
7. PSC= Cholangite Sclérosante Primitive

Références bibliographiques

1. Torres J, Mehandru S, Colombel J-F, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *The Lancet*. avr 2017;389(10080):1741-55.
2. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc*. juill 2017;92(7):1088-103.
3. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. mai 2011;140(6):1785-1794.e4.
4. Torres J, Colombel J-F. Genetics and phenotypes in inflammatory bowel disease. *The Lancet*. janv 2016;387(10014):98-100.
5. Gower-Rousseau C, Vasseur F, Fumery M, Savoye G, Salleron J, Dauchet L, et al. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: New insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Dig Liver Dis*. févr 2013;45(2):89-94.
6. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus EV. Risk Factors Associated With Progression to Intestinal Complications of Crohn's Disease in a Population-Based Cohort. *Gastroenterology*. oct 2010;139(4):1147-55.
7. Halme L. Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2006;12(23):3668.
8. Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, Ng SC, et al. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, International IBD Genetics Consortium, Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet*. sept 2015;47(9):979-86.
9. Cortot A, Pineton de Chambrun G, Vernier-Massouille G, Vigneron B, Gower-Rousseau C. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : maladies génétiques ou de l'environnement ? *Gastroentérologie Clin Biol*. août 2009;33(8-9):681-91.
10. Asquith P, Thompson RA, Cooke WT. Oral manifestations of Crohn's disease. *Gut*. 1 avr 1975;16(4):249-54.
11. Lamoril J, Deybach J-C, Bouizegarène P. Maladie de Crohn et génétique: connaissances actuelles. *Immuno-Anal Biol Spéc*. juin 2007;22(3):137-50.
12. Desreumaux P. Concepts physiopathologiques des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Rev Médecine Interne*. juin 2006;27:S47-8.
13. Cosnes, Carbonnel, Carrat, Beaugerie, Cattan, Gendre. Effects of current and former cigarette smoking on the clinical course of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. nov 1999;13(11):1403-11.

14. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon.* févr 2018;64(2):20-57.
15. Lakatos PL, Szamosi T, Lakatos L. Smoking in inflammatory bowel diseases: Good, bad or ugly? *World J Gastroenterol.* 2007;13(46):6134.
16. Cosnes J, Bourrier A, Nion-Larmurier I, Sokol H, Beaugerie L, Seksik P. Factors affecting outcomes in Crohn's disease over 15 years. *Gut.* août 2012;61(8):1140-5.
17. Khalili H, Ananthakrishnan AN, Konijeti GG, Liao X, Higuchi LM, Fuchs CS, et al. Physical activity and risk of inflammatory bowel disease: prospective study from the Nurses' Health Study cohorts. *BMJ.* 14 nov 2013;347(nov14 4):f6633-f6633.
18. Cosnes J. Gender differences in the response of colitis to smoking. *Clin Gastroenterol Hepatol.* janv 2004;2(1):41-8.
19. Ananthakrishnan AN. Aspirin, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use, and Risk for Crohn Disease and Ulcerative Colitis: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 6 mars 2012;156(5):350.
20. Hashash JG, Chintamaneni P, Ramos Rivers CM, Koutroubakis IE, Regueiro MD, Baidoo L, et al. Patterns of Antibiotic Exposure and Clinical Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease: A 4-year Prospective Study. *Inflamm Bowel Dis.* nov 2015;21(11):2576-82.
21. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association Between the Use of Antibiotics in the First Year of Life and Pediatric Inflammatory Bowel Disease: *Am J Gastroenterol.* déc 2010;105(12):2687-92.
22. Chan, Luben R, Bergmann MM, Boeing H, Olsen A, Tjønneland A, et al. Aspirin in the aetiology of Crohn's disease and ulcerative colitis: a European prospective cohort study: Aspirin in the aetiology of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* sept 2011;34(6):649-55.
23. Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The Risk of Oral Contraceptives in the Etiology of Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* sept 2008;103(9):2394-400.
24. Long MD, Hutfless S. Shifting Away From Estrogen-Containing Oral Contraceptives in Crohn's Disease. *Gastroenterology.* juin 2016;150(7):1518-20.
25. Burgmann T, Clara I, Graff L, Walker J, Lix L, Rawsthorne P, et al. The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: Prolonged Symptoms Before Diagnosis—How Much Is Irritable Bowel Syndrome? *Clin Gastroenterol Hepatol.* mai 2006;4(5):614-20.
26. Ng SC, Tang W, Leong RW, Chen M, Ko Y, Studd C, et al. Environmental risk factors in inflammatory bowel disease: a population-based case-control study in Asia-Pacific. *Gut.* juill 2015;64(7):1063-71.

27. Bernstein CN, Shanahan F. Disorders of a modern lifestyle: reconciling the epidemiology of inflammatory bowel diseases. *Gut*. 1 sept 2008;57(9):1185-91.
28. Timm S, Svanes C, Janson C, Sigsgaard T, Johannessen A, Gislason T, et al. Place of upbringing in early childhood as related to inflammatory bowel diseases in adulthood: a population-based cohort study in Northern Europe. *Eur J Epidemiol*. juin 2014;29(6):429-37.
29. Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The Microbiome in Inflammatory Bowel Disease: Current Status and the Future Ahead. *Gastroenterology*. mai 2014;146(6):1489-99.
30. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser A-L, Barnich N, et al. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology*. août 2004;127(2):412-21.
31. Lapaquette P, Glasser A-L, Huett A, Xavier RJ, Darfeuille-Michaud A. Crohn's disease-associated adherent-invasive *E. coli* are selectively favoured by impaired autophagy to replicate intracellularly. *Cell Microbiol*. janv 2010;12(1):99-113.
32. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 1 févr 2010;4(1):7-27.
33. American Gastroenterological Association medical position statement: Guidelines for the evaluation and management of chronic diarrhea☆, ☆☆. *Gastroenterology*. juin 1999;116(6):1461-3.
34. Pimentel M, Chang M, Chow EJ, Tabibzadeh S, Kirit-Kiriak V, Targan SR, et al. Identification of a prodromal period in Crohn's disease but not ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. déc 2000;95(12):3458-62.
35. Juillerat P, Mottet C, Pittet V, Froehlich F, Felley C, Gonvers J-J, et al. Extraintestinal Manifestations of Crohn's Disease. *Digestion*. 2007;76(2):141-8.
36. Triantafyllidis JK, Emmanouilidis A, Manousos O, Nicolakis D, Kogevinas M. Clinical Patterns of Crohn's Disease in Greece: A Follow-Up Study of 155 Cases. *Digestion*. 2000;61(2):121-8.
37. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. avr 2001;96(4):1116-22.
38. Hammoudeh M, Elsayed E, Al-Kaabi S, Sharma M, Elbadri M, Chandra P, et al. Rheumatic manifestations of inflammatory bowel diseases : A study from the Middle East. *J Int Med Res*. sept 2018;46(9):3837-47.
39. Barbosa M, Cotter J. Osteonecrosis of both knees in a woman with Crohn's disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016;7(4):579.

40. Wei H, Ouyang C, Peng D, Lu F, Zhang J. Osteoporosis as an initial manifestation in a patient with Crohn's disease: A case report. *Exp Ther Med* [Internet]. 28 févr 2018 [cité 5 avr 2019]; Disponible sur: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2018.5910>
41. Calvo P, Pablo L. Managing IBD Outside the Gut: Ocular Manifestations. *Dig Dis*. 2013;31(2):229-32.
42. Veloso FT. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: Do they influence treatment and outcome? *World J Gastroenterol*. 2011;17(22):2702.
43. Danese S. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2005;11(46):7227.
44. Ma JY, Tong JL, Ran ZH. Intestinal tuberculosis and Crohn's disease: challenging differential diagnosis: Differentiation between ITB and CD. *J Dig Dis*. mars 2016;17(3):155-61.
45. Patel D, Madani S, Patel S, Guglani L. Review of pulmonary adverse effects of infliximab therapy in Crohn's disease. *Expert Opin Drug Saf*. 2 juin 2016;15(6):769-75.
46. Katsanos KH, Torres J, Roda G, Brygo A, Delaporte E, Colombel J-F. Review article: non-malignant oral manifestations in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. juill 2015;42(1):40-60.
47. Muhvić-Urek M, Tomac-Stojmenović M, Mijandrušić-Sinčić B. Oral pathology in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(25):5655.
48. Dupuy A, Cosnes J, Revuz J, Delchier J-C, Gendre JP, Cosnes A. Oral Crohn Disease: Clinical Characteristics and Long-term Follow-up of 9 Cases. *Arch Dermatol* [Internet]. 1 avr 1999 [cité 12 avr 2019];135(4). Disponible sur: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.135.4.439>
49. Koh DM, Miao Y, Chinn RJS, Amin Z, Zeegen R, Westaby D, et al. MR Imaging Evaluation of the Activity of Crohn's Disease. *Am J Roentgenol*. déc 2001;177(6):1325-32.
50. Oudjit A, Koudjowa A, Bahurel H, Silvera S, Gouya H, Millischer A-E, et al. Imagerie de la maladie de Crohn. *EMC - Radiol*. juin 2005;2(3):237-55.
51. Hart AL, Ng SC. Crohn's disease. *Medicine (Baltimore)*. mai 2015;43(5):282-90.
52. Cheifetz AS. Management of Active Crohn Disease. *JAMA*. 22 mai 2013;309(20):2150.
53. Kilcoyne A. Inflammatory bowel disease imaging: Current practice and future directions. *World J Gastroenterol*. 2016;22(3):917.
54. Rimola J, Ordás I, Rodriguez S, García-Bosch O, Aceituno M, Llach J, et al. Magnetic resonance imaging for evaluation of Crohn's disease: Validation of parameters of severity and quantitative index of activity. *Inflamm Bowel Dis*. août

2011;17(8):1759-68.

55. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *The Lancet*. févr 2008;371(9613):660-7.
56. Chande N, Tsoulis DJ, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. In: *The Cochrane Collaboration, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013. p. CD000545.pub4. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000545.pub4>*
57. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, et al. A Comparison of Methotrexate with Placebo for the Maintenance of Remission in Crohn's Disease. *N Engl J Med*. juin 2000;342(22):1627-32.
58. Lichtenstein L, Ron Y, Kivity S, Ben-Horin S, Israeli E, Fraser GM, et al. Infliximab-Related Infusion Reactions: Systematic Review. *J Crohns Colitis*. sept 2015;9(9):806-15.
59. Goulding NJ. The molecular complexity of glucocorticoid actions in inflammation — a four-ring circus. *Curr Opin Pharmacol*. déc 2004;4(6):629-36.
60. Lundin PDP, Edsbacker S, Bergstrand M, Ejderhamn J, Linander H, Hogberg L, et al. Pharmacokinetics of budesonide controlled ileal release capsules in children and adults with active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. janv 2003;17(1):85-92.
61. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, Abreu MT, Marshall JK, Talley NJ, et al. Glucocorticosteroid Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis: *Am J Gastroenterol*. avr 2011;106(4):590-9.
62. Lemberg DA, Day AS. Crohn disease and ulcerative colitis in children: An update for 2014: Crohn disease and colitis in children. *J Paediatr Child Health*. mars 2015;51(3):266-70.
63. Sahin T, Brygo A, Delaporte E, Ferri J. Text deutsch siehe seite 649 *Pratique quotidienne et formation continue* 643. 2017;127:6.
64. Padmavathi BN, Sharma S, Astekar M, Rajan Y, Sowmya GV. Oral Crohn's disease. *J Oral Maxillofac Pathol*. 1 sept 2014;18(4):139.
65. Underner M, Perriot J, Cosnes J, Beau P, Peiffer G, Meurice J-C. Tabagisme, sevrage tabagique et maladie de Crohn. *Presse Médicale*. avr 2016;45(4):390-402.
66. Lankarani KB. Oral manifestation in inflammatory bowel disease: A review. *World J Gastroenterol*. 2013;19(46):8571.
67. Vaillant L, Samimi M. Aphtes et ulcérations buccales. *Presse Médicale*. févr 2016;45(2):215-26.

68. Kimura Y, Nakatani Y, Watanabe K. Aftas palatales en la enfermedad de Crohn. *Acta Otorrinolaringológica Esp.* sept 2015;66(5):307-8.
69. Tan CXW, Brand HS, de Boer NKH, Forouzanfar T. Gastrointestinal diseases and their oro-dental manifestations: Part 1: Crohn's disease. *Br Dent J.* déc 2016;221(12):794-9.
70. Tan CXW, Brand HS, de Boer NKH, Forouzanfar T. Gastrointestinal diseases and their oro-dental manifestations: Part 1: Crohn's disease. *Br Dent J.* déc 2016;221(12):794-9.
71. Jajam M, Bozzolo P, Niklander S. Oral manifestations of gastrointestinal disorders. *J Clin Exp Dent.* 2017;e1242-8.
72. Lourenço S, Hussein T, Bologna S, Sipahi A, Nico M. Oral manifestations of inflammatory bowel disease: a review based on the observation of six cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* févr 2010;24(2):204-7.
73. Katsanos KH, Torres J, Roda G, Brygo A, Delaporte E, Colombel J-F. Review article: non-malignant oral manifestations in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* juill 2015;42(1):40-60.
74. Toruner M, Loftus EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, et al. Risk Factors for Opportunistic Infections in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* avr 2008;134(4):929-36.
75. Carter MJ. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 1 sept 2004;53(suppl_5):v1-16.
76. Sharon V, Fazel N. Oral candidiasis and angular cheilitis: Oral candidiasis and angular cheilitis. *Dermatol Ther.* mai 2010;23(3):230-42.
77. Yuan A, Woo S-B. Adverse drug events in the oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* janv 2015;119(1):35-47.
78. Van Hogezaand RA, Hamdy NAT. Skeletal morbidity in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* janv 2006;41(sup243):59-64.
79. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 1 juin 2014;8(6):443-68.
80. Naganuma M, Kunisaki R, Yoshimura N, Takeuchi Y, Watanabe M. A prospective analysis of the incidence of and risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol.* mai 2013;48(5):595-600.
81. Spielman AI. Chemosensory Function and Dysfunction. *Crit Rev Oral Biol Med.* juill 1998;9(3):267-91.
82. Deng D, Wang Y, Liu W, Qian Y. Oral and maxillofacial non-Hodgkin

lymphomas: Case report with review of literature. *Medicine (Baltimore)*. sept 2017;96(35):e7890.

83. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel J-F, Allez M, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. *J Crohns Colitis*. déc 2012;6(10):991-1030.

84. Troeltzsch M, von Blohn G, Kriegelstein S, Woodlock T, Gassling V, Berndt R, et al. Oral mucositis in patients receiving low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: report of 2 cases and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. mai 2013;115(5):e28-33.

85. Uneda S, Sonoki T, Nakamura Y, Matsuoka H, Nakakuma H. Rapid Vanishing of Tumors by Withdrawal of Methotrexate in Epstein-Barr Virus-Related B cell Lymphoproliferative Disorder. *Intern Med*. 2008;47(15):1445-6.

86. Gasparetto M. Crohn's disease and growth deficiency in children and adolescents. *World J Gastroenterol*. 2014;20(37):13219.

87. Pasternak B, Svanström H, Schmiegelow K, Jess T, Hviid A. Use of Azathioprine and the Risk of Cancer in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Epidemiol*. 1 juin 2013;177(11):1296-305.

88. Asarch A, Gottlieb AB, Lee J, Masterpol KS, Scheinman PL, Stadecker MJ, et al. Lichen planus-like eruptions: An emerging side effect of tumor necrosis factor- α antagonists. *J Am Acad Dermatol*. juill 2009;61(1):104-11.

89. Moss AC, Treister NS, Marsee DK, Cheifetz AS. Clinical Challenges and Images in GI. *Gastroenterology*. févr 2007;132(2):488-829.

90. Edwards D, Boritz E, Cowen EW, Brown RS. Erythema multiforme major following treatment with infliximab. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. févr 2013;115(2):e36-40.

91. Kopylov U, Katsanos KH, van der Woude CJ, Karmiris K, Hernandez V, Odes S, et al. European experience with methotrexate treatment in Crohn's disease: a multicenter retrospective analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. juill 2016;28(7):802-6.

92. Kikuchi K, Miyazaki Y, Tanaka A, Shigematu H, Kojima M, Sakashita H, et al. Methotrexate-Related Epstein-Barr Virus (EBV)-Associated Lymphoproliferative Disorder—So-Called “Hodgkin-Like Lesion”—of the Oral Cavity in a Patient with Rheumatoid Arthritis. *Head Neck Pathol*. déc 2010;4(4):305-11.

93. O'Valle F, Mesa F, Aneiros J, Gomez-Morales M, Lucena MA, Ramirez C, et al. Gingival overgrowth induced by nifedipine and cyclosporin. A Clinical and morphometric study with image analysis. *J Clin Periodontol*. août 1995;22(8):591-7.

94. Rateitschak-Pluss EM, Hefti A, Lortscher R, Thiel G. Initial observation that

cyclosporin-A induces gingival enlargement in man. *J Clin Periodontol.* juin 1983;10(3):237-46.

95. King GN, Healy CM, Glover MT, Kwan JTC, Williams DM, Leigh IM, et al. Prevalence and risk factors associated with leukoplakia, hairy leukoplakia, erythematous candidiasis, and gingival hyperplasia in renal transplant recipients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* déc 1994;78(6):718-26.

96. Seymour RA, Thomason JM, Nolan A. Oral lesions in organ transplant patients. *J Oral Pathol Med.* août 1997;26(7):297-304.

97. Kuo PC, Dafoe DC, Alfrey EJ, Sibley RK, Scandling JD. Posttransplant lymphoproliferative disorders and Epstein Barr Virus prophylaxis: Transplantation. *janv 1995;59(1):135-8.*

98. Maxymiw WG, Wood RE, Lee L. Primary, multi-focal, non-Hodgkin's lymphoma of the jaws presenting as periodontal disease in a renal transplant patient. *Int J Oral Maxillofac Surg.* avr 1991;20(2):69-70.

99. Frankel DH, Mostofi RS, Lorincz AL. Oral Crohn's disease: Report of two cases in brothers with metallic dysgeusia and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* févr 1985;12(2):260-8.

Thèse d'exercice : Chir. Dent. : Lille : Année 2019 – N°:

Maladie de Crohn : nécessité d'une collaboration entre le gastro-entérologue et le chirurgien-dentiste/ **DERISQUEBOURG Maxime**. - p. (74) : ill. (37) ; réf. (99).

Domaines : Pathologie générale – Chirurgie Orale

Mots clés Rameau : Maladie de Crohn ; Maladies – Complications ; Thérapeutique – Complications ; Bouche – Lésions et blessures ; Manifestations buccales des maladies ;

Mots clés fmesh: Maladie de Crohn ; Maladie de Crohn – complications ; Manifestations buccales ;

La maladie de Crohn est une pathologie qui affecte le tube digestif encore méconnue des chirurgiens-dentistes. La fréquence des patients atteints de cette maladie est en augmentation dans les pays développés et notamment la France depuis les trente dernières années. L'étiologie de cette maladie est encore mal connue. En tant que chirurgien-dentiste, nous rencontrerons plusieurs patients atteints de cette maladie tout au long de notre carrière. Les manifestations orales de cette maladie sont rencontrées entre un quart et la moitié de ces patients, il nous est donc nécessaire de savoir la conduite à tenir en fonction du type de lésions retrouvées. Nous pouvons avoir un rôle dans le dépistage de ces lésions qui sont le plus souvent de découverte fortuite. Une étroite collaboration avec le gastro-entérologue doit se faire dès leur découverte car elles peuvent être un signe d'activité de la maladie ou un signe d'inefficacité des traitements.

JURY : **Président :** Pr Delfosse Caroline

Assesseurs : Dr Boschin François

Dr Olejnik Cecile

Dr Bedez Maxime

Membres invités : Dr Nachury Maria
