

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2022

N° 77

THESE

Présentée pour le Diplôme d'État de Docteur en Chirurgie Dentaire
Le 13/12/2022

par

DENIS Camille
Née le 22/04/1998 à COMPIEGNE

**HYPOPHOSPHATASIE : NOUVEAUX ÉLÉMENTS CONCERNANT
LA SPHÈRE BUCCO-DENTAIRE À L'ÈRE DU STRENSIQ®**

Président : Professeur BLOCH-ZUPAN Agnès

Assesseurs : Professeur CLAUSS François
Docteur STRUB Marion
Docteur JOLIVET Guilhem

Membre invité : Monsieur URSPRUNG Steve

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE DE STRASBOURG

Doyen : Professeur Florent MEYER

Doyens honoraires : Professeur Maurice LEIZE

Professeur Youssef HAIKEL

Professeur Corinne TADDEI-GROSS

Professeurs émérites : Professeur Henri TENENBAUM

Professeur Anne-Marie MUSSET

Responsable des Services Administratifs : Mme Marie-Renée MASSON

Professeurs des Universités

Vincent BALL	Ingénierie Chimique, Energétique - Génie des Procédés
Agnès BLOCH-ZUPAN	Sciences Biologiques
François CLAUSS	Odontologie Pédiatrique
Jean-Luc DAVIDEAU	Parodontologie
Youssef HAÏKEL	Odontologie Conservatrice - Endodontie
Olivier HUCK	Parodontologie
Sophie JUNG	Sciences Biologiques
Marie-Cécile MANIERE	Odontologie Pédiatrique
Florent MEYER	Sciences Biologiques
Maryline MINOUX	Odontologie Conservatrice - Endodontie
Damien OFFNER	Prévention - Epidémiologie - Economie de la Santé - Odontologie Légale
Corinne TADDEI-GROSS	Prothèses
Béatrice WALTER	Prothèses
Matthieu SCHMITTBUHL	Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques - Biomatériaux - Biophysique - Radiologie

Délégation (Juin 2024)

Maîtres de Conférences

Youri ARNTZ	Biophysique moléculaire
Sophie BAHI-GROSS	Chirurgie Buccale - Pathologie et Thérapeutique - Anesthésiologie et Réanimation
Yves BOLENDER	Orthopédie Dento-Faciale
Fabien BORNERT	Chirurgie Buccale - Pathologie et Thérapeutique - Anesthésiologie et Réanimation
Claire EHLINGER	Odontologie Conservatrice - Endodontie
Olivier ETIENNE	Prothèses
Gabriel FERNANDEZ	Prévention - Epidémiologie - Economie de la Santé - Odontologie Légale
DE GRADO	
Florence FIORETTI	Odontologie Conservatrice - Endodontie
Catherine-Isabelle GROS	Sciences Anatomiques et Physiologiques - Biophysique - Radiologie
Nadia LADHARI	Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques - Biomatériaux - Biophysique
<i>Disponibilité (Déc. 2022)</i>	
Davide MANCINO	Odontologie Conservatrice - Endodontie
Catherine PETIT	Parodontologie
François REITZER	Odontologie Conservatrice - Endodontie
Martine SOELL	Parodontologie
Marion STRUB	Odontologie Pédiatrique
Xavier VAN BELLINGHEN	Prothèses
Delphine WAGNER	Orthopédie Dento-Faciale
Etienne WALTMANN	Prothèses

REMERCIEMENTS

Professeur Agnès BLOCH-ZUPAN,

Coordinatrice du Centre de référence des maladies rares orales et dentaires du Pôle de médecine et chirurgie bucco-dentaires des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

Je vous remercie, Madame la présidente, de diriger cette soutenance de thèse.
Je vous remercie particulièrement pour la confiance que vous m'avez faite en me confiant ce sujet, pour tous vos conseils bienveillants et le temps que vous m'avez consacré.
Ce fut un réel plaisir de travailler avec vous.

Professeur François CLAUSS,

Membre du jury, PU-PH au Pôle de médecine et chirurgie bucco-dentaires, service d'odontologie pédiatrique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du jury. Je tenais à vous remercier pour votre enseignement et vos conseils bienveillants apportés lors des travaux pratiques et des vacations au service d'odontologie pédiatrique.

Docteur Marion STRUB,

Membre du jury, MCU-PH au Pôle de médecine et chirurgie bucco-dentaires, service d'odontologie pédiatrique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du jury. Je tenais à vous remercier pour votre enseignement et vos conseils bienveillants apportés lors des travaux pratiques et des vacations au service d'odontologie pédiatrique.

Docteur Guilhem JOLIVET,

Membre du jury, docteur en chirurgie-dentaire au Pôle de médecine et chirurgie bucco-dentaires, service de parodontologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du jury. Je tenais à vous remercier pour votre enseignement et vos conseils bienveillants apportés lors des travaux pratiques et des vacations au service de parodontologie.

Monsieur Steve URSPRUNG,

Président de l'association HYPOPHOSPHATASIE EUROPE.

Un grand merci pour votre présence au sein du jury.

Madame Marzena KAWCZYNSKI,

Chargée de mission et attachée au Centre de référence des maladies rares orales et dentaires du Pôle de médecine et chirurgie bucco-dentaires des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

Je vous remercie pour le temps et l'aide précieuse que vous nous avez apporté dans le cadre de l'analyse de la cohorte hypophosphatasie du centre de référence des maladies rares orales et dentaires.

REMERCIEMENTS

Maman, Papa

Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous avez fait pour moi, pour tout l'amour que vous me donnez depuis 24 ans. Sans vous, je ne serai pas là où je suis aujourd'hui. Vous avez toujours été d'une bienveillance et d'un soutien exceptionnels. Vous m'avez toujours poussé à donner le meilleur de moi-même et je vous en remercie. J'espère vous rendre fiers. Je vous aime plus que tout.

Michèle,

Chirurgien-dentiste, collègue,

Merci infiniment pour votre gentillesse, votre bienveillance et votre accueil au sein de votre équipe. Vous m'avez beaucoup appris durant cette année de stage d'initiation à la vie professionnelle et, aujourd'hui, je suis fière de travailler avec vous. Merci d'avoir accepté d'être ma marraine de thèse pour ce moment si important.

Caroline et Roxane,

Collègues,

C'est un réel bonheur de travailler tous les jours à vos côtés. Nous formons une super équipe. Merci pour tout.

Arthur,

Merci d'avoir toujours été présent dans ma vie. Je n'oublierais jamais tous les moments que l'on a passé ensemble depuis le lycée. On a surmonté tant d'épreuves ensemble ces dernières années. J'ai toujours pu compter sur toi et ça je t'en remercie chaleureusement. Je t'adore.

Léa,

J'ai adoré travailler à tes côtés durant cette dernière année à la clinique. On a noué une belle amitié et j'espère qu'elle perdurera. Je t'adore.

A toutes mes copines de dentaire,

Merci pour ces cinq merveilleuses années d'études passées ensemble. Je ne vous oublierai jamais.

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2022

N° 77

THESE

Présentée pour le Diplôme d'État de Docteur en Chirurgie Dentaire
Le 13/12/2022

par

DENIS Camille
Née le 22/04/1998 à COMPIEGNE

**HYPOPHOSPHATASIE : NOUVEAUX ÉLÉMENTS CONCERNANT
LA SPHÈRE BUCCO-DENTAIRE À L'ÈRE DU STRENSIQ®**

Président : Professeur BLOCH-ZUPAN Agnès

Assesseurs : Professeur CLAUSS François
Docteur STRUB Marion
Docteur JOLIVET Guilhem

Membre invité : Monsieur URSPRUNG Steve

PLAN

Sommaire des abréviations.....	7
Index des figures et des tables.....	8
Introduction.....	11

Première partie : l'hypophosphatasie, une maladie rare au panel phénotypique

varié.....	12
1.1. Définition.....	12
1.2. Données épidémiologiques.....	12
1.3. Formes cliniques.....	12
1.3.1. Forme prénatale bénigne.....	13
1.3.2. Forme périnatale létale.....	13
1.3.3. Forme infantile.....	13
1.3.4. Forme juvénile.....	13
1.3.5. Forme adulte.....	14
1.3.6. Odontohypophosphatasie.....	14
1.4. Physiopathologie.....	14
1.5. Diagnostic.....	16
1.5.1. Diagnostic biochimique.....	16
1.5.2. Diagnostic moléculaire.....	16
1.5.3. Diagnostics différentiels.....	17
1.5.3.1. Diagnostics différentiels biochimiques.....	17
1.5.3.2. Diagnostics différentiels bucco-dentaires.....	17
1.5.3.3. Diagnostics différentiels osseux et rhumatologiques.....	18
1.6. Phénotype bucco-dentaire de l'hypophosphatasie.....	18
1.7. Conclusion.....	21

Deuxième partie : l'enzymothérapie substitutive spécifique par Asfotase Alfa

(Strensiq®).....	22
2.1. Historique du traitement de l'hypophosphatasie.....	22
2.2. Traitement spécifique pour l'hypophosphatasie : le Strensiq®, une enzymothérapie substitutive.....	23

2.2.1.	Historique.....	23
2.2.2.	Présentation du médicament.....	23
2.2.3.	Mécanisme d'action.....	24
2.2.4.	Indications.....	24
2.2.5.	Contre-indications.....	25
2.2.6.	Posologie.....	25
2.2.7.	Données sur l'innocuité.....	25
2.3.	Efficacité clinique du traitement : synthèse des données actuelles.....	26
2.4.	Conclusion.....	30

Troisième partie : nouveaux éléments concernant la sphère bucco-dentaire à l'ère

du Strensiq®	31	
3.1.	Introduction.....	31
3.2.	Objectif.....	31
3.3.	Méthodologie.....	31
3.3.1	Analyse systématique de la littérature.....	31
3.3.2	Analyse de la cohorte HPP du centre de référence maladies rares orales et dentaires O-Rares du Pôle de médecine et chirurgie bucco-dentaires des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.....	33
3.4.	Résultats.....	33
3.4.1.	Résultats des études précliniques.....	33
3.4.1.1.	Modèles murins de l'hypophosphatasie.....	33
3.4.1.1.1.	Reconstitution du phénotype bucco-dentaire de l'hypophosphatasie chez la souris.....	33
a.	Modèles murins KO <i>Alpl</i> ^{-/-}	33
b.	Autres modèles murins de l'hypophosphatasie.....	36
c.	Synthèse des modèles murins de l'hypophosphatasie.....	37
3.4.1.1.2.	Efficacité de l'enzyme recombinante TNSALP-Fc-D10 (asfotase alfa) sur les modèles murins de l'hypophosphatasie.....	38
3.4.1.2.	Modèle ovin de l'hypophosphatasie.....	42
3.4.2.	Résultats des études cliniques.....	43
3.4.2.1.	Résultats de l'analyse systématique de la littérature.....	43
3.4.2.2.	Présentation des publications principales.....	43

3.4.2.2.1. Publication n°1. Stabilisation de la perte prématurée des dents temporaires au sein d'une cohorte de patients atteints d'hypophosphatasie infantile et traités par Strensiq®.....	44
a. Présentation.....	44
b. Objectifs.....	44
c. Méthodologie.....	44
d. Résultats.....	44
e. Interprétation.....	45
3.4.2.2.2. Publication n°2. Stabilisation de la perte prématurée des dents temporaires chez trois patients atteints d'hypophosphatasie et traités par Strensiq®.....	46
a. Présentation.....	46
b. Objectifs.....	46
c. Méthodologie.....	46
d. Résultats.....	46
e. Interprétation.....	46
3.4.2.2.3. Publication n°3. Stabilisation de la perte prématurée des dents temporaires chez deux patients atteints d'hypophosphatasie et traités par Strensiq®.....	47
a. Présentation.....	47
b. Objectifs.....	47
c. Méthodologie.....	47
d. Résultats.....	47
e. Interprétation.....	51
3.4.2.2.4. Publication n°4. Stabilisation de la perte prématurée des dents permanentes chez une patiente atteinte d'hypophosphatasie infantile et traitée par Strensiq®.....	51
a. Présentation.....	51
b. Objectifs.....	51
c. Méthodologie.....	52
d. Résultats.....	52
e. Interprétation.....	52

3.4.2.2.5. Publication n°5. Amélioration du phénotype bucco-dentaire chez un patient atteint d'hypophosphatasie infantile traité par Strensiq®.....	52
a. Présentation.....	52
b. Objectifs.....	52
c. Méthodologie.....	53
d. Résultats.....	53
e. Interprétation.....	58
3.4.2.2.6. Publication n°6. Amélioration de la minéralisation osseuse alvéolaire chez des patients atteints d'hypophosphatasie sévère et traités par Strensiq®.....	58
a. Présentation.....	58
b. Objectifs.....	58
c. Méthodologie.....	58
d. Résultats.....	59
e. Interprétation.....	61
3.4.2.3. Analyse des grandes cohortes de patients atteints d'hypophosphatasie issues de la littérature.....	61
3.4.2.3.1. Résultats.....	61
3.4.2.3.2. Intérêt de la création de registres.....	63
a. Registre Alexion.....	64
b. Registre D[4]/Phenodent.....	64
c. Registre Mondiale de l'hypophosphatasie.....	66
3.4.2.4. Analyse de la cohorte hypophosphatasie du centre de référence maladies rares orales et dentaires, CRM R O-Rares, du Pôle de médecine et chirurgie bucco-dentaires des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.....	67
3.5. Conclusion.....	69

Conclusion.....	71
Page des signatures.....	76
Références bibliographiques.....	77
Bibliographie.....	81

Annexes

Annexe 1 : Données issues de l'analyse systématique de la littérature (2015 – 2022)

- a. Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, asfotase alfa »
- b. Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, enzyme replacement therapy »
- c. Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, treatment »
- d. Classement des publications

Annexe 2 : Présentation de la cohorte de patients atteints d'hypophosphatasie du centre de référence maladies rares orales et dentaires, CRM R O-Rares, du Pôle de médecine et chirurgie bucco-dentaires des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Annexe 3 : Synthèse des publications présentées dans la sous-partie 3.4.2.2

SOMMAIRE DES ABRÉVIATIONS

AA : asfotase alfa

ALP : phosphatase alcaline

CRMRR : centre de référence maladies rares

ENPP1 : éctonucléotide pyrophosphate phosphodiesterase 1

ERT : enzyme replacement therapy = thérapie de remplacement enzymatique

HPP : hypophosphatasie

KO : knock-out

OMIM : online mendelian inheritance in man = projet heritage mendélien chez l'humain

OPT : orthopantomogramme

PEA : phosphoéthanolamine

PLP : pyridoxal 5 phosphate

Pi : phosphate inorganique

PPi : pyrophosphate inorganique

PNDS : protocole national de diagnostic et de soin

TNSALP : tissu non specific alkaline phosphatase = phosphatase alcaline non tissu spécifique

TIB : téléradiographie intra-buccale = cliché rétroalvéolaire

WT : wild type : type sauvage

INDEX DES FIGURES ET DES TABLES

Figures n°	Titre	Références bibliographiques	N° page
1	Schéma illustrant les mécanismes à l'origine de la minéralisation osseuse et dentaire défectueuse dans l'hypophosphatasie.	(1)	15
2	Composition de l'asfotase alfa.	(2)	23
3	Structure tridimensionnelle de l'asfotase alfa.	(2)	24
4	Radiographies d'incisives et de molaires mandibulaires chez des souris WT et HPP au 22e jour post-natal.	(22)	34
5	Micro-CT d'une incisive et d'une molaire mandibulaire chez des souris WT et HPP au 14 ^e jour post-natal.	(22)	35
6	Coupe d'une molaire mandibulaire non décalcifiée au 12e jour post-natal chez des souris WT et HPP.	(22)	35
7	Coupe histologique colorée à l'hématoxyline-éosine d'une molaire mandibulaire au 22e jour post-natal chez des souris WT et HPP.	(22)	36
8	Caractéristiques des différents modèles murins de l'hypophosphatasie.	(25)	38
9	Modèle de l'enzyme recombinante asfotase alfa et interaction du déca-aspartate avec le calcium du cristal d'hydroxyapatite.	(2)	38
10	Coupes histologiques d'une molaire mandibulaire chez les souris WT, <i>Alpl</i> ^{-/-} non traitées et <i>Alpl</i> ^{-/-} traitées par asfotase alfa.	(10)	39
11	Tomodensitométrie et reconstitution tridimensionnelle d'une molaire et d'une incisive mandibulaire au jour post-natal 16 chez les souris WT, <i>Akp2</i> ^{-/-} traitées par l'enzyme recombinante et <i>Akp2</i> ^{-/-} traitées par placebo.	(26)	40
12	Coupes histologiques d'une première molaire près de la jonction amélo-cémentaire au jour post-natal 16 chez les souris WT, <i>Akp2</i> ^{-/-} traitées par l'enzyme recombinante et <i>Akp2</i> ^{-/-} traitées par placebo.	(26)	41
13	Photographies exobuccales, reconstitutions micro-CT et radiographies des incisives mandibulaires de moutons WT et HPP hétérozygotes et homozygotes.	(27)	42
14	Données cliniques obtenues lors du suivi de la cohorte entre l'inclusion et la fin du suivi (entre 2010 et 2016).	(28)	44

15	Vue clinique intra-orale à 4 ans.	(30)	48
16	Radiographie panoramique à l'âge de 4 ans.	(30)	48
17	Vue clinique intra-orale à 4 ans ½.	(30)	48
18	Vue clinique intra-orale à 6 ans.	(30)	49
19	Radiographie panoramique à l'âge de 6 ans.	(30)	49
20	Vue clinique intra-orale à 7 ans ½.	(30)	49
21	Vue clinique intra-orale à 2 ans ½.	(30)	50
22	Radiographie panoramique à l'âge de 2 ans ½.	(30)	50
23	Vue clinique intra-orale à 4 ans ½.	(30)	51
24	Radiographie panoramique à 11 ans et 5 mois.	(32)	53
25	Photographie intra-orale ; vue occlusale de l'arcade maxillaire.	(32)	54
26	Photographie intra-orale ; vue frontale.	(32)	54
27	Photographie intra-orale ; vue occlusale de l'arcade mandibulaire.	(32)	55
28	Photographie intra-orale ; vue latérale droite.	(32)	55
29	Photographie intra-orale ; vue latérale gauche.	(32)	55
30	Radiographie panoramique à 14 ans et 9 mois	(32)	56
31	Radiographies rétro-alvéolaires à 14 ans et 9 mois.	(32)	56
32	Diagramme illustrant l'estimation de l'âge dentaire.	(32)	57
33	Diagramme illustrant l'écart entre l'âge dentaire et l'âge physiologique du patient.	(32)	57
34	Caractéristiques des patients constituant la cohorte de patients atteints d'hypophosphatasie.	(12)	58
35	Illustration de la méthode de quantification de la densité osseuse.	(12)	59
36	Répartition des valeurs de pixels corrigées en fonction de l'âge chez les patients sains.	(12)	59
37	A. Corrélation positive entre l'âge dentaire et l'âge physiologique. B. Corrélation positive entre la valeur de pixels corrigée et l'âge dentaire.	(12)	60
38	Répartition des valeurs de pixels corrigées en fonction de l'âge des patients et de leurs formes cliniques d'hypophosphatasie.	(12)	60
39	Fiche de recueil des données cliniques bucco-dentaire lors des consultations spécialisées avec intégration du registre D[4]/Phenodent.	(44)	66

Tableaux n°	Titre	Références bibliographiques	N° page
1	Valeurs de référence de TNSALP en fonction de l'âge et du sexe.	(11)	16
2	Conditions dans lesquelles un faible taux ALP est retrouvé.	(1)	17
3	Diagnosics différentiels osseux et rhumatologiques de l'hypophosphatasie.	(5)	18
4	Phénotype bucco-dentaire de l'hypophosphatasie.	(12)(14)(15)	19-20
5	Effets secondaires signalés lors des essais cliniques portant sur le Strensiq®.	(19)	25
6	Résultats des études cliniques portant sur le Strensiq®.	(5)	26
7	Résultats des études cliniques portant sur le Strensiq®.	(5)	27
8	Résultats des études cliniques portant sur le Strensiq®.	(5)	27
9	Résultats des études cliniques portant sur le Strensiq®.	(5)	28
10	Résultats des études cliniques portant sur le Strensiq®.	(5)	28
11	Résultats des études cliniques portant sur le Strensiq®.	(5)	29
12	Résultats des études cliniques portant sur le Strensiq®.	(5)	29
13	Résumé des publications portant sur les grandes cohortes de patients atteints d'hypophosphatasie.	(33)(34)(35)(36)(37)(38)(39)(40)	62

INTRODUCTION

L'hypophosphatasie (HPP) est une maladie métabolique rare d'origine génétique et héréditaire qui se caractérise par un défaut, plus ou moins sévère, de la minéralisation osseuse squelettique et dentaire. L'expression phénotypique de la maladie est plurielle. Il s'agit d'une maladie très hétérogène dans ses manifestations cliniques et dont la sévérité varie selon l'âge d'apparition des premiers symptômes.

Ce défaut de minéralisation résulte d'une activité enzymatique anormalement basse de l'enzyme phosphatase alcaline non tissu spécifique (TNSALP). Plus de 400 variants pathogènes du gène *ALPL* sont à l'origine de ce déficit d'activité enzymatique qui induit, de manière conséquentielle, une accumulation des substrats de l'enzyme, en particulier le pyrophosphate inorganique (PPi) qui est un puissant inhibiteur de la minéralisation.

L'un des signes pathognomoniques de la maladie, en particulier dans les formes modérées, est la perte précoce et spontanée des dents temporaires avant l'âge de 3 ans. La perte dentaire précoce s'explique par une hypoplasie du cément acellulaire, une résorption de l'os alvéolaire, des anomalies morphologiques et structurelles qui fragilisent la dent et le parodonte, comme des racines fines et courtes et une hypominéralisation des tissus durs dentaires et parodontaux.

Au niveau de la dentition, les nombreuses anomalies dentaires, en particulier morphologiques et structurelles, ont d'importantes répercussions fonctionnelles, esthétiques et psychologiques.

Avant l'approbation récente du Strensiq[®], il n'y avait aucun traitement médicamenteux reconnu pour l'hypophosphatasie. Sa prise en charge se limitait à des traitements symptomatiques et de soutien. Le Strensiq[®] a prouvé son innocuité et son efficacité dans de nombreuses études. L'enzymothérapie substitutive améliore significativement la survie des patients atteints des formes cliniques les plus sévères. Elle améliore leur condition physique avec une meilleure minéralisation du squelette, une réduction des douleurs musculo-articulaires et osseuses chroniques et une réduction de la fréquence des fractures. Elle améliore également les fonctions respiratoires et neuro-cognitives. En diminuant la sévérité des phénotypes de la maladie, le Strensiq[®] influence favorablement la qualité de vie des patients atteints d'hypophosphatasie.

L'objectif de cette thèse est de réévaluer, au travers d'une analyse systématique de la littérature, les éléments de la maladie relatifs à la cavité buccale et aux dents à l'ère du Strensiq[®], en particulier les éléments relatifs aux effets thérapeutiques de l'enzymothérapie substitutive sur le phénotype bucco-dentaire de l'hypophosphatasie. Les avancées de la recherche pour cette maladie rare seront soulignées. La cohorte de patients hypophosphatasie du Centre de référence maladies rares orales et dentaires O-Rares du Pôle de médecine et chirurgie bucco-dentaires des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg sera également examinée et permettra d'illustrer les données de la littérature.

PREMIÈRE PARTIE : L'HYPOPHOSPHATASIE, UNE MALADIE RARE AU PANEL PHENOTYPIQUE VARIÉ

1.1. Définition

L'hypophosphatasie (OMIM #146300, #241500, #241510) est une maladie métabolique rare d'origine génétique et héréditaire. Elle se caractérise par une activité enzymatique anormalement basse de la phosphatase alcaline non tissu spécifique (TNSALP). Cette enzyme, exprimée au niveau des os, des dents en développement, du foie et des reins, est largement impliquée dans le processus de biominéralisation osseuse squelettique et dentaire (1).

Plus de 400 variants pathogènes du gène *ALPL* sont à l'origine de ce déficit d'activité enzymatique qui induit, de manière conséquentielle, une accumulation des substrats de l'enzyme, en particulier le pyrophosphate inorganique (PPi) qui est un puissant inhibiteur de la minéralisation (2).

L'accumulation de PPi est responsable du défaut, plus ou moins sévère, de la minéralisation osseuse squelettique et dentaire caractéristique de l'hypophosphatasie (3).

1.2. Données épidémiologiques

Pour les formes sévères, la prévalence de l'hypophosphatasie est estimée à 1/100.000 au Canada, 1/100.000 aux États-Unis, 1/900.000 au Japon et 1/300.000 en Europe (4).

En France, la prévalence des formes sévères varie entre 1/100.000 et 1/300.000. La prévalence des formes légères et modérées est estimée à 1/6 370 en Europe. On sait que ce chiffre est sous-estimé en raison des difficultés relatives au diagnostic et à l'hétérogénéité des formes cliniques (5).

De plus, il existe au Canada une grande communauté de Mennonites où l'incidence de la maladie est la plus élevée au monde avec 1 cas sur 2.500 naissances (6).

1.3. Formes cliniques

L'expression phénotypique de l'hypophosphatasie est très large. Il s'agit d'une maladie très hétérogène dans ses manifestations cliniques et dont la sévérité varie selon l'âge d'apparition des premiers symptômes (7)(8)(9).

Son continuum de sévérité est représenté par six formes cliniques :

- Forme prénatale bénigne
- Forme périnatale létale
- Forme infantile
- Forme juvénile
- Forme adulte
- Odontohypophosphatasie

1.3.1. Forme prénatale bénigne

La forme prénatale bénigne est une forme rare de la maladie. Elle se caractérise par des symptômes osseux détectés lors de l'échographie gestationnelle ou à la naissance. Les manifestations squelettiques sont le plus souvent des membres raccourcis et recourbés.

Cette forme est généralement associée à un pronostic favorable avec une amélioration spontanée des symptômes osseux au cours du troisième trimestre de la grossesse ou après la naissance.

Cependant, son évolution reste incertaine et peut, à n'importe quel âge, évoluer vers une autre forme de la maladie (4).

1.3.2. Forme périnatale létale

La forme périnatale est la forme la plus sévère de la maladie. Il s'agit d'une forme létale qui affecte le fœtus *in utero* ou le nourrisson à la naissance. La forme périnatale létale conduit généralement à la mort fœtale ou néonatale dans les premiers jours ou les premières semaines après la naissance.

Elle se caractérise par une hypominéralisation extrême du squelette, la présence d'éperons ostéochondraux, des déformations thoraciques et une hypoplasie pulmonaire aboutissant à des problèmes respiratoires graves, une incapacité à prendre du poids, et des crises convulsives. Le décès résulte généralement de la minéralisation défectueuse du squelette et de l'insuffisance respiratoire (4).

1.3.3. Forme infantile

La forme infantile se manifeste avant l'âge de 6 mois par un retard de croissance et un rachitisme. Le phénotype révèle des fractures osseuses pathologiques, des déformations thoraciques, une hypotonie, une susceptibilité augmentée aux infections respiratoires, une craniosténose fonctionnelle, une hypercalcémie/hypercalciurie, un risque de néphrocalcinose et des crises convulsives.

Au niveau bucco-dentaire, la forme infantile se caractérise par la perte précoce des dents temporaires (9).

1.3.4. Forme juvénile

La forme juvénile se manifeste entre l'âge de 6 mois et 18 ans. Elle est très hétérogène dans sa présentation clinique et très variable dans son évolution. Le signe clinique majeur est l'exfoliation précoce des dents temporaires et/ou permanentes. En général, l'exfoliation des dents temporaires survient avant l'âge de 3 ans et ce sont les incisives qui sont touchées en premier.

On retrouve également une fragilité osseuse se traduisant par des fractures fréquentes, un rachitisme, un retard de la marche ou une marche anormale « dandinante », des douleurs musculo-articulaires et osseuses chroniques ainsi qu'une faiblesse musculaire dans les membres (4).

1.3.5. Forme adulte

La forme adulte est généralement moins sévère que les formes pédiatriques mais elle est plus difficile à diagnostiquer en raison de son hétérogénéité et/ou de la non spécificité de ses symptômes. On considère qu'un tiers des patients atteints d'une forme adulte sont asymptomatiques ou présentent des symptômes légers à modérés ne conduisant pas à une démarche diagnostique.

La forme adulte se caractérise par des fractures osseuses fréquentes, une ostéomalacie, une chondrocalcinose et des douleurs musculo-articulaires et osseuses chroniques.

Au niveau bucco-dentaire, les patients rapportent fréquemment des antécédents de perte précoce de dents de lait dans l'enfance ainsi que la perte précoce de dents permanentes à l'adolescence ou à l'âge adulte (7).

1.3.6. Odontohypophosphatasie

L'odontohypophosphatasie est la forme la plus bénigne de la maladie. Elle peut survenir à tous les âges et se caractérise exclusivement par des manifestations bucco-dentaires. La manifestation clinique la plus fréquente est l'exfoliation précoce des dents temporaires et/ou permanentes.

Les patients présentent également de nombreuses atteintes carieuses résultant de défauts structurels de l'émail et de la dentine, des anomalies morphologiques et des parodontopathies chroniques sévères (9).

L'odontohypophosphatasie peut, dans certains cas, évoluer vers une autre forme de la maladie suite à l'apparition de manifestations musculo-squelettiques (1).

1.4. Physiopathologie

A l'état physiologique, les cellules impliquées dans la minéralisation des tissus dentaires, telles que les améloblastes, odontoblastes et cémentoblastes, expriment au niveau membranaire trois protéines essentielles au processus de minéralisation (1).

L'éctonucléotide pyrophosphate phosphodiesterase 1 (ENPP1) clive dans le milieu extracellulaire les nucléotides triphosphates afin de générer du pyrophosphate inorganique (PPi).

Ensuite, on retrouve la protéine ANKH qui a pour rôle de transporter vers le milieu extracellulaire le pyrophosphate inorganique intracellulaire.

On peut donc dire que l'éctonucléotide pyrophosphate phosphodiesterase 1 et le transporteur ANKH contribuent à augmenter la concentration extracellulaire de pyrophosphate inorganique.

Pour finir, on retrouve la phosphatase alcaline non tissu spécifique (TNSALP).

Son rôle est d'hydrolyser le pyrophosphate inorganique extracellulaire en phosphate inorganique (Pi) afin que le phosphate inorganique et le calcium précipitent pour former des cristaux d'hydroxyapatite, les principaux composants des tissus minéralisés.

Le rôle de la phosphatase alcaline est majeur car le pyrophosphate inorganique est un puissant inhibiteur de la minéralisation.

Chez les patients atteints d'hypophosphatasie, l'activité de la phosphatase alcaline non tissu spécifique est réduite. Elle n'hydrolyse pas ou peu le pyrophosphate inorganique en phosphate inorganique. Ainsi, le niveau extracellulaire de pyrophosphate inorganique augmente et inhibe la formation des cristaux d'hydroxyapatite. Cela explique le défaut de minéralisation osseuse et dentaire caractéristique de la maladie (10).

La *figure 1* ci-dessous illustre le rôle de ces trois protéines dans le processus de minéralisation (1).

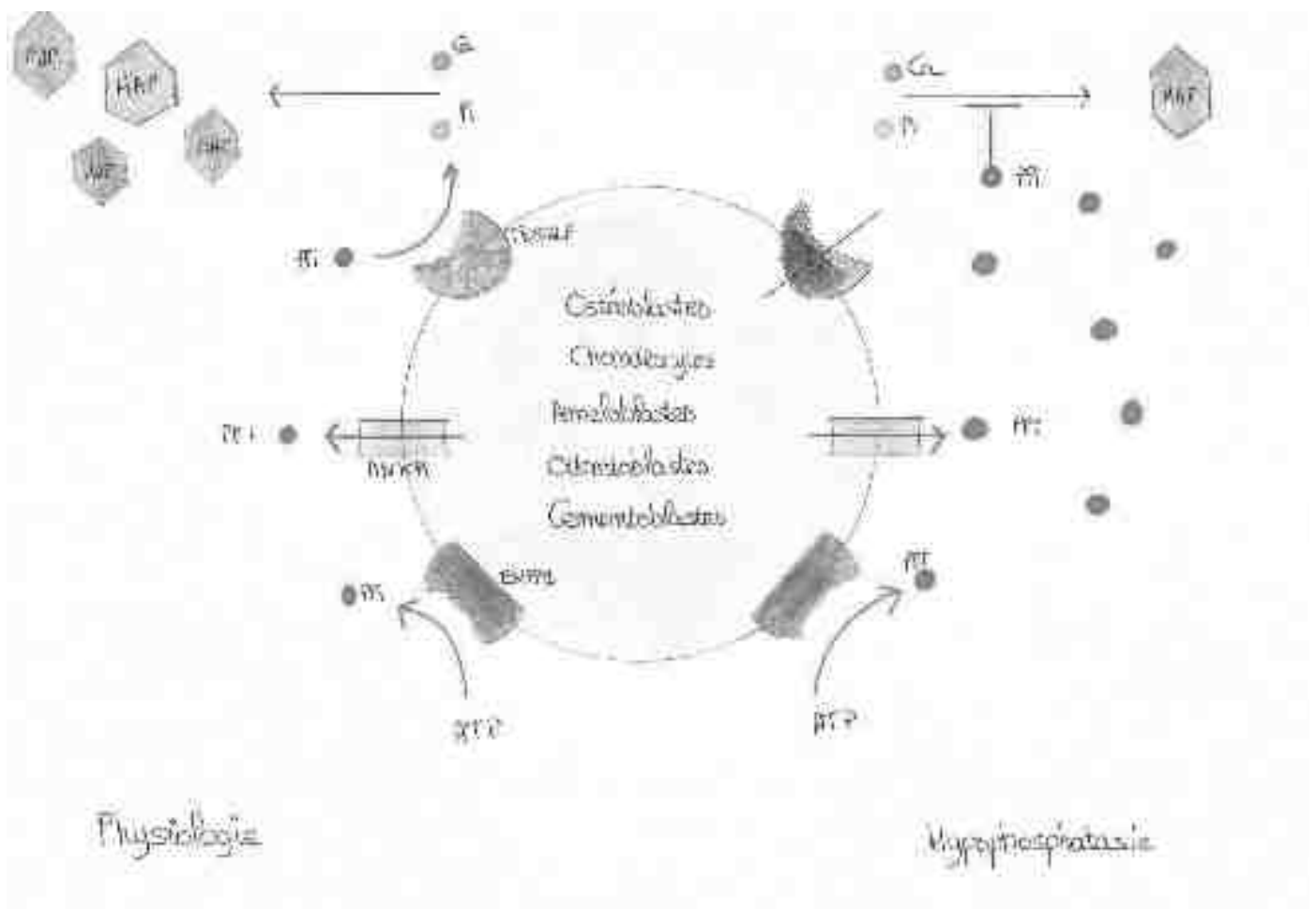


Figure 1. Schéma illustrant les mécanismes à l'origine de la minéralisation osseuse et dentaire déficiente dans l'hypophosphatasie (1).

1.5. Diagnostic

1.5.1. Diagnostic biochimique

La persistance d'un faible taux sérique de phosphatase alcaline est le signe pathognomonique de la maladie. Le *tableau 1* ci-dessous est issu d'une étude canadienne portant sur la phosphatase alcaline et illustre les valeurs de références de la phosphatase alcaline obtenues lors de l'étude, sur un échantillon N, en fonction de l'âge et du sexe (11).

Âge	Femme		Homme	
	N	Références	N	Références
0 – 15 jours	155	90 – 273 U/L	155	90 – 273 U/L
15 jours - 1 an	147	134 – 518 U/L	147	134 – 518 U/L
1 – 10 ans	391	156 – 369 U/L	391	156 – 369 U/L
10 – 13 ans	154	141 – 460 U/L	154	141 – 460 U/L
13 – 15 ans	68	62 – 280 U/L	66	127 – 517 U/L
15 – 17 ans	74	54 – 128 U/L	64	89 – 365 U/L
17 – 19 ans	40	48 – 95 U/L	54	59 – 164 U/L

Tableau 1. Valeurs de référence de TNSALP en fonction de l'âge et du sexe (11).

La Fédération Internationale de Chimie Clinique recommande l'utilisation de la méthode colorimétrique pour mesurer l'activité enzymatique de la phosphatase alcaline. Cette méthode mesure généralement le taux d'hydrolyse du para-nitrophénylophosphate (PPNP) en para-nitrophénol en présence de Mg^{2+} . L'hydrolyse, réalisée à 37°C et déterminée en mesurant l'absorbance du produit à 410/480nm, reflète l'activité ALP exprimée en unités par litre avec un intervalle de référence propre à chaque laboratoire (4).

Le taux de phosphatase alcaline sérique est corrélé à la sévérité de la maladie. On retrouve des taux sériques de phosphatase alcaline plus élevés dans l'odontohypophosphatasie et dans la forme adulte par rapport aux formes pédiatriques où le taux de phosphatase alcaline est généralement effondré.

Des valeurs élevées de pyridoxal-5-phosphate, en dehors d'une supplémentation en vitamine B6, et de phosphoéthanolamine renforcent le diagnostic biochimique de l'hypophosphatasie (12).

1.5.2. Diagnostic moléculaire

Le diagnostic moléculaire est indispensable pour confirmer le diagnostic d'hypophosphatasie. Il existe différentes techniques de séquençage pour mettre en évidence les variants pathogènes du gène *ALPL* : séquençage direct, panel spécifique, séquençage d'exome ou séquençage du génome.

Un prélèvement sanguin, et parfois un prélèvement salivaire, sont effectués afin d'extraire l'ADN du patient.

Les formes sévères de l'hypophosphatasie sont à transmission autosomique récessive et sont généralement causées par deux mutations hétérozygotes composites ou un variant homozygote. Les formes modérées sont à transmission autosomique récessive ou dominante.

Suite à l'identification du ou des variants pathogènes chez un patient atteint d'hypophosphatasie, il faut également tester l'entourage familial du patient afin de rechercher d'éventuels porteurs sains ou asymptomatiques (5).

L'identification de nouveaux variants pathogènes et l'étude du phénotype correspondant est essentiel pour mieux comprendre la maladie et rendre accessible cette connaissance à la communauté scientifique et médicale, afin d'optimiser le diagnostic et la prise en charge (4).

1.5.3. Diagnostics différentiels

1.5.3.1. Diagnostics différentiels biochimiques

L'activité de la phosphatase alcaline peut être perturbée par d'autres troubles que l'hypophosphatasie. Il faut donc être attentif aux diagnostics différentiels (1).

Le *tableau 2* présente les conditions dans lesquelles un faible taux de phosphatase alcaline est retrouvée.

Faible taux ALP					
Affections endocriniennes	Maladies osseuses métaboliques	Conditions hématologiques	Lié à l'alimentation	Médicaments	Autres
-Carence en vitamine C -Carence en zinc ou magnésium -Syndrome de Cushing -Hypothyroïdie -Intoxication à la vitamine D	-Ostéogenèse imparfaite type II -Dysplasie cléido-crânienne -Hypophosphatasie -Maladie articulaire de Mseleni -Hypophosphatémie familiale bénigne	-Transfusion massive -Anémie pernicieuse ou profonde -Myélome multiple	-Syndrome lait-alcali -Dénutrition -Famine	-Clofibrate -Biphosphonates -Dénosumab -Tamoxifène -Glucocorticoïdes -Chimiothérapie	-Maladie de Wilson -Maladie cœliaque -Pontage cardiaque -Hémochromatose -Intoxication aux métaux lourds radioactifs -Mauvaise collecte d'échantillon

Tableau 2. Conditions dans lesquelles un faible taux ALP est retrouvé (1).

1.5.3.2. Diagnostics différentiels bucco-dentaires

La perte précoce des dents temporaires et/ou permanentes est un signe caractéristique de l'hypophosphatasie, mais, il ne faut pas confondre l'hypophosphatasie avec d'autres causes de perte précoce des dents.

Ces causes concernent essentiellement les maladies parodontales vraies et les maladies rares du système immunitaire dans lesquelles on retrouve un état parodontal altéré, ce qui conduit à la perte précoce des dents. C'est le cas des déficits immunitaires primitifs parmi lesquels on peut citer la neutropénie congénitale sévère, la neutropénie cyclique, le déficit immunitaire commun variable ou encore le syndrome de Papillon Lefèvre (5)(10).

1.5.3.3. Diagnostics différentiels osseux et rhumatologiques

Le *tableau 3* ci-dessous résume les principaux diagnostics différentiels osseux et rhumatologiques de l'hypophosphatasie.

Diagnostics différentiels osseux et rhumatologiques			
Période anténatale	Enfant	Adolescent	Adulte
-Ostéogenèse imparfaite -Mucopolidose -Syndrome de Stüve et Wiededeman -Maladie de Kenny Caffey -Dysplasie cléido-crânienne	-Ostéogenèse imparfaite -Syndrome de Stüve et Wiededeman -Dysplasie cléido-crânienne -Rachitisme	-Ostéomyélite Multifocale Récurrente Chronique	-Ostéoporose primitive précoce -Ostéoporose commune -Fibromyalgie -Spondylarthrite ankylosante

Tableau 3. Diagnostics différentiels osseux et rhumatologiques de l'hypophosphatasie (5).

1.6. Phénotype bucco-dentaire de l'hypophosphatasie

Les manifestations bucco-dentaires de l'hypophosphatasie sont connues depuis la première description de la maladie par JC Rathbun en 1948 (13).

L'un des signes pathognomoniques de la maladie est la perte précoce et spontanée des dents temporaires avant l'âge de 3 ans, et éventuellement la perte précoce des dents permanentes chez l'adolescent et l'adulte.

La perte dentaire est indépendante de tout processus traumatique. De plus, les dents perdues ont généralement une racine intacte, ce qui suggère l'absence de processus physiologique de rhizolyse.

La phosphatase alcaline est indispensable à la minéralisation des tissus durs de la dent et du parodonte, c'est-à-dire de l'émail, de la dentine, du cément et de l'os alvéolaire.

L'accumulation du pyrophosphate inorganique, résultant de l'activité enzymatique déficiente de TNSALP, induit une hypominéralisation des tissus durs de la dent et du parodonte.

Le cément est le tissu qui ancre la dent dans son alvéole osseuse via le ligament alvéolo-dentaire. L'hypoplasie cémentaire induite dans l'hypophosphatasie contribue à une désorganisation architecturale du ligament alvéolo-dentaire et peut conduire à son détachement de la surface dentaire, ce qui explique la perte précoce et spontanée des dents.

En général, ce sont les incisives temporaires qui sont touchées en premières, suivi des canines et des molaires temporaires (14).

La perte dentaire précoce a de multiples conséquences fonctionnelles, esthétiques et psychologiques. Elle a un impact direct sur la fonction masticatrice et l'alimentation, pouvant provoquer des troubles alimentaires. Une alimentation mixée est souvent nécessaire.

Chez l'enfant, il est difficile de réaliser une réhabilitation prothétique correcte en raison du jeune âge des patients et de la croissance. L'enfant doit accepter de porter des prothèses, ce qui n'est pas toujours évident, et doit être suivi très régulièrement durant la croissance afin de rebaser les prothèses, ce qui implique beaucoup de rendez-vous chez le chirurgien-dentiste.

Chez les adultes, les réhabilitations prothétiques amovibles partielles ou complètes sont souvent mal tolérées. Les patients décrivent un inconfort prothétique ainsi que des difficultés d'adaptation et d'utilisation des prothèses (15).

Au niveau parodontal, l'hypominéralisation osseuse alvéolaire s'accompagne d'une résorption osseuse alvéolaire localisée ou généralisée. Les maladies parodontales sont plus fréquentes et plus sévères chez les patients atteints d'hypophosphatasie. Les dents présentes en bouche sont souvent mobiles. Mais on retrouve également chez certains patients un processus d'ankylose des dents temporaires (15).

Les patients atteints d'hypophosphatasie présentent de nombreuses anomalies dentaires de nombre, de forme, de structure au niveau amélaire, dentinaire, cémentaire et osseux alvéolaire, ainsi que des anomalies de taille, de couleur, de l'éruption et de l'occlusion.

Pour les anomalies dentaires de forme, on observe cliniquement et radiographiquement des couronnes globuleuses, des racines fines et courtes, des constrictions cervicales marquées et un taurodontisme au niveau des molaires.

Au niveau structurel, l'émail est hypoplasique, hypominéralisé et dyschromique.

Il est également fréquent que l'émail présente des fissures. L'émail devient plus cariosusceptible et il n'est pas rare que les patients souffrent d'hypersensibilités dentinaires. La prévention et la prise en charge des caries sont très importantes afin de préserver un maximum de dents saines sur l'arcade.

L'épaisseur de la dentine et du cément peuvent être réduites et le complexe pulpaire élargi. L'éruption dentaire est souvent retardée par rapport au schéma physiologique, bien qu'une éruption précoce des dents permanentes soit possible (15).

Le *tableau 4* ci-dessous synthétise le phénotype bucco-dentaire de l'hypophosphatasie (12)(14)(15).

Tissus	Anomalies	Conséquences
Parodonte	Inflammation gingivale Poches parodontales Mobilité dentaire pathologique Hypominéralisation de l'os alvéolaire Résorption osseuse alvéolaire localisée ou généralisée	- Augmentation de la prévalence et de la sévérité des parodontopathies. - Fragilisation de l'ancrage de la dent au parodonte avec +/- rupture du ligament alvéolo-dentaire conduisant à la perte précoce des dents.

Tissus	Anomalies	Conséquences
Dents	<p>Anomalies de nombre par excès ou défaut</p> <p>Anomalies de forme :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Couronnes globuleuses - Constrictions cervicales - Racines fines et courtes - Taurodontisme ou pulpe en flamme <p>Anomalie de taille</p> <p>Anomalie de couleur</p> <p>Anomalie de structure :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Défauts de l'émail : hypoplasie, hypominéralisation, hypomaturité. - Fissures amélares - Anomalies dentinaires : hypoplasie, hypominéralisation. - Anomalie du ciment : hypoplasie, hypominéralisation - Espace pulpaire augmenté ou réduit <p>Anomalie de l'éruption dentaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Éruption retardée - Eruption précoce des dents permanentes - Ankylose des dents temporaires <p>Anomalie de l'occlusion</p> <p>Atteinte carieuse sévère</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation du risque carieux individuel : présence importante de lésions carieuses et de restaurations nécessitant un suivi régulier. - Hypersensibilité dentinaire. - Perte précoce et spontanée des dents temporaires avant l'âge de 3 ans. - Perte précoce et spontanée des dents permanentes. - Troubles masticatoires - Troubles occlusaux - Difficultés de réhabilitation - Inconfort

Tableau 4. Phénotype bucco-dentaire de l'hypophosphatasie (12)(14)(15).

1.7. Conclusion

- L'hypophosphatasie est une maladie métabolique rare d'origine génétique qui se caractérise par un défaut, plus ou moins sévère, de la minéralisation osseuse squelettique et dentaire. Ce défaut résulte d'une activité enzymatique anormalement basse de la phosphatase alcaline non tissu spécifique. Ce déficit d'activité enzymatique induit l'accumulation d'un puissant inhibiteur de la minéralisation, le pyrophosphate inorganique.
- Plus de 400 mutations différentes dans le gène *ALPL* sont susceptibles de provoquer une hypophosphatasie.
- L'hypophosphatasie est une maladie très hétérogène et se manifeste selon un continuum de sévérité entre les six formes cliniques définies. Elle présente un tableau clinique variable allant d'une forme sévère létale à une forme plus modérée caractérisée exclusivement par des atteintes dentaires.
- Le diagnostic repose sur les résultats des examens cliniques et radiologiques, sur des tests de laboratoire et est confirmé par des tests de génétique moléculaire du gène *ALPL* visant à détecter les mutations causales.
- Il faut néanmoins rester attentif aux diagnostics différentiels biochimiques, bucco-dentaires, osseux et rhumatologiques de l'hypophosphatasie.
- Le phénotype bucco-dentaire de l'hypophosphatasie est très caractéristique. Le signe pathognomonique de la maladie est la perte précoce des dents temporaires avant l'âge de 3 ans et/ou la perte précoce des dents permanentes. L'exfoliation dentaire précoce résulte d'une hypoplasie du cément acellulaire, d'une désorganisation architecturale du ligament alvéolo-dentaire et de la résorption osseuse alvéolaire. Les maladies parodontales sont plus fréquentes et plus sévères, et, au niveau de la dentition, on retrouve de nombreuses anomalies ayant des répercussions fonctionnelles, esthétiques et psychologiques importantes.
- Un suivi bucco-dentaire régulier est indispensable.

DEUXIÈME PARTIE : L'ENZYMOTHÉRAPIE SUBSTITUTIVE SPÉCIFIQUE PAR ASFOTASE ALFA (STRENSIQ®)

2.1. Historique du traitement de l'hypophosphatasie

Avant l'approbation récente du Strensiq® en 2015, il n'y avait aucun traitement médicamenteux reconnu pour l'hypophosphatasie. Sa prise en charge se limitait à des traitements symptomatiques et de soutien (16).

Ces traitements symptomatiques et de soutien sont toujours nécessaires. La prise en charge à long terme doit être adaptée à chaque patient en fonction de ses antécédents médicaux et de la sévérité de l'atteinte.

Les symptômes respiratoires de l'hypophosphatasie peuvent nécessiter différents outils thérapeutiques allant de l'oxygénothérapie par lunettes nasales à la ventilation mécanique, en passant par une ventilation non invasive par pression positive continue. Les crises convulsives nécessitent un suivi neurologique régulier et sont traitées par administration de pyridoxine.

Un régime alimentaire pauvre en calcium, parfois associé à l'administration de diurétiques de l'anse et de corticoïdes, permet de contrôler l'hypercalcémie. Un suivi nutritionnel par un diététicien doit être instauré afin de lutter contre les difficultés d'alimentation. Dans les cas les plus sévères, les patients sont alimentés au moyen d'une sonde nasogastrique ou par une gastrostomie d'alimentation. Face à ces difficultés alimentaires, une rééducation orofaciale et de la déglutition par un orthophoniste est recommandée.

Face aux nombreuses manifestations squelettiques de l'hypophosphatasie, des informations claires doivent être fournies aux patients et aux parents afin de prévenir la survenue de fractures. Médecins, pédiatres, masseur-kinésithérapeutes, rhumatologues, ergothérapeutes, physiothérapeutes, orthopédistes et chirurgiens assurent la prise en charge des symptômes osseux et de leurs complications afin d'améliorer la qualité de vie des patients (5)(16)(17).

Un accompagnement psychologique est également requis.

Souvent positionné au début du parcours diagnostique, le chirurgien-dentiste constitue un acteur essentiel dans la prise en charge des manifestations buccales de l'hypophosphatasie. Un suivi bucco-dentaire et des soins réguliers sont réalisés afin de maintenir ou rétablir une bonne santé orale et une occlusion fonctionnelle.

Une réhabilitation prothétique est souvent requise (9).

La prise en charge de l'hypophosphatasie reste encore aujourd'hui pluridisciplinaire et est supervisée en France par les médecins des Centres de référence et de compétence de la filière OSCAR et TETE COU, centres dédiés aux maladies osseuses constitutionnelles, aux troubles du métabolisme phosphocalcique et aux anomalies odontologiques rares (5).

2.2. Traitement spécifique pour l'hypophosphatasie : le Strensiq[®], une enzymothérapie substitutive.

2.2.1. Historique

Plusieurs approches thérapeutiques ont été testées dans le cadre du traitement de l'hypophosphatasie. Une première tentative d'enzymothérapie substitutive utilisait des injections intraveineuses de plasma riche en phosphatase alcaline provenant de patients atteints de la maladie de Paget, ou encore des injections intraveineuses de phosphatases alcalines hépatiques ou placentaires purifiées.

Ces thérapeutiques n'ont pas permis de sauver les nourrissons atteints d'hypophosphatasie sévère. Il a été conclu que l'amélioration de l'activité de la phosphatase alcaline dans la circulation sanguine n'était pas la solution pour le traitement de la maladie mais qu'il fallait plutôt envisager une enzymothérapie substitutive ciblant directement les tissus minéralisés (18).

2.2.2. Présentation du médicament

L'enzymothérapie substitutive, produite par l'industrie pharmaceutique Alexion qui a été récemment reprise par AstraZeneca, est disponible depuis 2015 suite à une autorisation de mise sur le marché en Europe, au Japon et en Amérique du Nord. En France, sa prescription est réservée aux Centres de Référence des Maladies Rares du Métabolisme du Calcium et du Phosphore et des Maladies Osseuses Constitutionnelles de la filière de Santé Maladies Rares OSCAR (5).

L'enzymothérapie substitutive est fournie sous la forme d'une solution aqueuse limpide, incolore, stérile et apyrogène contenant 40 mg/ml ou 100 mg/ml de Strensiq[®], 25 mM de phosphate sodique et 150 mM de chlorure de sodium à un pH situé entre 7,2 et 7,6. Elle est présentée dans des fioles en verre de 2 ml à usage unique pour une administration sous-cutanée (19).

Le Strensiq[®] est une glycoprotéine soluble de 726 acides aminés formée du domaine catalytique de la phosphatase alcaline non tissu spécifique (TNALP), du domaine Fc de l'immunoglobuline humaine G1 et d'un peptide déca-aspartate destiné au ciblage osseux de la molécule. Les *figures 2 et 3* ci-dessous illustrent la composition de l'asfotase alfa ainsi que sa structure tridimensionnelle.

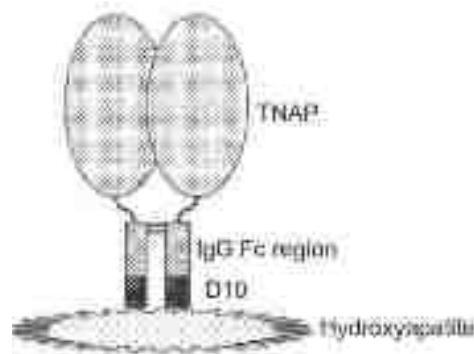


Figure 2. Composition de l'asfotase alfa (2).

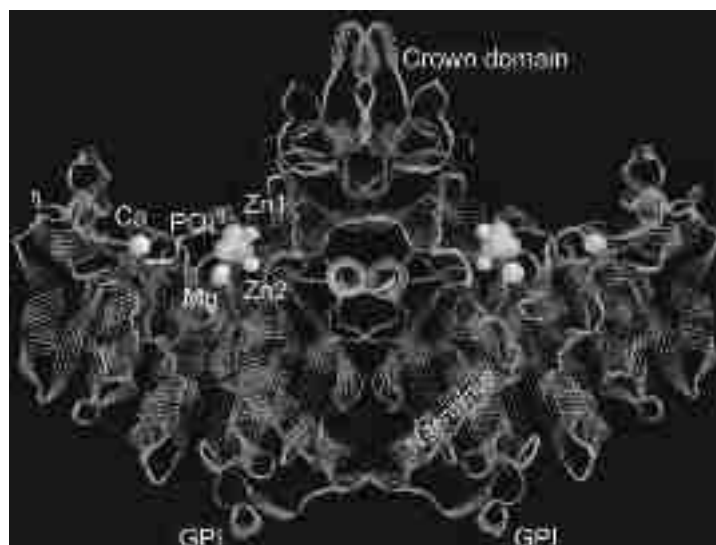


Figure 3. Structure tridimensionnelle de l'asfotase alfa (2).

2.2.3. Mécanisme d'action

Dans l'hypophosphatasie, la réduction de l'activité enzymatique de la phosphatase alcaline non tissu spécifique induit une augmentation de la concentration extracellulaire en pyrophosphate inorganique, ce qui inhibe la formation et la croissance des cristaux d'hydroxyapatite (20).

Le Strensiq® est une phosphatase alcaline recombinante humaine. Cette enzyme recombinante se substitue à la phosphatase alcaline déficiente afin de permettre l'hydrolyse du pyrophosphate inorganique en phosphate inorganique et permettre la formation et la croissance des cristaux d'hydroxyapatite pour une minéralisation osseuse squelettique et dentaire améliorée (20).

2.2.4. Indications

Dans la population pédiatrique, l'enzymothérapie substitutive est indiquée dans le traitement au long cours des formes périnatales, infantiles et juvéniles de l'hypophosphatasie (20).

De la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois, le Strensiq® a pour objectifs d'augmenter l'espérance de vie, d'améliorer la fonction respiratoire avec un sevrage ventilatoire rapide, de réduire les manifestations musculo-squelettiques en améliorant la croissance staturo-pondérale et le développement psychomoteur, de réduire ou prévenir la survenue de crises convulsives et limiter l'apparition d'une néphrocalcinose.

De 6 mois à 18 ans, le Strensiq® a les mêmes objectifs mais a essentiellement pour objectifs d'améliorer la mobilité, prévenir le risque de fractures et atténuer ou prévenir la survenue de symptômes bucco-dentaires (5).

Chez l'adulte, son usage est réservé aux patients dont les premiers symptômes sont apparus avant l'âge de 18 ans pour traiter les manifestations musculo-squelettiques de la maladie, notamment face à un tableau clinique de fractures et fissures osseuses fréquentes et non consolidées, pseudarthroses prolongées et faiblesse musculaire chronique.

Dans tous les cas, l'indication du Strensiq® doit être posée par un expert de l'hypophosphatasie d'un des centres de référence ou de compétence et doit être discutée lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (5).

2.2.5. Contre-indications

Le Strensiq® est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active, l'asfotase alfa, et tous excipients de la solution (chlorure de sodium, phosphate disodique heptahydraté et phosphate monosodique monohydraté) (19).

2.2.6. Posologie

Le schéma posologique recommandé est de 2mg/kg administré trois fois par semaine ou 1mg/kg administré six fois par semaine. Le Strensiq® s'administre uniquement par des injections sous-cutanées (19).

2.2.7. Données sur l'innocuité

Malgré quelques effets secondaires décrits lors des essais cliniques, le médicament présente un très bon profil d'innocuité (19)(21). L'effet secondaire le plus fréquent est une réaction au site d'injection qui s'explique par la fréquence élevée des injections. Le *tableau 5* ci-dessous représente les effets secondaires signalés au cours des essais cliniques portant sur le Strensiq® chez des enfants atteints d'hypophosphatasie âgés de 1 jour à 18 ans (19).

Classification par système organique	Effet indésirable chez ≥ 5 % des sujets (proportion du terme privilégié)
	HPP infantile et juvénile (N = 99)
Organisme entier et réactions au point d'administration	Réactions au point d'injection* Pyrexie (45 %) Irritabilité (9 %)
Troubles cutanés et sous-cutanés	Erythème (10 %) Lipohypertrophie (5 %)
Troubles digestifs	Nausées (5 %)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Douleur aux extrémités (36 %) Myalgie (7 %)
Lésions, intoxications et complications liées à l'intervention	Contusion (16 %)
Troubles du système nerveux	Céphalées (21 %)

* Les termes privilégiés considérés comme étant des événements au point d'injection sont présentés ci-dessous.

Tableau 5. Effets secondaires signalés lors des essais cliniques portant sur le Strensiq® (19).

2.3. Efficacité clinique du traitement : synthèse des données actuelles

Le Strensiq® a prouvé son efficacité dans de nombreuses études (5). L'enzymothérapie améliore significativement la survie des patients atteints des formes cliniques les plus sévères. Elle améliore leur condition physique avec une meilleure minéralisation du squelette, une réduction des douleurs musculo-articulaires et osseuses chroniques et une réduction de la fréquence des fractures. Elle améliore également les fonctions respiratoires et neuro-cognitives. En diminuant la sévérité des phénotypes de la maladie, le Strensiq® influence favorablement la qualité de vie des patients atteints d'hypophosphatasie.

En Juillet 2021, un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) pour l'hypophosphatasie a été rédigé par les centres de références maladies rares de la filière santé OSCAR et TETE COU, c'est-à-dire par les centres de référence maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphate et les centres de références maladies rares osseuses constitutionnelles. L'objectif de ce PNDS est d'explicitier aux professionnels de santé la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle ainsi que le parcours de soin d'un patient atteint d'hypophosphatasie. L'objectif est d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare (5).

Ce PNDS expose sous la forme d'un argumentaire les résultats des études cliniques portant sur le Strensiq®. Les *tableaux 6 à 12* ci-dessous sont directement extraits du PNDS de l'hypophosphatasie. La colonne de gauche donne le thème de la publication, la colonne centrale donne la référence bibliographique de l'étude et la colonne de droite explicite les résultats de l'étude.

Traitement spécifique	Efficacy and Safety of Asfotase Alfa in Infants and Young Children with Hypophosphatasia: A Phase 2 Open-Label Study, Hofmann et al., J Clin Endocrinol Metab 2019 Jul;104(7):2735-2747.	Étude phase 2 sur 69 enfants HPP sévère avec début des signes > âge de 6 mois : sous Asfotase alfa, amélioration de la fonction musculo-squelettique, de la fonction respiratoire, et croissance. Les cas d'HPP les plus sévères n'ont pas montré d'amélioration radiographique.
Traitement spécifique	Five-year efficacy and safety of asfotase alfa therapy for adults and adolescents with hypophosphatasia, Kishani et al., Bone 2019 Apr;121:149-162.	Étude multicentrique prospective sur 14 patients HPP ayant reçu de l'Asfotase alfa pendant 5 ans. A partir de 6 mois de traitement : diminution des taux de Pyridoxal-5-Phosphate et Pyrophosphate inorganique à la normale, maintien des taux de PAL jusqu'à 5 ans sous traitement.
Traitement spécifique	Asfotase alfa for infants and young children with hypophosphatasia: 7-year outcomes of a single-arm, open-label, phase 2 extension trial, Whyte et al., Lancet Diabetes Endocrinol 2019 Feb;7(2):93-105.	Étude prospective de 11 cas pédiatriques d'HPP sous Asfotase alfa (4 ont reçu 7 ans de traitement, 9 ont reçu 6 ans, 10 ont reçu 6 mois) : les enfants traités précocement et longtemps avaient les meilleurs résultats.
Traitement spécifique	Pyridoxal 5'-phosphate and related metabolites in hypophosphatasia: Effects of enzyme replacement therapy, Akiyama et al., Mol Genet Metab 2018 Sep;125(1-2):174-180.	Étude de 20 cas d'HPP : exploration biologique avec mesure de pyridoxal 5'-phosphate (PLP), pyridoxal (PL) et 4-pyridoxic acid (PA). PLP très élevé dans les phénotypes les plus sévères. PL diminué que dans les formes périnatales sévères. Sous Asfotase alfa : PLP redevient normal.

Tableau 6. Résultats des études cliniques portant sur le Strensiq® (5).

Traitement spécifique	Safety and efficacy of treatment with asfotase alfa in patients with hypophosphatasia: Results from a Japanese clinical trial, Kitaoka et al., Clin Endocrinol (Oxf) 2017 Jul;87(1):10-19.	Étude sur 13 patients HPP de 0 à 34 ans : réactions cutanées au point d'injection fréquentes, amélioration de la fonction respiratoire, de la minéralisation osseuse des côtes chez tous les patients.
Traitement spécifique	Asfotase alfa therapy for children with hypophosphatasia, Whyte et al., JCI insight 2016 Jun 16;1(9):e85971.	Étude sur 13 enfants (6-12ans) avec forme infantile d'HPP traités par Asfotase alfa pendant 5 ans : amélioration squelettique globale, meilleure condition physique, diminution de la douleur.
Traitement spécifique	Asfotase Alfa Treatment Improves Survival for Perinatal and Infantile Hypophosphatasia, Whyte et al., J Clin Endocrinol Metab 2016 Jan;101(1):334-42.	Amélioration drastique du pronostic vital sous Asfotase alfa : 95% de survie à 1 an (vs 42% sans Asfotase alfa) et 84% de survie à 5 ans (vs 27% sans Asfotase alfa).
Traitement spécifique	Recombinant Enzyme Replacement Therapy in Hypophosphatasia, Hofmann et al., Subcell Biochem 2015;76:323-41.	Étude sur 11 enfants HPP sous Asfotase pendant 1 an : amélioration radiographique et clinique de la fonction respiratoire et motrice. Nécessité d'études supplémentaires sur les effets sur la craniosténose, le rein, le cerveau.
Traitement spécifique	Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia, Whyte et al., N Engl med 2012 Mar 8;366(10):904-13.	Étude sur 11 enfants HPP (âgés de 2 semaines à 3 ans) après 1 an de traitement par Asfotase alfa : résultats spectaculaires sur les signes respiratoires, squelettiques et moteurs. Surveillance à 3 ans : persistance de l'efficacité.

Tableau 7. Résultats des études cliniques portant sur le Strensiq® (5).

Traitement spécifique	Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa. Kishani et al Molecular Genetics and Metabolism 122 (2017) 4-17.	Guidelines pour la prescription et la surveillance du Strensiq®. Objectifs du traitement : améliorer la qualité de vie de façon globale, diminuer la douleur, maintenir un bon état dentaire - dans les formes périnatales : amélioration de la survie, et de la fonction respiratoire, contrôle des convulsions, retour à domicile. - dans les formes infantiles : idem, croissance et mobilité, développement neurologique, et minéralisation osseuse - chez l'adulte : réduire la fréquence des fractures, améliorer leur consolidation, limiter l'impotence fonctionnelle et l'asthénie
Traitement spécifique (modèle souris)	Enzyme replacement therapy on hypophosphatasia mouse model, Oikawa et al., J Inherit Metab Dis 2014 Mar;37(2):309-317.	Modèle de souris HPP infantile sous Asfotase alfa pendant 6 mois : amélioration de l'espérance de vie (vs groupe contrôle décédé à 3 semaines de vie), croissance corrigée et fertilité normale dans le groupe traité.
Traitement spécifique	Alkaline Phosphatase Replacement Therapy for Hypophosphatasia in Development and Practice, Bowden et al., Advances in Experimental Medicine and Biology 2019;1148:279-322.	Asfotase alfa et la prise en charge multidisciplinaire de l'HPP améliore la survie des nouveau-nés et la qualité de vie des enfants. Les réactions au site d'injection sont fréquentes (75% des patients traités).

Tableau 8. Résultats des études cliniques portant sur le Strensiq® (5).

Traitement spécifique	Alkaline Phosphatase Replacement Therapy, Bianchi et al., <i>Advances in Experimental Medicine and Biology</i> 2019;1148:201-252.	Seul traitement efficace des formes sévères périnatales d'HPP, avec amélioration clinique, radiologique, biochimique persistant après 5 ans de traitement. Efficacité n'est pas encore démontrée dans les formes adolescentes et adultes d'HPP.
Traitement spécifique	Update on the management of hypophosphatasia, Oboifa et al., <i>Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease</i> 2019 Aug 1;11:1759726X18863997.	Initiation du traitement spécifique par Asfotase alfa en centre spécialisé, pour les formes sévères d'HPP à début périnatal ou pédiatrique. Effets à long terme et complications encore à étudier. Surveillance des patients par les registres du UK National Health Service.
Traitement spécifique	Hypophosphatasia: From Diagnosis to Treatment, Simon et al., <i>Current Rheumatology Reports</i> 2018 Sep 10;20(11):69.	Asfotase alfa indiqué dans les cas d'HPP à début pédiatrique, améliore la densité osseuse, la fonction respiratoire, les troubles musculo-squelettiques. Effets indésirables les plus fréquents : réaction au site d'injection, lipodystrophie, hypersensibilité réactionnelle. Durée du traitement imprécise, mais au long cours, car des études montrent la réapparition d'une radiotransparence à l'arrêt du traitement.
Traitement spécifique	Profile of asfotase alfa in the treatment of hypophosphatasia: design, development, and place in therapy, Bowden et al., <i>Drug Des Devel Ther</i> 2018 Sep 24;12:3147-3161.	Résultats spectaculaires de l'Asfotase alfa dans les formes d'HPP à début précoce : amélioration musculo-squelettique, fonction respiratoire, croissance.

Tableau 9. Résultats des études cliniques portant sur le Strensiq® (5).

Traitement spécifique	Asfotase Alfa in Perinatal/Infantile-Onset and Juvenile-Onset Hypophosphatasia: A Guide to its Use in the USA, Scott et al., <i>BioDrugs</i> 2016 Feb;30(1):41-8.	Usage de l'Asfotase alfa aux Etats-Unis pour les formes d'HPP à début pédiatrique. Bonne tolérance, efficacité persistante après 5 ans de traitement.
Traitement spécifique	Alkaline Phosphatase and Hypophosphatasia, Milan et al., <i>Calcif Tissue Int</i> 2016 Apr;98(4):308-435.	Efficacité reconnue de l'Asfotase alfa, persistance de zones d'arrêt dans la physiopathologie de la formation de la craniosténose, fatigabilité musculaire. Nécessité de développer d'autres alternatives thérapeutiques.
Traitement spécifique	Asfotase Alfa: A Review in Pediatric-Onset Hypophosphatasia, Scott et al., <i>Drugs</i> 2016 Feb;76(2):255-62.	Résultats positifs sur la fonction respiratoire, la fonction motrice, le développement cognitif, la force musculaire, la croissance et qualité de vie. Effets durables après 3 ans de traitement.
Traitement spécifique	Characterization of tracheobronchomalacia in infants with hypophosphatasia, Padidela et al., <i>Orphanet J Rare Dis</i> 2020 Aug 6;15(1):204.	Cas clinique de 3 enfants avec forme périnatale d'HPP avec trachéobronchomalacie : l'association avec la trachéobronchomalacie renforce la morbidité et la nécessité d'une ventilation mécanique, mais l'évolution est favorable progressivement sous Asfotase alfa, permettant un sevrage de la ventilation.

Tableau 10. Résultats des études cliniques portant sur le Strensiq® (5).

Traitement spécifique	Prenatal diagnosis facilitated prompt enzyme replacement therapy for prenatal benign hypophosphatasia, Ishijima et al., Journal of Obstetrics and Gynaecology: The Journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology 2020 Jan;40(1):132-134.	Cas clinique d'un nouveau-né suspect d'HPP en prénatal, né à 37 SA. Introduction immédiate d'Asfotase alfa à la naissance. Amélioration clinique sur le plan respiratoire à J1. Nécessité d'études sur l'intérêt de l'enzymothérapie sur les formes d'HPP périnatale bénigne.
Évolution sous traitement spécifique	A two-year follow-up of asfotase alfa replacement in a patient with hypophosphatasia: clinical, biochemical, and radiological evaluation, Reis et al., Archives of Endocrinology and Metabolism Epub ahead of print 2020 April 6.	Cas clinique concernant le 1er cas d'HPP traité par Asfotase alfa au Brésil. Diagnostiqué à l'âge de 20 mois, introduction de l'enzymothérapie à l'âge de 2 ans et 10 mois. Amélioration des fonctions motrices, et de la minéralisation osseuse, absence d'infection pulmonaire sévère.
Traitement spécifique	Adult-onset hypophosphatasia: before and after treatment with Asfotase alfa, Magdaleno et al., AACCE Clin Case Rep 2019 Aug 15;5(6)e344-348.	Cas clinique d'une femme âgée de 52 ans présentant une forme d'HPP adulte : amélioration significative des douleurs chroniques et de sa capacité à marcher après 6 mois de traitement par Asfotase alfa.

Tableau 11. Résultats des études cliniques portant sur le Strensiq® (5).

Traitement spécifique	Effect of Asfotase Alfa on Muscle Weakness in a Japanese Adult Patient of Hypophosphatasia with Low ALP Levels, Koyama et al., Internal Medicine (Tokyo, Japan) 59(6):811-815.	Cas clinique d'une femme âgée de 40 ans avec une forme adulte d'HPP. Introduction du traitement par Asfotase alfa : amélioration clinique obtenue en 6 mois de traitement, concernant l'endurance à la marche et la force musculaire.
Traitement spécifique	Asfotase alfa: enzyme replacement for the treatment of bone disease in hypophosphatasia, Hofmann et al., Drugs Today (Barc) 2016 May;52(5):217-85.	Asfotase alfa indiqué dans les formes d'HPP à début pédiatrique, avec amélioration de la fonction respiratoire, musculo-squelettique, et motrice.
Traitement spécifique	Lethal hypophosphatasia successfully treated with enzyme replacement from day 1 after birth, Okazaki et al., Eur J Pediatr 2016 Mar;175(3):433-7.	Cas clinique d'un nouveau-né de 18 mois, née à 37 SA, suspicion HPP périnatale létale. Introduction Asfotase alfa à J1 de vie. Amélioration globale de son état clinique, importance de la mise en route rapide du traitement après suspicion diagnostique.
Traitement spécifique	Enzyme replacement therapy for congenital hypophosphatasia allows for surgical treatment of related complex craniosynostosis: a case series, Kosnik-Infinger et al., Neurosurg Focus 2015 May;38(5):e10.	Cas clinique sur 4 enfants HPP (âge moyen 38 mois) sous Asfotase alfa opérés d'une craniosténose : pas de complication post-opératoire. Nécessité d'études complémentaires explorant le délai optimal entre le début de

Tableau 12. Résultats des études cliniques portant sur le Strensiq® (5).

2.4. Conclusion

- L'approbation récente du Strensiq® représente un réel progrès thérapeutique pour l'hypophosphatasie, dont la prise en charge se limitait à des traitements symptomatiques et de soutien.
- Approuvée depuis 2015 en Europe, au Japon et en Amérique du Nord, l'enzyme recombinante substitutive asfotase alfa a prouvé son innocuité et son efficacité thérapeutique dans de nombreuses études menées sur le sujet. En se substituant à la phosphatase alcaline déficiente, et grâce à son ciblage spécifique des tissus minéralisés de l'organisme, elle améliore significativement la survie des patients atteints des formes les plus sévères, elle améliore leur condition physique avec une meilleure minéralisation du squelette, une réduction des douleurs musculo-articulaires et osseuses squelettiques chroniques, une réduction de la fréquence des fractures, et, elle améliore également les fonctions respiratoires et neuro-cognitives.
- Elle influence favorablement la qualité de vie des patients atteints d'hypophosphatasie en diminuant la sévérité des phénotypes.
- Le Strensiq® est indiqué chez l'enfant et l'adulte lorsque le diagnostic d'hypophosphatasie est confirmé, à condition que les premières manifestations de la maladie soient apparues avant l'âge de 18 ans. Une fois son indication posée par les experts des centres de référence et de compétence dédiés, une administration régulière et au long cours du Strensiq®, associée à une surveillance clinique accrue, est requise afin d'optimiser son efficacité thérapeutique.
- La prise en charge de l'hypophosphatasie est pluridisciplinaire.

TROISIÈME PARTIE : NOUVEAUX ÉLÉMENTS CONCERNANT LA SPHÈRE BUCCO-DENTAIRE À L'ÈRE DU STRENSIQ®

3.1. Introduction

La recherche et le développement thérapeutique autour des maladies rares sont un véritable défi. L'approbation récente et la disponibilité d'une enzymothérapie substitutive spécifique depuis 2015 a considérablement amélioré la qualité de vie des patients atteints d'hypophosphatasie, notamment dans les formes cliniques les plus sévères.

Le traitement par asfotase alfa a un impact positif sur la survie et l'espérance de vie, ainsi que sur les fonctions respiratoire, cognitive et motrice, via une amélioration significative de la minéralisation du squelette (22). Chez l'adulte, l'asfotase alfa normalise en quelques semaines les marqueurs biochimiques et a montré des améliorations de l'état général avec une réduction des manifestations musculo-squelettiques et des douleurs chroniques (16).

Les manifestations bucco-dentaires dans l'hypophosphatasie sont très fréquentes et s'expliquent par un défaut, plus ou moins sévère, de la minéralisation des tissus durs de la dent et du parodonte. L'hypoplasie et l'hypominéralisation cémentaire contribuent à une désorganisation architecturale du ligament alvéolo-dentaire, voir à son détachement de la surface dentaire. Cela provoque la perte précoce des dents temporaires. Ce phénomène survient généralement autour de l'âge de 3 ans et peut aussi affecter les dents permanentes chez l'adolescent et l'adulte. A cela s'ajoute de nombreuses anomalies dentaires, en particulier morphologiques et structurelles, qui fragilisent la dent et son ancrage au parodonte.

Ce phénotype caractéristique est associé à d'importantes répercussions fonctionnelles, esthétiques et psychologiques qui contribuent à altérer la qualité de vie des patients (14)(23)(24).

3.2. Objectif

L'objectif de cette thèse est de réévaluer, au travers d'une analyse systématique de la littérature, les éléments de la maladie relatifs à la cavité buccale et aux dents à l'ère du Strensiq®, en particulier les éléments relatifs aux effets thérapeutiques de l'enzymothérapie substitutive sur le phénotype bucco-dentaire de l'hypophosphatasie.

3.3. Méthodologie

3.3.1 Analyse systématique de la littérature

Une analyse systématique de la littérature a été réalisée grâce au moteur de recherche PubMed. Ce moteur de recherche donne accès à la base de données MEDLINE qui est une base de données bibliographiques en sciences de la santé et en science de la vie, produite par l'US National Library of Medicine. A l'aide du moteur de recherche PubMed, nous avons ciblé les articles publiés entre 2015 et 2022.

La recherche s'est organisée autour de différents mots clefs.

Nous avons d'abord utilisé les mots clefs « Hypophosphatasia », « Tooth » et « Asfotase alfa ». Pour ces mots clefs, nous avons analysé trente-sept publications.

Nous avons ensuite utilisé les mots clefs « Hypophosphatasia », « Tooth » et « Enzyme replacement therapy ». Pour ces mots clefs, nous avons analysé quarante-quatre publications.

Puis, nous avons utilisé les mots clefs « Hypophosphatasia », « Tooth » et « Treatment ». Pour ces mots clefs, nous avons analysé soixante-douze publications.

Dans un second temps, en utilisant l'unique mot clef « Hypophosphatasia », nous avons étudié huit publications ciblant de grandes cohortes de patients atteints d'hypophosphatasie afin d'étudier un plus large échantillon de patients.

Pour chaque publication, nous avons extrait les informations suivantes :

- Références bibliographiques
- Type de publication
- Objectif de la publication
- Population étudiée
- Paramètres biochimiques (taux sérique de la phosphatase alcaline non tissu spécifique et de ses substrats)
- Données moléculaires (variants pathogènes *ALPL*)
- Interventions menées
- Données cliniques médicales
- Données cliniques bucco-dentaires
- Résultats de l'étude / Éléments importants

Une fois analysées, les informations recueillies ont été répertoriées dans des tableaux Excel en fonction des mots clefs utilisés. Les tableaux Excel sont disponibles en *annexes 1a, 1b et 1c*.

Après leur analyse, les publications ont été classées en fonction de leur pertinence vis-à-vis du sujet. Elles ont été classées selon 3 groupes :

- Publications retenues
- Publications intéressantes
- Publications non retenues

Les publications retenues pour le travail de thèse sont celles qui fournissent des données sur l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire, ainsi que les publications apportant des données essentielles au sujet de la maladie et de sa prise en charge. Ont été retenus des rapports de cas, des études de cohorte observationnelles, des études descriptives, des études précliniques sur les modèles animaux de l'hypophosphatasie ainsi que des revues scientifiques.

Les publications jugées intéressantes ne fournissent pas de données sur l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire mais leurs contenus sont néanmoins pertinents pour la rédaction du travail de thèse. Ce sont essentiellement des revues scientifiques.

Quant aux publications non retenues, un certain nombre de critères justifient la non utilisation de ces ressources :

- Dossiers cliniques incomplets
- Patients non dentés
- Pas de données disponibles sur le phénotype bucco-dentaire
- Pas de données disponibles sur l'impact du traitement enzymatique sur les dents
- Patient non traité par asfotase alfa
- Contenu hors sujet

Toutes ces informations sont disponibles dans *l'annexe 1d*.

3.3.2 Analyse de la cohorte hypophosphatasie du Centre de référence maladies rares orales et dentaires O-Rares du Pôle de médecine et chirurgie bucco-dentaires des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Dans un second temps, en collaboration avec le personnel du CRM O-Rares, nous avons réalisé une analyse des dossiers cliniques de vingt patients atteints d'hypophosphatasie. Les données relatives aux antécédents médicaux, aux diagnostics cliniques, biochimiques et moléculaires, aux manifestations de la maladie et à sa prise en charge thérapeutique ont été recueillies. Une attention particulière a été portée à l'analyse clinique et radiologique de la cavité buccale. L'ensemble des anomalies dentaires affectant les dents et le parodonte ont été identifiées. Les anomalies recherchées affectant la dentition sont une exfoliation dentaire précoce en denture temporaire et en denture permanente, des anomalies de nombre, de forme, de structure, de couleur, de taille, une anomalie de l'éruption dentaire et une maladie carieuse. Les anomalies recherchées affectant le parodonte ont été définies comme une atteinte parodontale, des mobilités dentaires pathologiques et une résorption osseuse alvéolaire. Les données issues de cette analyse ont été anonymisées puis présentées dans un tableau disponible en *annexe 2*. Les patients ont été arbitrairement classés par ordre croissant d'âge.

3.4. Résultats

3.4.1. Résultats des études précliniques

3.4.1.1. Modèles murins de l'hypophosphatasie

3.4.1.1.1. Reconstitution du phénotype bucco-dentaire de l'hypophosphatasie chez la souris

a) Modèles murins KO *Alpl*^{-/-}

La capacité d'inactiver génétiquement des gènes spécifiquement ciblés chez la souris a émergé dans les années 1990 comme une stratégie nouvelle et puissante pour comprendre l'importance fonctionnelle des protéines codées. Ces avancées ont ouvert la voie au développement de modèles murins pour l'étude de l'hypophosphatasie. A ce jour, de nombreux modèles murins ont été mis au point par les laboratoires de recherche mais les modèles murins KO *Alpl*^{-/-} représentent les modèles de référence pour l'étude de l'hypophosphatasie (25).

Une première version des modèles murins KO *Alpl*^{-/-} a été développée par le laboratoire du Dr Grant McGregor. Les exons 2 à 6 du gène *Alpl* murin ont été ciblés afin d'inactiver le gène *Alpl*. L'inactivation du gène *Alpl* a permis de réduire de 90% l'activité de la phosphatase alcaline sérique. L'espérance de vie de ces modèles était limitée car, deux semaines après leur naissance, les souris ont commencé à manifester des crises convulsives létales. Ces modèles murins n'ont finalement pas été retenus pour la recherche car ils ne présentaient pas les défauts squelettiques attendus. Les auteurs ont néanmoins rapporté que ces souris présentaient un défaut de minéralisation au niveau des dents, ce qui suggère une reproduction partielle du phénotype de l'hypophosphatasie (22).

Une deuxième version des modèles murins KO *Alpl*^{-/-} a été développée par le laboratoire du Dr Jose Luis Millan. Les exons 5 à 8 du gène *Alpl* murin ont été ciblés afin d'inactiver le gène *Alpl*. L'inactivation du gène *Alpl* a permis de reproduire les phénotypes de l'hypophosphatasie. Ces souris ont également une espérance de vie limitée car elles meurent de crises convulsives à partir du 14e jour post-natal.

Mais, contrairement aux premiers modèles érigés, ces modèles recréent avec succès le phénotype squelettique de l'hypophosphatasie avec une hypominéralisation squelettique sévère et des fractures osseuses pathologiques.

Quant aux phénotypes bucco-dentaires, les modèles murins KO *Alpl*^{-/-} présentent un certain nombre d'anomalies comparables au phénotype retrouvé dans l'hypophosphatasie humaine. Parmi ces anomalies, on retrouve une hypominéralisation sévère de l'émail, de la dentine, du ciment et de l'os alvéolaire, une hypoplasie cémentaire qui induit une désorganisation de l'attache du ligament alvéolo-dentaire à la surface radiculaire. On retrouve également une minéralisation défectueuse de la base du crâne, une anomalie de la forme du crâne et une craniosynostose.

La *figure 4* ci-dessous représente deux radiographies d'incisives et de molaires mandibulaires de souris au 22^e jour post-natal (souris de type sauvage WT à gauche et souris KO *Alpl*^{-/-} nommée souris HPP à droite).

Contrairement à la souris WT, la souris HPP présente une radio-opacité réduite au niveau des incisives et des molaires mandibulaires, ce qui illustre une hypominéralisation des tissus (22).

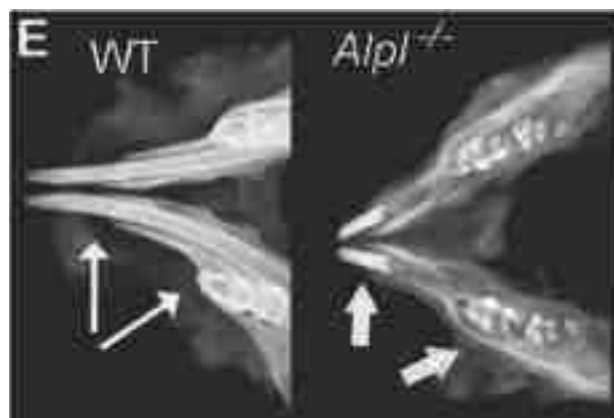


Figure 4. Radiographies d'incisives et de molaires mandibulaires chez des souris WT et HPP au 22e jour post-natal (22).

La *figure 5* ci-dessous représente une image micro-CT d'une incisive et d'une molaire mandibulaire au 14^e jour post-natal (souris de type sauvage WT à gauche et souris HPP à droite). Chez la souris HPP, on remarque une radio-clarté plus importante, ce qui suggère une hypominéralisation sévère de l'os alvéolaire et des tissus durs de l'incisive et de la molaire mandibulaire (22).

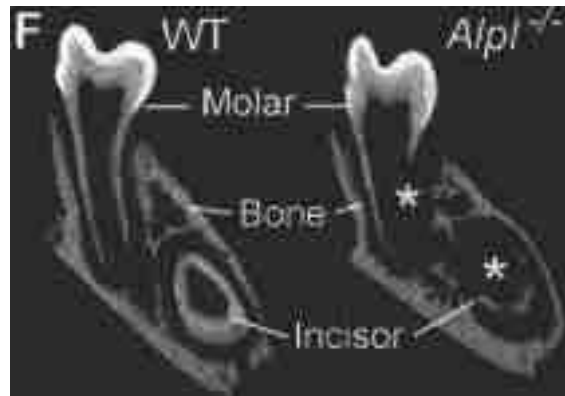


Figure 5. Micro-CT d'une incisive et d'une molaire mandibulaire chez des souris WT et HPP au 14^e jour post-natal (22).

La *figure 6* ci-dessous représente une coupe histologique de molaire mandibulaire non décalcifiée au 12^e jour post-natal (souris de type sauvage WT à gauche et souris HPP à droite). Chez la souris HPP, on remarque une hypominéralisation dentinaire sévère représentée par l'absence de coloration noire, une structure anarchique au niveau du ligament alvéolo-dentaire et une hypominéralisation de l'os alvéolaire (22).

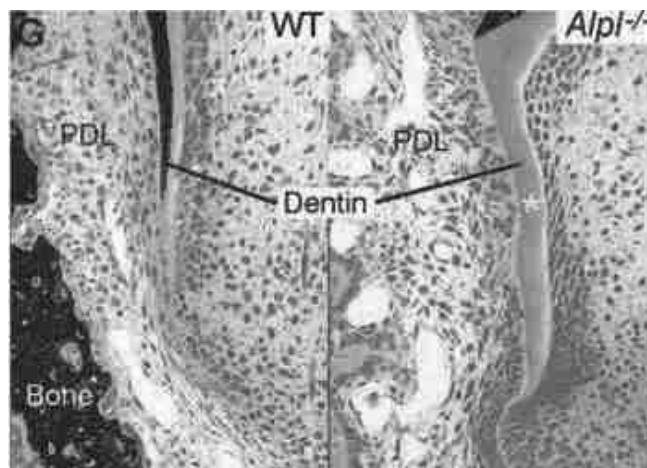


Figure 6. Coupe d'une molaire mandibulaire non décalcifiée au 12^e jours post-natal chez des souris WT et HPP (22).

La *figure 7* ci-dessous représente une coupe histologique colorée à l'hématoxyline-éosine d'une molaire mandibulaire de souris au 22^e jour post-natal (souris de type sauvage WT à gauche et souris HPP à droite).

Chez la souris WT, on observe un complexe parodontal organisé et fonctionnel, alors que chez la souris HPP on observe une hypoplasie du ciment acellulaire qui est à l'origine d'une désorganisation de l'attache ligamentaire et de son détachement dans la partie la plus cervicale de la racine (22).

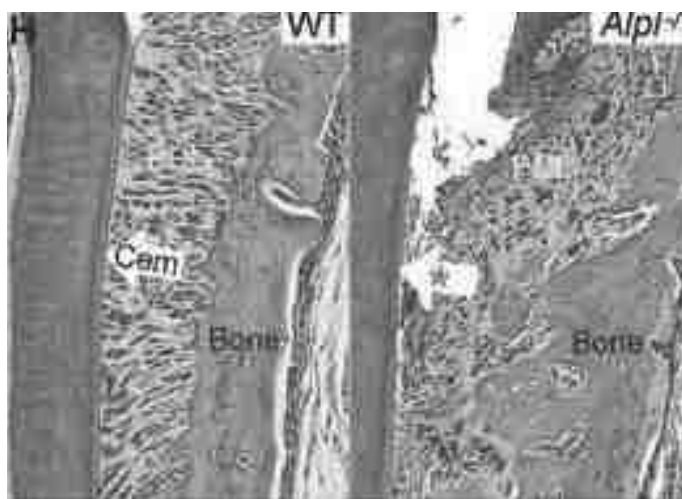


Figure 7. Coupe histologique colorée à l'hématoxyline-éosine d'une molaire mandibulaire au 22^e jour post-natal chez des souris WT et HPP (22).

Les *figures 4 à 7* montrent que la souris KO *Alpl*^{-/-} reproduit avec succès les phénotypes bucco-dentaires de l'hypophosphatasie infantile. L'inactivation spécifique du gène *Alpl* murin induit une hypominéralisation des tissus durs de la dent et du parodonte, ainsi qu'une hypoplasie du ciment acellulaire. L'hypoplasie cémentaire provoque une désorganisation architecturale du ligament alvéolo-dentaire et son détachement de la surface dentaire dans la partie la plus cervicale de la racine. L'ancrage de la dent au parodonte n'est alors plus fonctionnel.

Ces modèles murins ont été choisis comme références pour la recherche de nouvelles stratégies thérapeutiques pour l'hypophosphatasie (10).

b) Autres modèles murins de l'hypophosphatasie

Bien que les modèles KO *Alpl*^{-/-} aient été largement utilisés pour comprendre la maladie et tester de nouvelles thérapeutiques, ils n'illustrent que les formes les plus sévères de la maladie. Les laboratoires ont mis au point d'autres modèles murins afin d'illustrer les formes plus modérées de l'hypophosphatasie.

Les laboratoires ont développé les modèles murins *Alpl*^{+A116T}. Ces modèles murins hétérozygotes ont été générés en introduisant une mutation autosomique dominante dans le gène *Alpl* murin.

L'activité enzymatique de la phosphatase alcaline est réduite de moitié et les modèles présentent exclusivement des anomalies dentaires comme une hypominéralisation de l'os alvéolaire, une hypominéralisation du cément cellulaire et de la dentine, ainsi que des défauts amélaire. Ces modèles ont été identifiés comme modèles de l'odontohypophosphatasie mais sont encore peu utilisés en recherche (22).

Une seconde approche pour recréer les phénotypes modérés de l'hypophosphatasie a consisté en l'ablation conditionnelle du gène *Alpl* murin par le biais du système génétique Cre/LoxP (22). Dans cette stratégie, on utilise une recombinaison Cre qui a pour fonction d'exciser un fragment d'ADN situé entre 2 séquences LoxP. Ces deux courtes séquences de nucléotides LoxP ont été insérées dans des introns d'allèles *Alpl* de souris entre les exons 3 et 4. Ces souris sont dites floxées.

La suppression du gène *Alpl* murin est obtenue en croisant les souris *Alpl* floxées avec des lignées de souris porteuses d'un transgène de la recombinaison Cre présent au niveau d'un promoteur de gène.

Deux promoteurs de gène ont été utilisés pour générer deux types de modèles différents :

- Le promoteur *Col1a1* est utilisé pour supprimer le gène *Alpl* dans les ostéoblastes et les cellules dentaires, et permet de créer les modèles *Alpl*^{col1a1/col1a1}
- Le promoteur *Prx1* est utilisé pour supprimer le gène *Alpl* dans les bourgeons des membres, les chondrocytes, les ostéoblastes et le mésenchyme crâniofacial, et permet de créer les modèles *Alpl*^{Prx1/Prx1}.

Ces deux modèles murins reproduisent partiellement les phénotypes squelettiques et dentaires de l'hypophosphatasie. Ils présentent notamment une dégradation parodontale avec une perte osseuse alvéolaire sévère (1).

c) Synthèse des modèles murins de l'hypophosphatasie

Différents modèles murins de l'hypophosphatasie ont été générés afin de recréer les phénotypes squelettiques et dentaires de la maladie.

Le modèle murin KO *Alpl*^{-/-} illustre la sévérité du phénotype bucco-dentaire de l'hypophosphatasie infantile. Il est considéré comme le modèle murin de référence pour la recherche thérapeutique.

Les modèles *Alpl*^{col1a1/col1a1} et *Alpl*^{Prx1/Prx1} illustrent le phénotype bucco-dentaire des formes modérées de l'hypophosphatasie. Quant aux modèles *Alpl*^{+A116T}, ils illustrent l'odontohypophosphatasie (25).

La *figure 8* ci-dessous répertorie les anomalies squelettiques et bucco-dentaires reproduites dans les différents modèles murins de l'hypophosphatasie.

Manifestations	<i>Alpl</i> ^{-/-}	<i>Alpl</i> ^{D10/NSALP}	<i>Alpl</i> ^{CaHCCaH}	<i>Alpl</i> ^{HAITAT}
Seizures	Yes	No	No	No
Prenatal death	Yes	No	No	No
Rickets or osteomalacia	Yes	Yes	Yes	No
Joint defects	Yes	Yes	No	No
Alveolar bone hypomineralized	Yes	Yes	Yes	Yes
Absence of acellular cementum	Yes	Yes	Yes	No
Cellular cementum hypomineralized	Yes	Yes	Yes	Yes
Dentin (molar) hypomineralized	Yes	No	Yes	Yes
Dentin (incisor) hypomineralized	Yes	Yes	Yes	Yes
Enamel defects	Yes	?	?	Yes
Craniosynostosis	Yes	No	No	No
Nephrocalcinosis	Yes	No	No	No

Figure 8. Caractéristiques des différents modèles murins de l'hypophosphatasie (25).

3.4.1.1.2. Efficacité de l'enzyme recombinante TNSALP-Fc-D10 (asfotase alfa) sur les modèles murins de l'hypophosphatasie

L'efficacité thérapeutique de l'enzyme recombinante TNSALP-Fc-D10 (asfotase alfa) a été testée sur les modèles murins KO *Alpl*^{-/-} mis au point par le laboratoire du Dr Millan. La *figure 9* ci-dessous illustre le modèle de l'enzyme recombinante.

Il s'agit d'une phosphatase alcaline recombinante constituée du dimère de la phosphatase alcaline non tissu spécifique (TNSALP), du fragment Fc de l'immunoglobuline humaine G1 et d'une ancre représentée par le déca-aspartate D10. L'ancre D10 permet à l'enzyme recombinante de cibler les tissus minéralisés. Le schéma de droite simule l'interaction prédite du déca-aspartate fortement chargé négativement avec le plan de calcium chargé positivement dans le cristal d'hydroxyapatite.



Figure 9. Modèle de l'enzyme recombinante asfotase alfa et interaction du déca-aspartate avec le calcium du cristal d'hydroxyapatite (2).

Dans une première étude (10), trois groupes de souris ont été comparés sur une période de 52 jours :

- Souris de type sauvage (WT)
- Souris *Alpl*^{-/-} non traitées par TNSALP-Fc-D10
- Souris *Alpl*^{-/-} traitées par des injections sous-cutanées quotidiennes de 2mg/kg de l'enzyme recombinante TNSALP-Fc-D10 dès la naissance.

En ce qui concerne la survie, les souris *Alpl*^{-/-} non traitées par TNSALP-Fc-D10 sont mortes en moyenne à 18,5 jours alors que 75% des souris *Alpl*^{-/-} traitées par l'enzyme recombinante ont survécu jusqu'à la fin de l'étude.

En ce qui concerne le phénotype squelettique, les souris *Alpl*^{-/-} traitées par l'enzyme recombinante ont présenté au cours de l'étude une activité physique normale, une amélioration significative de la minéralisation osseuse et n'ont pas montré de fractures pathologiques.

En ce qui concerne le phénotype crânio-facial, les souris *Alpl*^{-/-} traitées par l'enzyme recombinante ont présenté une normalisation de la forme du crâne, une minéralisation normale des os crânio-faciaux et n'ont pas montré de craniosynostose.

Quant au phénotype bucco-dentaire, la *figure 10* ci-dessous montre pour chaque modèle murin une coupe histologique d'une molaire mandibulaire non décalcifiée à gauche et une coupe histologique colorée à l'hématoxyline-éosine d'une molaire mandibulaire à droite.

On constate chez la souris *Alpl*^{-/-} traitée par l'enzyme recombinante TNSALP-Fc-D10 une normalisation de la minéralisation des tissus dentaires par comparaison à la souris *Alpl*^{-/-} non traitée, ainsi qu'une formation normale du ciment acellulaire contribuant à une architecture ligamentaire et parodontale fonctionnelle.

En effet, la coloration noire sur la coupe histologique de gauche montre que le traitement enzymatique a considérablement amélioré la minéralisation de l'émail, de la dentine coronaire et radiculaire, du ciment et de l'os alvéolaire. Cette coloration noire était absente ou réduite chez la souris *Alpl*^{-/-} n'ayant pas reçu le traitement enzymatique, ce qui illustre le défaut de minéralisation. La coupe histologique de droite reflète un ancrage au parodonte fonctionnel avec une formation normale du ciment acellulaire et un ligament alvéolo-dentaire bien ancré à la dent, bien que son organisation ne soit pas totalement identique à celle retrouvée chez la souris WT.

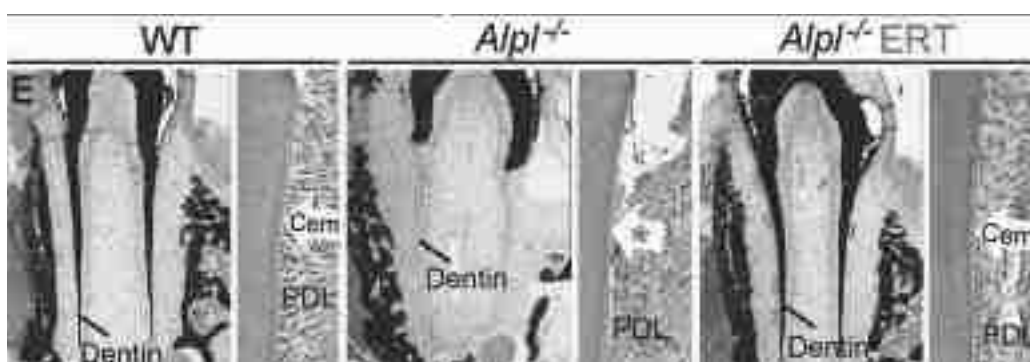


Figure 10. Coupes histologiques d'une molaire mandibulaire chez les souris WT, *Alpl*^{-/-} non traitées et *Alpl*^{-/-} traitées par asfotase alfa (10).

On peut conclure que le traitement, administré à la souris modèle, aide à prévenir l'apparition des principales manifestations bucco-dentaires de l'hypophosphatasie.

Une seconde étude (26) confirme ces résultats en testant l'efficacité de l'enzyme recombinante TNSALP-Fc-D10 sur les modèles murins KO *Akp2*^{-/-}. Le gène *Alpl* murin est également nommé *Akp2*, ainsi les modèles murins KO *Akp2*^{-/-} sont identiques aux modèles murins *Alpl*^{-/-}.

Dans cette étude, trois groupes de souris ont été comparés sur une période de 16 jours :

- Souris de type sauvage (WT)
- Souris *Akp2*^{-/-} ayant reçu des injections sous-cutanées quotidiennes d'un placebo
- Souris *Akp2*^{-/-} traitées par des injections sous-cutanées quotidiennes de 8,2mg/kg de l'enzyme recombinante TNSALP-Fc-D10 dès la naissance.

La *figure 11* ci-dessous représente, pour chaque groupe de souris étudié, à gauche une coupe tomodensitométrique d'une première molaire mandibulaire et d'une incisive de souris au 16^e jour post-natal ainsi qu'une reconstitution tridimensionnelle de ces dents à droite. Ces coupes révèlent que la souris *Akp2*^{-/-} traitée par l'enzyme recombinante TNSALP-Fc-D10 présente une minéralisation presque complète des tissus durs de la dent et de l'os alvéolaire par opposition à la souris *Akp2*^{-/-} ayant reçu le placebo.

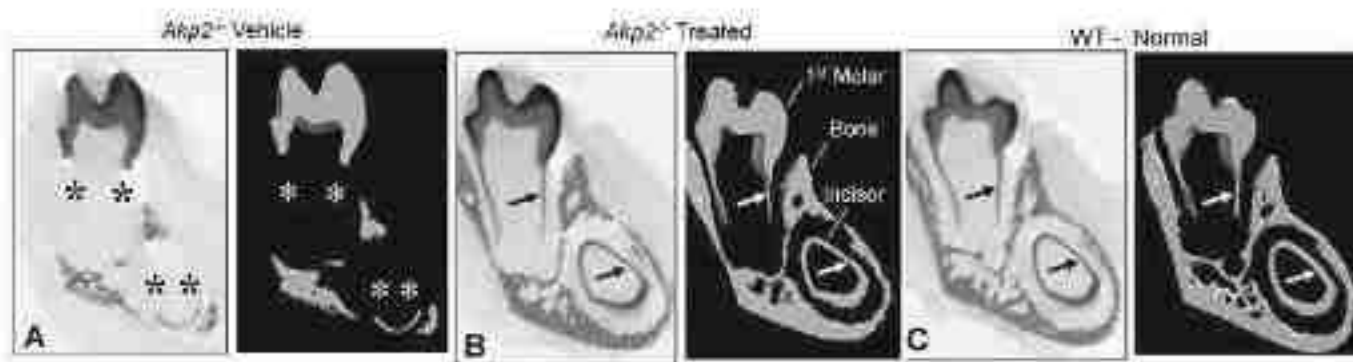


Figure 11. Tomodensitométrie et reconstitution tridimensionnelle d'une molaire et d'une incisive mandibulaire au jour post-natal 16 chez les souris WT, *Akp2*^{-/-} traitées par l'enzyme recombinante et *Akp2*^{-/-} traitées par placebo (26).

Comme représenté sur la *figure 12* ci-dessous, l'enzyme recombinante TNSALP-Fc-D10 normalise la formation et la minéralisation de la dentine et du ciment, et contribue à la mise en place d'une attache fonctionnelle du ligament alvéolo-dentaire à la surface radiculaire, ce qui favorise un ancrage fonctionnel de la dent dans son alvéole osseuse.

L'ostéopontine est un marqueur connu et un composant majeur de la matrice extracellulaire du ciment acellulaire. L'ostéopontine a été utilisée et révélée par immunohistochimie sur les coupes D, E et F.

Le marquage de l'ostéopontine sur la coupe E suggère une formation normale du ciment acellulaire à la surface de la racine chez la souris *Akp2*^{-/-} traitée par l'enzyme recombinante TNSALP-Fc-D10.

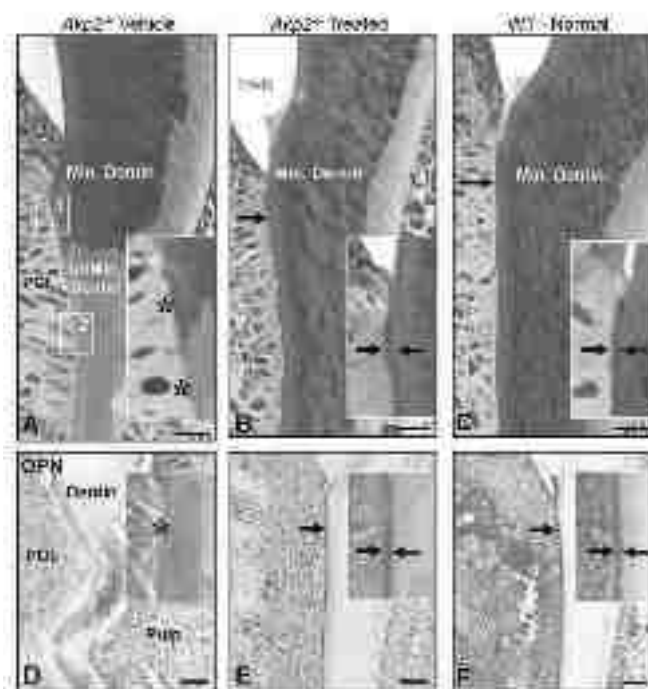


Figure 12. Coupes histologiques d'une première molaire près de la jonction amélocémentaire au jour post-natal 16 chez les souris WT, *Akp2*^{-/-} traitées par l'enzyme recombinante et *Akp2*^{-/-} traitées par placebo (26).

Cette étude fournit la preuve que l'administration de l'enzyme recombinante chez la souris *Akp2*^{-/-} dès la naissance normalise la minéralisation des tissus durs de la dent et du parodonte et normalise la formation du ciment acellulaire, ce qui contribue à renforcer l'ancrage de la dent au parodonte.

Pour conclure, les modèles murins de l'hypophosphatasie reconstituent avec succès les phénotypes squelettiques et dentaires de la maladie. Le modèle murin KO *Alpl*^{-/-} constitue le modèle de référence pour la recherche grâce à une reconstitution intégrale du phénotype de l'hypophosphatasie infantile.

Les études précliniques, ayant pour thématique l'étude de l'efficacité de la phosphatase alcaline recombinante TNSALP-Fc-D10 sur les modèles murins KO *Alpl*^{-/-}, ont clairement établi que l'enzyme recombinante prévenait l'apparition des principales anomalies dentaires de l'hypophosphatasie (10)(26).

Le traitement, administré dès la naissance chez les souris HPP, normalise la minéralisation de la dentine, du ciment et de l'os alvéolaire. Il normalise l'architecture ligamentaire alvéolo-dentaire ainsi que la formation du ciment acellulaire autour des racines, ce qui contribue à prévenir le détachement ligamentaire et à renforcer l'ancrage de la dent à son alvéole osseuse.

3.4.1.2. Modèle ovin de l'hypophosphatasie

Jusqu'en 2018, seuls les modèles murins étaient utilisés dans les études précliniques. Récemment, un nouveau modèle animal a été généré pour l'étude de l'hypophosphatasie : il s'agit du mouton. L'introduction d'une mutation ponctuelle dans le gène *Alpl* ovin a permis de recréer partiellement les phénotypes musculo-squelettiques et dentaires de l'hypophosphatasie.

Modèle diphyodonte, le modèle ovin est sensiblement plus proche de l'humain au niveau des phénomènes de dentition (27).

Une mutation ponctuelle, p.II- e359Met; c.1077 C>G, a été introduite dans un locus cible de l'exon 10 du gène *Alpl* ovin grâce au complexe CRISPR/cas 9 afin de générer des modèles ovins HPP homozygotes et hétérozygotes. Les moutons génétiquement modifiés ont été comparés au mouton de type sauvage WT.

Bien que le mouton génétiquement modifié semble reproduire le phénotype squelettique de la maladie, il ne reproduit que partiellement le phénotype bucco-dentaire.

Au niveau musculo-squelettique, le modèle ovin présente un défaut de minéralisation squelettique ainsi qu'une faiblesse musculaire.

Au niveau bucco-dentaire, le modèle ovin présente des racines dentaires courtes, une hypoplasie dentinaire et une résorption de l'os alvéolaire mandibulaire, comme représenté sur la *figure 13* ci-dessous (27). Les figures A sont des photographies exobuccales sur lesquelles on observe les incisives mandibulaires des moutons WT et HPP. Les figures B et C sont respectivement des reconstitutions micro-CT en vue vestibulaire et linguale sur lesquelles on observe l'émail en blanc, la dentine en gris et l'os alvéolaire en orange. Les figures D représentent des radiographies 2D des incisives mandibulaires des moutons WT et HPP.

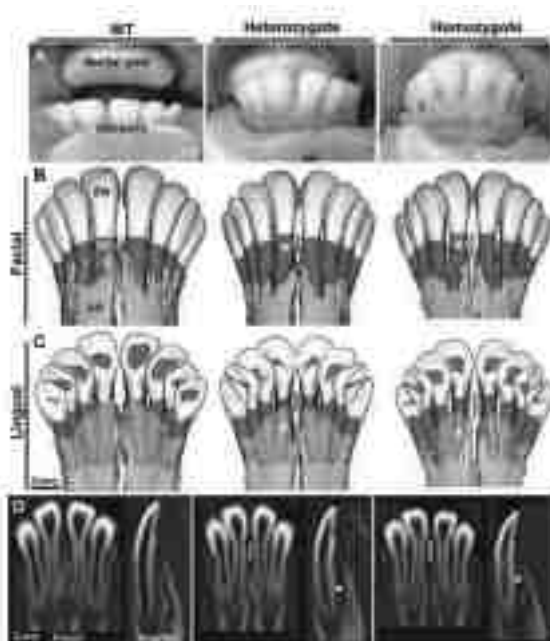


Figure 13. Photographies exobuccales, reconstitutions micro-CT et radiographies des incisives mandibulaires des moutons WT et HPP hétérozygotes et homozygotes (27).

L'utilisation d'un grand modèle animal comme le mouton a permis de recréer partiellement les phénotypes musculo-squelettiques et dentaires de l'hypophosphatasie. Néanmoins, ce modèle est très prometteur et constitue un véritable outil stratégique pour la recherche future. Il semble intéressant d'approfondir les expertises afin de reproduire plus précisément le phénotype bucco-dentaire de l'hypophosphatasie chez le mouton pour étudier l'évolution de la maladie et tester l'efficacité de l'asfotase alfa (27).

3.4.2. Résultats des études cliniques

3.4.2.1. Résultats de l'analyse systématique de la littérature

A ce jour, l'ensemble des données recueillies suggèrent que le Strensiq® a un impact positif mais limité sur les dents.

L'exfoliation précoce et spontanée des dents temporaires, survenant généralement avant l'âge de 3 ans, constitue l'un des signes les plus fréquents de la maladie.

Or, des études de cohortes observationnelles prospectives et des rapports de cas cliniques suggèrent que le traitement enzymatique stabiliserait la perte des dents temporaires grâce à une administration précoce du traitement après la naissance (28)(30)(45).

Le moment où le traitement commence à être administré semble avoir une importance clef pour la réussite thérapeutique. Le traitement démontre un maximum d'efficacité quand il est administré avant la fin de l'odontogenèse des dents temporaires, c'est-à-dire avant l'âge de 3 ans. Cependant, cette efficacité thérapeutique semble se limiter aux formes les plus sévères de la maladie (31).

Récemment, une étude de cohorte observationnelle rétrospective a également démontré une réduction de l'exfoliation précoce des dents temporaires chez 3 patients atteints d'hypophosphatasie infantile et juvénile grâce au traitement enzymatique (29). Les études suggèrent également que le traitement enzymatique normaliserait le développement dentaire ainsi que la formation et la minéralisation des tissus durs dentaires et parodontaux, renforçant ainsi l'ancrage de la dent dans son alvéole osseuse (5)(12)(32).

Cependant, il est important de préciser le manque de publications portant sur le Strensiq® et les dents, le faible niveau de preuve scientifique des publications disponibles dans la littérature, le faible échantillon de patients et le manque de recul caractérisé par l'absence de suivi des patients sur le long terme.

3.4.2.2. Présentation des publications principales

Pour mieux comprendre l'impact du Strensiq® sur le phénotype dentaire de l'hypophosphatasie, nous avons présenté dans cette thèse deux études de cohorte observationnelles prospectives (28)(30), une étude de cohorte observationnelle rétrospective (29), une étude comparative (12) et deux cas cliniques (31)(32).

Ces six publications, issues de l'analyse systématique de la littérature, sont les seules publications iconographiées disponibles dans la littérature qui apportent des données sur l'impact thérapeutique du Strensiq® au niveau des dents ou dont les dossiers cliniques sont complets.

Les tableaux synthétisant les publications suivantes sont présentés en *annexe 3*.

3.4.2.2.1. Publication n°1. Stabilisation de la perte précoce des dents temporaires au sein d'une cohorte de patients atteints d'hypophosphatasie infantile et traités par Strensiq® (28).

a. Présentation

Cette étude est une étude de cohorte observationnelle prospective menée au Canada entre 2010 et 2016 sur onze patients atteints d'hypophosphatasie infantile.

b. Objectifs

L'objectif de cette étude est d'examiner les schémas du développement dentaire et d'exfoliation précoce des dents temporaires au sein d'une cohorte de patients traités par l'enzymothérapie substitutive Strensiq®.

c. Méthodologie

Les onze patients ont été répartis en deux groupes en fonction de leur âge au moment de l'inclusion dans l'étude.

Cinq enfants, âgés de 3 mois +/- 2,3 mois, ont été attribués au groupe des enfants en bas-âge alors que six patients, âgés de 52,5 mois +/- 11,3 mois, ont été attribués au groupe des enfants en âge préscolaire.

Pendant la durée de l'étude, les patients ont reçu trois injections sous-cutanées hebdomadaires de 2mg/kg d'asfotase alfa. Les durées de suivi varient d'un patient à l'autre, allant de 6 mois et 60 mois.

Les patients ont eu un suivi régulier avec des consultations dentaires fréquentes afin d'établir et de suivre l'évolution du schéma dentaire. Les critères qui ont été étudiés sont le nombre et le type de dents temporaires exfoliées précocement avant l'inclusion dans l'étude, le nombre et le type de dents temporaires exfoliées précocement au cours de l'étude et le nombre et le type de dents ayant fait leur éruption au cours de l'étude.

d. Résultats

La *figure 14* ci-dessous est un tableau qui regroupe les données cliniques obtenues lors du suivi de la cohorte.

Indicateur	Patients pré-inclus	Patients inclus	Patients exclus	Patients suivis	Patients non suivis	Patients décédés	Patients non évalués	Patients suivis (n=11)
Nombre de dents temporaires exfoliées précocement avant l'inclusion	0	0	0	0	0	0	0	0
Nombre de dents temporaires exfoliées précocement au cours de l'étude	0	0	0	0	0	0	0	0
Nombre de dents temporaires ayant fait leur éruption au cours de l'étude	0	0	0	0	0	0	0	0
Nombre de dents permanentes ayant fait leur éruption au cours de l'étude	0	0	0	0	0	0	0	0
Nombre de dents temporaires manquantes au cours de l'étude	0	0	0	0	0	0	0	0
Nombre de dents permanentes manquantes au cours de l'étude	0	0	0	0	0	0	0	0
Nombre de dents temporaires exfoliées précocement au cours de l'étude (n=11)	0	0	0	0	0	0	0	0
Nombre de dents temporaires ayant fait leur éruption au cours de l'étude (n=11)	0	0	0	0	0	0	0	0
Nombre de dents permanentes ayant fait leur éruption au cours de l'étude (n=11)	0	0	0	0	0	0	0	0
Nombre de dents temporaires manquantes au cours de l'étude (n=11)	0	0	0	0	0	0	0	0
Nombre de dents permanentes manquantes au cours de l'étude (n=11)	0	0	0	0	0	0	0	0

Figure 14. Données cliniques obtenues lors du suivi de la cohorte entre l'inclusion et la fin du suivi (entre 2010 et 2016) (28).

Pour les patients en bas-âge (n=5), avant le début de l'étude, aucune perte dentaire précoce n'est survenue car les patients n'étaient pas dentés.

Au début de l'étude, les cinq patients ont commencé à recevoir le traitement enzymatique.

Les patients 1 et 2 ont été suivis pendant 5 ans. Au cours de ce suivi, ces deux patients ont perdu respectivement 4 et 3 dents temporaires. Les dents perdues étaient des incisives et des molaires temporaires.

Les patients 8 et 9 ont été suivis pendant 2 ans. Au cours de ce suivi, aucun de ces deux patients n'a perdu précocement de dents temporaires.

Le patient 7 est décédé à 9 mois.

Ainsi, le groupe des patients en bas-âge a perdu précocement 1,8 +/- 2,1 (médiane 1,5) dents temporaires au cours de l'étude.

Pour les patients en âge préscolaire (n=6), avant le début de l'étude, on dénombrait 10,2 +/- 3,9 dents temporaires exfoliées précocement chez les enfants en âge préscolaire. Les dents perdues étaient des incisives, des canines et des molaires temporaires.

Au début de l'étude, les six patients ont commencé à recevoir le traitement enzymatique Strensiq®.

4 patients âgés de 3 à 5 ans ½ lors de l'inclusion ont été suivis pendant une période allant de 22 à 60 mois. Ces 4 patients ont perdu précocement entre 2 et 9 dents temporaires, tout type de dents confondu.

2 patients âgés de 3 ans ½ à 57 mois lors de l'inclusion ont été suivis pendant une période allant de 18 à 60 mois et n'ont pas perdu précocement de dents temporaires.

Ainsi, le groupe des patients en âge préscolaire a perdu précocement 2,8 +/- 3,4 (médiane 2) dents temporaires au cours de l'étude.

e. Interprétation

Au terme du suivi, le nombre d'exfoliations précoces de dents temporaires survenues chez les enfants en bas-âge était plus faible que le nombre d'exfoliations précoces de dents temporaires survenues chez les enfants en âge préscolaire. Chez les enfants en âge préscolaire, on considère que le traitement enzymatique n'a pas empêché la perte précoce des dents de lait en raison de l'administration tardive du médicament et d'un défaut irréversible de la minéralisation.

En revanche, on considère que le traitement enzymatique a réduit la perte précoce des dents temporaires chez les enfants en bas-âge grâce à une administration précoce du médicament après la naissance.

De plus, grâce à l'administration du traitement, les enfants en bas-âge ont significativement perdu moins de dents temporaires à la fin de l'étude par comparaison aux enfants en âge préscolaire avant le début de l'étude, alors qu'ils n'avaient pas encore reçu le traitement : 1,8 +/- 2,1 dents perdues VS 10,2 +/- 3,9 dents ; p = 0,018).

Les auteurs concluent que l'administration précoce d'asfotase alfa chez les enfants en bas-âge a réduit l'exfoliation précoce des dents temporaires en comparaison avec les enfants en âge préscolaire qui avaient déjà perdu beaucoup de dents temporaires avant le début de l'étude car ils n'avaient pas encore reçu le traitement.

3.4.2.2.2. Publication n°2. Stabilisation de la perte précoce des dents temporaires chez trois patients atteints d'hypophosphatasie et traités par Strensiq® (29).

a. Présentation

Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle rétrospective menée sur dix patients atteints d'hypophosphatasie suivis au Japon entre 2015 et 2019. Seuls 3 patients ont présenté des manifestations orales.

b. Objectifs

L'objectif est de décrire l'évolution du tableau clinique chez trois patients atteints d'hypophosphatasie infantile et juvénile sous l'effet de l'enzymothérapie substitutive Strensiq®.

c. Méthodologie

L'enzymothérapie substitutive a été initiée chez ces trois patients selon la posologie de 2mg/kg trois fois par semaine ou 1mg/kg une fois par semaine. Des examens cliniques médicaux, bucco-dentaires, biochimiques et radiologiques ont été réalisés durant le suivi. Les dossiers cliniques des patients ont ensuite été analysés de façon rétrospective.

d. Résultats

Le premier patient, âgé de 7 ans, a reçu un diagnostic d'hypophosphatasie infantile à l'âge de 2 ans suite à la survenue de douleurs au pied. Il a perdu précocement trois dents temporaires à l'âge de 4 ans. Le type de dents perdues est inconnu.

Le traitement enzymatique a été initié à l'âge de 5 ans.

Or, après 2 ans de traitement, on constate la diminution progressive de la perte précoce des dents temporaires.

Le deuxième patient, âgé de 3 ans, a reçu un diagnostic d'hypophosphatasie infantile à l'âge d'un an suite à la perte précoce de cinq dents temporaires. Le type de dents perdues est inconnu.

Le traitement enzymatique a été initié à l'âge de 1 an et 5 mois.

Or, après 2 ans de traitement, on constate l'absence de nouvelle exfoliation précoce de dents temporaires.

Le troisième patient, âgé de 5 ans, a reçu un diagnostic d'hypophosphatasie juvénile à l'âge de 4 ans suite à la perte précoce d'une dent temporaire. Le type de dents perdues est inconnu.

Le traitement enzymatique a été initié à l'âge de 4 ans et 3 mois.

Or, après 1 an de traitement, aucune nouvelle perte dentaire précoce n'a été rapportée.

e. Interprétation

L'exfoliation précoce des dents temporaires résulte d'une hypoplasie cémentaire et d'une hypominéralisation de l'os alvéolaire. Grâce à l'initiation précoce de l'enzymothérapie substitutive par asfotase alfa, la perte précoce des dents temporaires a été réduite.

3.4.2.2.3. Publication n°3. Stabilisation de la perte précoce des dents temporaires chez deux patients atteints d'hypophosphatasie et traités par Strensiq® (30).

a. Présentation

Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle prospective portant sur seize patients atteints d'hypophosphatasie. Dans cette cohorte, dix patients ont été traités par Strensiq® et seuls deux patients ont des dossiers cliniques complets.

En effet, pour les autres patients, de nombreuses données relatives au phénotype bucco-dentaire ou à l'impact thérapeutique du Strensiq® sur les dents manquent.

b. Objectifs

L'objectif de l'étude est d'objectiver les effets du Strensiq® sur l'état de santé bucco-dentaire des patients atteints d'hypophosphatasie.

c. Méthodologie

La première patiente, âgée de 4 ans, est atteinte d'une hypophosphatasie infantile diagnostiquée quelques années plus tôt. L'enzymothérapie substitutive est initiée à l'âge de 4 ans.

Des examens cliniques et radiologiques bucco-dentaires ont été réalisés initialement lors de l'instauration du traitement puis à l'âge de 4 ans ½, 6 ans et 7 ans ½.

Le deuxième patient, âgé de 2 ans ½, est atteint d'une hypophosphatasie juvénile récemment diagnostiquée. L'enzymothérapie substitutive est initiée dès la confirmation du diagnostic.

Des examens cliniques et radiologiques bucco-dentaires ont été réalisés initialement lors de l'instauration du traitement puis à l'âge de 4 ans ½.

Pour ces deux patients, l'enzymothérapie substitutive est administrée sous forme d'injections sous-cutanées de 2mg/kg trois fois par semaine.

d. Résultats

Nous allons d'abord exposer les résultats de l'étude portant sur la première patiente atteinte d'une hypophosphatasie infantile.

Lors de l'anamnèse, les parents de la patiente ont rapporté la survenue spontanée de nombreuses exfoliations précoces de dents temporaires dans la petite enfance :

- 71 et 81 à l'âge de 12 mois
- 72 et 82 à l'âge de 20 mois
- 51 et 61 à l'âge de 24 mois
- 73 et 83 à l'âge de 42 mois

Toute étiologie traumatique a été écartée.

Lors de l'examen clinique initial, à l'âge de 4 ans, le schéma dentaire était le suivant :

17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
		55	54	53	52	x	x	62	63	64	65		
		85	84	x	x	x	x	x	x	74	75		
47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37

L'examen clinique initial révèle une mobilité pathologique de grade 2 des incisives latérales supérieures temporaires selon la classification des mobilités de Miller. La *figure 15* ci-dessous montre la vue clinique intra-orale initiale.



Figure 15. Vue clinique intra-orale à 4 ans (30).

L'examen radiographique panoramique initial, représenté par la *figure 16* ci-dessous, révèle un élargissement de l'espace pulpaire au niveau des dents temporaires ainsi que des racines courtes et des couronnes globuleuses. Les germes des dents permanentes sont tous présents.



Figure 16. Radiographie panoramique à l'âge de 4 ans (30).

L'examen clinique à l'âge de 4 ans $\frac{1}{2}$, illustré par la *figure 17* ci-dessous, révèle la présence de récessions gingivales supérieures à 3 mm au niveau des dents 52 et 62, ainsi qu'une récession gingivale de 2 mm au niveau de 74. Une légère inflammation gingivale liée à la plaque dentaire est notable.



Figure 17. Vue clinique intra-orale à 4 ans $\frac{1}{2}$ (30).

L'examen clinique à l'âge de 6 ans, illustré par la *figure 18*, révèle la perte des dents 52, 62 et 74.



Figure 18. Vue clinique intra-orale à 6 ans (30).

L'examen radiographique panoramique à l'âge de 6 ans, illustré par la *figure 19* ci-dessous, révèle des espaces pulpaire élargies, des anomalies morphologiques des dents permanentes et une perte osseuse alvéolaire horizontale allant jusqu'à la moitié de la hauteur radiculaire.



Figure 19. Radiographie panoramique à l'âge de 6 ans (30).

Le dernier examen clinique a été effectué à 7 ans ½. Le schéma dentaire à cet âge est le suivant :

17	15	14	13	12	11	22	23	24	25	27
	16	55	54	53	x	21	x	63	64	65
	46	85	84	x	x	31	x	x	75	36
47	45	44	43	42		32	33	34	35	37

Le dernier examen clinique, illustré par la *figure 20* ci-dessous, révèle une inflammation gingivale légère dans le secteur incisif mandibulaire résultant des phénomènes d'éruption ainsi qu'un retard d'éruption car les blocs incisivo-canins ne sont pas complets. L'examen révèle également l'absence de mobilité pathologique des dents temporaires résiduelles. Cependant, nous n'avons pas d'informations sur la denture permanente.

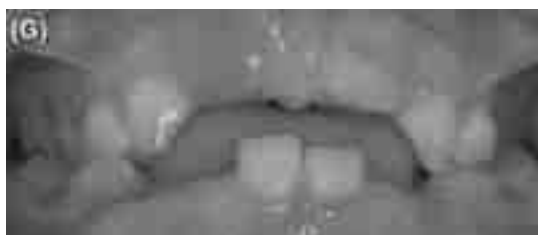


Figure 20. Vue clinique intra-orale à l'âge de 7 ans ½ (30).

Dans un second temps, nous allons nous intéresser au deuxième patient atteint d'une hypophosphatasie juvénile.

Lors de l'anamnèse, les parents du patient rapportent la survenue spontanée d'exfoliations précoces de dents temporaires dans la petite enfance :

- 71 et 81 à l'âge de 12 mois

Lors de l'examen clinique initial, à l'âge de 2 ans ½, le schéma dentaire était le suivant :

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

L'examen clinique initial (*figure 21*) révèle la mobilité de grade 3 de l'incisive latérale mandibulaire droite (82) selon la classification des mobilités de Miller, ainsi que la mobilité de grade 2 des incisives centrales maxillaires 51 et 61.



Figure 21. Vue clinique intra-orale à 2 ans ½ (30).

L'examen radiographique panoramique initial (*figure 22*) montre que les dents temporaires ont des racines fines et courtes. Les germes des dents permanentes sont tous présents.



Figure 22. Radiographie panoramique à l'âge de 2 ans ½ (30).

Le patient a ensuite été revu en consultation à l'âge de 4 ans ½, soit 2 ans après le début du traitement enzymatique substitutif.

L'examen clinique (*figure 23*) révèle l'exfoliation prématurée de la dent 82, la présence de récessions gingivales d'environ 1mm au niveau du bloc incisif maxillaire temporaire mais les mobilités des dents 51 et 61 sont significativement réduites par comparaison à l'examen clinique initial.



Figure 23. Vue clinique intra-orale à 4 ans ½ (30).

e. Interprétation

Ces deux cas cliniques illustrent bien le phénotype bucco-dentaire de l'hypophosphatasie : exfoliation précoce et spontanée des dents temporaires, atteinte parodontale avec récessions gingivales et résorption osseuse alvéolaire, mobilités dentaires pathologiques, éruption dentaire retardée et anomalies morphologiques.

Pour la première patiente, l'initiation de l'enzymothérapie substitutive n'a pas pu empêcher la perte précoce des dents 52, 62 et 74 en raison d'un défaut irréversible de l'ancrage radiculaire, mais le traitement a été bénéfique puisque l'examen clinique réalisé 3 ans après le début du traitement montre l'absence de nouvelles mobilités pathologiques des dents temporaires résiduelles sur l'arcade. Il semble y avoir eu une stabilisation dans le processus de perte précoce des dents temporaires.

Pour le second patient, l'initiation de l'enzymothérapie substitutive n'a pas pu empêcher la perte prématurée de 82 mais le traitement a été bénéfique puisque l'examen clinique réalisé 2 ans après le début du traitement a montré une réduction significative des mobilités des dents 51 et 61, qui présentaient initialement une mobilité de grade 2.

Les auteurs concluent que le traitement enzymatique substitutif doit être initié le plus tôt possible afin de normaliser la formation et la minéralisation des tissus dentaires et parodontaux pour éviter la perte dentaire précoce et le développement d'anomalies dentaires sévères.

3.4.2.2.4. Publication n°4. Stabilisation de la perte précoce des dents permanentes chez une patiente atteinte d'hypophosphatasie infantile et traitée par Strensiq® (31).

a. Présentation

Il s'agit du cas clinique d'une adolescente danoise de 13 ans atteinte d'une forme infantile d'hypophosphatasie diagnostiquée à l'âge de 13 mois.

b. Objectifs

L'objectif de ce cas clinique est d'illustrer les effets de l'enzymothérapie substitutive sur la réduction des douleurs musculo-squelettiques mais ce cas clinique illustre également les manifestations bucco-dentaires avant et après le début du traitement.

c. Méthodologie

L'enzymothérapie substitutive a été initiée chez cette patiente à l'âge de 13 ans selon la posologie de 1mg/kg six fois par semaine. Des examens cliniques et radiologiques dentaires ont été réalisés au début du traitement puis 18 mois plus tard.

d. Résultats

A l'anamnèse, la patiente rapporte avoir perdu presque toutes ses dents temporaires avant l'âge de 3 ans. Cependant, le nombre et le type de dents perdues n'ont pas été précisés dans la publication.

Les examens cliniques et radiologiques initiaux ont révélé une mobilité pathologique terminale de certaines dents permanentes et un élargissement généralisé des espaces alvéolo-dentaires. Cependant, les auteurs n'ont pas précisé les dents mobiles et le degré de mobilité.

18 mois après le début du traitement, l'examen clinique a révélé que les mobilités dentaires pathologiques étaient toujours présentes mais aucune exfoliation précoce de dents permanentes n'est survenue. L'examen radiologique a révélé la persistance de l'élargissement des espaces alvéolo-dentaires.

e. Interprétation

Les examens initiaux illustrent bien le phénotype bucco-dentaire de l'hypophosphatasie : exfoliation précoce de dents temporaires avant l'âge de 3 ans, mobilité pathologique en denture temporaire et permanente et élargissement desmodontal généralisé. Ces éléments illustrent la fragilité de l'ancrage de la dent au parodonte et le défaut de minéralisation des tissus durs de la dent.

Après 18 mois de traitement, l'enzymothérapie substitutive ne semble pas améliorer significativement l'état de santé bucco-dentaire de la patiente mais semble avoir retardé l'exfoliation des dents permanentes initialement mobiles.

Néanmoins, le pronostic des dents permanentes mobiles est négatif. Le traitement a été débuté à un âge avancé et n'a donc qu'un effet limité sur le processus de minéralisation.

De plus, le niveau de preuve scientifique est faible et le délai de suivi est insuffisant.

3.4.2.2.5. Publication n°5. Amélioration du phénotype bucco-dentaire chez un patient atteint d'hypophosphatasie infantile traité par Strensiq® (32).

a. Présentation

Il s'agit d'un cas clinique portant sur un jeune garçon d'origine Japonaise âgé de 11 ans et 1 mois. Le patient souffre d'une hypophosphatasie infantile diagnostiquée lorsqu'il était âgé de 2 ans et 2 mois.

b. Objectifs

L'objectif est d'illustrer les effets du Strensiq® sur la denture permanente et le parodonte.

c. Méthodologie

L'enzymothérapie substitutive a été débutée à l'âge de 11 ans et 7 mois. Le traitement est administré sous forme d'injections sous-cutanées de 2mg/kg d'asfotase alfa trois fois par semaine.

Le patient a été vu en consultation dentaire 2 mois avant le début du traitement puis 3 ans après le début du traitement.

d. Résultats

A l'anamnèse, le patient rapporte avoir perdu ses incisives centrales mandibulaires temporaires à l'âge de 1 an et 8 mois. Suite à des examens cliniques, biologiques et moléculaires, le diagnostic d'une hypophosphatasie infantile a été posé à l'âge de 2 ans et 2 mois. Le patient rapporte également avoir souffert de rachitisme et de douleurs osseuses.

Un premier bilan bucco-dentaire a été réalisé à l'âge de 11 ans et 5 mois.

A cette date, le schéma dentaire était le suivant :

17	15	14	13				23	24	25	27		
	16	x	x	x	12	11	21	22	x	x	26	
	46	85	x	43	42	41	31	32	33	74	75	36
47		45	44							34		37

L'examen clinique mettait en évidence une hypominéralisation généralisée de l'émail au niveau de toutes les dents, une infraclusion des quatre premières molaires permanentes générant une occlusion traumatique au niveau des blocs incisifs antérieurs, associée à une mobilité exacerbée de l'incisive centrale maxillaire droite et de l'incisive centrale mandibulaire gauche. Au niveau parodontal, le sondage mettait en évidence la présence de poches parodontales.

L'examen radiographique panoramique (*figure 24*) mettait en évidence l'absence du germe de la deuxième prémolaire mandibulaire permanente gauche, une édification radiculaire retardée des incisives et premières molaires permanentes ainsi qu'une résorption osseuse horizontale généralisée.

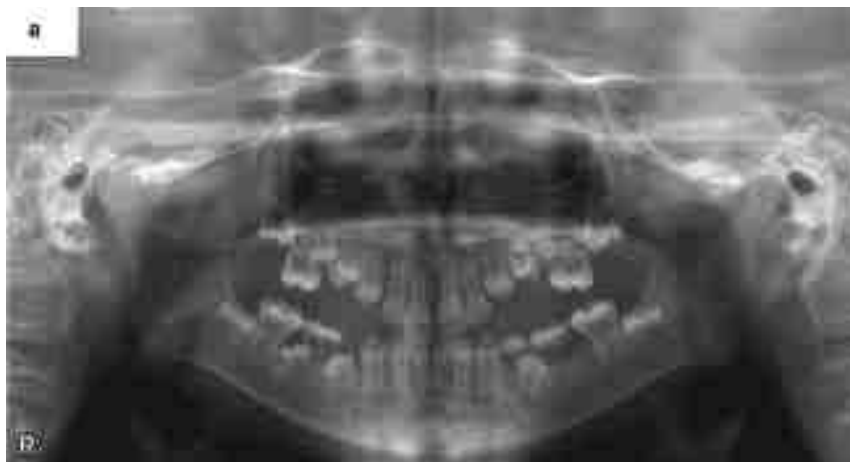


Figure 24. Radiographie panoramique à 11 ans et 5 mois (32).

Un second bilan bucco-dentaire a été réalisé à l'âge de 14 ans et 9 mois, c'est-à-dire 3 ans après l'instauration du traitement enzymatique.
 A cette date, le schéma dentaire était le suivant :

17													27
	16	15	14	13	12	x	21	22	23	24	x	26	
47	46	45	44	43	42	x	x	32	33	34	x	36	37

L'examen clinique, illustré par les *figures 25, 26, 27, 28 et 29* ci-dessous, met en évidence la perte précoce de l'incisive centrale maxillaire droite 11 et des incisives centrales mandibulaires 31-41. Le traumatisme occlusal antérieur, provoqué par l'infraclusion des secteurs postérieurs, est à l'origine de l'exfoliation précoce de 11-31-41. De plus, l'examen clinique met en évidence l'inclusion de la seconde prémolaire maxillaire gauche ainsi qu'un défaut structurel avec une hypominéralisation de l'émail généralisée à l'ensemble de la denture permanente. Au niveau parodontal, le sondage révèle une diminution de la profondeur de poche. De plus, les dents permanentes ayant fait leur éruption après l'initiation du traitement ne présentent pas de mobilités pathologiques.



Figure 25. Photographie intra-orale ; vue occlusale de l'arcade maxillaire (32).



Figure 26. Photographie intra-orale ; vue frontale (32).



Figure 27. Photographie intra-orale ; vue occlusale de l'arcade mandibulaire (32).



Figure 28. Photographie intra-orale ; vue latérale droite (32).



Figure 29. Photographie intra-orale ; vue latérale gauche (32).

Au cours de ce bilan, une radiographie panoramique et un status TIB ont également été réalisés, comme représenté sur les *figures 30 et 31*. Ces examens complémentaires mettent en évidence une résorption osseuse horizontale généralisée légère à modérée, la fermeture des apex au niveau des incisives et des premières molaires ainsi que des anomalies de forme avec des racines fines et courtes, des couronnes globuleuses et des constrictions cervicales marquées.



Figure 30. Radiographie panoramique à 14 ans et 9 mois (32).



Figure 31. Radiographies rétro-alvéolaires à 14 ans et 9 mois (32).

Plusieurs radiographies panoramiques ont été réalisées au cours de l'étude, à 11 ans et 10 mois, 12 ans et 1 mois, 12 ans et 10 mois, 13 ans et 1 mois, 13 ans et 9 mois et 14 ans et 1 mois, afin d'estimer l'évolution de l'âge dentaire du patient et afin de mesurer la densité osseuse des os maxillaires.

En ce qui concerne l'évaluation de l'âge dentaire, la méthode de Haavikko a été utilisée. Cette méthode consiste à évaluer le stade de développement de chaque dent permanente présente sur l'arcade afin de donner à chaque dent un âge chronologique. L'âge dentaire est ensuite estimé selon la moyenne des âges chronologiques de chaque dent. L'écart entre l'âge dentaire et l'âge physiologique du patient est ensuite calculé.

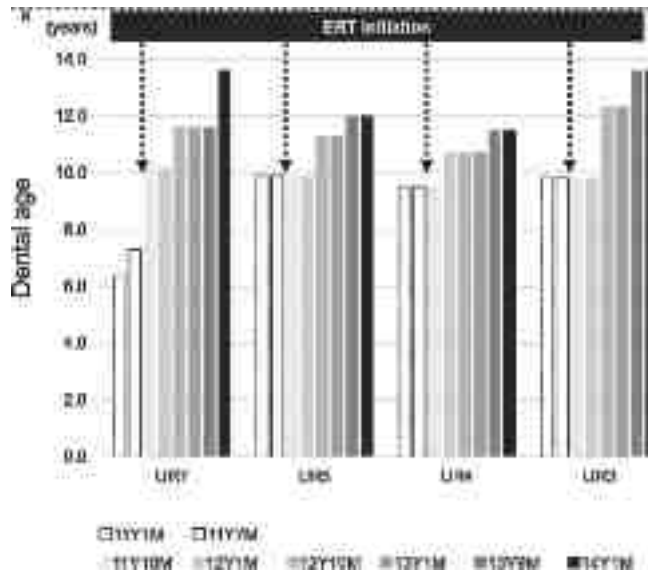


Figure 32. Diagramme illustrant l'estimation de l'âge dentaire (32).

Le premier diagramme (figure 32) illustre l'avancée de l'âge dentaire pour les canines, les prémolaires et les secondes molaires permanentes. On observe une augmentation de l'âge dentaire depuis l'instauration du traitement enzymatique, notamment après 1 an de traitement.

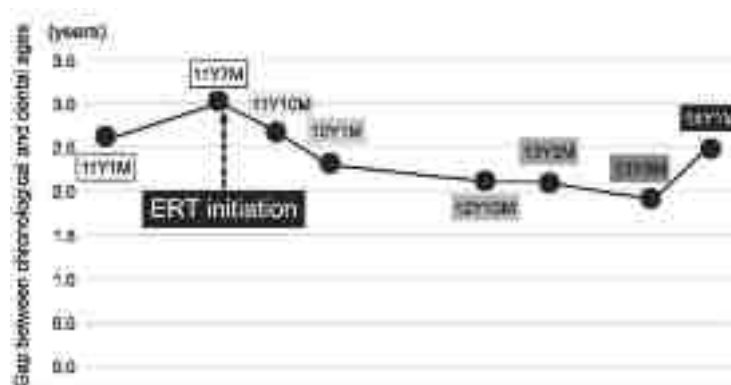


Figure 33. Diagramme illustrant l'écart entre l'âge dentaire et l'âge physiologique du patient (32).

De plus, comme présenté dans le diagramme ci-dessus (figure 33), l'écart entre l'âge physiologique et l'âge dentaire a été significativement réduit depuis l'instauration du traitement, ce qui signifie que le retard de développement dentaire a été rattrapé.

En ce qui concerne l'évaluation de la densité osseuse des os maxillaires, l'analyse réalisée révèle une augmentation de la densité osseuse mandibulaire après l'initiation du traitement.

e. Interprétation

L'enzymothérapie substitutive s'est avérée efficace car elle aurait engendré une croissance radiculaire via la fermeture des apex des dents permanentes et la diminution de l'écart entre l'âge dentaire et l'âge physiologique du patient. Les indices parodontaux se sont améliorés avec une diminution de la profondeur des poches parodontales et l'absence de mobilité pathologique des dents permanentes ayant fait leur éruption après l'initiation du traitement.

De plus, le traitement a permis une augmentation de la densité osseuse mandibulaire. Cependant, le traitement n'aura pas eu d'effets sur les anomalies morphologiques et structurelles des dents permanentes.

Bien que le traitement semble avoir eu un effet limité en raison de son administration tardive, le phénotype reste sévère avec des défauts structurels importants et d'importants troubles fonctionnels.

3.4.2.2.6. Publication n°6. Amélioration de la minéralisation osseuse alvéolaire chez des patients atteints d'hypophosphatasie sévère et traités par Strensiq® (12).

a. Présentation

Il s'agit d'une étude comparative portant sur deux cohortes de patients : une cohorte de patients en bonne santé et une cohorte de patients atteints d'hypophosphatasie.

b. Objectifs

L'objectif de cette étude est de développer une méthode d'évaluation quantitative de l'hypominéralisation de l'os alvéolaire grâce à l'imagerie panoramique afin de comparer la densité osseuse alvéolaire chez les patients atteints d'hypophosphatasie à la densité osseuse alvéolaire chez les patients en bonne santé.

c. Méthodologie

L'étude inclut 200 patients en bonne santé et 17 patients atteints d'hypophosphatasie, âgés de 2 à 15 ans. Sur les 17 patients atteints d'hypophosphatasie, 6 patients ont été traités par enzymothérapie substitutive.

La *figure 34* ci-dessous expose les caractéristiques des patients constituant la cohorte de patients atteints d'hypophosphatasie.

Paramètre	Groupes	Groupes	Groupes	Groupes	Groupes	Total
Nombre de patients (n)	17 (100%)	17 (100%)	17 (100%)	17 (100%)	17 (100%)	17 (100%)
Sexe (M/F)	10/7	10/7	10/7	10/7	10/7	10/7
Trisomie 21 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie 18 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie 13 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie 12 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie 11 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie 9 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie 8 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie 7 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie 6 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie 5 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie 4 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie 3 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie 2 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie 1 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie 0 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -1 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -2 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -3 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -4 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -5 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -6 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -7 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -8 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -9 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -10 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -11 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -12 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -13 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -14 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -15 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -16 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -17 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -18 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -19 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -20 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -21 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -22 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -23 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -24 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -25 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -26 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -27 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -28 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -29 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -30 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -31 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -32 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -33 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -34 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -35 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -36 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -37 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -38 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -39 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -40 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -41 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -42 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -43 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -44 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -45 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -46 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -47 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -48 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -49 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -50 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -51 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -52 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -53 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -54 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -55 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -56 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -57 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -58 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -59 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -60 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -61 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -62 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -63 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -64 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -65 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -66 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -67 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -68 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -69 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -70 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -71 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -72 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -73 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -74 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -75 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -76 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -77 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -78 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -79 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -80 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -81 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -82 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -83 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -84 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -85 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -86 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -87 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -88 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -89 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -90 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -91 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -92 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -93 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -94 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -95 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -96 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -97 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -98 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -99 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Trisomie -100 (n)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)

Figure 34. Caractéristiques des patients constituant la cohorte de patients atteints d'hypophosphatasie (12).

Les radiographies panoramiques des 17 patients atteints d'hypophosphatasie ont été étudiées et comparées aux 200 radiographies panoramiques des patients sains. La densité osseuse alvéolaire a été évaluée sur les radiographies panoramiques grâce à l'outil Image Processing Toolbox via le logiciel de programmation MATLAB 2017. Une zone d'intérêt de 20x20 pixels, représentée par le point jaune sur la figure 35 ci-dessous, a été définie au niveau de la racine distale de la deuxième prémolaire mandibulaire gauche ou de la deuxième molaire temporaire mandibulaire gauche.

La valeur en pixel obtenue grâce au logiciel dépend de l'état des tissus mais est aussi influencée par le physique et la position de l'individu. Ces effets ont donc été corrigés en superposant un step wedge sur chaque radiographie (encadré rouge sur la figure 35 ci-dessous). On obtient alors une valeur corrigée qui permet de quantifier la densité osseuse alvéolaire au niveau de la zone d'intérêt.

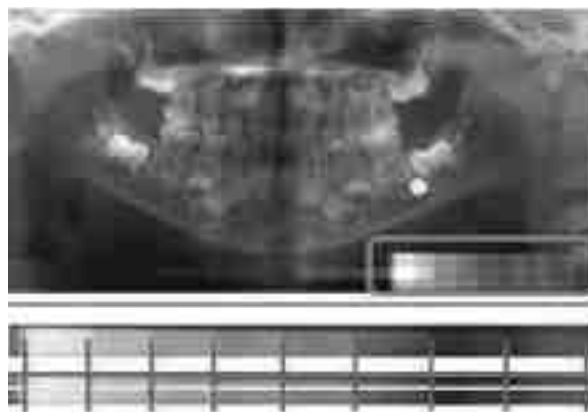


Figure 35. Illustration de la méthode de quantification de la densité osseuse (12).

d. Résultats

Dans la cohorte des patients sains, les valeurs de pixels corrigées augmentent significativement avec l'âge (figure 36), ce qui signifie que la densité osseuse alvéolaire augmente avec l'âge. Ceci illustre le processus physiologique de minéralisation osseuse.

De plus, une corrélation positive significative a été trouvée entre l'âge physiologique et l'âge dentaire des patients sains, ainsi qu'une corrélation positive significative entre l'âge dentaire et les valeurs de pixels corrigées (figure 37).

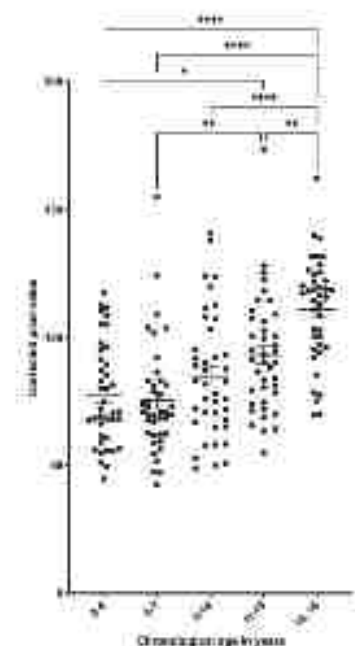


Figure 36. Répartition des valeurs de pixels corrigées en fonction de l'âge chez les patients sains (12).

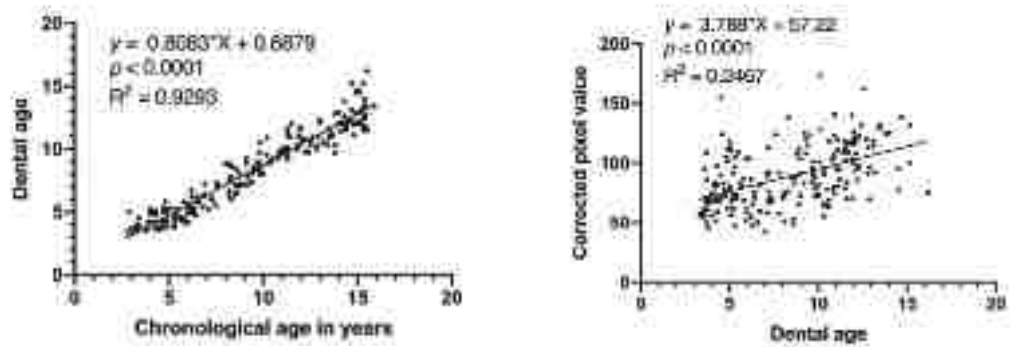


Figure 37. A. Corrélation positive entre l'âge dentaire et l'âge physiologique. B. Corrélation positive entre la valeur de pixels corrigée et l'âge dentaire (12).

Dans la cohorte des patients atteints d'hypophosphatasie, parmi les 11 patients non traités par l'enzymothérapie substitutive, 6 patients ont présenté des valeurs de pixels corrigées inférieures aux valeurs standards trouvées chez les sujets sains (figure 38), ce qui illustre l'hypominéralisation de l'os alvéolaire.

Parmi les 6 patients traités par l'enzymothérapie substitutive, seul deux patients atteints d'une forme périnatale (classe d'âge : 2-4 ans) ont montré des valeurs de pixels corrigées supérieures au groupe sain du même âge. Les autres patients traités par Strensiq® ont montré des valeurs de pixels corrigées inférieures à celles du groupe des patients sains (figure 40).

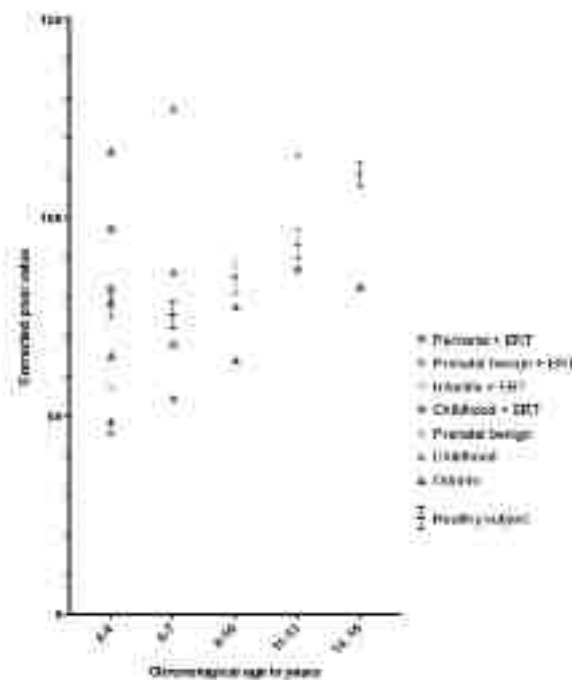


Figure 38. Répartition des valeurs de pixels corrigées en fonction de l'âge des patients et de leurs formes cliniques d'hypophosphatasie (12)

e. Interprétation

Cette étude suggère un développement dentaire retardé et une minéralisation osseuse alvéolaire défectueuse chez les patients atteints d'hypophosphatasie en comparaison avec les patients en bonne santé. En effet, plus de la moitié des patients atteints d'hypophosphatasie non traitée présentent des valeurs de pixels corrigées inférieures aux valeurs retrouvées chez les patients en bonne santé et l'âge dentaire moyen est inférieur à celui des patients sains.

Cette étude suggère également une amélioration de la minéralisation osseuse alvéolaire chez les patients malades traités par l'enzymothérapie substitutive. Cependant, cela n'est vrai que pour les formes cliniques sévères. En effet, deux patients atteints d'une forme périnatale traitée par l'enzymothérapie substitutive ont présenté des valeurs de pixels corrigées supérieures aux valeurs retrouvées dans le groupe des sujets sains du même âge, ce qui illustre l'efficacité du traitement sur la minéralisation osseuse alvéolaire.

Ce résultat renforce l'hypothèse selon laquelle l'administration précoce du traitement, après la naissance, améliorerait la minéralisation osseuse alvéolaire chez les patients souffrant des formes cliniques sévères d'hypophosphatasie.

Cependant, cette étude présente un biais important en raison du faible échantillon de patients atteints d'hypophosphatasie. Le caractère rare de la pathologie rend complexe les investigations et peut biaiser les résultats.

3.4.2.3. Analyse des grandes cohortes de patients atteints d'hypophosphatasie issues de la littérature

3.4.2.3.1. Résultats

Dans un second temps, nous avons étudié huit publications ciblant de grandes cohortes de patients atteints d'hypophosphatasie, afin d'étudier un plus large échantillon de patients. Pour cela, nous avons utilisé l'unique mot clef « Hypophosphatasia » dans le moteur de recherche PubMed. Au total, huit publications portant sur de grandes cohortes de patients ont été référencées puis analysées (33)(34)(35)(36)(37)(38)(39)(40).

Concernant le phénotype bucco-dentaire de la maladie, la majorité des publications fournissent des données cliniques sur les antécédents médicaux et les manifestations bucco-dentaires de la maladie. Le *tableau 13* ci-dessous résume les principales données cliniques recueillies. Dans l'ensemble des cohortes, tous les patients ont reçu un diagnostic d'hypophosphatasie confirmé par un examen biologique et/ou des tests génétiques.

Références	Population	Données cliniques bucco-dentaires
Michałus I, Gawlik A, Wieczorek-Szukała K et al. The Clinical Picture of Patients Suffering from Hypophosphatasia-A Rare Metabolic Disease of Many Faces. <i>Diagnostics (Basel)</i> . 2022 Mar 30;12(4):865	N = 16	Perte précoce des dents temporaires et/ou permanentes survenue chez 68,75% de la cohorte (n = 11/16). Absence de données relatives au traitement enzymatique.
Semler O, Partsch CJ, Das AM et al. Cross-sectional analysis: clinical presentation of children with persistently low ALP levels. <i>J Pediatr Endocrinol Metab</i> . 2021 Aug 24;34(12):1559-1566. doi: 10.1515/jpem-2021-0330	N = 370 Âge moyen : 14,3 ans	Absence de données relatives aux manifestations bucco-dentaires et au traitement enzymatique.
Seefried L, Dahir K, Petryk A et al. Burden of Illness in Adults With Hypophosphatasia: Data From the Global Hypophosphatasia Patient Registry. <i>J Bone Miner Res</i> . 2020 Nov;35(11):2171-2178	N = 304 Patients âgés entre 18,8 et 79,8 ans	Manifestations bucco-dentaires survenues chez 54,3% de la cohorte (n = 163/304). Phénotype bucco-dentaire et sévérité inconnus. Absence de données relatives au traitement enzymatique.
Vogt M, Girschick H, Schweitzer T et al. Pediatric hypophosphatasia : lessons learned from a retrospective single-center chart review of 50 children. <i>Orphanet J Rare Dis</i> . 2020 Aug 18;15(1):212	N = 50 Âge moyen : 24 ans	<u>Rôle du dentiste dans le diagnostic :</u> 7,7% des patients (n = 3/39) ont été diagnostiqués par leur chirurgien-dentiste. <u>1ères manifestations cliniques :</u> 20% des patients (n = 10/50) ont perdu prématurément des dents temporaires. <u>Évolution de la maladie au cours du suivi :</u> 64% des patients (n = 32/50) ont perdu prématurément des dents temporaires. 20% des patients (n = 10/50) présentent des caries dentaires et/ou des défauts qualitatifs de l'émail. Absence de données relatives au traitement enzymatique.
Szabo SM, Tomazos IC, Petryk A, Powell LC et al. Frequency and age at occurrence of clinical manifestations of disease in patients with hypophosphatasia: a systematic literature review. <i>Orphanet J Rare Dis</i> . 2019 Apr 25;14(1):85	N = 265 Âge moyen : 4 ans	<u>Manifestations bucco-dentaires fréquentes :</u> perte prématurée des dents temporaires et/ou permanentes pour 53,5% de la cohorte. <u>Autres manifestations dentaires :</u> éruption dentaire retardée, parodontite sévère, anomalies de la dentition et atrophie des crêtes alvéolaires. Absence de données relatives au traitement enzymatique.
Högler W, Langman C, Gomes Da Silva H et al. Diagnostic delay is common among patients with hypophosphatasia : initial findings from a longitudinal, prospective, global registry. <i>BMC Musculoskeletal Disord</i> . 2019 Feb 14;20(1):80	N = 269 Âge médian chez les enfants : 7,2 mois Âge médian chez les adultes : 37,6 ans	- Chez les enfants, 42,7% des patients ont un historique familial d'HPP. - Chez les adultes, 48,9% des patients ont un historique familial d'HPP. - 55,2% des patients ont été diagnostiqués dans l'enfance. - 44,8% des patients ont été diagnostiqués à l'âge adulte. - Chez les enfants, le retard diagnostic est en moyenne de 10,8 mois lorsque les premières manifestations cliniques sont apparues avant l'âge de 1 an, et, de 20,4 mois lorsque les premières manifestations cliniques sont apparues après 1 an.

		<ul style="list-style-type: none"> - Chez les adultes, le retard diagnostique est en moyenne de 23,8 ans lorsque les premières manifestations cliniques sont apparues avant l'âge de 18 ans, et, de 5,3 ans lorsque les premières manifestations cliniques sont apparues après 18 ans. - 218 variants pathogènes du gène <i>ALPL</i> ont été rapportés - Les variants pathogènes les plus fréquemment rencontrés dans l'échantillon sont des variants faux-sens : ils sont retrouvés chez 72,2% des enfants et 76,1% des adultes.
Whyte MP, Wenkert D, Zhang F. Hypophosphatasia: Natural history study of 101 affected children investigated at one research center. Bone. 2016 Dec;93:125-138	N = 101 Âge moyen : 4,5 ans	Absence de données relatives aux manifestations bucco-dentaires et au traitement enzymatique.
Whyte MP, Zhang F, Wenkert D et al. Hypophosphatasia: validation and expansion of the clinical nosology for children from 25 years' experience with 173 pediatric patients. Bone. 2015 Jun;75:229-39	N = 173 Patients âgés de 4 mois à 21 ans	Exfoliation prématurée de 0 à 17 dents temporaires (moyenne 5,6 dents perdues) à un âge moyen de 1,7 ans. Absence de données relatives au traitement enzymatique.

Tableau 13. Résumé des publications portant sur les grandes cohortes de patients atteints d'hypophosphatasie (33)(34)(35)(36)(37)(38)(39)(40).

Bien que la majorité des publications fournissent des données sur les antécédents médicaux et les principales manifestations dentaires de la maladie, aucune publication n'apporte de données relatives à l'introduction de l'enzymothérapie substitutive ou à l'impact du traitement sur le phénotype bucco-dentaire de la maladie.

Ainsi, les données issues de l'analyse des grandes cohortes ne permettent pas d'objectiver l'impact de l'enzymothérapie substitutive au niveau des dents. Il est certain que des investigations complémentaires devront être menées ces prochaines années afin d'étudier l'effet du Strensiq® sur les manifestations orales de l'hypophosphatasie.

3.4.2.3.2. Intérêt de la création de registres

A ce jour, peu de publications en rapport avec la cavité buccale et le Strensiq® ont été publiées. La plupart des publications disponibles dans la littérature possèdent un faible niveau de preuve scientifique. De plus, le manque de suivi sur le long terme est souvent problématique pour conclure les études, et nous disposons d'un faible échantillon de patients du fait du caractère rare de la maladie et du sous-diagnostic des formes modérées.

Or, il faudrait pouvoir étudier sur le long terme un plus grand nombre de patients. A cela s'ajoute le manque de données cliniques relatives à la sphère orale. Précédemment, nous avons pu constater que les publications étudiant de grandes cohortes de patients atteints d'hypophosphatasie ne fournissaient aucunes données relatives à l'introduction d'une enzymothérapie substitutive ou son impact au niveau des dents. Dans la littérature scientifique, de nombreuses publications étudient l'impact de l'asfotase alfa au niveau général mais elles n'incluent pas l'analyse clinique de la cavité buccale dans leurs investigations. Or, il faudrait systématiser l'analyse de la cavité buccale.

Afin de mieux comprendre l'impact thérapeutique du Strensiq® sur le phénotype bucco-dentaire de la maladie, il faudrait inclure les patients atteints d'hypophosphatasie dans des registres afin de systématiser leur suivi sur le long terme et inclure un examen clinique systématique de la cavité buccale. L'objectif des registres de patients serait de recueillir un maximum de données cliniques et thérapeutiques et de les centraliser afin de les rendre accessibles aux familles et aux professionnels de santé pour optimiser la prise en charge de la maladie.

A ce jour, en France, il est demandé et proposé aux médecins référents prescripteurs de Strensiq® d'inclure, après informations et consentement éclairé, les patients atteints d'hypophosphatasie et traités par Strensiq® dans deux registres de suivi : le registre Alexion et le registre D[4]/phenodent. Il existe également le registre mondial de l'hypophosphatasie (5)(41)(42)(43).

a. Registre Alexion

Le registre Alexion (ALX-HPP-501, clinical trial NCT02306720) a été créé par la firme pharmaceutique Alexion Pharma GmbH en 2014.

Il s'agit d'un registre observationnel, longitudinal et prospectif qui étudie à long terme plus de 500 patients atteints d'hypophosphatasie à travers le monde. L'étude a été commencée en avril 2014 et doit s'achever en décembre 2024. L'objectif est de recueillir et d'évaluer les données d'innocuité et d'efficacité chez les patients atteints d'hypophosphatasie recevant ou ayant reçu le traitement enzymatique substitutif (42)(43).

b. Registre D[4]/Phenodent

Le registre « Diagnostiquer les défauts dentaires, base de données D[4]/Phenodent » est un registre informatique biomédical et multicentrique ayant pour objectif de recueillir des données cliniques médicales et bucco-dentaires autour des anomalies dentaires.

Ce projet a été mis au point en 2014 par le Pr Agnès Bloch-Zupan au sein du Centre de Référence Maladies Rares O-Rares des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (44).

Ces données sont recueillies, après information et consentement éclairé, via un interrogatoire portant sur l'histoire familiale, médicale et dentaire, un examen clinique intra-oral, un bilan radiographique ainsi que des photographies et des moulages en cas de besoin. Le but est de constituer des groupes de patients plus importants pouvant participer à des projets de recherche, faciliter la compréhension et le diagnostic de ces défauts dentaires et de maladies rares, et à terme, améliorer la prise en charge de ces maladies.

Les données sont anonymisées et protégées dans le respect du secret médical. La constitution de ce registre a reçu l'avis favorable du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) en 2008 et l'autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) en 2009 (44).

Ce registre des malformations bucco-dentaires permet la collecte et l'analyse des données phénotypiques bucco-dentaires dans le but de :

- Recueillir, de manière standardisée, des données cliniques bucco-dentaires et oro-faciales
- Intégrer ces données dans le contexte de l'histoire médicale du patient et assurer une prise en charge globale familiale inter et pluridisciplinaire
- Faciliter le diagnostic et la compréhension des pathologies dentaires et orales et des maladies rares
- Mettre en place la surveillance épidémiologique de ces maladies
- Évaluer la qualité et l'efficacité des soins en termes de morbidité
- Évaluer les conséquences médico-économiques des pratiques de soins
- Donner des indications sur les besoins sanitaires de cette population et l'évolution des pratiques de prise en charge.

Dans le domaine de la recherche et de la prise en charge thérapeutique, ce registre a pour but de :

- Évaluer l'impact des traitements proposés
- Évaluer à long terme les résultats de thérapeutiques bucco-dentaires innovantes
- Promouvoir des projets de recherche
- Stimuler le recrutement de ces patients et installer la base d'une analyse moléculaire et histopathologique.

Un espace particulier du registre est réservé à l'hypophosphatasie. Lors des consultations spécialisées, les anomalies dentaires sont référencées par mots clés sur une fiche de recueil simplifié. Il existe une fiche de recueil spécifique aux patients atteints d'hypophosphatasie, comme représentée sur la *figure 39* ci-dessous (44).

KEYWORDS		TITLE IN FRENCH (D[4]/PHENODENT)			
Description	N° teeth	Description	N° teeth	Description	N° teeth
Abnormalities of tooth number					
Hypodontia & B		Dysodontia & B		Axodontia	
Single central incisor		Supernumerary tooth		Mesiodens	
Abnormalities of tooth shape					
Conical		Small		Tapered	
Rounded or globular		enlarged		Conical tooth	
Irregularities		Dent. in dent. B		Tooth cup	
Supernumerary cusp		Abnormal cusp		Enlarged mandibles	
Enamel pearls B		Cervical enamel caps B		Enamel pearls B	
Short roots B		Long roots B		Applasia B	
Abnormality - Myle-odont B		Irregularly shaped root B			
Abnormalities of tooth size					
Microdontia		Macrodonia			
Abnormalities of tooth structure					
Enamel		amelogenesis imperfecta (AI)		AI hypoplastic	
AI hypomineralised		AI hypomature		Thin enamel B	
Enamel - micro-cracks		Agencies of enamel hypoplasia B		Enamel defects	
Localised hypoplasia		Chemical hypoplasia		hypoplastic first molar B	
Molar incisor hypomineralization (MIH)				Primary Molar II (PMI)	
Fluorosis		Enamel		Attrition or abrasion	
Enamel - Wax					
Dentin		Dentinogenesis imperfecta (DI)			
Dentin dysplasia		Dentin - BDN, type II B		Dentin - thickens - B	
Dental tissue		Odontodysplasia		Short teeth B	
Cementum		Hypoplasia of dent. B		hypocementum B	
Cavities enamel defect					
Pit		Pit - enamel - B		Pit volume - B	
Chelation of pulp chambers B		Pit - enamel stain B		Pit - enamel pulp B	
Abnormalities of tooth eruption/position					
Early eruption		Delayed eruption		Factors factors of eruption (FFE)	
Early retraction		Late eruption		No eruption	
Natal or neonatal tooth (new-born)		Impacted tooth		Submerging tooth	
		Transposed teeth		Rotation	
Abnormalities of tooth color					
Intrinsic coloring		Extrinsic staining			
Abnormalities of occlusion					
Irregular or crowded		Spaced dentition		Malocclusion	
Overjet		Overbite		Anterior openbite	
Overbite		Malocclusion			
Class I molar relationship		Class II molar relationship		Class III molar relationship	
Abnormalities of tooth resorption		Early loss of teeth - YES	NO	N° teeth	
Premature resorption		Eruption without resorption			
Periodontal abnormalities					
Periodontitis		Gum hyperplasia		ENIGMIS	
Periodontitis		Tooth mobility		Bone loss/osteitis	
Tartar		Parodontal Pockets			
Basal alveolar calculus		Alveolar process / jaw		Buccal mucosa	
Frenulum		Salivary glands		Palate	
Uvula		Tongue		Lip	
Alveol		Philtrum			
Pathology					
Cyst in furcation		Lesion		Apical radiolucency B	
Syndrom		Cleft lip and palate			

Diagnosis and comments:

10/10/2015 10:00:00 AM

(44)/Phenodent - 35

Version 1.12 04/07/2010/104

Figure 39. Fiche de recueil des données cliniques bucco-dentaire lors des consultations spécialisées avec intégration du registre D[4]/Phenodent (44).

c. Registre mondial de l'hypophosphatasie

Crée en 2015, le registre mondial de l'hypophosphatasie a pour objectif d'inclure un maximum de patients atteints d'hypophosphatasie à travers le monde afin d'améliorer les connaissances vis-à-vis de la maladie et de sa prise en charge thérapeutique. De nombreuses données sont recueillies afin d'améliorer la compréhension de la maladie : éléments diagnostic, histoire naturelle, signes cliniques, complications ainsi que les traitements mis en place et leur efficacité sur l'amélioration des phénotypes (41).

3.4.2.4. Analyse de la cohorte hypophosphatasie du centre de référence maladies rares orales et dentaires, CRMR O-Rares, du Pôle de médecine et chirurgie bucco-dentaires des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Pour finir, et afin d'appuyer l'argumentaire, nous allons décrire la cohorte de patients atteints d'hypophosphatasie du centre de référence maladies rares orales et dentaires, CRMR O-Rares, du pôle de médecine et chirurgie bucco-dentaires des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

Pour répondre aux problématiques spécifiques de la cavité buccale et des maladies rares, le Centre de Référence des Manifestations Odontologiques des Maladies Rares a été labellisé en 2006 par le Ministère de la Santé et des Solidarités. Coordonné par le Pr BLOCH-ZUPAN, il propose une prise en charge bucco-dentaire de l'enfance à l'âge adulte et offre l'accès à une équipe pluridisciplinaire. Ces consultations spécialisées se matérialisent par la centralisation des données phénotypiques standardisées au sein du registre des malformations dentaires D[4]/Phenodent (44).

En Septembre 2022, le centre de référence comptait plus de 4000 patients atteints de 200 maladies rares. Concernant l'hypophosphatasie, le centre de référence comptait 19 patients atteints d'hypophosphatasie venant de toute la France et un patient avec une suspicion de diagnostic d'hypophosphatasie non confirmé à ce jour.

Sur l'ensemble de la cohorte, 19 patients ont reçu un diagnostic d'hypophosphatasie, toute forme confondue, confirmé par un bilan biochimique et/ou une exploration génétique. Le bilan biochimique, essentiel à la confirmation diagnostic, révèle de faibles taux sériques de la phosphatase alcaline non tissu spécifique. Quant aux tests génétiques, ils révèlent le ou les variants pathogènes du gène *ALPL* à l'origine de la maladie.

Un patient est actuellement en cours d'investigations cliniques suite à une suspicion d'hypophosphatasie. 6 patients ont des antécédents familiaux d'hypophosphatasie : on retrouve notamment des antécédents de fractures osseuses ou une perte dentaire précoce dans l'enfance chez certains membres de leur famille.

Concernant la symptomatologie, 11 patients présentent des manifestations musculo-squelettiques, en particulier des douleurs osseuses et articulaires diffuses, une fatigabilité, des fractures osseuses à répétition et des difficultés motrices altérant la qualité de vie. Au niveau des dents, tous les patients de la cohorte présentent des manifestations bucco-dentaires. 14 patients sont concernés par une exfoliation dentaire précoce affectant aussi bien les dents temporaires que les dents permanentes. Les dents les plus fréquemment touchées sont les incisives temporaires. Un patient présente une anomalie de nombre par défaut. 6 patients présentent des anomalies de forme, avec des couronnes globuleuses, une constriction cervicale marquée au collet et des racines fines et courtes. 11 patients présentent des anomalies de structure.

Les plus fréquentes sont un émail fin et hypoplasique, des micro-fêlures de l'émail, des anomalies dentinaires ainsi qu'un espace pulpaire réduit ou augmenté. 7 patients présentent des anomalies de teintes. 3 patients présentent des anomalies dentaires de taille, notamment des microdonties. 6 patients présentent un trouble de l'éruption dentaire. 9 patients sont atteints de lésions carieuses et 13 patients présentent des anomalies parodontales, essentiellement des gingivites et des parodontites marquées par leur sévérité, une résorption osseuse alvéolaire sévère et des mobilités dentaires pathologiques.

Les patients ont tous un suivi pluridisciplinaire assuré par une équipe de spécialistes : médecins, pédiatres, chirurgiens, rhumatologiques, ORL, kinésithérapeute, psychiatres, chirurgiens-dentistes, orthodontistes et nutritionnistes. Sur l'ensemble de la cohorte, seul un patient est traité par Strensiq®.

Nous pouvons conclure que la cohorte de patients issue du centre de référence maladies rares orales et dentaires O-Rares illustre bien le large panel phénotypique de la maladie.

Les principales manifestations cliniques sont des manifestations musculo-squelettiques, notamment des douleurs osseuses et articulaires diffuses, une fatigabilité, des fractures osseuses à répétition et des difficultés motrices, ainsi que des manifestations dentaires.

La manifestation dentaire la plus fréquente est la perte précoce et spontanée des dents temporaires et permanentes, sans traumatisme majeur. En général, ce sont les incisives temporaires qui sont les plus touchées.

A cela s'ajoute de multiples anomalies affectant les différents tissus durs de la dent et du parodonte. Les dents ont une morphologie spécifique avec une couronne globuleuse, une constriction cervicale marquée et des racines fines et courtes, ce qui fragilise leur ancrage à l'os alvéolaire. Les dents présentent généralement des anomalies de structure avec un émail fin, fissuré, hypoplasique, hypominéralisé et dyschromique, des anomalies dentinaires avec des parois dentinaires fines et hypominéralisées, ainsi qu'un espace pulpaire élargi. L'éruption dentaire est généralement perturbée.

La maladie carieuse et les maladies parodontales sont plus fréquentes et plus sévères. Concernant la prise en charge thérapeutique, un suivi régulier et pluridisciplinaire est requis. Peu de patients ont eu accès à l'enzymothérapie substitutive par Strensiq®.

Le traitement est réservé aux formes sévères de la maladie et est principalement donné après la naissance dès le diagnostic confirmé.

A ce jour, nous manquons de recul pour évaluer l'impact du traitement enzymatique sur les dents. Comme discutée précédemment, la mise en place de registres est cruciale pour améliorer les connaissances au sujet de la maladie et de son traitement (41)(42)(43)(44).

3.5. Conclusion

Concernant les études précliniques (10)(22)(25), le modèle murin KO *Alpl*^{-/-} constitue le modèle de référence pour la recherche grâce à une reconstitution intégrale du phénotype de l'hypophosphatasie infantile.

Par comparaison aux modèles murins de type sauvage (WT), l'inactivation spécifique du gène murin *Alpl* induit une hypominéralisation des tissus durs de la dent et du parodonte ainsi qu'une hypoplasie du ciment acellulaire. L'hypoplasie cémentaire provoque une désorganisation architecturale du ligament alvéolo-dentaire et son détachement de la surface dentaire dans la partie la plus cervicale de la racine.

Les autres modèles murins développés par les laboratoires de recherche ne reconstituent que partiellement les phénotypes de la maladie.

Jusqu'en 2018, seuls les modèles murins étaient utilisés dans les études précliniques. Récemment, un nouveau modèle animal a été généré pour l'étude de l'hypophosphatasie : il s'agit du mouton (27). L'introduction d'une mutation ponctuelle dans le gène *Alpl* ovin a permis de recréer partiellement les phénotypes musculo-squelettiques et dentaires de l'hypophosphatasie.

Modèle diphyodonte, le modèle ovin est sensiblement plus proche de l'humain au niveau des phénomènes de dentition.

Au niveau dentaire, le modèle ovin HPP présente des racines dentaires courtes, une hypoplasie dentinaire et une résorption de l'os alvéolaire mandibulaire.

Cette reconstitution partielle des phénotypes de l'hypophosphatasie fait du modèle ovin un modèle prometteur pour la recherche thérapeutique future.

Les études précliniques, ayant pour thématique l'étude de l'efficacité de la phosphatase alcaline recombinante TNSALP-Fc-D10 sur les modèles murins KO *Alpl*^{-/-}, ont clairement établi que l'enzyme recombinante prévenait l'apparition des principales anomalies dentaires de l'hypophosphatasie (10)(26).

Le traitement, administré dès la naissance chez les souris HPP, normalise la minéralisation de la dentine, du ciment et de l'os alvéolaire. Il normalise l'architecture ligamentaire alvéolo-dentaire ainsi que la formation du ciment acellulaire autour des racines, ce qui contribue à prévenir le détachement ligamentaire et à renforcer l'ancrage de la dent dans son alvéole osseuse.

Concernant les études cliniques, nous avons d'abord exposé les résultats de l'analyse systématique de la littérature (5)(12)(28)(29)(30)(31)(32)(45), puis, pour appuyer l'argumentaire, nous avons présenté dans cette thèse deux études de cohorte observationnelles prospectives (28)(30), une étude de cohorte observationnelle rétrospective (29), une étude comparative (12) et deux cas cliniques (31)(32).

Ces six publications, issues de l'analyse systématique de la littérature, sont les seules publications iconographiées disponibles dans la littérature qui apportent des données sur l'impact thérapeutique du Strensiq® au niveau des dents ou dont les dossiers cliniques sont complets.

L'ensemble des données recueillies suggèrent que le Strensiq® a un impact positif mais limité sur les dents. Le traitement stabiliserait la perte prématurée des dents temporaires grâce à une administration précoce du traitement après la naissance.

Le Strensiq® normaliserait le développement dentaire ainsi que la formation et la minéralisation des tissus durs dentaires et parodontaux, renforçant ainsi l'ancrage de la dent dans son alvéole osseuse.

Le moment où le traitement commence à être administré semble avoir une importance clé pour la réussite thérapeutique : le traitement démontre un maximum d'efficacité quand il est administré avant la fin de l'odontogenèse des dents temporaires, c'est-à-dire avant l'âge de 3 ans. Cependant, cette efficacité thérapeutique semble se limiter aux formes les plus sévères de la maladie.

Concernant l'analyse des grandes cohortes de patients atteints d'hypophosphatasie issues de la littérature (33)(34)(35)(36)(37)(38)(39)(40), bien que la majorité des publications fournissent des données sur les antécédents médicaux et les principales manifestations dentaires de la maladie, aucune publication n'apporte de données relatives à l'introduction de l'enzymothérapie substitutive ou à l'impact du traitement sur le phénotype bucco-dentaire de la maladie.

La cohorte de patients issue du centre de référence maladies rares orales et dentaires O-Rares illustre bien le large panel phénotypique de la maladie.

La manifestation dentaire la plus fréquente est la perte précoce et spontanée des dents temporaires et permanentes, sans traumatisme majeur. En général, ce sont les incisives temporaires qui sont les plus touchées. A cela s'ajoute de multiples anomalies affectant les différents tissus durs de la dent et du parodonte. Les dents ont une morphologie spécifique avec une couronne globuleuse, une constriction cervicale marquée et des racines fines et courtes, ce qui fragilise leur ancrage à l'os alvéolaire. Les dents présentent généralement des anomalies de structure avec un émail fin, fissuré, hypoplasique, hypominéralisé et dyschromique, des anomalies dentinaires avec des parois dentinaires fines et hypominéralisées, ainsi qu'un espace pulpaire élargi. L'éruption dentaire est généralement perturbée.

La maladie carieuse et les maladies parodontales sont plus fréquentes et plus sévères. Concernant la prise en charge thérapeutique, un suivi régulier et pluridisciplinaire est requis. Peu de patients ont eu accès à l'enzymothérapie substitutive par Strensiq®.

Le traitement est, en effet, réservé aux formes sévères de la maladie et est principalement donné après la naissance dès le diagnostic confirmé.

A ce jour, nous manquons de recul pour évaluer l'impact du traitement enzymatique sur les dents.

Face au manque de publications portant sur le Strensiq® et les dents, face au faible niveau de preuve scientifique des publications disponibles dans la littérature, face au faible échantillon de patients et face au manque de suivi sur le long terme, la mise en place de registres de patients, avec un examen systématique de la cavité buccale, est cruciale (41)(42)(43)(44). L'objectif des registres est de suivre un maximum de patients, au long terme, afin de recueillir et de centraliser des données cliniques et thérapeutiques nécessaires pour améliorer les connaissances au sujet de la maladie et de son traitement. A ce jour, il est demandé aux médecins référents prescripteurs d'inclure les patients atteints d'hypophosphatasie traités par Strensiq® dans les registres Alexion et D[4]/phenodent. Il existe également un registre mondial de l'hypophosphatasie.

CONCLUSION

L'hypophosphatasie (HPP) est une maladie métabolique rare d'origine génétique et héréditaire qui se caractérise par un défaut, plus ou moins sévère, de la minéralisation osseuse squelettique et dentaire.

L'expression phénotypique de la maladie est plurielle. Il s'agit d'une maladie très hétérogène dans ses manifestations cliniques et dont la sévérité varie selon l'âge d'apparition des premiers symptômes. Son continuum de sévérité est représenté par six formes cliniques : prénatale bénigne, périnatale létale, infantile, juvénile, adulte et odontohypophosphatasie.

Ce défaut de minéralisation résulte d'une activité enzymatique anormalement basse de l'enzyme phosphatase alcaline non tissu spécifique (TNSALP). Plus de 400 variants pathogènes du gène *ALPL* sont à l'origine de ce déficit d'activité enzymatique qui induit, de manière conséquentielle, une accumulation des substrats de l'enzyme, en particulier le pyrophosphate inorganique qui est un puissant inhibiteur de la minéralisation.

Le diagnostic, souvent long et complexe, repose sur des investigations cliniques, des enquêtes familiales et des examens complémentaires radiographiques, biochimiques et moléculaires. L'examen biochimique met en évidence un effondrement du taux sérique de la phosphatase alcaline. Les tests génétiques montrent la présence de variants pathogènes dans le gène *ALPL*, ce qui permet de confirmer l'hypophosphatasie et d'infirmer ses diagnostics différentiels, tels que l'ostéogénèse imparfaite (OI).

Les tests génétiques permettent également de préciser le mode de transmission et de mettre en place le conseil génétique familial.

L'un des signes pathognomoniques de la maladie, en particulier dans les formes modérées, est la perte précoce et spontanée des dents temporaires avant l'âge de 3 ans. Cette perte dentaire précoce, indépendante de tout processus traumatique, s'explique par une hypoplasie du ciment acellulaire, une résorption de l'os alvéolaire, des anomalies morphologiques et structurelles qui fragilisent la dent et le parodonte, comme des racines fines et courtes et une hypominéralisation des tissus durs dentaires et parodontaux. Une désorganisation architecturale du ligament alvéolo-dentaire peut conduire à son détachement de la surface dentaire.

La dent, n'ayant plus d'ancrage fonctionnel à son alvéole osseuse, devient mobile et s'exfolie prématurément. La perte dentaire précoce a de multiples conséquences fonctionnelles, esthétiques et psychologiques.

Les maladies parodontales sont plus fréquentes et plus sévères. Les patients atteints d'hypophosphatasie présentent de nombreuses anomalies dentaires de nombre, de forme, de structure au niveau amélaire, dentinaire, cémentaire et osseux alvéolaire, ainsi que des anomalies de la taille, la couleur, l'éruption des dents et de l'occlusion. Pour les anomalies dentaires de forme, on observe cliniquement et radiographiquement des couronnes globuleuses, des racines fines et courtes, des strictions cervicales marquées et un taurodontisme au niveau des molaires.

Au niveau structurel, l'émail est hypoplasique, hypominéralisé et dyschromique. Il est également fréquent que l'émail présente des fissures. Il peut être plus sensible aux atteintes carieuses et il n'est pas rare que les patients souffrent d'hypersensibilités dentinaires.

L'épaisseur de la dentine et du cément peuvent être réduites et le complexe pulpaire élargi. L'éruption dentaire est souvent retardée par rapport au schéma physiologique, bien qu'une éruption précoce des dents permanentes soit possible.

Avant l'approbation récente du Strensiq[®], il n'y avait aucun traitement médicamenteux reconnu pour l'hypophosphatasie. Sa prise en charge se limitait à des traitements symptomatiques et de soutien. L'enzymothérapie substitutive, produite par l'industrie pharmaceutique Alexion qui a été récemment reprise par AstraZeneca, est disponible depuis 2015 suite à une autorisation de mise sur le marché en Europe, au Japon et en Amérique du Nord. En France, sa prescription est réservée aux Centres de Référence des Maladies Rares du Métabolisme du Calcium et du Phosphore et des Maladies Osseuses Constitutionnelles de la filière de Santé Maladies Rares OSCAR. Selon l'autorisation de mise sur le marché, l'enzymothérapie substitutive est indiquée dans le traitement au long court de l'hypophosphatasie lorsque les premières manifestations de la maladie sont apparues avant l'âge de 18 ans.

Le Strensiq[®] est une phosphatase alcaline recombinante humaine. Elle se présente sous la forme d'une glycoprotéine formée du domaine catalytique de la phosphatase alcaline non tissu spécifique, du domaine Fc de l'immunoglobuline humaine G1 et d'un peptide déca-aspartate destiné au ciblage osseux de la molécule. Cette enzyme recombinante va s'ancrer dans l'os et se substituer à la phosphatase alcaline déficiente afin de permettre l'hydrolyse du pyrophosphate inorganique en phosphate inorganique et permettre la formation et la croissance des cristaux d'hydroxyapatite pour une minéralisation améliorée.

Le Strensiq[®] a prouvé son innocuité et son efficacité dans de nombreuses études (5). L'enzymothérapie améliore significativement la survie des patients atteints des formes cliniques les plus sévères. Elle améliore leur condition physique avec une meilleure minéralisation du squelette, une réduction des douleurs musculo-articulaires et squelettiques chroniques et une réduction de la fréquence des fractures. Elle améliore également les fonctions respiratoires et neuro-cognitives.

En diminuant la sévérité des phénotypes de la maladie, le Strensiq[®] influence favorablement la qualité de vie des patients atteints d'hypophosphatasie.

Un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) pour l'hypophosphatasie a été rédigé en juillet 2021 par les centres de références maladies rares de la filière OSCAR afin d'explicitier aux professionnels de santé la prise en charge optimale diagnostique et thérapeutique.

L'objectif de cette thèse est de réévaluer, au travers d'une analyse systématique de la littérature, les éléments de la maladie relatifs à la cavité buccale et aux dents à l'ère du Strensiq[®].

A l'aide du moteur de recherche PubMed, nous avons ciblé les articles publiés entre 2015 et 2022. La recherche a été guidée par différents mots clefs.

Nous avons d'abord utilisé les mots clefs « Hypophosphatasia », « Tooth » et « Asfotase alfa ». Pour ces mots clefs, nous avons analysé trente-sept publications.

Ensuite, nous avons utilisé les mots clefs « Hypophosphatasia », « Tooth » et « Enzyme replacement therapy ». Pour ces mots clefs, nous avons analysé quarante-quatre publications.

Puis, nous avons utilisé les mots clefs « Hypophosphatasia », « Tooth » et « Treatment ». Pour ces mots clefs, nous avons analysé soixante-douze publications. Après leur analyse, les publications ont été classées en fonction de leur pertinence vis-à-vis du sujet.

Dans un second temps, nous avons étudié huit publications ciblant de grandes cohortes de patients atteints d'hypophosphatasie, afin d'étudier un plus large échantillon de patients.

Pour finir, nous avons procédé à l'analyse de la cohorte de patients atteints d'hypophosphatasie du centre de référence des maladies rares orales et dentaires O-Rares du pôle de médecine et chirurgie bucco-dentaires des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. En collaboration avec le personnel du centre de référence, nous avons analysé les dossiers cliniques de vingt patients atteints d'hypophosphatasie.

Pour l'ensemble des publications et des cohortes étudiées, des données relatives aux antécédents médicaux, aux diagnostics cliniques, biochimiques et moléculaires, aux manifestations cliniques de la maladie et à sa prise en charge thérapeutique ont été recueillies. Une attention particulière a été portée à l'analyse clinique et radiologique de la cavité buccale et à l'évolution des phénotypes sous l'effet du Strensiq®.

Concernant les études précliniques (10)(22)(25), le modèle murin KO *Alpl*^{-/-} constitue le modèle de référence pour la recherche grâce à une reconstitution intégrale du phénotype de l'hypophosphatasie infantile.

Par comparaison aux modèles murins de type sauvage (WT), l'inactivation spécifique du gène murin *Alpl* induit une hypominéralisation des tissus durs de la dent et du parodonte ainsi qu'une hypoplasie du cément acellulaire. L'hypoplasie cémentaire provoque une désorganisation architecturale du ligament alvéolo-dentaire et son détachement de la surface dentaire dans la partie la plus cervicale de la racine.

Les autres modèles murins développés par les laboratoires de recherche ne reconstituent que partiellement les phénotypes de la maladie.

Jusqu'en 2018, seuls les modèles murins étaient utilisés dans les études précliniques. Récemment, un nouveau modèle animal a été généré pour l'étude de l'hypophosphatasie : il s'agit du mouton (27). L'introduction d'une mutation ponctuelle dans le gène *Alpl* ovin a permis de recréer partiellement les phénotypes musculo-squelettiques et dentaires de l'hypophosphatasie.

Modèle diphyodonte, le modèle ovin est sensiblement plus proche de l'humain au niveau des phénomènes de dentition.

Au niveau dentaire, le modèle ovin HPP présente des racines dentaires courtes, une hypoplasie dentinaire et une résorption de l'os alvéolaire mandibulaire.

Cette reconstitution partielle des phénotypes de l'hypophosphatasie fait du modèle ovin un modèle prometteur pour la recherche thérapeutique future.

Les études précliniques, ayant pour thématique l'étude de l'efficacité de la phosphatase alcaline recombinante TNSALP-Fc-D10 sur les modèles murins KO *Alp*^{-/-}, ont clairement établi que l'enzyme recombinante prévenait l'apparition des principales anomalies dentaires de l'hypophosphatasie (10)(26).

Le traitement, administré dès la naissance chez les souris HPP, normalise la minéralisation de la dentine, du ciment et de l'os alvéolaire. Il normalise l'architecture ligamentaire alvéolo-dentaire ainsi que la formation du ciment acellulaire autour des racines, ce qui contribue à prévenir le détachement ligamentaire et à renforcer l'ancrage de la dent dans son alvéole osseuse.

Concernant les études cliniques, nous avons d'abord exposé les résultats de l'analyse systématique de la littérature (5)(12)(28)(29)(30)(31)(32)(45), puis, pour appuyer l'argumentaire, nous avons présenté dans cette thèse deux études de cohorte observationnelles prospectives (28)(30), une étude de cohorte observationnelle rétrospective (29), une étude comparative (12) et deux cas cliniques (31)(32).

Ces six publications, issues de l'analyse systématique de la littérature, sont les seules publications iconographiées disponibles dans la littérature qui apportent des données sur l'impact thérapeutique du Strensiq[®] au niveau des dents ou dont les dossiers cliniques sont complets.

L'ensemble des données recueillies suggèrent que le Strensiq[®] a un impact positif mais limité sur les dents. Le traitement stabiliserait la perte prématurée des dents temporaires grâce à une administration précoce du traitement après la naissance.

Le Strensiq[®] normaliserait le développement dentaire ainsi que la formation et la minéralisation des tissus durs dentaires et parodontaux, renforçant ainsi l'ancrage de la dent dans son alvéole osseuse.

Le moment où le traitement commence à être administré semble avoir une importance clé pour la réussite thérapeutique : le traitement démontre un maximum d'efficacité quand il est administré avant la fin de l'odontogenèse des dents temporaires, c'est-à-dire avant l'âge de 3 ans. Cependant, cette efficacité thérapeutique semble se limiter aux formes les plus sévères de la maladie.

Concernant l'analyse des grandes cohortes de patients atteints d'hypophosphatasie issues de la littérature (33)(34)(35)(36)(37)(38)(39)(40), bien que la majorité des publications fournissent des données sur les antécédents médicaux et les principales manifestations dentaires de la maladie, aucune publication n'apporte de données relatives à l'introduction de l'enzymothérapie substitutive ou à l'impact du traitement sur le phénotype bucco-dentaire de la maladie.

La cohorte de patients issue du centre de référence maladies rares orales et dentaires O-Rares illustre bien le large panel phénotypique de la maladie.

Les principales manifestations cliniques sont des manifestations musculo-squelettiques, notamment des douleurs osseuses et articulaires diffuses, une fatigabilité, des fractures osseuses à répétition et des difficultés motrices, ainsi que des manifestations dentaires.

La manifestation dentaire la plus fréquente est la perte précoce et spontanée des dents temporaires et permanentes, sans traumatisme majeur. En général, ce sont les incisives temporaires qui sont les plus touchées.

A cela s'ajoute de multiples anomalies affectant les différents tissus durs de la dent et du parodonte. Les dents ont une morphologie spécifique avec une couronne globuleuse, une constriction cervicale marquée et des racines fines et courtes, ce qui fragilise leur ancrage à l'os alvéolaire. Les dents présentent généralement des anomalies de structure avec un émail fin, fissuré, hypoplasique, hypominéralisé et dyschromique, des anomalies dentinaires avec des parois dentinaires fines et hypominéralisées, ainsi qu'un espace pulpaire élargi. L'éruption dentaire est généralement perturbée.

La maladie carieuse et les maladies parodontales sont plus fréquentes et plus sévères. Concernant la prise en charge thérapeutique, un suivi régulier et pluridisciplinaire est requis. Peu de patients ont eu accès à l'enzymothérapie substitutive par Strensiq®.

Le traitement est, en effet, réservé aux formes sévères de la maladie et est principalement donné après la naissance dès le diagnostic confirmé.

A ce jour, nous manquons de recul pour évaluer l'impact du traitement enzymatique sur les dents.

Face au manque de publications portant sur le Strensiq® et les dents, face au faible niveau de preuve scientifique des publications disponibles dans la littérature, face au faible échantillon de patients et face au manque de suivi sur le long terme, la mise en place de registres de patients, avec un examen systématique de la cavité buccale, est cruciale (41)(42)(43)(44). L'objectif des registres est de suivre un maximum de patients, au long terme, afin de recueillir et de centraliser des données cliniques et thérapeutiques nécessaires pour améliorer les connaissances au sujet de la maladie et de son traitement. A ce jour, il est demandé aux médecins référents prescripteurs d'inclure les patients atteints d'hypophosphatasie traités par Strensiq® dans les registres Alexion et D4/phenodent. Il existe également un registre mondial de l'hypophosphatasie.

Une alternative à l'enzymothérapie substitutive, utilisant la thérapie génique à médiation vectorielle, est actuellement à l'étude. L'utilisation de lentivirus ou de virus adéno-associé dans les modèles murins de l'hypophosphatasie a révélé une amélioration de la croissance mandibulaire, une augmentation de la densité osseuse minérale de l'os alvéolaire ainsi qu'une amélioration de la minéralisation amélaire et dentinaire. Cependant, la thérapie génique à médiation vectorielle semble avoir un effet limité sur la formation du ciment.

De futures investigations devront être réalisées afin de déterminer si la thérapie génique à médiation vectorielle pourrait constituer une alternative ou un traitement complémentaire au traitement enzymatique substitutif par Strensiq®.

L'association Hypophosphatasie Europe, œuvre pour la reconnaissance de cette maladie rare et agit auprès des malades et de leurs familles afin de leur apporter les informations et le soutien nécessaires dans les difficultés, qu'elles soient médicales, sociales ou morales.

Les principaux objectifs de l'association sont de rassembler à l'échelle européenne tous les patients atteints d'hypophosphatasie, de suivre l'évolution de la recherche et des avancées scientifiques portant sur la maladie et de soutenir des programmes d'études scientifiques et de recherche, afin d'optimiser la prise en charge globale des patients pour une qualité de vie meilleure.



SIGNATURE DES CONCLUSIONS

Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

Nom - prénom de l'impétrant : DENIS Camille

Titre de la thèse : Hypophosphatasin : nouveaux éléments concernant la sphère bucco-dentaire à l'ère du Sirensiq®

Directeur de thèse : Professeur Agnès BLOCH-ZUPAN

VU
Strasbourg, le 12 novembre
Le Président du Jury,

Professeur A. BLOCH-ZUPAN

VU
Strasbourg, le 10.11.2018
Le Doyen de la Faculté
de Chirurgie Dentaire de Strasbourg,

Professeur T. MEYER

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

(Documents cités dans le corps de texte)

1. Tournis S, Yavropoulou MP, Polyzos SA, Doulgeraki A. Hypophosphatasia. *J Clin Med*. 2021;10(23):5676.
2. Wolfgang Högler, Ahmed El-Gazzar, Priya Kishnani. Portail d'enregistrement des variants génétiques *ALPL* [consulté le 16 mars 2022]. Disponible sur : <https://alplmutationdatabase.jku.at/portal/>.
3. Winckert A, Vranken L, Boemer F, Courtois J, Cavalier E. Hypophosphatasia. *Rev Med Liege*. 2017;72(12):547-51.
4. Villa-Suárez JM, García-Fontana C, Andújar-Vera F, González-Salvatierra S, de Haro-Muñoz T, Contreras-Bolívar V, et al. Hypophosphatasia: A Unique Disorder of Bone Mineralization. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4303.
5. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) HYPOPHOSPHATASIE [Internet]. 2021 [consulté le 24 janvier 2022]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-07/pnds_hpp_-_version_finale.pdf
6. Julie PIENKOWSKI. Mise au point sur l'odontohypophosphatasie [Internet] [Thèse d'exercice]. UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER; 2015 [cité le 10 sept 2021]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/802/1/2015TOU33004>
7. Whyte MP. Hypophosphatasia - aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(4):233-46.
8. HYPOPHOSPHATASIE EUROPE [Internet]. [consulté le 24 janvier 2022]. Disponible sur: <http://wp.hypophosphatasie.com/accueil/>
9. Bloch-Zupan A. Hypophosphatasia: diagnosis and clinical signs - a dental surgeon perspective. *Int J Paediatr Dent*. nov 2016;26(6):426-38.
10. Bowden SA, Foster BL. Profile of asfotase alfa in the treatment of hypophosphatasia: design, development, and place in therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:3147-61.
11. Khosrow Adeli, Victoria Higgins, Karin Trajcevski & Nicole White-Al Habeeb. The Canadian laboratory initiative on pediatric reference intervals: A CALIPER white paper, *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2017 ; 54:6, 358-413.
12. Okawa R, Nakamoto T, Matayoshi S, Nakano K, Kakimoto N. Evaluation of alveolar bone hypomineralization in pediatric hypophosphatasia using orthopantomography. *Sci Rep*. *Sci Rep*. 2022 Jan 24;12(1):1211.

13. Rathbun JC. « HYPOPHOSPHATASIA »: A New Developmental Anomaly. *Am J Dis Child*. 1 juin 1948;75(6):822.
14. Bloch-Zupan A, Vaysse F. Hypophosphatasia: oral cavity and dental disorders. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. mai 2017;24(5S2):5S80-85S84.
15. Reibel A, Manière MC, Clauss F, Droz D, Alembik Y, Mornet E, et al. Oro-dental phenotype and genotype findings in all subtypes of hypophosphatasia. *Orphanet J Rare Dis*. 21 févr 2009;4:6.
16. Hepp N, Frederiksen AL, Khosravi J, Jensen JEB. Diagnostics and treatment of hypophosphatasia. *Ugeskr Laeger*. 2018;180(35):V10170736.
17. Whyte MP. Hypophosphatasia: Enzyme Replacement Therapy Brings New Opportunities and New Challenges. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. avr 2017;32(4):667-75.
18. Gasque KCS, Foster BL, Kuss P, Yadav MC, Liu J, Kiffer-Moreira T, et al. Improvement of the skeletal and dental hypophosphatasia phenotype in *Alpl*^{-/-} mice by administration of soluble (non-targeted) chimeric alkaline phosphatase. *Bone*. 2015;72:137-47.
19. Alexion Pharma GmbH. Monographie du Strensiq à l'intention des patients [Internet]. 2013. Disponible sur: <https://alexion.com/Documents/Canada/prod-mono-strensiq-06juillet2017-french.aspx>
20. Strensiq® (asfotase alfa); Alexion [Internet]. [cité le 24 janvier 2022]. Disponible sur: <https://alexion.com/en/our-medicines/medicines/strensiq>
21. Salles JP. Hypophosphatasia: Biological and Clinical Aspects, Avenues for Therapy. *Clin Biochem Rev*. févr 2020;41(1):13-27.
22. Bowden SA, Foster BL. Alkaline Phosphatase Replacement Therapy for Hypophosphatasia in Development and Practice. *Therapeutic Enzymes: Function and Clinical Implications*. 2019 ; 279-322.
23. Simon S, Resch H. Treatment of hypophosphatasia. *Wien Med Wochenschr* 1946. 2020;170(5-6):112-5.
24. Szabo SM, Tomazos IC, Petryk A, Powell LC, Donato BMK, Zarate YA, et al. Frequency and age at occurrence of clinical manifestations of disease in patients with hypophosphatasia: a systematic literature review. *Orphanet J Rare Dis*. 25 avr 2019;14(1):85.
25. Millán JL, Whyte MP. Alkaline Phosphatase and Hypophosphatasia. *Calcif Tissue Int*. avr 2016;98(4):398-416.

26. McKee MD, Nakano Y, Masica DL, Gray JJ, Lemire I, Heft R, et al. Enzyme replacement therapy prevents dental defects in a model of hypophosphatasia. *J Dent Res.* avr 2011;90(4):470-6.
27. Williams DK, Pinzón C, Huggins S, Pryor JH, Falck A, Herman F, et al. Genetic engineering a large animal model of human hypophosphatasia in sheep. *Sci Rep.* 16 nov 2018;8(1):16945.
28. Schroth RJ, Long C, Lee VHK, Alai-Towfigh H, Rockman-Greenberg C. Dental outcomes for children receiving asfotase alfa for hypophosphatasia. *Bone.* nov 2021;152:116089.
29. Sugiyama Y, Watanabe T, Tajika M, et al. A Japanese single-center experience of the efficacy and safety of asfotase alfa in pediatric-onset hypophosphatasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2022 Feb 23;17(1):78.
30. Kiselnikova L, Vislobokova E, Voinova V. Dental manifestations of hypophosphatasia in children and the effects of enzyme replacement therapy on dental status: A series of clinical cases. *Clin Case Rep.* mai 2020;8(5):911-8.
31. Strandbech OS, Lund A, Ostergaard E. Excellent response to asfotase alfa treatment in an adolescent patient with hypophosphatasia. *JIMD Rep.* mai 2021;59(1):10-5.
32. Okawa R, Kokomoto K, Nakano K. Dental effects of enzyme replacement therapy in case of childhood-type hypophosphatasia. *BMC Oral Health.* 27 juin 2021;21(1):323.
33. Michałus I, Gawlik A, Wieczorek-Szukała K, Lewiński A. The Clinical Picture of Patients Suffering from Hypophosphatasia-A Rare Metabolic Disease of Many Faces. *Diagn Basel Switz.* 30 mars 2022;12(4):865.
34. Semler O, Partsch CJ, Das AM, Prectl A, Grasemann C. Cross-sectional analysis: clinical presentation of children with persistently low ALP levels. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM.* 20 déc 2021;34(12):1559-66.
35. Seefried L, Dahir K, Petryk A, Högler W, Linglart A, Martos-Moreno GÁ, et al. Burden of Illness in Adults With Hypophosphatasia: Data From the Global Hypophosphatasia Patient Registry. *J Bone Miner Res.* Nov 2020;35(11):2171-8.
36. Vogt M, Girschick H, Schweitzer T, Benoit C, Holl-Wieden A, Seefried L, et al. Pediatric hypophosphatasia: lessons learned from a retrospective single-center chart review of 50 children. *Orphanet J Rare Dis.* 18 août 2020;15(1):212.
37. Szabo SM, Tomazos IC, Petryk A, Powell LC et al. Frequency and age at occurrence of clinical manifestations of disease in patients with hypophosphatasia: a systematic literature review. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Apr 25;14(1):85.

38. Högler W, Langman C, Gomes da Silva H, Fang S, Linglart A, Ozono K, et al. Diagnostic delay is common among patients with hypophosphatasia: initial findings from a longitudinal, prospective, global registry. *BMC Musculoskelet Disord*. 14 févr 2019;20(1):80.
39. Whyte MP, Wenkert D, Zhang F. Hypophosphatasia: Natural history study of 101 affected children investigated at one research center. *Bone*. 2016 Dec;93:125-138.
40. Whyte MP, Zhang F, Wenkert D et al. Hypophosphatasia: validation and expansion of the clinical nosology for children from 25 years' experience with 173 pediatric patients. *Bone*. 2015 Jun;75:229-39.
41. Dahir KM, Seefried L, Kishnani PS, Petryk A, Högler W et al. Clinical profiles of treated and untreated adults with hypophosphatasia in the Global HPP Registry. *Orphanet J Rare Dis*. 2022 Jul 19;17(1):277.
42. Alexion Pharma GmbH. Monographie du Strensiq à l'intention des patients [Internet]. 2013. Disponible sur: <https://alexion.com/Documents/Canada/prod-mono-strensiq-06juillet2017-french.aspx>
43. U.S National Library of Medicine. An Observational, Longitudinal, Prospective, Long-Term Registry Of Patients With Hypophosphatasia (HPP) [Internet]. Registre Alexion. [cité le 26 février 2022]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02306720>
44. Centre de références des affections odontologiques rares. Phenodent D4. Anomalies bucco-dentaires. [Internet]. 2014 [cité le 6 juillet 2022]. Disponible sur: http://www.phenodent.org/notice_info.php
45. Takagi M, Kato S, Muto T, Sano Y, Akiyama T, Takagi J, et al. Odontohypophosphatasia treated with asfotase alfa enzyme replacement therapy in a toddler: a case report. *Clin Pediatr Endocrinol Case Rep Clin Investig Off J Jpn Soc Pediatr Endocrinol*. 2020;29(3):115-8.

BIBLIOGRAPHIE

(Documents étudiés non cités dans le corps de texte)

- Yazici H, Canda E, Kalkan Ucar S, Coker M. Severe perinatal hypophosphatasia case with a novel mutation. *Arch Argent Pediatr*. 2022 Feb;120(1):e21-e24.
- Reis FS, Gomes DC, Arantes HP, Lazaretti-Castro M. A two-year follow-up of asfotase alfa replacement in a patient with hypophosphatasia: clinical, biochemical, and radiological evaluation. *Arch Endocrinol Metab*. 2021 May 18;64(5):623-629.
- Pierpont EI, Simmons JH, Spurlock KJ et al. Impact of pediatric hypophosphatasia on behavioral health and quality of life. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 Feb 12;16(1):80.
- Nishizawa H, Sato Y, Ishikawa M et al. Motor function improvement in a 32-year-old woman with childhood-onset hypophosphatasia by asfotase alfa therapy: Evaluation based on standardized testing batteries used in Duchenne muscular dystrophy clinical trials. *Mol Genet Metab Rep*. 2020 Sep 9;25:100643.
- Whyte MP, Zhang F, Wenkert D et al. Hyperphosphatemia with low FGF7 and normal FGF23 and sFRP4 levels in the circulation characterizes pediatric hypophosphatasia. *Bone*. 2020 May;134:115300.
- Koyama H, Yasuda S, Kakoi S, Ohata Y et al. Effect of Asfotase Alfa on Muscle Weakness in a Japanese Adult Patient of Hypophosphatasia with Low ALP Levels. *Intern Med*. 2020 Mar 15;59(6):811-815.
- Daniel AB, Saraff V, Shaw NJ, Yates R, Mughal MZ, Padidela R. Healthcare resource utilization in the management of hypophosphatasia in three patients displaying a spectrum of manifestations. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Aug 16;13(1):142.
- Kishnani PS, Rush ET, Arundel P et al. Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa. *Mol Genet Metab*. 2017 Sep;122(1-2):4-17.
- Iqbal U, Anwar H, Chaudhary A, Alvi M, Freeth A. Recurrent Metatarsal Fractures in Postmenopausal Woman With Low Serum Alkaline Phosphatase: A Rare Diagnosis Not to Miss. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2017 Jul 6;5(3):2324709617718851.
- Shapiro JR, Lewiecki EM. Hypophosphatasia in Adults: Clinical Assessment and Treatment Considerations. *J Bone Miner Res*. 2017 Oct;32(10):1977-1980.
- Whyte MP. Hypophosphatasia: An overview For 2017. *Bone*. 2017 Sep;102:15-25.
- Whyte MP. Hypophosphatasia: Enzyme Replacement Therapy Brings New Opportunities and New Challenges. *J Bone Miner Res*. 2017 Apr;32(4):667-675.

- Whyte MP, Madson KL, Phillips D, Reeves AL, McAlister WH, Yakimoski A et al. Asfotase alfa therapy for children with hypophosphatasia. *JCI Insight*. 2016 Jun 16;1(9):e85971.
- Liu J, Campbell C, Nam HK, Caron A, Yadav MC, Millán JL, Hatch NE. Enzyme replacement for craniofacial skeletal defects and craniosynostosis in murine hypophosphatasia. *Bone*. 2015 Sep;78:203-11.
- Mannes I, Rothenbuhler A, Merzoug V, Di Rocco F, Linglart A, Adamsbaum C. Imaging patterns in pediatric hypophosphatasia. *Pediatr Radiol*. 2021 Dec 2. doi: 10.1007/s00247-021-05232-3.
- Picton A, Nadar R, Pelivan A, Garikapati V, Saraff V. Hypophosphatasia mimicking hypoxic-ischaemic encephalopathy: early recognition and management. *Arch Dis Child*. 2021 Feb;106(2):189-191.
- Bianchi ML, Vai S. Alkaline Phosphatase Replacement Therapy. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1148:201-232.
- Szabo SM, Tomazos IC, Petryk A, Powell LC, Donato BMK, Zarate YA, Tiulpakov A, Martos-Moreno GÁ. Frequency and age at occurrence of clinical manifestations of disease in patients with hypophosphatasia: a systematic literature review. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Apr 25;14(1):85.
- Feeney C, Stanford N, Lee S, Barry S. Hypophosphatasia and the importance of the general dental practitioner - a case series and discussion of upcoming treatments. *Br Dent J*. 2018 Jun 22;224(12):937-943.
- Rothenbuhler A, Linglart A. Hypophosphatasia in children and adolescents: clinical features and treatment. *Arch Pediatr*. 2017 May;24(5S2):5S66-5S70.
- Tsiantouli E, Trombetti A, Ferrari S. Hypophosphatasie de l'adulte [Hypophosphatasia]. *Rev Med Suisse*. 2017 Apr 19;13(559):855-858.
- Phillips D, Case LE, Griffin D, Hamilton K, Lara SL, Leiro B, Monfreda J, Westlake E, Kishnani PS. Physical therapy management of infants and children with hypophosphatasia. *Mol Genet Metab*. 2016 Sep;119(1-2):14-9.
- Linglart A, Biosse-Duplan M. Hypophosphatasia. *Curr Osteoporos Rep*. 2016 Jun;14(3):95-105.
- Whyte MP. Hypophosphatasia - aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2016 Apr;12(4):233-46.
- Bianchi ML. Hypophosphatasia: an overview of the disease and its treatment. *Osteoporos Int*. 2015 Dec;26(12):2743-57.

- Siami H, Parsamanesh N, Besharati Kivi S. Young woman with hypophosphatasia: A case report. *Clin Case Rep.* 2022 Mar 27;10(3):e05633.
- Ogawa E, Shimura K, Yoshihashi H, Miyama S. Status Epilepticus due to Asfotase Alfa Interruption in Perinatal Severe Hypophosphatasia. *Pediatr Neurol.* 2022 May;130:4-6.
- Matsumoto T, Miyake K, Miyake N, Iijima O, Adachi K, Narisawa S, Millán JL, Orimo H, Shimada T. Treatment with bone maturation and average lifespan of HPP model mice by AAV8-mediated neonatal gene therapy via single muscle injection. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2021 Jun 12;22:330-337.
- Zhang L, Zhao J, Dong J, Liu Y, Xuan K, Liu W. GSK3 β rephosphorylation rescues ALPL deficiency-induced impairment of odontoblastic differentiation of DPSCs. *Stem Cell Res Ther.* 2021 Apr 6;12(1):225.
- Kato M, Hattori T, Shimizu T, Ninagawa K, Izumihara R, Nomoto H, Tanimura K, Atsumi T. Intrafamilial phenotypic distinction of hypophosphatasia with identical tissue nonspecific alkaline phosphatase gene mutation: a family report. *J Bone Miner Metab.* 2020 Nov;38(6):903-907.
- Li B, He X, Dong Z, Xuan K, Sun W, Gao L, Liu S, Liu W, Hu C, Zhao Y, Shi S, Jin Y. Ionomycin ameliorates hypophosphatasia via rescuing alkaline phosphatase deficiency-mediated L-type Ca²⁺ channel internalization in mesenchymal stem cells. *Bone Res.* 2020 Apr 26;8:19.
- Melms H, Herrmann M, Förstner K, Bharti R, Schneider D, Mentrup B, Rudert M, Schlagenhauf U, Jakob F, Graser S. Novel molecular cues for dental defects in hypophosphatasia. *Exp Cell Res.* 2020 Jul 15;392(2):112026.
- Okawa R, Kokomoto K, Kitaoka T et al. Japanese nationwide survey of hypophosphatasia reveals prominent differences in genetic and dental findings between odonto and non-odonto types. *PLoS One.* 2019 Oct 10;14(10):e0222931.
- Lefever E, Witters P, Gielen E et al. Hypophosphatasia in Adults: Clinical Spectrum and Its Association With Genetics and Metabolic Substrates. *J Clin Densitom.* 2020 Jul-Sep;23(3):340-348.
- Colazo JM, Hu JR, Dahir KM, Simmons JH. Neurological symptoms in Hypophosphatasia. *Osteoporos Int.* 2019 Feb;30(2):469-480.
- Ikeue R, Nakamura-Takahashi A, Nitahara-Kasahara Y, Watanabe A, Muramatsu T, Sato T, Okada T. Bone-Targeted Alkaline Phosphatase Treatment of Mandibular Bone and Teeth in Lethal Hypophosphatasia via an scAAV8 Vector. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2018 Aug 18;10:361-370.

- Righetti M, Wach J, Desmarchelier R, Coury F. Teriparatide treatment in an adult patient with hypophosphatasia exposed to bisphosphonate and revealed by bilateral atypical fractures. *Joint Bone Spine*. 2018 May;85(3):365-367.
- Bowden SA, Adler BH. Asfotase alfa treatment for 1 year in a 16 year-old male with severe childhood hypophosphatasia. *Osteoporos Int*. 2018 Feb;29(2):511-515.
- Tenorio J, Álvarez I, Riancho-Zarrabeitia L et al. Molecular and clinical analysis of ALPL in a cohort of patients with suspicion of Hypophosphatasia. *Am J Med Genet A*. 2017 Mar;173(3):601-610.
- Whyte MP, Wenkert D, Zhang F. Hypophosphatasia: Natural history study of 101 affected children investigated at one research center. *Bone*. 2016 Dec;93:125-138.
- Güzel Nur B, Çelmeli G, Manguoğlu E, Soyucen E, Bircan İ, Mıhçı E. Pyridoxine-Responsive Seizures in Infantile Hypophosphatasia and a Novel Homozygous Mutation in ALPL Gene. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2016 Sep 1;8(3):360-4.
- Belkhouribchia J, Bravenboer B, Meuwissen M, Velkeniers B. Osteomalacia with low alkaline phosphatase: a not so rare condition with important consequences. *BMJ Case Rep*. 2016 Jan 28;2016:bcr201521282.

ANNEXE 1a.

**Données issues de l'analyse systématique de la littérature (2015 – 2022)
Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, asfotase
alfa »**

Annexe 1a - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, asfotase alfa »

Références bibliographiques	Type de publication	Objectifs	Population	Données biochimiques	Données moléculaires	Intervention menée	Données cliniques	Données bucco-dentaires	Résultats / Éléments importants
1 - Sugiyama Y, Watanabe T, Tajika M, Matsuhashi T et al. A Japanese single-center experience of the efficacy and safety of asfotase alfa in pediatric-onset hypophosphatasia. Orphanet J Rare Dis. 2022 Feb 23;17(1):78.	Étude de cohorte observationnelle rétrospective	Décrire l'évolution clinique de patients atteints d'hypophosphatasie et traités par asfotase alfa (AA).	N = 10 Seuls 3 patients ont présenté des manifestations orales.	Patient 1 : ALP = 197 UI/L (norme : 430 - 1200UI/L) Patient 2 : ALP = 79 UI/L (norme : 395 - 1339UI/L) Patient 3 : ALP = 116 UI/L (norme : 430-1200UI/L)	Patient 1 : c.613G>A (p.Ala205Thr)/c.1559delT (p.Leu520fs) Patient 2 : c.526G>A (p.Ala176Thr)/c.920C>T (p.Pro307Leu) Patient 3 : c.572A>G (p.Glu191Gly)/c.1559delT (p.Leu520fs)	Administration d'asfotase alfa (AA) : 2mg/kg 3x/semaine ou 6mg/kg 1x/semaine	/	Patient 1 : patient atteint d'hypophosphatasie infantile légère. ATCD : perte prématurée de 3 dents temporaires à 4 ans. Début du traitement AA à 5 ans. Patient 2 : patient atteint d'hypophosphatasie infantile. ATCD : perte prématurée de 5 dents temporaires à 1 an et 5 mois. Début du traitement à 1 an et 5 mois. Patient 3 : patient atteint d'hypophosphatasie juvénile. ATCD : perte prématurée d'une dent temporaire à 4 ans. Début du traitement à 4 ans et 3 mois.	Patient 1 : diminution progressive de la perte prématurée des dents temporaires après 2 ans de traitement. Patient 2 : absence de nouvelle exfoliation prématurée de dents temporaires après 2 ans de traitement. Patient 3 : après 1 an de traitement, aucune nouvelle perte dentaire n'a été rapportée.
2 - Yazici H, Canda E, Kalkan Ucar S, Coker M. Severe perinatal hypophosphatasia case with a novel mutation. Arch Argent Pediatr. 2022 Feb;120(1):e21-e24.	Rapport de cas	Présenter un cas clinique avec un nouveau variant du gène <i>ALPL</i> .	Une jeune patiente âgée de quelques jours.	Faible taux ALP à la naissance = 10 UI/L (norme > 70 UI/L) Taux élevés de pyridoxal-5-phosphate et phosphoéthanolamine	Mutation hétérozygote composite : p.R184W (c.550C>T)/p.G288A (c.863G>C)	Début du traitement AA à 60 jours après la naissance : 2mg/kg trois fois par semaine	- Crises convulsives traitées avec succès par phénytoïne - Malformations osseuses sévères - Fractures osseuses - Hypotonie - Détresse respiratoire -Néphrocalcinose Décès à 72 jours.	Patient non dentée	L'AA améliore la minéralisation osseuse, les fonctions respiratoires et motrices, et accroît la survie. Dans plusieurs études, des effets positifs sur la minéralisation osseuse ont été détectés à partir de 4 semaines. Ici, la patiente est décédée à 72 jours malgré le début du traitement.

Annexe 1a - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, asfotase alfa »

<p>3 - Tournis S, Yavropoulou MP, Polyzos SA, Doulgeraki A. Hypophosphatasia. J Clin Med. 2021 Dec 1;10(23):5676.</p>	<p>Revue</p>	<p>Présentation de la maladie, physiopathologie, formes cliniques, diagnostic biochimique, diagnostic moléculaire, prise en charge et rôle de l'enzymothérapie substitutive.</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>Il ne faut pas confondre l'hypophosphatasie avec d'autres causes de perte précoce des dents, telles que le scorbut, les maladies parodontales, le rachitisme hypophosphatémique, la dysplasie dentinaire de type I, les neutropénies, le déficit d'adhérence leucocytaire, l'histiocytose et divers syndromes, tels que le syndrome de Papillon Lefèvre et Ehlers Danlos. La dentition temporaire est plus sensible à une faible fonction ALP, ce qui est important car la perte prématurée des dents peut affecter la nutrition et la parole.</p>
<p>4 - Schroth RJ, Long C, Lee VHK, Alai-Towfigh H, Rockman-Greenberg C. Dental outcomes for children receiving asfotase alfa for hypophosphatasia. Bone. 2021 Nov;152:116089.</p>	<p>Étude de cohorte prospective</p>	<p>Étudier le schéma d'éruption/exfoliation prématurée des dents temporaires et permanentes chez des patients atteints d'hypophosphatasie infantile traitée par asfotase alfa.</p>	<p>N = 11 <u>Groupe 1 :</u> 5 enfants en bas-âge âgés en moyenne de 3 mois +/- 2,3 mois lors de l'inclusion <u>Groupe 2 :</u> 6 enfants d'âge préscolaire âgés en moyenne de 52,5 mois +/- 11,3 mois lors de l'inclusion</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>Analyse du schéma dentaire avant le début de l'essai clinique et au cours de l'essai clinique Durée de suivi entre 9 et 60 mois.</p>	<p>/</p>	<p>Le groupe des enfants en bas-âge a statistiquement perdu moins de dents temporaires à la fin de l'étude que les enfants d'âge préscolaire avant le début de l'étude (1,8 +/- 2,1 dents VS 10,2 +/- 3,9 dents ; p = 0,018)</p>	<p>L'administration précoce d'asfotase alfa chez les enfants en bas-âge a réduit l'exfoliation prématurée des dents temporaires en comparaison avec les enfants en âge préscolaire qui avaient déjà perdu beaucoup de dents temporaires avant le début de l'étude car ils n'avaient pas encore reçu le traitement.</p>

Annexe 1a - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, asfotase alfa »

5 - Reis FS, GomesDC, Arantes HP et al. A two-year follow-up of asfotase alfa replacement in a patient with hypophosphatasia: clinical, biochemical, and radiological evaluation. Arch Endocrinol Metab. 2021 May 18;64(5):623-629.	Rapport de cas	Exposer les effets du traitement enzymatique.	Un garçon de 2 ans d'origine brésilienne diagnostiqué à l'âge de 20 mois d'une forme infantile d'hypophosphatasie.	Diagnostic positif	Mutation homozygote faux-sens p.Ala33Val (c.98C>T)	Début du traitement AA à l'âge de 2 ans et 10 mois	- Os long raccourcis - Déformations osseuses - Développement moteur retardé - Infections respiratoires multiples	Perte précoce de dents temporaires avant l'âge de 3 ans (nombre et type de dents perdues non précisés)	Succès thérapeutique au niveau général et musculo-squelettique. Absence de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique sur les dents.
6 - Strandbech OS, Lund A, Ostergaard E. Excellent response to asfotase alfa treatment in an adolescent patient with hypophosphatasia. JIMD Rep. 2021 Feb 3;59(1):10-15.	Rapport de cas	Décrire les résultats cliniques du traitement par asfotase alfa.	Une adolescente de 13 ans d'origine danoise atteinte d'une hypophosphatasie infantile diagnostiquée à l'âge de 13 mois.	Faible taux ALP à la naissance (44UI/L). Élévation des taux de pyridoxal-5-phosphate et phosphoéthanolamine urinaire.	Mutation homozygote faux-sens (NM_000478.6): c.542C>T (p. Ser181Leu)	Début du traitement AA à l'âge de 13 ans.	- Retard de croissance - Douleurs squelettiques chroniques (EVA = 7/10)	- Perte précoce des dents temporaires avant l'âge de 3 ans - Mobilité pathologique de certaines dents permanentes (dents et sévérité de l'atteinte non précisées)	Amélioration des valeurs biochimiques, réduction des douleurs squelettiques et amélioration significative de la qualité de vie. Après 18 mois de traitement, absence d'exfoliation prématurée des dents permanentes initialement mobiles.
7 - Fenn JS, Lorde N, Ward JM, Borovickova I. Hypophosphatasia. J Clin Pathol. 2021 Oct;74(10):635-640.	Revue	Présentation de la maladie, physiopathologie, formes cliniques, diagnostic biochimique, diagnostic moléculaire, prise en charge.	/	/	/	/	/	/	L'HPP correspond à un trouble de la minéralisation osseuse squelettique et dentaire. La perte précoce des dents temporaires est un signe fréquent.
8 - Villa-Suárez JM, García-Fontana C, Andújar-Vera F et al. Hypophosphatasia: A Unique Disorder of Bone Mineralization. Int J Mol Sci. 2021 Apr 21;22(9):4303.	Revue	Présentation de la maladie, prévalence, formes cliniques et traitement enzymatique.	/	/	/	/	/	- Perte précoce des dents temporaires avant l'âge de 3 ans - Hypoplasie du ciment acellulaire - Défaut de fixation du ligament à l'os alvéolaire et au ciment défectueux - Hypominéralisation des tissus dentaires et parodontaux.	La disponibilité d'une enzymothérapie substitutive spécifique pour l'HPP représente une avancée thérapeutique majeure, notamment dans les formes sévères de la maladie.

Annexe 1a - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, asfotase alfa »

<p>9 - Pierpont EI, Simmons JH, Spurlock KJ, Shanley R, Sarafoglou KM. Impact of pediatric hypophosphatasia on behavioral health and quality of life. Orphanet J Rare Dis. 2021 Feb 12;16(1):80.</p>	<p>Étude transversale</p>	<p>Étudier les effets de l'HPP pédiatrique sur le sommeil, l'humeur, la régulation de l'attention et du comportement et d'autres aspects de la santé comportementale.</p>	<p>N = 30 Enfants atteints d'HPP</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>Sur les 30 patients, 15 patients atteints d'une forme sévère de la maladie ont reçu le traitement par asfotase alfa.</p>	<p>Problèmes de comportement chez 67% des enfants : troubles du sommeil, trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité, mauvaise régulation de l'humeur, anxiété ; faible capacité d'adaptation, réduction de la qualité de vie physique et psycho-sociale</p>	<p>Données recueillies avant le début de l'étude : - dans la cohorte des patients <u>non traités par ERT</u> (n=15), 10 patients ont perdu prématurément des dents temporaires - dans la cohorte des patients <u>traités par ERT</u> (n=15), tous les patients ont perdu prématurément des dents temporaires.</p>	<p>Absence de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique sur les dents.</p>
<p>10 - Nishizawa H, Sato Y, Ishikawa M, Arakawa Y et al. Marked motor function improvement in a 32-year-old woman with childhood-onset hypophosphatasia by asfotase alfa therapy. Mol Genet Metab Rep. 2020 Sep 9;25:100643.</p>	<p>Rapport de cas</p>	<p>Décrire les résultats cliniques du traitement par asfotase alfa sur les manifestations musculo-squelettiques de l'hypophosphatasie.</p>	<p>Une patiente d'origine japonaise de 32 ans atteinte d'une forme infantile d'hypophosphatasie diagnostiquée à l'âge de 1 an.</p>	<p>Taux ALP faible = 6 UI/L (norme : 106 -322 UI/L) Taux élevé PLP et PEA (taux non précisés)</p>	<p>Mutation hétérozygote composite : c.[572A>G] ;[1276G>A], p.[Glu191Gly] ;[Gly426Ser].</p>	<p>Début du traitement enzymatique à l'âge de 32 ans et réalisation d'une batterie de test</p>	<p>- Douleurs musculo-squelettiques sévères - Faiblesse musculaire - Altération des activités quotidiennes</p>	<p>ATCD de perte précoce de dents temporaires à l'âge de 1 an et de dents permanentes (nombre et type de dents non précisés)</p>	<p>Augmentation remarquable de la force musculaire et des activités quotidiennes, réduction des douleurs musculo-squelettiques. Absence de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique sur les dents.</p>
<p>11 - Vogt M, Girschick H, Schweitzer T, Benoit C, Holl-Wieden A, Seefried L, Jakob F, Hofmann C. Pediatric hypophosphatasia: lessons learned from a retrospective single-center chart review of 50 children. Orphanet J Rare Dis. 2020 Aug 18;15(1):212.</p>	<p>Étude de cohorte rétrospective</p>	<p>Optimiser la prise en charge de l'hypophosphatasie afin d'éviter ou retarder les symptômes et complications de la maladie.</p>	<p>Cohorte issue d'un centre de référence en Allemagne. N = 50 HPP périnatale : 8% HPP infantile : 34% HPP juvénile : 58%</p>	<p>Diagnostic positif</p>	<p>Diagnostic positif</p>	<p>Suivi pendant 25 ans</p>	<p>/</p>	<p><u>Rôle du dentiste dans le diagnostic</u> : 7,7% des patients ont été diagnostiqués par leur dentiste. <u>1e manifestations cliniques HPP</u> : - Perte prématurée des dents temporaires 20% (10 patients sur 50) - Parodontite 2% (1 patient sur 50)</p>	<p>Efficacité du traitement enzymatique sur les os, les muscles et la croissance. Absence de données relatives à l'impact du traitement enzymatique sur les dents.</p>

Annexe 1a - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, asfotase alfa »

								<p><u>Évolution de la maladie au cours du suivi :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Perte prématurée des dents temporaires pour 50% des patients atteints d'une forme d'HPP périnatale - Perte prématurée des dents temporaires pour 59% des patients atteints d'une forme infantile d'HPP - Perte prématurée des dents temporaires pour 64% des patients atteints d'une forme juvénile d'HPP <p>Total : 64% (32/50) des patients ont perdus prématurément des dents temporaires.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Présence de caries et/ou défauts amélaire pour 25% des patients atteints d'une forme d'HPP périnatale - Présence de caries et/ou défauts amélaire pour 12% des patients atteints d'une forme d'HPP infantile - Présence de caries et/ou défauts amélaire pour 24% des patients atteints d'une forme d'HPP juvénile <p>Total : 20% (10/50) des patients présentent des caries dentaires et/ou des défauts de l'émail.</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Annexe 1a - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, asfotase alfa »

								<p><u>Traitement par AA :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 100% des patients atteints d'une forme périnatale d'HPP sont traités par AA - 11 patients sur les 17 patients atteints d'une forme infantile d'HPP sont traités par AA - 3 patients sur les 29 patients atteints d'une forme juvénile d'HPP sont traités par AA 	
<p>12 - Takagi M, Kato S, Muto T, Sano Y et al. Odontohypophosphatasia treated with asfotase alfa enzyme replacement therapy in a toddler: a case report. Clin Pediatr Endocrinol. 2020;29(3):115-118.</p>	Rapport de cas	Illustrer un cas d'odonto-HPP traité par asfotase alfa.	<p>Une jeune patiente d'origine japonaise âgée de 2 ans et 2 mois atteinte d'une odontohypophosphatasie diagnostiquée à 1 an.</p> <p>ATCD familiale d'hypophosphatasie.</p>	Diagnostic positif	Mutation faux-sens hétérozygote p.Ile395Phe (c.1183A>T)	Initiation du traitement AA à l'âge de 2 ans et 2 mois	/	<p><u>Examen clinique initial :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Mobilité 3 de 71 et 81 - Poche parodontale (4mm) au niveau de 72 <p><u>Examen radiologique initial :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Résorption de l'os alvéolaire dans la région des incisives centrales mandibulaires <p><u>Examen clinique après 2 mois de tt :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Exfoliation prématurée de 71 et 81 (racines intactes) - Absence de nouvelle mobilité pathologique des dents temporaires présentes en bouche 	<p>Stabilisation du processus de perte prématurée des dents temporaires.</p> <p>Nécessité d'une administration précoce du traitement, avant la fin de l'odontogenèse, pour maximiser les effets du traitement sur la minéralisation des tissus durs de la dent et du parodonte.</p>

Annexe 1a - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, asfotase alfa »

<p>13 - Kiselnikova L, Vislobokova E, Voinova V. Dental manifestations of hypophosphatasia in children and the effects of enzyme replacement therapy on dental status: A series of clinical cases. Clin Case Rep. 2020 Mar 13;8(5):911-918.</p>	<p>Étude de cohorte observationnelle prospective</p>	<p>Objectiver l'effet de l'asfotase alfa sur l'état de santé bucco-dentaire de patients atteints d'hypophosphatasie.</p>	<p>N = 16</p> <p><u>Patient 1 :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Patiente âgée de 4 ans - Diagnostic d'hypophosphatasie infantile <p><u>Patient 2 :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient âgé de 2 ans ½ - Diagnostic d'hypophosphatasie juvénile à 2 ans ½ 	<p><u>Patient 1 :</u> ALP = 40 UI/L (norme : 142-335 UI/L)</p> <p><u>Patient 2 :</u> ALP : 74 UI/L (norme : 142-335 UI/L)</p>	<p>Diagnostic positif Mutations <i>ALPL</i> non précisées</p>	<p>Initiation du traitement enzymatique AA.</p>	<p>/</p>	<p><u>Résultats sur l'ensemble de la cohorte (N=16) :</u> 10 patients sur 16 ont présenté des manifestations bucco-dentaires lors de l'inclusion.</p> <p><u>Les manifestations dentaires les plus fréquentes sont :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Perte prématurée des dents temporaires (43,8% - 7/16) - Résorption de l'os alvéolaire (43,8%) - Malocclusions diverses (62,5%) - Gingivite (PMA 16%-32%) <p><u>Concernant la perte prématurée des dents temporaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Les dents temporaires commencent à tomber à partir de 12-14 mois - Les premières dents touchées sont les incisives centrales mandibulaires et maxillaires - Les dents exfoliées prématurément présentaient une formation radiculaire incomplète - Absence de saignement lors de l'exfoliation 	<p><u>Patient 1 :</u> 3 ans après le début du traitement, l'examen clinique révèle l'absence de mobilité pathologique des dents temporaires résiduelles sur l'arcade. Il semble y avoir une stabilisation du processus de perte spontanée des dents temporaires.</p> <p><u>Patient 2 :</u> 2 ans après le début du traitement, on observe la diminution des mobilités des dents 51 et 61.</p>
---	--	--	--	---	---	---	----------	---	---

Annexe 1a - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, asfotase alfa »

<p>14 - Salles JP. Hypophosphatasia: Biological and Clinical Aspects, Avenues for Therapy. Clin Biochem Rev. 2020 Feb;41(1):13-27.</p>	<p>Revue</p>	<p>Présentation de la maladie, physiopathologie, formes cliniques, diagnostic génétique et biochimique et présentation du traitement enzymatique.</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>La perte prématurée des dents temporaires, en particulier des incisives, est la manifestation bucco-dentaire la plus fréquente. Dans les formes pédiatriques, les dents temporaires sont généralement perdues avant l'âge de 3 ans. Dans la forme adulte, les patients sont généralement en bonne santé mais présentent des antécédents de perte prématurée des dents temporaires dans l'enfance. Les récentes études portant sur l'asfotase alfa mettent en évidence l'efficacité du traitement dans l'amélioration de la minéralisation osseuse ainsi que des fonctions motrice, respiratoire et cognitive. Bien que le traitement enzymatique semble prometteur, de nombreuses questions sur ses effets à long-terme, la gestion du traitement et les éventuelles effets secondaires, restent en suspens.</p>
<p>15 - Whyte MP, Zhang F, Wenkert D, Mumm S, Berndt TJ, Kumar R. Hyperphosphatemia with low FGF7 and normal FGF23</p>	<p>Étude de cohorte observationnelle prospective</p>	<p>Montrer que, dans l'hypophosphatasie, l'hyperphosphatémie est associée à un excès d'ePPI et une diminution de l'activité rénale du TNSALP.</p>	<p>N'= 41 Enfants et adolescents atteints d'hypophosphatasie non traités.</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>Pas d'informations sur la cavité buccale.</p>

Annexe 1a - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, asfotase alfa »

and sFRP4 levels in the circulation characterizes pediatric hypophosphatasia. Bone. 2020 May;134:115300.									
16 - Simon S, Resch H. Treatment of hypophosphatasia. Wien Med Wochenschr. 2020 Apr;170(5-6):112-115.	Revue	/	/	/	/	/	Symptômes fréquemment rencontrés : fractures non traumatiques et non cicatrisantes, douleurs musculo-squelettiques chroniques, convulsions, insuffisance respiratoire, calcinose dans les muscles, les reins et les articulations.	Symptômes dentaires pathognomoniques : perte prématurée des dents de lait, retard d'éruption et de développement dentaire.	Les traitements de soutien sont importants dans l'HPP, y compris la ventilation mécanique, le traitement précis des fractures, la physiothérapie, la surveillance dentaire et les soins de suivi pour éviter les problèmes ultérieurs. L'asfotase-alfa améliore l'insuffisance respiratoire, la minéralisation osseuse et la survie à long terme, et présente un très bon profil d'innocuité.
17 - Koyama H, Yasuda S, Kakoi S, Ohata Y, Shimizu Y, Hasegawa C, Hayakawa A, Akiyama T, Yagi T, Aotani D, Imaeda K, Ozono K, Kataoka H, Tanaka T. Effect of Asfotase Alfa on Muscle Weakness in a Japanese Adult Patient of Hypophosphatasia with Low ALP Levels. Intern Med. 2020 Mar 15;59(6):811-815.	Rapport de cas	Présenter une forme adulte d'hypophosphatasie.	Patiente âgée de 40 ans.	Faible taux ALP = 91 UI/L (norme : 109-200 UI/L)	Mutation hétérozygote : c.1559delT et c.258G>A(p.Arg86Arg)	Début du traitement enzymatique à l'âge de 40 ans. Réalisation d'un bilan clinique initial puis d'un second bilan 6 mois après le début du traitement.	- Fatigue générale - Faiblesse musculaire	Perte prématurée des dents temporaires à l'âge de 4 ans (nombre et type de dents non précisés). Pas d'informations sur la denture permanente.	Amélioration des symptômes après 6 mois de traitement : - patiente en meilleure forme générale - augmentation de la force musculaire (augmentation de la force de préhension et de la distance de marche) Absence de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique sur les dents.

Annexe 1a - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, asfotase alfa »

<p>18 - Bowden SA, Foster BL. Alkaline Phosphatase Replacement Therapy for Hypophosphatasia in Development and Practice. Adv Exp Med Biol. 2019;1148:279-322.</p>	<p>Revue</p>	<p>Ce chapitre donne un aperçu de l'expression et des fonctions de TNSALP, résume les types cliniques et les pathologies HPP, discute des premières tentatives de thérapies pour HPP, résume le développement de modèles de souris HPP, examine la conception et la validation de l'AA ERT et fournit des comptes rendus à jour sur l'efficacité de l'AA ERT dans les essais cliniques et les rapports de cas, y compris la réponse thérapeutique, les effets indésirables, les limites et les orientations futures potentielles de la thérapie.</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>Mise en évidence clinique de l'efficacité de l'asfotase alfa sur l'amélioration de la survie, l'amélioration des fonctions respiratoires, cognitives et motrices grâce à une amélioration de la minéralisation osseuse et une réduction des manifestations musculo-squelettiques de la maladie.</p>
<p>19 - Bowden SA, Foster BL. Profile of asfotase alfa in the treatment of hypophosphatasia: design, development, and place in therapy. Drug Des Devel Ther. 2018 Sep 24;12:3147-3161.</p>	<p>Étude préclinique</p>	<p>Objectiver les résultats d'une étude préclinique portant sur l'étude de l'efficacité du traitement enzymatique substitutif (TNSALP-D10) sur les modèles murins de l'hypophosphatasie.</p>	<p>Souris KO <i>Alpl</i>^{-/-} : modèles de référence pour les études précliniques, mis au point dans les années 1990 par le laboratoire du Dr Jose Luis Milian</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>On compare 3 groupes de souris sur une période de 52 jours : - Souris de type sauvage WT - Souris <i>Alpl</i>^{-/-} non traitées - Souris <i>Alpl</i>^{-/-} traitées par 2mg/kg de TNSALP-D10 après la naissance.</p>	<p>En ce qui concerne la <u>survie</u>, les souris <i>Alpl</i>^{-/-} non traitées sont mortes en moyenne à 18,5 jours alors que 75% des souris <i>Alpl</i>^{-/-} traitées par l'enzyme recombinante ont survécu jusqu'à la fin de l'étude. En ce qui concerne le <u>phénotype squelettique et cranio-facial</u>, les souris <i>Alpl</i>^{-/-} traitées par l'enzyme recombinante présentaient au</p>	<p>En ce qui concerne le <u>phénotype bucco-dentaire</u>, on constate chez les souris <i>Alpl</i>^{-/-} traitées par l'enzyme recombinante une nette amélioration de la minéralisation de la dentine, de l'os alvéolaire et du cément radiculaire, favorisant l'ancrage de la dent au parodonte.</p>	<p>Cette étude sur les modèles murins de l'HPP démontre le potentiel du traitement enzymatique substitutif dans la prévention de la survenue des manifestations squelettiques et bucco-dentaires de la maladie.</p>

Annexe 1a - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, asfotase alfa »

								cours de l'étude une activité physique normale, une minéralisation osseuse très favorable, une normalisation de la forme du crâne et ne présentaient pas de cranosynostose.	
20 - Bianchi ML, Vai S. Alkaline Phosphatase Replacement Therapy. Adv Exp Med Biol. 2019;1148:201-232.	Revue	Présentation de la maladie, des formes cliniques, du traitement enzymatique substitutif et présentation d'études relatives à l'efficacité et l'innocuité de ce nouveau traitement.	/	/	/	/	/	/	Traitement AA efficace au niveau général et musculo-squelettique. Bon profil d'innocuité.
21 - Khan AA, Josse R, Kannu P, Villeneuve J et al. Hypophosphatasia: Canadian update on diagnosis and management. Osteoporos Int. 2019 Sep;30(9):1713-1722	Revue	Présenter les données actuelles concernant le diagnostic et la prise en charge de l'HPP. Données issues d'une recherche systématique de la littérature via les bases de données MEDLINE, EMBASE et Cochrane.	/	/	/	/	/	<u>Manifestations dentaires HPP</u> : - Perte prématurée des dents temporaires et permanentes - Hypoplasie et hypominéralisation du ciment - Dentinogenèse altérée - Email hypoplasique - Résorption de l'os alvéolaire	L'augmentation de la concentration en pyrophosphate inorganique (PPI) inhibe la minéralisation dentaire. Les premières dents sont généralement perdues à l'âge de 2 ans.
22 - Galeano-Valle F, Vengoechea J, Galindo RJ. A rare mutation in hypophosphatasia: a case report of adult form and review of the literature. Arch Endocrinol Metab. 2019 Feb;63(1):89-93.	Rapport de cas	Présenter le cas d'un homme atteint d'une forme adulte d'hypophosphatasie	Un homme âgé de 41 ans.	/	/	/	/	/	Absence de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique sur les dents.

Annexe 1a - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, asfotase alfa »

<p>23 - Höglér W, Langman C, Gomes da Silva H, Fang S, Linglart A, Ozono K, Petryk A, Rockman-Greenberg C, Seefried L, Kishnani PS. Diagnostic delay is common among patients with hypophosphatasia: initial findings from a longitudinal, prospective, global registry. BMC Musculoskelet Disord. 2019 Feb 14;20(1):80.</p>	<p>Étude observationnelle, longitudinale et multinationale. NCT02306720 (EUPAS13526)</p>	<p>Présentation des données initiales ainsi que des antécédents médicaux des patients inclus dans le Registre Mondial de l'Hypophosphatasie.</p>	<p>N = 269</p>	<p>Tous les patients ont reçu un diagnostic d'hypophosphatasie confirmé par un examen biologique (faible activité de la phosphatas alcaline sérique/âge ou sexe).</p>	<p>Tous les patients ont reçu un diagnostic d'hypophosphatasie confirmé par un bilan génétique (mise en évidence d'une ou plusieurs mutations du gène <i>ALPL</i>).</p>	<p>Recueil des données cliniques au moment de l'inclusion dans le registre entre janvier 2015 et septembre 2017.</p>	<p><u>Données concernant le traitement enzymatique par asfotase alfa AA (n=269)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sur 121 patients < 18 ans, 45 patients (37,2%) étaient traités par AA au moment de l'inclusion - Sur 148 patients ≥ 18 ans, 26 patients (17,6%) étaient traités par AA au moment de l'inclusion - Sur les 269 patients du registre, 73,6% n'étaient pas traités par AA au moment de l'inclusion 	<p>Sur 110 patients < 18 ans, 53 patients (48,2%) ont perdu prématurément des dents temporaires. Sur 137 patients ≥ 18 ans, 34 patients (24,8%) ont perdu prématurément des dents temporaires dans l'enfance.</p> <p>Le nombre et le type de dents temporaires perdus ainsi que l'âge de la perte sont inconnues.</p>	<p>Les auteurs constatent qu'il y a couramment un décalage entre l'âge des premières manifestations de la maladie et l'âge du diagnostic : ce retard diagnostic est plus faible chez les enfants par rapport aux adultes ; cela s'explique par la sévérité des formes cliniques pédiatriques, par l'hétérogénéité des formes cliniques pouvant rendre difficile le diagnostic à l'âge adulte et par l'avancée des connaissances sur la maladie permettant un diagnostic plus rapide.</p> <p>Le registre mondial de l'HPP a été créé en 2015 afin d'améliorer les connaissances vis-à-vis de la maladie.</p>
<p>24 - Daniel AB, Saraff V, Shaw NJ, Yates R, Mughal MZ, Padidela R. Healthcare resource utilization in the management of hypophosphatasia in three patients displaying a spectrum of manifestations. Orphanet J Rare Dis. 2018 Aug 16;13(1):142.</p>	<p>Étude de cohorte observationnelle</p>	<p>Évaluer l'utilisation des ressources de santé par les patients atteints d'hypophosphatasie</p>	<p>N = 3</p> <p><u>Patient 1</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nourisson de 34 semaines - HPP infantile <p><u>Patient 2</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient de 11 mois - HPP infantile <p><u>Patient 3</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patiente de 3 ans - HPP juvénile 	<p><u>Patient 1</u> : faible taux ALP : < 20 IU/L (norme 75-250 IU/L)</p> <p><u>Patient 2</u> : faible taux ALP (taux inconnu)</p> <p><u>Patient 3</u> : faible taux ALP : 123 IU/L (norme 230 -700 IU/L)</p>	<p><u>Patient 1</u> : mutation homozygote (C.1336 G > A [p.Ala446Thr])</p> <p><u>Patient 2</u> : mutation <i>ALPL</i> inconnue</p> <p><u>Patient 3</u> : mutation hétérozygote composite (c.350A > G, p.Y117C, c.400_401AC > CA, p.T134H)</p>	<p><u>Patient 1</u> : traitée par asfotase alfa depuis l'âge de 1 mois</p> <p><u>Patient 2</u> : non traitée par AA</p> <p><u>Patient 3</u> : non traité par AA.</p>	<p><u>Patient 1</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 725 jours d'hospitalisation - Suivi ambulatoire par 16 spécialistes <p><u>Patient 2</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 43 jours d'hospitalisation - Suivi en ambulatoire par 12 spécialistes <p><u>Patient 3</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 19 jours d'hospitalisation - Suivi en ambulatoire par 7 spécialistes 	<p><u>Patient 1</u> : le patient n'a jamais vu un dentiste.</p> <p><u>Patient 2</u> : 38 visites chez le dentiste (carie et malocclusion)</p> <p><u>Patient 3</u> : perte précoce de dents temporaires (âge, nombre et type de dents non précisés). 40 consultations chez un dentiste (soins de caries essentiellement).</p>	<p>Corrélation positive entre l'utilisation des ressources de santé et la sévérité de l'atteinte.</p> <p>Quelle que soit la sévérité, les patients nécessitent un suivi ambulatoire pluridisciplinaire par une équipe de professionnels.</p>

Annexe 1a - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, asfotase alfa »

<p>25 - Bowden SA, Adler BH. Asfotase alfa treatment for 1 year in a 16 year-old male with severe childhood hypophosphatasia. Osteoporos Int. 2018 Feb;29(2):511-515.</p>	<p>Rapport de cas</p>	<p>Décrire les résultats cliniques du traitement par l'AA chez un patient atteint d'une forme sévère d'hypophosphatasie infantile.</p>	<p>Un garçon de 16 ans souffrant d'une hypophosphatasie infantile sévère diagnostiquée à l'âge de 2 ans.</p>	<p>Diagnostic positif ALP stable. Élévation du pyridoxal 5'-phosphate et de la phosphoéthanolamine urinaire.</p>	<p>Diagnostic positif</p>	<p>Début du traitement AA à l'âge de 15 ans. Posologie : 2mg/kg 3x/semaine.</p>	<p>ATCD de fractures ayant nécessité 16 interventions de chirurgie orthopédique. Scoliose sévère Difficultés motrices Douleurs osseuses chroniques.</p>	<p>Absence de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique sur les dents.</p>	<p>Amélioration significative de la fonction motrice et réduction des douleurs osseuses dès 3 mois de traitement.</p>
<p>26 - Kishnani PS, Rush ET, Arundel P, Bishop N, Dahir K, Fraser W, Harmatz P, Linglart A, Munns CF, Nunes ME, Saal HM, Seefried L, Ozono K. Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa. Mol Genet Metab. 2017 Sep;122(1-2):4-17.</p>	<p>Revue</p>	<p>L'objectif de ce consensus d'experts est de donner des recommandations concernant la surveillance et le suivi sur le long-terme des patients atteints d'hypophosphatasie et traités par asfotase alfa.</p>	<p>Tous les patients atteints d'hypophosphatasie traités par asfotase alfa sont concernés par ces recommandations.</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>L'un des principaux objectifs du traitement par asfotase alfa est d'améliorer la santé orale. <i>Forme pédiatrique et adulte</i> : pratiquer un examen dentaire à partir du moment où le diagnostic est posé puis effectuer un suivi bucco-dentaire de routine une à deux fois par an.</p>	<p>Indépendamment de l'âge et de la sévérité de l'atteinte, tous les patients atteints d'HPP traités par asfotase alfa nécessitent un suivi régulier par une équipe pluridisciplinaire.</p>
<p>27 - Iqbal U, Anwar H, Chaudhary A, Alvi M, Freeth A. Recurrent Metatarsal Fractures in Postmenopausal Woman With Low Serum Alkaline Phosphatase: A Rare Diagnosis Not to Miss. J Investig Med High Impact Case Rep. 2017 Jul 6;5(3):2324709617 718851.</p>	<p>Rapport de cas</p>	<p>Sensibiliser les professionnels de santé au diagnostic précoce de l'hypophosphatasie face à certains signes d'appel.</p>	<p>Femme âgée de 53 ans</p>	<p>Mises en évidence d'une calcémie et d'une phosphorémie normales. Les hormones parathyroïdiennes sont normales. Réduction du taux de phosphatase alcaline : < 20 UI/L.</p>	<p>/</p>	<p>- Examen clinique - Examen radiologique - Examen biologique</p>	<p>- ATCD de fractures récurrentes du métatarse - Troubles de la marche dans l'enfance - Ostéopénie</p>	<p>ATCD de perte précoce de dents temporaires dans l'enfance (nombre et type de dents non précisés)</p>	<p>Les cliniciens doivent être attentifs aux antécédents de fractures récurrentes, de perte prématurée de dents de lait et d'une réduction du taux de ALP pour suspecter ce diagnostic. La détection précoce des cas avec la disponibilité de l'asfotase alfa récemment approuvée peut éviter des années de morbidité non diagnostiquée.</p>

Annexe 1a - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, asfotase alfa »

<p>28 - Shapiro JR, Lewiecki EM. Hypophosphatasia in Adults: Clinical Assessment and Treatment Considerations. J Bone Miner Res. 2017 Oct;32(10):1977-1980.</p>	<p>Revue</p>	<p>Promouvoir la discussion et une étude plus approfondie sur la prise en charge des adultes atteints d'HPP jusqu'à ce que les preuves médicales et l'expérience clinique soient suffisantes pour permettre l'élaboration de lignes directrices de pratiques cliniques fondées sur des preuves</p>	<p>Patients adultes atteints d'hypophosphatasie</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>Il existe une grande hétérogénéité d'expressions cliniques chez les adultes atteints d'HPP. Les adultes peuvent être essentiellement asymptomatiques ou présenter des symptômes non spécifiques tels que des douleurs articulaires ou la perte de dents secondaires, et avoir une faible densité minérale osseuse.</p>
<p>29 - Martos-Moreno GA, Calzada J, Couce ML, Argente J. Hipofosfatasa: manifestaciones clínicas, recomendaciones diagnósticas y opciones terapéuticas [Hypophosphatasia : Clinical manifestations, diagnostic recommendations and therapeutic options]. An Pediatr (Engl Ed). 2018 Jun;88(6):356.e1-356.e11.</p>	<p>Revue</p>	<p>Sur la base des preuves publiées et de l'expérience clinique, cet article propose un algorithme avec des recommandations pratiques pour le diagnostic différentiel de l'hypophosphatasie infantile, ainsi qu'une revue actualisée des options thérapeutiques actuelles</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>
<p>30 - Asfotase Alfa (Strensiq) [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2017 Apr.</p>	<p>Rapport d'examen : programme commun d'évaluation des médicaments</p>	<p>Aider les professionnels de santé à prendre des décisions éclairées pour améliorer la prise en charge et les soins.</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>Absence de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique sur les dents.</p>	<p>Mise en évidence de l'efficacité de l'asfotase alfa dans le traitement des manifestations musculo-squelettiques de l'hypophosphatasie.</p>

Annexe 1a - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, asfotase alfa »

<p>31 - Whyte MP. Hypophosphatasia: An overview For 2017. Bone. 2017 Sep;102:15-25.</p>	<p>Revue</p>	<p>Faire le point sur les données concernant l'hypophosphatasie</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>L'hypophosphatasie résulte d'une ou plusieurs mutations du gène codant la phosphatase alcaline non spécifique au tissu (TNSALP). Le panel phénotypique de la maladie est très large. La faible activité sérique de l'ALP est la marque biochimique de la maladie. Le pyrophosphate inorganique bloque la minéralisation, provoquant la perte des dents et le rachitisme/l'ostéomal acie. L'asfotase alfa a été approuvée en 2015, généralement pour l'HPP pédiatrique.</p>
<p>32 - Whyte MP. Hypophosphatasia: Enzyme Replacement Therapy Brings New Opportunities and New Challenges. J Bone Miner Res. 2017 Apr;32(4):667-675.</p>	<p>Revue</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>Traitement de soutien HPP : ventilation mécanique (insuffisance respiratoire), administration de pyridoxine (convulsions), restriction calcémique +/- diurétique de l'anse et corticoïdes (hypercalcémie), craniotomie (craniosynostose), suivi bucco-dentaire et réhabilitation prothétique si besoin, surveillance en cas de scoliose, chirurgie orthopédique et kinésithérapie.</p>

Annexe 1a - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, asfotase alfa »

<p>33 - Whyte MP, Madson KL, Phillips D, et al. Asfotase alfa therapy for children with hypophosphatasia. JCI Insight. 2016 Jun 16;1(9):e85971.</p>	<p>Essai clinique randomisé (NCT00952484 et NCT01203826)</p>	<p>Évaluer l'efficacité, l'innocuité, la tolérabilité et la pharmacocinétique de l'asfotase alfa</p>	<p>N = 28 13 patients atteints d'HPP et 15 patients contrôles sains</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>Les 13 patients HPP ont été traités par asfotase alfa pendant 5 ans</p>	<p>- Amélioration squelettique avec changements radiographiques significatifs - Amélioration de la croissance avec une augmentation du poids, de la taille et de l'IMC - Réduction de l'incapacité - Réduction des douleurs Des réactions locales consécutives à l'injection sous-cutanée ont été rapportées, notamment un érythème pour 85% des patients.</p>	<p>Pas de données</p>	<p>Le traitement par l'asfotase alfa a une efficacité substantielle chez les enfants atteints d'hypophosphatasie. Une meilleure stature et une amélioration de la force et de l'agilité ont accompagné une guérison significative des manifestations squelettiques et ont persisté pendant 5 ans de traitement. Le traitement a été bien toléré et semblait sûr, avec un profil bénéfice-risque favorable.</p>
<p>34 - Linglart A, Biosse-Duplan M. Hypophosphatasia. Curr Osteoporos Rep. 2016 Jun;14(3):95-105.</p>	<p>Revue</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>Une thérapie de remplacement enzymatique est maintenant développée pour l'hypophosphatasie; les premiers résultats dans la forme sévère de la maladie sont très encourageants. Cependant, une prise en charge multidisciplinaire reste au cœur du traitement de l'hypophosphatasie.</p>
<p>35 - Whyte MP. Hypophosphatasia - aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol. 2016 Apr;12(4):233-46.</p>	<p>Revue</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>L'enzymothérapie substitutive par asfotase alfa s'est avérée efficace dans le traitement de l'hypophosphatasie pédiatrique.</p>

Annexe 1a - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, asfotase alfa »

<p>36 - Mornet E, Nunes ME. Hypophosphatasia. 2007 Nov 20 [updated 2016 Feb 4]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Mirzaa GM, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022.</p>	Revue	/	/	/	/	/	/	/	On recommande un suivi bucco-dentaire deux à trois fois par an chez les patients atteints d'HPP, à ajuster en fonction de la sévérité de l'atteinte.
<p>37 - Liu J, Campbell C, Nam HK, Caron A, Yadav MC, Millán JL, Hatch NE. Enzyme replacement for craniofacial skeletal defects and craniosynostosis in murine hypophosphatasia. Bone. 2015 Sep;78:203-11.</p>	Étude préclinique	Montrer le rôle de la phosphatase alcaline recombinante sur la diminution des anomalies squelettiques crâniofaciales et la prévention de la craniosynostose chez les souris <i>Alpl</i> -/- lorsque le traitement est initié peu de temps après la naissance	Modèles murins de l'hypophosphatasie infantile : souris KO <i>Alpl</i> -/-	/	/	Injection quotidienne de l'enzyme recombinante chez les souris <i>Alpl</i> -/-. Comparaison des données entre les souris <i>Alpl</i> -/- traitées, les souris <i>Alpl</i> -/- non traitées (témoins) et des souris <i>Alpl</i> +/+.	/	/	Le traitement enzymatique chez la souris <i>Alpl</i> -/- s'est avéré efficace car il prévient la survenue de craniosynostose, corrige les défauts de minéralisation osseuse en augmentant le volume et la densité minérale dans l'os frontal et normalise les anomalies de la forme crâniofaciale de l'hypophosphatasie murine.

■	Publications retenues	7
■	Publications intéressantes	12
■	Publications non retenues	18
	Total	37

ANNEXE 1b.

Données issues de l'analyse systématique de la littérature (2015 – 2022)
**Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, enzyme
replacement therapy »**

Annexe 1b - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, enzyme replacement therapy »

Références bibliographiques	Type de publication	Objectifs	Population	Données biochimiques	Données moléculaires	Intervention menée	Données cliniques	Données bucco-dentaires	Résultats / Éléments importants
1 - Okawa R, Nakamoto T, Matayoshi S, Nakano K, Kakimoto N. Evaluation of alveolar bone hypomineralization in pediatric hypophosphatasia using orthopantomography. Sci Rep. 2022 Jan 24;12(1):1211.	Étude comparative comportant des biais	Développer une méthode d'évaluation quantitative de l'hypominéralisation de l'os alvéolaire, grâce à l'imagerie panoramique, afin de comparer les valeurs de densité osseuse retrouvées chez les patients atteints d'HPP par rapport aux sujets sains.	N = 217 patients dont 200 patients en bonne santé et 17 patients atteints d'hypophosphatasie (toutes formes confondues)	<u>Taux ALP :</u> Forme périnatale : 12,7 +/- 6,7 UI/L Forme prénatal bénigne : 52 +/- 13 UI/L Forme infantile : 167 UI/L Forme juvénile : 199,3 +/- 86,3 UI/L Forme odonto : 278,8 +/- 18,1 UI/L	Pas d'informations au sujet des variants <i>ALPL</i>	Sur les 17 patients atteints d'HPP, 6 patients ont été traités par enzymothérapie substitutive (AA). Analyse de la densité osseuse alvéolaire grâce à l'outil Image Processing Toolbox du logiciel de programmation MATLAB 2017. Comparaison des valeurs de densité osseuse sur les OPT des patients atteints d'hypophosphatasie aux patients sains	/	<u>Sujets sains :</u> - Les valeurs de pixels corrigées augmentent significativement avec l'âge - Corrélation positive significative entre l'âge physiologique et l'âge dentaire - Corrélation positive significative entre l'âge dentaire et les valeurs des pixels corrigées <u>Patients HPP :</u> - 1/3 des patients HPP traités par enzymothérapie substitutive ont montré des valeurs de pixels corrigées supérieures au groupe sain du même âge (forme périnatale entre 2 et 4 ans) - Corrélation positive significative entre l'âge physiologique et l'âge dentaire - L'âge dentaire des patients HPP est inférieur à celui des patients sains	La valeur en pixel obtenue lors de l'analyse dépend de l'état des tissus mais aussi du physique et de la position de l'individu. Ces effets ont été corrigés en superposant un step wedge sur chaque radiographie. On obtient donc une valeur de pixel corrigée qui illustre la densité osseuse dans la zone d'intérêt étudiée. L'étude révèle que le développement dentaire est retardé chez les patients atteints d'HPP et que l'hypominéralisation de l'os alvéolaire chez les patients atteints d'HPP semble être améliorée par l'enzymothérapie substitutive, notamment dans les formes sévères de la maladie.
2 - Yazici H, Canda E, Kalkan Ucar S, Coker M. Severe perinatal hypophosphatasia case with a novel mutation. Arch Argent Pediatr. 2022 Feb;120(1):e21-e24.	Rapport de cas	Présentation d'un cas clinique avec un nouveau variant du gène <i>ALPL</i> .	Une jeune patiente âgée de quelques jours	Faible taux ALP à la naissance = 10UI/L (norme > 70 UI/L) Taux élevés de pyridoxal-5-phosphate et phosphoéthanolamine	Mutation hétérozygote composite : p.R184W (c.550C>T)/p.G288A (c.863G>C)	Début du traitement AA à 60 jours après la naissance : 2mg/kg trois fois par semaine	- Crises convulsives traitées avec succès par phénytoïne - Malformations osseuses sévères - Fractures osseuses - Hypotonie - Détresse respiratoire -Néphrocalcinose Décès à 72 jours.	Patiente non dentée	L'AA améliore la minéralisation osseuse, les fonctions respiratoires et motrices, et accroît la survie. Dans plusieurs études, des effets positifs sur la minéralisation osseuse ont été détectés à partir de 4 semaines. Ici, la patiente est décédée à 72 jours malgré le début du traitement.

Annexe 1b - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, enzyme replacement therapy »

<p>3 - Tournis S, Yavropoulou MP, Polyzos SA, Doulgeraki A. Hypophosphatasia. J Clin Med. 2021 Dec 1;10(23):5676.</p>	<p>Revue</p>	<p>Présentation de la maladie, physiopathologie, formes cliniques, diagnostic biochimique, diagnostic moléculaire, prise en charge et rôle de l'enzymothérapie substitutive.</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>Il ne faut pas confondre l'hypophosphatasie avec d'autres causes de perte précoce des dents, telles que le scorbut, les maladies parodontales, le rachitisme hypophosphatémique, la dysplasie dentinaire de type I, les neutropénies, le déficit d'adhérence leucocytaire, l'histiocytose et divers syndromes, tels que le syndrome de Papillon Lefèvre et Ehlers Danlos. La dentition temporaire est plus sensible à une faible fonction ALP, ce qui est important car la perte prématurée des dents peut affecter la nutrition et la parole.</p>
<p>4 - Mannes I, Rothenbuhler A, Merzoug V, Di Rocco F, Linglart A, Adamsbaum C. Imaging patterns in pediatric hypophosphatasia. Pediatr Radiol. 2021 Dec.</p>	<p>Essai clinique</p>	<p>Examiner les caractéristiques d'imagerie de l'hypophosphatasie au moment du diagnostic et pendant le suivi, y compris les schémas d'imagerie par résonance magnétique.</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>Pas d'éléments concernant la sphère bucco-dentaire</p>	<p>L'approbation récente de l'enzymothérapie substitutive a donné à l'imagerie un rôle important dans le suivi de l'efficacité du traitement.</p>
<p>5 - Okawa R, Kokomoto K, Nakano K. Dental effects of enzyme replacement therapy in case of childhood-type hypophosphatasia. BMC Oral Health. 2021 Jun 27;21(1):323.</p>	<p>Rapport de cas</p>	<p>Illustrer les effets du Strensiq[®] sur la denture permanente et la santé parodontale.</p>	<p>Un garçon d'origine japonaise de 11 ans et 1 mois ayant reçu le diagnostic d'hypophosphatasie infantile à 2 ans et 2 mois.</p>	<p>Taux initial ALP = 66 UI/L</p>	<p>Mutation <i>ALPL</i> inconnue</p>	<p>Initiation de l'enzymothérapie substitutive à 11 ans et 7 mois selon la posologie de 2mg/kg trois fois par semaine</p>	<p>Rachitisme et irrégularités métaphysaires</p>	<p><u>ATCD</u> : exfoliation prématurée de deux incisives temporaires mandibulaires à 1 ans et 8 mois <u>Examen clinique avant le début du traitement (11 ans et 5 mois)</u> : hypominéralisation généralisée de l'émail au niveau de toutes les dents, infracluse des premières</p>	<p>Le traitement enzymatique a partiellement amélioré l'état de santé bucco-dentaire du patient : - Mise en évidence d'une croissance radiculaire avec fermeture des apex et diminution de l'écart entre l'âge dentaire et l'âge physiologique.</p>

Annexe 1b - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, enzyme replacement therapy »

								<p>molaires permanentes, occlusion antérieure traumatique, parodontite avec présence de poches parodontales profondes, mobilité pathologique de 11 et 31.</p> <p><u>Examen radiologique avant le début du traitement</u>: agénésie 35, retard de la formation radiculaire, os maxillaire et mandibulaire amincie.</p> <p><u>Examen clinique 2 ans ½ après l'instauration du traitement</u>: exfoliation prématurée de 11-31-41 résultant du traumatisme occlusal antérieur, inclusion 25, agénésie 35 et hypominéralisation de l'émail au niveau de toutes les dents. Amélioration de la santé parodontale.</p> <p><u>TIB</u>: racines fines et courtes, chambre pulpaire élargie, résorption osseuse horizontale légère généralisée, élargissement de l'espace desmodontal dans la région incisive mx et md.</p> <p><u>OPT</u>: fermeture des apex</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation de la densité osseuse mandibulaire. - Amélioration des indices parodontaux avec diminution de la profondeur des poches et aucune mobilité des dents permanentes ayant fait leur éruption après initiation du traitement - Pas d'amélioration concernant l'hypominéralisation des couronnes car la minéralisation des couronnes dentaires est déjà achevée à cet âge. - Anomalies morphologiques non résolues.
<p>6 - Schroth RJ, Long C, Lee VHK, Alai-Towfigh H, Rockman-Greenberg C. Dental outcomes for children receiving asfotase alfa for hypophosphatasia. Bone. 2021 Nov;152:116089.</p>	<p>Étude de cohorte prospective</p>	<p>Étudier le schéma d'éruption/exfoliation prématurée des dents temporaires et permanentes chez des patients atteints d'hypophosphatasie infantile traitée par asfotase alfa.</p>	<p>N = 11</p> <p><u>Groupe 1</u>: 5 enfants en bas-âge âgés en moyenne de 3 mois +/- 2,3 mois lors de l'inclusion</p> <p><u>Groupe 2</u>: 6 enfants d'âge préscolaire âgés en moyenne de 52,5 mois +/- 11,3 mois lors de l'inclusion</p>	/	/	<p>Analyse du schéma dentaire avant le début de l'essai clinique et au cours de l'essai clinique</p> <p>Durée de suivi entre 9 et 60 mois.</p>	/	<p>Le groupe des enfants en bas-âge a statistiquement perdu moins de dents temporaires à la fin de l'étude que les enfants d'âge préscolaire avant le début de l'étude (1,8 +/- 2,1 dents VS 10,2 +/- 3,9 dents ; p = 0,018)</p>	<p>L'administration précoce d'asfotase alfa chez les enfants en bas-âge a réduit l'exfoliation prématurée des dents temporaires en comparaison avec les enfants en âge préscolaire qui avaient déjà perdu beaucoup de dents temporaires avant le début de l'étude car ils n'avaient pas encore reçu le traitement.</p>

Annexe 1b - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, enzyme replacement therapy »

<p>7 - Reis FS, GomesDC, Arantes HP et al. A two-year follow-up of asfotase alfa replacement in a patient with hypophosphatasia: clinical, biochemical, and radiological evaluation. Arch Endocrinol Metab. 2021 May 18;64(5):623-629.</p>	<p>Rapport de cas</p>	<p>Exposer les effets du traitement enzymatique.</p>	<p>Un garçon de 2 ans d'origine brésilienne diagnostiqué à l'âge de 20 mois d'une forme infantile d'hypophosphatasie</p>	<p>Diagnostic positif</p>	<p>Mutation homozygote faux-sens p.Ala33Val (c.98C>T)</p>	<p>Début du traitement AA à l'âge de 2 ans et 10 mois</p>	<p>- Os long raccourcis - Déformations osseuses - Développement moteur retardé - Infections respiratoires multiples</p>	<p>Perte précoce de dents temporaires avant l'âge de 3 ans (nombre et type de dents perdues non précisés).</p>	<p>Succès thérapeutique au niveau général et musculo-squelettique. Absence de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique sur les dents.</p>
<p>8 - Strandbech OS, Lund A, Ostergaard E. Excellent response to asfotase alfa treatment in an adolescent patient with hypophosphatasia. JIMD Rep. 2021 Feb 3;59(1):10-15.</p>	<p>Rapport de cas</p>	<p>Décrire les résultats cliniques du traitement par asfotase alfa.</p>	<p>Une adolescente de 13 ans d'origine danoise atteinte d'une hypophosphatasie infantile diagnostiquée à l'âge de 13 mois</p>	<p>Faible taux ALP à la naissance (44UI/L) Élévation des taux de pyridoxal 5'-phosphate et phosphoéthanolamine urinaire.</p>	<p>Mutation homozygote faux-sens (NM_000478.6): c.542C>T (p. Ser181Leu)</p>	<p>Début du traitement AA à l'âge de 13 ans.</p>	<p>- Retard de croissance - Douleurs squelettiques chroniques (EVA = 7/10)</p>	<p>- Perte précoce des dents temporaires avant l'âge de 3 ans - Mobilité pathologique de certaines dents permanentes (dents et sévérité de l'atteinte non précisées)</p>	<p>Amélioration des valeurs biochimiques, réduction des douleurs squelettiques et amélioration significative de la qualité de vie. Après 18 mois de traitement, absence d'exfoliation prématurée des dents permanentes initialement mobiles.</p>
<p>9 - Fenn JS, Lorde N, Ward JM, Borovickova I. Hypophosphatasia. J Clin Pathol. 2021 Oct;74(10):635-640.</p>	<p>Revue</p>	<p>Présentation de la maladie, physiopathologie, formes cliniques, diagnostic biochimique, diagnostic moléculaire, prise en charge.</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>L'HPP correspond à un trouble de la minéralisation osseuse squelettique et dentaire. La perte précoce des dents temporaires est un signe fréquent.</p>
<p>10 - Villa-Suárez JM, García-Fontana C, Andújar-Vera F et al. Hypophosphatasia: A Unique Disorder of Bone Mineralization. Int J Mol Sci. 2021 Apr 21;22(9):4303.</p>	<p>Revue</p>	<p>Présentation de la maladie, prévalence, formes cliniques et traitement enzymatique.</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>- Perte précoce des dents temporaires avant l'âge de 3 ans - Hypoplasie du ciment acellulaire - Défaut de fixation du ligament à l'os alvéolaire et au ciment défectueux - Hypominéralisation des tissus dentaires et parodontaux</p>	<p>La disponibilité d'une enzymothérapie substitutive spécifique pour l'HPP représente une avancée thérapeutique majeure, notamment dans les formes sévères de la maladie.</p>

Annexe 1b - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, enzyme replacement therapy »

<p>11 - Pierpont EI, Simmons JH, Spurlock KJ, Shanley R, Sarafoglou KM. Impact of pediatric hypophosphatasia on behavioral health and quality of life. Orphanet J Rare Dis. 2021 Feb 12;16(1):80.</p>	<p>Étude transversale</p>	<p>Étudier les effets de l'HPP pédiatrique sur le sommeil, l'humeur, la régulation de l'attention et du comportement et d'autres aspects de la santé comportementale.</p>	<p>N = 30 Enfants atteints d'HPP</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>Sur les 30 patients, 15 patients atteints d'une forme sévère de la maladie ont reçu le traitement par asfotase alfa.</p>	<p>Problèmes de comportement chez 67% des enfants : troubles du sommeil, trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité, mauvaise régulation de l'humeur, anxiété ; faible capacité d'adaptation, réduction de la qualité de vie physique et psycho-sociale</p>	<p>Données recueillies avant le début de l'étude : - dans la cohorte des patients <u>non traités par ERT</u> (n=15), 10 patients ont perdu prématurément des dents temporaires - dans la cohorte des patients <u>traités par ERT</u> (n=15), tous les patients ont perdu prématurément des dents temporaires</p>	<p>Absence de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique sur les dents.</p>
<p>12 - Okawa R, Matayoshi S, Kariya R, Ogaya Y, Nomura R, Nakano K. Effects of Enzyme Replacement Therapy for Primary Teeth in a Patient with Infantile Hypophosphatasia. J Clin Pediatr Dent. 2020 Sep 1;44(5):348-351.</p>	<p>Rapport de cas</p>	<p>Montrer les effets du traitement enzymatique sur la denture.</p>	<p>Un patient d'origine japonaise de 20 mois ayant reçu le diagnostic d'une hypophosphatasie infantile à l'âge de 19 mois.</p>	<p>Diagnostic positif</p>	<p>Diagnostic positif</p>	<p>Initiation de l'enzymothérapie substitutive à l'âge de 21 mois.</p>	<p>/</p>	<p>Le patient a démontré des conditions parodontales stables au niveau des molaires temporaires qui ont fait leur éruption après le début du traitement, en raison de l'amélioration de la minéralisation de l'os alvéolaire et des dents.</p>	<p>Efficacité du traitement au niveau de la dentition.</p>
<p>13 - Vogt M, Girschick H, Schweitzer T, Benoit C, Holl-Wieden A, Seefried L, Jakob F, Hofmann C. Pediatric hypophosphatasia: lessons learned from a retrospective single-center chart review of 50 children. Orphanet J Rare Dis. 2020 Aug 18;15(1):212.</p>	<p>Étude de cohorte rétrospective</p>	<p>Optimiser la prise en charge de l'hypophosphatasie afin d'éviter ou retarder les symptômes et complications de la maladie.</p>	<p>Cohorte issue d'un centre de référence en Allemagne. N = 50 HPP périnatale : 8% HPP infantile : 34% HPP juvénile : 58%</p>	<p>Diagnostic positif</p>	<p>Diagnostic positif</p>	<p>Suivi pendant 25 ans</p>	<p>/</p>	<p><u>Rôle du dentiste dans le diagnostic</u> : 7,7% des patients ont été diagnostiqués par leur dentiste. <u>1^{er} manifestations cliniques HPP</u> : - Perte prématurée des dents temporaires 20% (10 patients sur 50) - Parodontite 2% (1 patient sur 50)</p>	<p>Efficacité du traitement enzymatique sur les os, les muscles et la croissance. Absence de données relatives à l'impact du traitement enzymatique sur les dents.</p>

Annexe 1b - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, enzyme replacement therapy »

								<p><u>Évolution de la maladie au cours du suivi :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Perte prématurée des dents temporaires pour 50% des patients atteints d'une forme d'HPP périnatale - Perte prématurée des dents temporaires pour 59% des patients atteints d'une forme infantile d'HPP - Perte prématurée des dents temporaires pour 64% des patients atteints d'une forme juvénile d'HPP <p>Total : 64% (32/50) des patients ont perdu prématurément des dents temporaires.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Présence de caries et/ou défauts amélaire pour 25% des patients atteints d'une forme d'HPP périnatale - Présence de caries et/ou défauts amélaire pour 12% des patients atteints d'une forme d'HPP infantile - Présence de caries et/ou défauts amélaire pour 24% des patients atteints d'une forme d'HPP juvénile <p>Total : 20% (10/50) des patients présentent des caries dentaires et/ou des défauts de l'émail.</p> <p><u>Traitement par AA :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 100% des patients atteints d'une forme périnatale d'HPP sont traités par AA - 11 patients sur les 17 patients atteints d'une forme infantile d'HPP sont traités par AA - 3 patients sur les 29 patients atteints d'une forme juvénile d'HPP sont traités par AA
--	--	--	--	--	--	--	--	---

Annexe 1b - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, enzyme replacement therapy »

<p>14 - Takagi M, Kato S, Muto T, Sano Y et al. Odontohypophosphatasia treated with asfotase alfa enzyme replacement therapy in a toddler: a case report. Clin Pediatr Endocrinol. 2020;29(3):115-118.</p>	<p>Rapport de cas</p>	<p>Illustrer un cas d'odonto-HPP traité par asfotase alfa.</p>	<p>Une jeune patiente d'origine japonaise âgée de 2 ans et 2 mois atteinte d'une odontohypophosphatasie diagnostiquée à 1 an. ATCD familiale d'hypophosphatasie</p>	<p>Diagnostic positif</p>	<p>Mutation faux-sens hétérozygote p.Ile395Phe (c.1183A>T)</p>	<p>Initiation du traitement AA à l'âge de 2 ans et 2 mois</p>	<p>/</p>	<p><u>Examen clinique initial</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mobilité 3 de 71 et 81 - Poche parodontale (4mm) au niveau de 72 <p><u>Examen radiologique initial</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Résorption de l'os alvéolaire dans la région des incisives centrales mandibulaires <p><u>Examen clinique après 2 mois de traitement</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Exfoliation prématurée de 71 et 81 (racines intactes) - Absence de nouvelle mobilité pathologique des dents temporaires présentes en bouche 	<p>Stabilisation du processus de perte prématurée des dents temporaires. Nécessité d'une administration précoce du traitement, avant la fin de l'odontogenèse, pour maximiser les effets du traitement sur la minéralisation des tissus durs de la dent et du parodonte.</p>
<p>15 - Kiselnikova L, Vislobokova E, Voinova V. Dental manifestations of hypophosphatasia in children and the effects of enzyme replacement therapy on dental status: A series of clinical cases. Clin Case Rep. 2020 Mar 13;8(5):911-918.</p>	<p>Étude de cohorte observationnelle prospective.</p>	<p>Objectiver l'effet de l'asfotase alfa sur l'état de santé bucco-dentaire de patients atteints d'HPP.</p>	<p>N = 16 <u>Patient 1</u> : - Patiente âgée de 4 ans - Diagnostic d'hypophosphatasie infantile <u>Patient 2</u> : - Patient âgé de 2 ans ½ - Diagnostic d'hypophosphatasie juvénile à 2 ans ½</p>	<p><u>Patient 1</u> : ALP = 40 UI/L (norme : 142-335 UI/L) <u>Patient 2</u> : ALP : 74 UI/L (norme : 142-335 UI/L)</p>	<p>Diagnostic positif Mutations <i>ALPL</i> non précisées</p>	<p>Initiation du traitement enzymatique AA.</p>	<p>/</p>	<p><u>Résultats sur l'ensemble de la cohorte (N=16)</u> : 10 patients sur 16 ont présenté des manifestations bucco-dentaires lors de l'inclusion. <u>Les manifestations dentaires les plus fréquentes sont</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Perte prématurée des dents temporaires (43,8% - 7/16) - Résorption de l'os alvéolaire (43,8%) - Malocclusions diverses (62,5%) - Gingivite (PMA 16%-32%) <p><u>Concernant la perte prématurée des dents temporaires</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les dents temporaires commencent à tomber à partir de 12-14 mois 	<p><u>Patient 1</u> : 3 ans après le début du traitement, l'examen clinique révèle l'absence de mobilité pathologique des dents temporaires résiduelles sur l'arcade. Il semble y avoir une stabilisation du processus de perte spontanée des dents temporaires. <u>Patient 2</u> : 2 ans après le début du traitement, on observe la diminution des mobilités de 51 et 61.</p>

Annexe 1b - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, enzyme replacement therapy »

									<ul style="list-style-type: none"> - Les premières dents touchées sont les incisives centrales mandibulaires et maxillaires - Les dents exfoliées prématurément présentaient une formation radiculaire incomplète - Absence de saignement lors de l'exfoliation 	
<p>16 - Bianchi ML, Bishop NJ, Guañabens N, Hofmann C, Jakob F, Roux C, Zillikens MC; Rare Bone Disease Action Group of the European Calcified Tissue Society. Hypophosphatasia in adolescents and adults: overview of diagnosis and treatment. Osteoporos Int. 2020 Aug;31(8):1445-1460.</p>	Revue	Cet article donne un aperçu des connaissances actuelles sur l'hypophosphatasie	/	/	/	/	/	/	Absence de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique sur les dents.	Efficacité prouvée du traitement enzymatique sur la minéralisation osseuse squelettique et la condition physique des patients.
<p>17 - Simon S, Resch H. Treatment of hypophosphatasia. Wien Med Wochenschr. 2020 Apr;170(5-6):112-115.</p>	Revue	/	/	/	/	/	/	<p>Symptômes fréquemment rencontrés : fractures non traumatiques et non cicatrisantes, douleurs musculo-squelettiques chroniques, convulsions, insuffisance respiratoire, calcinose dans les muscles, les reins et les articulations.</p>	<p>Symptômes dentaires pathognomoniques : perte prématurée des dents de lait, retard d'éruption et de développement dentaire.</p>	<p>Les traitements de soutien sont importants dans l'HPP, y compris la ventilation mécanique, le traitement précis des fractures, la physiothérapie, la surveillance dentaire et les soins de suivi pour éviter les problèmes ultérieurs. L'asfotase-alfa améliore l'insuffisance respiratoire, la minéralisation osseuse et la survie à long terme, et présente un très bon profil d'innocuité.</p>

Annexe 1b - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, enzyme replacement therapy »

<p>18 - Picton A, Nadar R, Pelivan A, Garikapati V, Saraff V. Hypophosphatasia mimicking hypoxic-ischaemic encephalopathy: early recognition and management. Arch Dis Child. 2021 Feb;106(2):189-191.</p>	<p>Rapport de cas</p>	<p>Montrer l'importance du diagnostic biochimique et radiologique de l'HPP.</p>	<p>Un nouveau-né</p>	<p>Faible activité de la phosphatase alcaline (taux non spécifié). Acidose mixte et déficit basal anormal</p>	<p>/</p>	<p>Début du traitement enzymatique 5 jours après la naissance.</p>	<p>Détresse respiratoire, hypotonie, convulsions, défaut de la minéralisation osseuse</p>	<p>Patient non denté</p>	<p>La reconnaissance précoce des caractéristiques biochimiques et radiologiques de l'HPP est essentielle pour un diagnostic rapide et l'initiation en temps opportun du traitement enzymatique substitutif par asfotase alfa.</p>
<p>19 - Koyama H, Yasuda S, Kakoi S, Ohata Y, Shimizu Y, Hasegawa C, Hayakawa A, Akiyama T, Yagi T, Aotani D, Imaeda K, Ozono K, Kataoka H, Tanaka T. Effect of Asfotase Alfa on Muscle Weakness in a Japanese Adult Patient of Hypophosphatasia with Low ALP Levels. Intern Med. 2020 Mar 15;59(6):811-815.</p>	<p>Rapport de cas</p>	<p>Présenter une forme adulte d'HPP.</p>	<p>Patiente âgée de 40 ans.</p>	<p>Faible taux ALP = 91 UI/L (norme : 109-200 UI/L)</p>	<p>Mutation hétérozygote : c.1559delT et c.258G>A(p.Arg 86Arg)</p>	<p>Début du traitement enzymatique à l'âge de 40 ans. Réalisation d'un bilan clinique initial puis d'un second bilan 6 mois après le début du traitement.</p>	<p>- Fatigue générale - Faiblesse musculaire</p>	<p>Perte prématurée des dents temporaires à l'âge de 4 ans (nombre et type de dents non précisés). Pas d'informations sur la denture permanente.</p>	<p>Amélioration des symptômes après 6 mois de traitement : - patiente en meilleure forme générale - augmentation de la force musculaire (augmentation de la force de préhension et de la distance de marche) Absence de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique sur les dents.</p>
<p>20 - Bowden SA, Foster BL. Alkaline Phosphatase Replacement Therapy for Hypophosphatasia in Development and Practice. Adv Exp Med Biol. 2019;1148:279-322.</p>	<p>Revue</p>	<p>Ce chapitre donne un aperçu de l'expression et des fonctions de TNSALP, résume les types cliniques et les pathologies HPP, discute des premières tentatives de thérapies pour HPP, résume le développement de modèles de souris HPP, examine la conception et la validation de l'AAERT et fournit des comptes rendus à</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>Mise en évidence clinique de l'efficacité de l'asfotase alfa sur l'amélioration de la survie, l'amélioration des fonctions respiratoires, cognitives et motrices grâce à une amélioration de la minéralisation osseuse et une réduction des manifestations musculo-squelettiques de la maladie.</p>

Annexe 1b - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, enzyme replacement therapy »

		jour sur l'efficacité de l'AA ERT dans les essais cliniques et les rapports de cas, y compris la réponse thérapeutique, les effets indésirables, les limites et les orientations futures potentielles de la thérapie.							
21 - Bianchi ML, Vai S. Alkaline Phosphatase Replacement Therapy. Adv Exp Med Biol. 2019;1148:201-232.	Revue	Présentation de la maladie, des formes cliniques, du traitement enzymatique substitutif et présentation d'études relatives à l'efficacité et l'innocuité de ce nouveau traitement	/	/	/	/	/	/	Traitement AA efficace au niveau général et musculo-squelettique. Bon profil d'innocuité. Absence de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique sur les dents.
22 - Szabo SM, Tomazos IC, Petryk A, Powell LC et al. Frequency and age at occurrence of clinical manifestations of disease in patients with hypophosphatasia: a systematic literature review. Orphanet J Rare Dis. 2019 Apr 25;14(1):85.	Revue systématique de la littérature	Déterminer la fréquence et le moment de la survenue des manifestations cliniques caractéristiques de l'HPP.	265 patients atteints d'hypophosphatasie	/	/	Une stratégie de recherche comprenant les termes « hypophosphatasie » et « HPP » a été mise en œuvre dans PubMed/MEDLINE et Embase (depuis la création des bases de données en 1950 et 1947 respectivement, jusqu'en février 2017) pour identifier les études de patients atteints d'hypophosphatasie qui avaient été suivis longitudinalement pendant au moins 1 an	<u>Manifestations cliniques fréquentes</u> : - fractures osseuses (35,8%) - douleur (33,6%) - difficultés motrices (30,9%)	<u>Manifestations bucco-dentaires fréquentes</u> : - perte prématurée des dents temporaires et/ou permanentes (53,5%) <u>Autres manifestations dentaires</u> : éruption dentaire retardée, parodontite sévère, anomalies de la dentition et atrophie des crêtes alvéolaires.	Au sein de la cohorte étudiée, les premières manifestations cliniques de l'hypophosphatasie sont essentiellement apparues avant 2 ans. Cette revue montre que les types de manifestations et événements cliniques liés à l'HPP peuvent changer au fil du temps et que de multiples manifestations et événements peuvent s'accumuler au cours d'une vie : l'hypophosphatasie est une maladie évolutive.

Annexe 1b - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, enzyme replacement therapy »

<p>23 - Khan AA, Josse R, Kannu P, Villeneuve J et al. Hypophosphatasia: Canadian update on diagnosis and management. Osteoporos Int. 2019 Sep;30(9):1713-1722.</p>	<p>Revue</p>	<p>Présenter les données actuelles concernant le diagnostic et la prise en charge de l'HPP. Données issues d'une recherche systématique de la littérature via les bases de données MEDLINE, EMBASE et Cochrane.</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p><u>Manifestations dentaires HPP</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Perte prématurée des dents temporaires et permanentes - Hypoplasie et hypominéralisation du cément - Dentinogenèse altérée - Email hypoplasique - Résorption de l'os alvéolaire 	<p>L'augmentation de la concentration en pyrophosphate inorganique (PPi) inhibe la minéralisation dentaire. Les premières dents sont généralement perdues à l'âge de 2 ans.</p>
<p>24 - Galeano-Valle F, Vengoechea J, Galindo RJ. A rare mutation in hypophosphatasia: a case report of adult form and review of the literature. Arch Endocrinol Metab. 2019 Feb;63(1):89-93.</p>	<p>Rapport de cas</p>	<p>Présenter le cas d'un homme atteint d'une forme adulte d'HPP.</p>	<p>Un homme âgé de 41 ans.</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>Absence de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique sur les dents.</p>
<p>25 - Bowden SA, Foster BL. Profile of asfotase alfa in the treatment of hypophosphatasia: design, development, and place in therapy. Drug Des Devel Ther. 2018 Sep 24;12:3147-3161.</p>	<p>Étude préclinique</p>	<p>Objectiver les résultats d'une étude préclinique portant sur l'étude de l'efficacité du traitement enzymatique substitutif (TNSALP-D10) sur les modèles murins de l'hypophosphatasie</p>	<p>Souris KO <i>Alpl</i>^{-/-} : modèles de référence pour les études précliniques, mis au point dans les années 1990 par le laboratoire du Dr Jose Luis Milan.</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>On compare 3 groupes de souris sur une période de 52 jours :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Souris de type sauvage WT - Souris <i>Alpl</i>^{-/-} non traitées - Souris <i>Alpl</i>^{-/-} traitées par 2mg/kg de TNSALP-D10 après la naissance 	<p>En ce qui concerne la survie, les souris <i>Alpl</i>^{-/-} non traitées sont mortes en moyenne à 18,5 jours alors que 75% des souris <i>Alpl</i>^{-/-} traitées par l'enzyme recombinante ont survécu jusqu'à la fin de l'étude. En ce qui concerne le <u>phénotype squelettique et crânio-facial</u>, les souris <i>Alpl</i>^{-/-} traitées par l'enzyme recombinante présentaient au cours de l'étude une activité physique normale, une minéralisation osseuse très favorable, une</p>	<p>En ce qui concerne le <u>phénotype bucco-dentaire</u>, on constate chez les souris <i>Alpl</i>^{-/-} traitées par l'enzyme recombinante une nette amélioration de la minéralisation de la dentine, de l'os alvéolaire et du cément radiculaire, favorisant l'ancrage de la dent au parodonte</p>	<p>Cette étude sur les modèles murins de l'HPP démontre le potentiel du traitement enzymatique substitutif dans la prévention de la survenue des manifestations squelettiques et dentaires de la maladie.</p>

Annexe 1b - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, enzyme replacement therapy »

							normalisation de la forme du crâne et ne présentaient pas de craniosynostose		
26 - Hepp N, Frederiksen AL, Khosravi J, Jensen JB. [Diagnostics and treatment of hypophosphatasia]. Ugeskr Laeger. 2018 Aug 27;180(35).	Revue	Cet article vise à promouvoir la sensibilisation à l'hypophosphatasie et à fournir un aperçu des options de diagnostic et de traitements.	/	/	/	/	/	/	<p>Nécessité d'une collaboration interdisciplinaire entre des spécialistes en pédiatrie, physiothérapie, neurologie, endocrinologie, rhumatologie, orthopédie, génétique clinique, chirurgie de la mâchoire et dentisterie. Des soins dentaires adéquats et une prophylaxie des caries sont essentiels pour tous les types d'HPP ; des contrôles réguliers par un chirurgien-dentiste et un chirurgien maxillo-facial sont recommandés. La perte précoce des dents de lait et des dents permanentes peut être traitée avec des prothèses temporaires ou permanentes.</p> <p>En raison du manque de données à long terme et du prix très élevé du médicament, l'indication de traitement doit être clarifiée individuellement.</p>

Annexe 1b - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, enzyme replacement therapy »

<p>27 - Daniel AB, Saraff V, Shaw NJ, Yates R, Mughal MZ, Padidela R. Healthcare resource utilization in the management of hypophosphatasia in three patients displaying a spectrum of manifestations. Orphanet J Rare Dis. 2018 Aug 16;13(1):142.</p>	<p>Étude de cohorte observationnelle</p>	<p>Évaluer l'utilisation des ressources de santé par les patients atteints d'HPP.</p>	<p>N = 3 <u>Patient 1</u> : - Nourrisson de 34 semaines - HPP infantile <u>Patient 2</u> : - Patient de 11 mois - HPP infantile <u>Patient 3</u> : - Patiente de 3 ans - HPP juvénile</p>	<p><u>Patient 1</u> : faible taux ALP : < 20 IU/L (norme 75-250 IU/L) <u>Patient 2</u> : faible taux ALP (taux inconnu) <u>Patient 3</u> : faible taux ALP : 123 IU/L (norme 230 -700 IU/L)</p>	<p><u>Patient 1</u> : mutation homozygote (C.1336 G > A [p.Ala446Thr]) <u>Patient 2</u> : mutation ALPL inconnue <u>Patient 3</u> : mutation hétérozygote composite (c.350A > G, p.Y117C, c.400_401AC > CA, p.T134H)</p>	<p><u>Patient 1</u> : traitée par asfotase alfa depuis l'âge de 1 mois <u>Patient 2</u> : non traitée par AA <u>Patient 3</u> : non traité par AA.</p>	<p><u>Patient 1</u> : - 725 jours d'hospitalisation - Suivi ambulatoire par 16 spécialistes <u>Patient 2</u> : - 43 jours d'hospitalisation - Suivi en ambulatoire par 12 spécialistes <u>Patient 3</u> : - 19 jours d'hospitalisation - Suivi en ambulatoire par 7 spécialistes</p>	<p><u>Patient 1</u> : le patient n'a jamais vu un dentiste. <u>Patient 2</u> : 38 visites chez le dentiste (carie et malocclusion) <u>Patient 3</u> : perte précoce de dents temporaires (âge, nombre et type de dents non précisés). 40 consultations chez un dentiste (soins de caries essentiellement)</p>	<p>Corrélation positive entre l'utilisation des ressources de santé et la sévérité de l'atteinte. Quelle que soit la sévérité, les patients nécessitent un suivi ambulatoire pluridisciplinaire par une équipe de professionnels.</p>
<p>28 - Feeney C, Stanford N, Lee S, Barry S. Hypophosphatasia and the importance of the general dental practitioner - a case series and discussion of upcoming treatments. Br Dent J. 2018 Jun 22;224(12):937-943.</p>	<p>Rapport de cas</p>	<p>Montrer l'importance du chirurgien-dentiste dans la détection précoce des signes cliniques de l'hypophosphatasie</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>Les symptômes dentaires courant sont la perte prématurée des dents temporaires avant l'âge de 3 ans, la perte prématurée des dents permanentes, de grandes chambres pulpaire, une perte osseuse alvéolaire associée à une inflammation parodontale légère, et des anomalies de structure de l'émail et de la dentine. Le chirurgien-dentiste joue un rôle essentiel dans le diagnostic précoce de l'hypophosphatasie.</p>
<p>29 - Rothenbuhler A, Linglart A. Hypophosphatasia in children and adolescents: clinical features and treatment. Arch Pediatr. 2017 May;24(5S2):5S66-5S70.</p>	<p>Revue</p>	<p>Présentation de la maladie, manifestations cliniques et traitements.</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>L'utilisation de l'ERT chez les enfants atteints d'HPP dépendra des résultats des essais cliniques, de la gravité de la maladie et de son impact sur la fonction et la qualité de vie du</p>

Annexe 1b - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, enzyme replacement therapy »

									patient. La prise en charge doit être globale et pluridisciplinaire, impliquant les experts des centres de référence.
30 - Bowden SA, Adler BH. Asfotase alfa treatment for 1 year in a 16 year-old male with severe childhood hypophosphatasia. Osteoporos Int. 2018 Feb;29(2):511-515.	Rapport de cas	Décrire les résultats cliniques du traitement par l'AA chez un patient atteint d'une forme sévère d'hypophosphatase infantile.	Un garçon de 16 ans souffrant d'une hypophosphatase infantile sévère diagnostiquée à l'âge de 2 ans.	Diagnostic positif ALP stable. Élévation du pyridoxal 5'-phosphate et de la phosphoéthanolamine urinaire.	Diagnostic positif	Début du traitement AA à l'âge de 15 ans. Posologie : 2mg/kg 3x/semaine.	ATCD de fractures ayant nécessité 16 interventions de chirurgie orthopédique. Scoliose sévère Difficultés motrices Douleurs osseuses chroniques.	Absence de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique sur les dents.	Amélioration significative de la fonction motrice et réduction des douleurs osseuses dès 3 mois de traitement.
31 - Kishnani PS, Rush ET, Arundel P, Bishop N, Dahir K, Fraser W, Harmatz P, Linglart A, Munns CF, Nunes ME, Saal HM, Seefried L, Ozono K. Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa. Mol Genet Metab. 2017 Sep;122(1-2):4-17.	Revue	L'objectif de ce consensus d'experts est de donner des recommandations concernant la surveillance et le suivi sur le long-terme des patients atteints d'HPP et traités par asfotase alfa.	Tous les patients atteints d'hypophosphatase et traités par asfotase alfa sont concernés par ces recommandations.	/	/	/	/	L'un des principaux objectifs du traitement par asfotase alfa est d'améliorer la santé orale. <i>Forme pédiatrique et adulte</i> : pratiquer un examen dentaire à partir du moment où le diagnostic est posé puis effectuer un suivi bucco-dentaire de routine une à deux fois par an.	Indépendamment de l'âge et de la sévérité de l'atteinte, tous les patients atteints d'HPP traités par asfotase alfa nécessitent un suivi régulier par une équipe pluridisciplinaire.
32 - Tsiantouli E, Trombetti A, Ferrari S. Hypophosphatasie de l'adulte [Hypophosphatasia]. Rev Med Suisse. 2017 Apr 19;13(559):855-858.	Revue	/	/	/	/	/	/	/	La forme adulte peut être facilement confondue avec une ostéoporose banale. Elle se manifeste aussi par des fractures de stress, des douleurs osseuses et des myalgies. Des pseudofractures des fémurs proximaux ressemblent aux fractures atypiques par biphosphonates, qui sont donc contre-

Annexe 1b - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, enzyme replacement therapy »

									indiqués en cas d'HPP. La perte précoce des dents et des calcifications rénales peuvent mettre sur la piste d'une HPP. Le diagnostic est fondé sur l'histoire clinique, des valeurs basses d'ALP et hautes de ses substrats, et des tests génétiques.
33 - Martos-Moreno GA, Calzada J, Couce ML, Argente J. Hypophosphatasia: Clinical manifestations, diagnostic recommendations and therapeutic options. An Pediatr (Engl Ed). 2018 Jun;88(6):356.e1-356.e11.	Revue	Sur la base des preuves publiées et de l'expérience clinique, cet article propose un algorithme avec des recommandations pratiques pour le diagnostic différentiel de l'hypophosphatasie infantile, ainsi qu'une revue actualisée des options thérapeutiques actuelles.	/	/	/	/	/	/	Absence de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique sur les dents.
34 - Whyte MP. Hypophosphatasia: Enzyme Replacement Therapy Brings New Opportunities and New Challenges. J Bone Miner Res. 2017 Apr;32(4):667-675.	Revue	/	/	/	/	/	/	/	Traitement de soutien HPP : ventilation mécanique (insuffisance respiratoire), administration de pyridoxine (convulsions), restriction calcémique +/- diurétique de l'anse et corticoïdes (hypercalcémie), craniotomie (craniosynostose), suivi bucco-dentaire et réhabilitation prothétique si besoin, surveillance en cas de scoliose, chirurgie orthopédique et kinésithérapie.

Annexe 1b - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, enzyme replacement therapy »

<p>35 - Whyte MP, Madson KL, Phillips D, et al. Asfotase alfa therapy for children with hypophosphatasia. JCI Insight. 2016 Jun 16;1(9):e85971.</p>	<p>Essai clinique randomisé (NCT00952484 et NCT01203826)</p>	<p>Évaluer l'efficacité, l'innocuité, la tolérabilité et la pharmacocinétique de l'asfotase alfa.</p>	<p>N = 28 13 patients atteints d'HPP et 15 patients contrôles sains</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>Les 13 patients HPP ont été traités par asfotase alfa pendant 5 ans</p>	<p>- Amélioration squelettique avec changements radiographiques significatifs - Amélioration de la croissance avec une augmentation du poids, de la taille et de l'IMC - Réduction de l'incapacité - Réduction des douleurs Des réactions locales consécutives à l'injection sous-cutanée ont été rapportées, notamment un érythème pour 85% des patients</p>	<p>Absence de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique sur les dents.</p>	<p>Le traitement par l'asfotase alfa a une efficacité substantielle chez les enfants atteints d'hypophosphatasie. Une meilleure stature et une amélioration de la force et de l'agilité ont accompagné une guérison significative des manifestations squelettiques et ont persisté pendant 5 ans de traitement. Le traitement a été bien toléré et semblait sûr, avec un profil bénéfice-risque favorable.</p>
<p>36 - Phillips D, Case LE, Griffin D, Hamilton K, Lara SL, Leiro B, Monfreda J, Westlake E, Kishnani PS. Physical therapy management of infants and children with hypophosphatasia. Mol Genet Metab. 2016 Sep;119(1-2):14-9.</p>	<p>Revue</p>	<p>Montrer le rôle des physiothérapeutes dans la prise en charge pluridisciplinaire de l'hypophosphatasie</p>	<p>Patients atteints d'hypophosphatasie pédiatrique</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>Les physiothérapeutes sont souvent appelés à participer à l'évaluation et au traitement de l'hypophosphatasie. Un conseil consultatif a été organisé en 2015 par des médecins et des physiothérapeutes afin de développer un consensus. L'individualisation du traitement en fonction des besoins de l'enfant, de sa fragilité médicale et de son environnement, tout en éduquant les parents, les soignants et le personnel scolaire, peut améliorer la fonction et le développement des enfants atteints d'HPP.</p>

Annexe 1b - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, enzyme replacement therapy »

<p>37 - Linglart A, Biosse-Duplan M. Hypophosphatasia. Curr Osteoporos Rep. 2016 Jun;14(3):95-105.</p>	<p>Revue</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>Absence de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique sur les dents.</p>	<p>Une thérapie de remplacement enzymatique est maintenant développée pour l'hypophosphatasie; les premiers résultats dans la forme sévère de la maladie sont très encourageants. Cependant, une prise en charge multidisciplinaire reste au cœur du traitement de l'hypophosphatasie.</p>
<p>38 - Bloch-Zupan A. Hypophosphatasia: diagnosis and clinical signs - a dental surgeon perspective. Int J Paediatr Dent. 2016 Nov;26(6):426-438.</p>	<p>Revue</p>	<p>Fournir un aperçu de la maladie aux professionnels dentaires afin d'aider à reconnaître et à diagnostiquer, de manière différentielle, les patients en vue d'une orientation appropriée vers une équipe de spécialistes.</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>La perte précoce des dents temporaires existe dans toutes les formes d'HPP et devrait faire partie du questionnaire sur les antécédents médicaux/dentaires pour les patients de tous âges. La perte précoce des dents temporaires, avant l'âge de 3 ans, peut affecter toute la denture ou uniquement le bloc incisivo-canin. En général, les dents exfoliées ont une racine intacte, ce qui exclut tout phénomène physiologique de rhizalyse. Le premier signe clinique est généralement une mobilité dentaire pathologique, ce qui inquiète la famille du patient ou le patient lui-même et les conduit à consulter. La perte prématurée des dents permanentes est un signe clinique que l'on peut retrouver chez les enfants plus âgés et l'adulte. L'origine de la perte prématurée des dents est un dérèglement du PPI, qui induit une anomalie de formation du cément</p>	<p>Les professionnels dentaires peuvent être positionnés au début du parcours diagnostique ; ainsi, la reconnaissance des caractéristiques HPP pour une orientation rapide et une gestion optimale de la maladie est importante. Le chirurgien-dentiste peut contribuer à une meilleure connaissance de l'HPP en inscrivant les patients dans la base de données D4/Phenodent. L'objectif de cet outil de recherche est de créer une cohorte de patients HPP pour mieux comprendre les différents aspects de la maladie, le lien génotype/phénotype, et évaluer l'efficacité des traitements disponibles, tels que l'AA.</p>

Annexe 1b - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, enzyme replacement therapy »

								radiculaire. Le ciment radiculaire est un tissu important pour la structure de la dent et l'attachement dentaire à l'os alvéolaire, via le ligament alvéolo-dentaire. Des problèmes de formation de dentine et d'amélogenèse ont également été rapportés.	
39 - Whyte MP. Hypophosphatasia - aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol. 2016 Apr;12(4):233-46.	Revue	/	/	/	/	/	/	/	L'enzymothérapie substitutive par asfotase alfa s'est avérée efficace dans le traitement de l'hypophosphatasie pédiatrique.
40 - Mornet E, Nunes ME. Hypophosphatasia. 2007 Nov 20 [updated 2016 Feb 4]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Mirzaa GM, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022.	Revue	/	/	/	/	/	/	/	On recommande un suivi bucco-dentaire deux à trois fois par an chez les patients atteints d'HPP, à ajuster en fonction de la sévérité de l'atteinte.
41 - Millán JL, Whyte MP. Alkaline Phosphatase and Hypophosphatasia. Calcif Tissue Int. 2016 Apr;98(4):398-416.	Revue / Étude préclinique	Objectiver les effets du traitement enzymatique substitutif sur les modèles murins de l'hypophosphatasie	Deux modèles de souris KO <i>Alpl</i> (<i>Alpltm1Sor</i> et <i>Alpltm1Jlm</i>) ont été générés. Ces modèles diffèrent dans leur conception de ciblage	<u><i>Alpltm1Sor</i></u> : taux élevé de PLP et PEA. <u><i>Alpltm1Jlm</i></u> : peu d'activité enzymatique ALP, taux élevé de PLP et PEA	<u><i>Alpltm1Sor</i></u> : la séquence génomique <i>Alpl</i> s'étendant du milieu de l'exon 2 au milieu de l'exon 6 a été remplacée par une cassette LacZ-Neo pour permettre l'expression de la β -galactosidase sous le contrôle	Génération de modèles murins de l'hypophosphatasie et évaluation de l'efficacité de ERT	<u><i>Alpltm1Sor</i></u> : mortalité élevée causée par des crises convulsives. <u><i>Alpltm1Jlm</i></u> : survie estimée à 8,8 +/- 2,3 jours.	<u><i>Alpltm1Sor</i></u> : les modèles survivants ont manifesté une dysplasie dentaire. Beertsen et al. ont rapporté un retard de 2 à 3 jours dans l'éruption des incisives et le début de la minéralisation du manteau dentinaire dans les molaires en développement. En revanche, la dentine et l'émail se sont développés normalement, à l'exception de quelques hypoplasies	De nombreux modèles murins de l'hypophosphatasie ont été générés mais seul un modèle illustre parfaitement le phénotype de l'hypophosphatasie : la souris KO <i>Alpl</i> <i>-/-</i> (<i>Alpltm1Jlm</i>). La plupart des études concernant l'HPP murine et l'évaluation de l'efficacité de ERT ont utilisé ce modèle

Annexe 1b - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, enzyme replacement therapy »

					du promoteur endogène <i>Alpl</i> . <u><i>Alpltm1Jlm</i></u> : le modèle <i>Alpltm1Jlm</i> KO a été généré en insérant une cassette Neo dans l'exon 6.			localisées. La découverte la plus évidente concernait le ciment acellulaire le long des racines molaires, qui se déposait sous forme de plaques minces et de forme irrégulière plutôt que d'une couche continue autour de la base des fibres du ligament parodontal. <u><i>Alpltm1Jlm</i></u> : elles présentaient une minéralisation de la dentine altérée dans les racines incisives et molaires, allant d'un léger retard à une dentinogenèse gravement perturbée. Par la suite, on a noté un manque de ciment acellulaire, et une organisation perturbée des bâtonnets et des structures inter-bâtonnets dans l'émail.	murin. Une étude portant sur les modèles murins de l'HPP, avec des injections SC quotidiennes de 8,2 mg/kg de sALP-FcD10 pendant 52 jours, a montré des résultats positifs avec une concentration plasmatique normale de PL et de calcium, la prévention des malformations squelettiques et de l'épilepsie ainsi que la prévention des anomalies dentaires de l'HPP. L'hypominéralisation de la dentine et de l'os alvéolaire a été empêchée et le ciment acellulaire s'est correctement formé.
42 - Bianchi ML. Hypophosphatasia: an overview of the disease and its treatment. Osteoporos Int. 2015 Dec;26(12):2743-57. doi: 10.1007/s00198-015-3272-1. Epub 2015 Aug 6. PMID: 26245849.	Revue	Présentation des connaissances actuelles sur l'hypophosphatasie	/	/	/	/	/	/	Absence de données relatives à l'impact du traitement enzymatique sur les dents.
43 - Liu J, Campbell C, Nam HK, Caron A, Yadav MC, Millán JL, Hatch NE. Enzyme replacement for craniofacial skeletal defects and craniosynostosis in murine hypophosphatasia. Bone. 2015 Sep;78:203-11.	Étude préclinique	Montrer le rôle de la phosphatase alcaline recombinante sur la diminution des anomalies squelettiques crâniofaciales et la prévention de la craniosynostose chez les souris <i>Alpl</i> -/- lorsque le	Modèles murins de l'hypophosphatasie infantile : souris KO <i>Alpl</i> -/-	/	/	Injection quotidienne de l'enzyme recombinante chez les souris <i>Alpl</i> -/-. Comparaison des données entre les souris <i>Alpl</i> -/- traitées, les souris <i>Alpl</i> -/- non traitées (témoins) et des souris <i>Alpl</i> +/-.	/	/	Le traitement enzymatique chez la souris <i>Alpl</i> -/- s'est avéré efficace car il prévient la survenue de craniosynostose, corrige les défauts de minéralisation osseuse en augmentant le volume et la densité minérale dans l'os frontal et

Annexe 1b - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, enzyme replacement therapy »

		traitement est initié peu de temps après la naissance.							normalise les anomalies de la forme crâniofaciale de l'hypophosphatasie murine.
44 - Gasque KC, Foster BL, Kuss P, Yadav MC, Liu J, Kiffer-Moreira T, van Elsas A, Hatch N, Somerman MJ, Millán JL. Improvement of the skeletal and dental hypophosphatasia phenotype in <i>Alpl</i> ^{-/-} mice by administration of soluble (non-targeted) chimeric alkaline phosphatase. Bone. 2015 Mar;72:137-47.	Revue / Étude préclinique	Montrer que l'administration d'une phosphatase alcaline chimérique soluble de type intestinal (ChimAP) améliore les manifestations de l'HPP chez les souris <i>Alpl</i> ^{-/-} .	Souris KO <i>Alpl</i> ^{-/-}	/	/	Les souris ont été réparties en 5 groupes : injection d'un véhicule seul (n=14), injection de 1mg/kg/j de ChimAP1 (n=14), injection de 8mg/kg/j de ChimAP8 (n=12), injection de 16mg/kg/j de ChimAP16 (n=10) et souris <i>WT</i> (n=14). Les souris ont reçu des injections sous-cutanées quotidiennes de ChimAP depuis la naissance jusqu'à 53 jours.	La durée de vie et le poids corporel des souris <i>Alpl</i> ^{-/-} ont été normalisés et les convulsions associées à la vitamine B6 étaient absentes avec une administration de 16 mg/kg/jour de ChimAP. Amélioration de la minéralisation dans l'os cortical et trabéculaire et les centres d'ossification secondaires dans les os longs des souris traitées avec ChimAP16	L'administration de ChimAP16 a normalisé le développement et la minéralisation amélaire mais n'a eu qu'un effet partiel sur le développement et la minéralisation dentinaire. Le ciment acellulaire est resté défectueux et la minéralisation de l'os alvéolaire était réduite par rapport aux souris de type sauvage <i>WT</i> , bien que les souris <i>Alpl</i> ^{-/-} traitées avec ChimAP présentaient une attache parodontale et des dents conservées sur l'arcade	Cette étude rappelle que l'administration de l'asfotase alfa chez les modèles murins <i>Alpl</i> ^{-/-} de l'hypophosphatasie avait montré de très bons résultats : amélioration de la survie, normalisation de la croissance, absence de crises convulsives, normalisation du processus de minéralisation avec prévention des anomalies squelettiques et dentaires. Cette étude utilise une autre phosphatase alcaline, une phosphatase alcaline chimérique soluble de type intestinal (ChimAP). Elle fournit la première preuve de l'efficacité pharmacologique de ChimAP pour une utilisation dans le traitement des manifestations squelettiques et dentaires de l'HPP, bien que son effet sur le phénotype bucco-dentaire reste limité.

Annexe 1b - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, enzyme replacement therapy »

	Publications retenues	11
	Publications intéressantes	13
	Publications non retenues	20
	Total	44

ANNEXE 1c.

Données issues de l'analyse systématique de la littérature (2015 – 2022)
Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth,
treatment »

Annexe 1c - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, treatment »

Références bibliographiques	Type de publication	Objectifs	Population	Données biochimiques	Données moléculaires	Intervention menée	Données cliniques	Données bucco-dentaires	Résultats / Éléments importants
1 - Nunes ME, Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Mirzaa GM, Amemiya A. Hypophosphatasia. 2007 Nov 20 [updated 2022 Apr 7]. [Internet]. University of Washington 1993–2022. PMID: 20301329.	Revue	Présenter la maladie.	/	/	/	/	Signes cliniques de l'hypophosphatasie : rachitisme, perte prématurée des dents temporaires avec une racine intacte +/- perte prématurée des dents permanentes, convulsions et douleurs osseuses. Signes biochimiques : hypercalcémie, hypercalciurie, réduction de l'activité de la phosphatase alcaline sérique, augmentation du pyridoxal 5'-phosphate, de la phosphoéthanolamine urinaire et du pyrophosphate inorganique. Signes radiographiques : défaut de minéralisation osseuse et résorption osseuse alvéolaire.	Pour les patients ayant reçu un diagnostic d'hypophosphatasie, les soins dentaires doivent être réalisés 2 fois par an, à partir de l'âge de 1 an.	Absence de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique sur les dents.
2 - Siami H, Parsamanesh N, Besharati Kivi S. Young woman with hypophosphatasia: A case report. Clin Case Rep. 2022 Mar 27;10(3):e05633.	Rapport de cas	Présenter un cas clinique dont le tableau clinique est associé à une suspicion d'hypophosphatasie	Patiente âgée de 30 ans	Plusieurs prises de sang successives au cours des 3 dernières années ont révélé une diminution progressive du taux de la phosphatase alcaline ALP.	Mutation <i>ALPL</i> non identifiée.	/	Anamnèse : douleur osseuse dans les membres inférieurs et difficultés motrices.	Perte précoce et progressive des dents permanentes au cours des 5 dernières années (type et nombre de dents non connus).	A ce jour, il n'y a pas de traitement reconnu pour l'hypophosphatasie adulte. L'asfotase alfa est indiquée dans le traitement de l'hypophosphatasie pédiatrique : elle améliore la survie et la qualité de vie des patients.
3 - Ogawa E, Shimura K, Yoshihashi H. Status Epilepticus due to Asfotase Alfa Interruption in Perinatal Severe Hypophosphatasia. Pediatr Neurol. 2022 May;130:4-6.	Rapport de cas	Mettre en évidence l'importance de la régularité des injections d'asfotase alfa pour prévenir la survenue d'effets indésirables.	Patiente âgée de 2 ans et 8 mois souffrant d'HPP périnatale sévère	Diagnostic positif	Deux variants hétérozygotes composites ont été identifiés (mutations non citées)	Patiente traitée par injections d'asfotase alfa depuis la naissance.	L'irrégularité des injections d'asfotase alfa a induit une exacerbation des crises convulsives chez la patiente (état de mal épileptique).	/	Éduquer les patients et leur famille sur la nécessité d'un traitement régulier par asfotase alfa est essentiel pour prévenir la survenue d'effets indésirables.

Annexe 1c - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, treatment »

<p>4 - Okawa R, Nakamoto T, Matayoshi S, Nakano K, Kakimoto N. Evaluation of alveolar bone hypomineralization in pediatric hypophosphatasia using orthopantomography. Sci Rep. 2022 Jan 24;12(1):1211.</p>	<p>Étude comparative comportant des biais</p>	<p>Développer une méthode d'évaluation quantitative de l'hypominéralisation de l'os alvéolaire, grâce à l'imagerie panoramique, afin de comparer les valeurs de densité osseuse retrouvées chez les patients atteints d'HPP par rapport aux sujets sains.</p>	<p>N = 217 patients dont 200 patients en bonne santé et 17 patients atteints d'HPP (toutes formes confondues)</p>	<p><u>Taux ALP</u> : Forme périnatale : 12,7 +/- 6,7 UI/L Forme prénatal bénigne : 52 +/- 13 UI/L Forme infantile : 167 UI/L Forme juvénile : 199,3 +/- 86,3 UI/L Forme odonto : 278,8 +/- 18,1 UI/L</p>	<p>Pas d'informations au sujet des variants <i>ALPL</i></p>	<p>Sur les 17 patients atteints d'HPP, 6 patients ont été traités par enzymothérapie substitutive (AA). Analyse de la densité osseuse alvéolaire grâce à l'outil Image Processing Toolbox du logiciel de programmation MATLAB 2017. Comparaison des valeurs de densité osseuse sur les OPT des patients atteints d'hypophosphatasie aux patients sains</p>	<p>/</p>	<p><u>Sujets sains</u> : - Les valeurs de pixels corrigées augmentent significativement avec l'âge - Corrélation positive significative entre l'âge physiologique et l'âge dentaire - Corrélation positive significative entre l'âge dentaire et les valeurs des pixels corrigées</p> <p><u>Patients HPP</u> : - 1/3 des patients HPP traités par enzymothérapie substitutive ont montré des valeurs de pixels corrigées supérieures au groupe sain du même âge (forme périnatale entre 2 et 4 ans) - Corrélation positive significative entre l'âge physiologique et l'âge dentaire - L'âge dentaire des patients HPP est inférieur à celui des patients sains</p>	<p>La valeur en pixel obtenue lors de l'analyse dépend de l'état des tissus mais aussi du physique et de la position de l'individu. Ces effets ont été corrigés en superposant un step wedge sur chaque radiographie. On obtient donc une valeur de pixel corrigée qui illustre la densité osseuse dans la zone d'intérêt étudiée.</p> <p>L'étude révèle que le développement dentaire est retardé chez les patients atteints d'HPP et que l'hypominéralisation de l'os alvéolaire chez les patients atteints d'HPP semble être améliorée par l'enzymothérapie substitutive, notamment dans les formes sévères de la maladie (forme périnatale).</p>
<p>5 - Yazici H, Canda E, Kalkan Ucar S, Coker M. Severe perinatal hypophosphatasia case with a novel mutation. Arch Argent Pediatr. 2022 Feb;120(1):e21-e24.</p>	<p>Rapport de cas</p>	<p>Présenter un cas clinique avec un nouveau variant du gène <i>ALPL</i>.</p>	<p>Une jeune patiente âgée de quelques jours.</p>	<p>Faible taux ALP à la naissance = 10UI/L (norme > 70 UI/L) Taux élevés de pyridoxal 5'-phosphate et phosphoéthanolamine</p>	<p>Mutation hétérozygote composite : p.R184W (c.550C>T)/p.G288A (c.863G>C)</p>	<p>Début du traitement AA à 60 jours après la naissance : 2mg/kg trois fois par semaine</p>	<p>- Crises convulsives traitées avec succès par phénytoïne - Malformations osseuses sévères - Fractures osseuses - Hypotonie - Détresse respiratoire -Néphrocalcinose. Décès à 72 jours</p>	<p>Patiente non dentée</p>	<p>L'AA améliore la minéralisation osseuse, les fonctions respiratoires et motrices, et accroît la survie. Dans plusieurs études, des effets positifs sur la minéralisation osseuse ont été détectés à partir de 4 semaines. Ici, la patiente est décédée à 72 jours malgré le début du traitement.</p>
<p>6 - Tournis S, Yavropoulou MP, Polyzos SA, Doulgeraki A. Hypophosphatasia. J Clin Med. 2021 Dec 1;10(23):5676.</p>	<p>Revue</p>	<p>Présentation de la maladie, physiopathologie, formes cliniques, diagnostic biochimique, diagnostic</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>Il ne faut pas confondre l'hypophosphatasie avec d'autres causes de perte précoce des dents, telles que le scorbut, les maladies parodontales, le rachitisme hypophosphatémique, la</p>

Annexe 1c - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, treatment »

		moléculaire, prise en charge et rôle de l'enzymothérapie substitutive.							dysplasie dentinaire de type I, les neutropénies, le déficit d'adhérence leucocytaire, l'histiocytose et divers syndromes, tels que le syndrome de Papillon Lefèvre et Ehlers Danlos. La dentition temporaire est plus sensible à une faible fonction ALP, ce qui est important car la perte prématurée des dents peut affecter la nutrition et la parole.
7 - Mannes I, Rothenbuhler A, Merzoug V, Di Rocco F, Linglart A, Adamsbaum C. Imaging patterns in pediatric hypophosphatasia. <i>Pediatr Radiol.</i> 2021 Dec.	Essai clinique	Examiner les caractéristiques d'imagerie de l'hypophosphatasie au moment du diagnostic et pendant le suivi, y compris les schémas d'imagerie par résonance magnétique.	/	/	/	/	/	Pas d'éléments concernant la sphère bucco-dentaire	L'approbation récente de l'enzymothérapie substitutive a donné à l'imagerie un rôle important dans le suivi de l'efficacité du traitement.
8 - Matsumoto T, Miyake K, Miyake N et al. Treatment with bone maturation and average lifespan of HPP model mice by AAV8-mediated neonatal gene therapy via single muscle injection. <i>Mol Ther Methods Clin Dev.</i> 2021 Jun 12;22:330-337.	Étude préclinique	Évaluer les effets bénéfiques et indésirables de la thérapie génique à médiation vicielle virale chez des souris <i>Akp2</i> -/-.	Modèles murins de l'HPP : souris <i>Akp2</i> -/-	/	/	Injection intramusculaire de ARU-2801, un vecteur AAV8-TNALP-D10 avec un promoteur constitutif non spécifique au tissu dans le muscle quadriceps fémoral droit. Durée du traitement : 18 mois.	Amélioration de la survie et de la minéralisation osseuse chez les souris <i>Akp2</i> -/- traitées, contrairement au souris non traitées. Les souris traitées ont montré une activité soutenue de ALP ainsi qu'une correction phénotypique avec amélioration de la minéralisation osseuse à 18 mois	Absence de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique sur les dents.	De très bons résultats en terme de survie et de minéralisation osseuse ont été observés chez les modèles murins de l'hypophosphatasie ayant reçu une phosphatase alcaline recombinante ciblant les os. Ces résultats ont conduit au développement de l'enzymothérapie substitutive utilisée chez l'homme dans le traitement de l'hypophosphatasie.
9 - Okawa R, Kokomoto K, Nakano K. Dental effects of enzyme replacement therapy in case of childhood-type hypophosphatasia. <i>BMC Oral Health.</i> 2021 Jun 27;21(1):323.	Rapport de cas	Illustrer les effets du Strensiq [®] sur la denture permanente et la santé parodontale.	Un garçon d'origine japonaise de 11 ans et 1 mois ayant reçu le diagnostic d'HPP infantile à 2 ans et 2 mois	Taux initial ALP = 66 UI/L	Mutation <i>ALPL</i> inconnue	Initiation de l'enzymothérapie substitutive à 11 ans et 7 mois selon la posologie de 2mg/kg trois fois par semaine	Rachitisme et irrégularités métaphysaires	<u>ATCD</u> : exfoliation prématurée de deux incisives temporaires mandibulaires à 1 ans et 8 mois <u>Examen clinique avant le début du traitement (11 ans et 5 mois)</u> : hypominéralisation généralisée de l'émail	Le traitement enzymatique a partiellement amélioré l'état de santé bucco-dentaire du patient. - Mise en évidence d'une croissance radiculaire avec fermeture des apex et diminution de l'écart entre l'âge dentaire et l'âge physiologique.

Annexe 1c - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, treatment »

							<p>au niveau de toutes les dents, infraclusion des premières molaires permanentes, occlusion antérieure traumatique, parodontite avec présence de poches parodontales profondes, mobilité pathologique de 11 et 31.</p> <p><u>Examen radiologique avant le début du traitement:</u> agénésie 35, retard de la formation radiculaire, os maxillaire et mandibulaire amincie.</p> <p><u>Examen clinique 2 ans ½ après l'instauration du traitement:</u> exfoliation prématurée de 11-31-41 résultant du traumatisme occlusal antérieur, inclusion 25, agénésie 35 et hypominéralisation de l'émail au niveau de toutes les dents. Amélioration de la santé parodontale.</p> <p><u>TIB:</u> racines fines et courtes, chambre pulpaire élargie, résorption osseuse horizontale légère généralisée, élargissement de l'espace desmodontal dans la région incisive mx et md.</p> <p><u>OPT:</u> fermeture des apex</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation de la densité osseuse mandibulaire. - Amélioration des indices parodontaux avec diminution de la profondeur des poches et aucune mobilité des dents permanentes ayant fait leur éruption après initiation du traitement - Pas d'amélioration concernant l'hypominéralisation des couronnes car la minéralisation des couronnes dentaires est déjà achevée à cet âge. - Anomalies morphologiques non résolues. 	
<p>10 - Schroth RJ, Long C, Lee VHK, Alai-Towfigh H, Rockman-Greenberg C. Dental outcomes for children receiving asfotase alfa for hypophosphatasia. Bone. 2021 Nov;152:116089.</p>	<p>Étude de cohorte prospective</p>	<p>Étudier le schéma d'éruption/exfoliation prématurée des dents temporaires et permanentes chez des patients atteints d'hypophosphatasie infantile traitée par asfotase alfa</p>	<p>N = 11</p> <p><u>Groupe 1:</u> 5 enfants en bas-âge âgés en moyenne de 3 mois +/- 2,3 mois lors de l'inclusion</p> <p><u>Groupe 2:</u> 6 enfants d'âge</p>	/	/	<p>Analyse du schéma dentaire avant le début de l'essai clinique et au cours de l'essai clinique.</p> <p>Durée de suivi entre 9 et 60 mois</p>	/	<p>Le groupe des enfants en bas-âge a statistiquement perdu moins de dents temporaires à la fin de l'étude que les enfants d'âge préscolaire avant le début de l'étude (1,8 +/- 2,1 dents VS 10,2 +/- 3,9 dents ; p = 0,018)</p>	<p>L'administration précoce d'asfotase alfa chez les enfants en bas-âge a réduit l'exfoliation prématurée des dents temporaires en comparaison avec les enfants en âge préscolaire qui avaient déjà perdu beaucoup de dents temporaires avant le début de l'étude car ils n'avaient</p>

Annexe 1c - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, treatment »

			préscolaire âgés en moyenne de 52,5 mois +/- 11,3 mois lors de l'inclusion						pas encore reçu le traitement.
11 - Reis FS, GomesDC, Arantes HP et al. A two-year follow-up of asfotase alfa replacement in a patient with hypophosphatasia: clinical, biochemical, and radiological evaluation. Arch Endocrinol Metab. 2021 May 18;64(5):623-629.	Rapport de cas	Exposer les effets du traitement enzymatique.	Un garçon de 2 ans d'origine brésilienne diagnostiqué à l'âge de 20 mois d'une forme infantile d'HPP	Diagnostic positif	Mutation homozygote faux-sens p.A1a33Val (c.98C>T)	Début du traitement AA à l'âge de 2 ans et 10 mois	- Os long raccourcis - Déformations osseuses - Développement moteur retardé - Infections respiratoires multiples	Perte précoce de dents temporaires avant l'âge de 3 ans (nombre et type de dents perdues non précisés).	Succès thérapeutique au niveau général et musculo-squelettique. Absence de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique sur les dents.
12 - Strandbech OS, Lund A, Ostergaard E. Excellent response to asfotase alfa treatment in an adolescent patient with hypophosphatasia. JIMD Rep. 2021 Feb 3;59(1):10-15.	Rapport de cas	Décrire les résultats cliniques du traitement par asfotase alfa.	Une adolescente de 13 ans d'origine danoise atteinte d'une hypophosphatasie infantile diagnostiquée à l'âge de 13 mois	Faible taux ALP à la naissance (44UI/L) Élévation des taux de pyridoxal-5-phosphate et phosphoéthanolamine	Mutation homozygote faux-sens (NM_000478.6): c.542C>T (p. Ser181Leu)	Initiation du traitement à l'âge de 13 ans	- Retard de croissance - Douleurs squelettiques chroniques (EVA = 7/10)	- Perte précoce des dents temporaires avant l'âge de 3 ans - Mobilité pathologique de certaines dents permanentes (dents et sévérité de l'atteinte non précisées)	Amélioration des valeurs biochimiques, réduction des douleurs squelettiques et amélioration significative de la qualité de vie. Après 18 mois de traitement, absence d'exfoliation prématurée des dents permanentes initialement mobiles.
13 - Fenn JS, Lorde N, Ward JM, Borovickova I. Hypophosphatasia. J Clin Pathol. 2021 Oct;74(10):635-640.	Revue	Présentation de la maladie, physiopathologie, formes cliniques, diagnostic biochimique, diagnostic moléculaire, prise en charge.	/	/	/	/	/	/	L'HPP correspond à un trouble de la minéralisation osseuse squelettique et dentaire. La perte précoce des dents temporaires est un signe fréquent.
14 - Villa-Suárez JM, García-Fontana C, Andújar-Vera F et al. Hypophosphatasia: A Unique Disorder of Bone Mineralization. Int J Mol Sci. 2021 Apr 21;22(9):4303.	Revue	Présentation de la maladie, prévalence, formes cliniques et traitement enzymatique.	/	/	/	/	/	Perte précoce des dents temporaires avant l'âge de 3 ans, hypoplasie du cément acellulaire, défaut de fixation du ligament à l'os alvéolaire et au cément défectueux et hypominéralisation osseuse alvéolaire.	La disponibilité d'une enzymothérapie substitutive spécifique pour l'HPP représente une avancée thérapeutique majeure, notamment dans les formes sévères de la maladie.

Annexe 1c - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, treatment »

<p>15 - Zhang L, Zhao J, Dong J, Liu Y, Xuan K, Liu W. GSK3β rephosphorylation rescues ALPL deficiency-induced impairment of odontoblastic differentiation of DPSCs. Stem Cell Res Ther. 2021 Apr 6;12(1):225.</p>	<p>Étude clinique et préclinique</p>	<p>Comprendre le rôle de l'ALPL dans la différenciation odontoblastiques des cellules souches de la pulpe dentaire et comprendre les défauts dentaires résultant de la perte de fonction ALPL dans l'hypophosphatasie.</p>	<p>2 patients atteints d'HPP et modèle de souris KO ALPL +/-</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>Dosage de l'activité de la phosphatase alcaline sérique, microscopie électronique à balayage, micro-CT, analyse PCR, western blot, immunofluorescence et examens histologiques avec colorations.</p>	<p>/</p>	<p><u>Patient HPP</u> : exfoliation prématurée d'une canine temporaire (alvéolyse terminale) avec une racine intacte. La coloration HE des coupes histologiques de la dent révèle une couche amincie et irrégulière de ciment. Les images de MEB révèlent un ciment fin, rugueux et irrégulier, une dentine hypominéralisée, des tubulis dentinaires plus larges et ouverts à la surface de la racine, et une exposition des fibres de collagène. <u>Souris KO ALPL +/-</u> : modèle murin de l'HPP avec une réduction de 60% de l'activité de la phosphatase alcaline. L'imagerie micro-CT révèle une réduction de la hauteur de l'os alvéolaire, une diminution de la densité osseuse minérale et de la densité minérale de la dentine. Les coupes histologiques révèlent un amincissement du ciment et la MEB révèle des tubulis dentinaires plus larges et ouverts à la surface de la racine, et une exposition des fibres de collagène. Ainsi, on retrouve des défauts dentaires similaires aux patients atteints d'hypophosphatasie.</p>	<p>L'exfoliation prématurée des dents dans l'HPP résulte d'une dysplasie ou d'une aplasie de la dentine radiculaire, du ciment et de l'os alvéolaire. Ces défauts dentaires ont été reconstitués sur des modèles murins KO ALPL +/- et ALPL +/-, permettant une meilleure compréhension du phénotype de l'HPP et constituant une nouvelle base pour la recherche thérapeutique.</p> <p>Cette étude révèle que, dans un contexte d'HPP, la différenciation odontoblastique des cellules souches de la pulpe dentaire est altérée en raison de la déphosphorylation de la protéine GSK3B. Or, l'injection de LiCl rephosphorylerait la protéine GSK3B et améliorerait la différenciation odontoblastique des cellules souches de la pulpe dentaire, ce qui résolverait les défauts dentaires associés à la maladie.</p>
---	--------------------------------------	--	--	----------	----------	---	----------	--	---

Annexe 1c - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, treatment »

<p>16 - Pierpont EI, Simmons JH, Spurlock KJ, Shanley R, Sarafoglou KM. Impact of pediatric hypophosphatasia on behavioral health and quality of life. Orphanet J Rare Dis. 2021 Feb 12;16(1):80.</p>	<p>Étude transversale</p>	<p>Étudier les effets de l'HPP pédiatrique sur le sommeil, l'humeur, la régulation de l'attention et du comportement et d'autres aspects de la santé comportementale.</p>	<p>N = 30 Enfants atteints d'HPP</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>Sur les 30 patients, 15 patients atteints d'une forme sévère de la maladie ont reçu le traitement par asfotase alfa</p>	<p>Problèmes de comportement chez 67% des enfants : troubles du sommeil, trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité, mauvaise régulation de l'humeur, anxiété ; faible capacité d'adaptation, réduction de la qualité de vie physique et psycho-sociale</p>	<p>Données recueillies avant le début de l'étude : - dans la cohorte des patients <u>non traités par ERT</u> (n=15), 10 patients ont perdu prématurément des dents temporaires - dans la cohorte des patients <u>traités par ERT</u> (n=15), tous les patients ont perdu prématurément des dents temporaires</p>	<p>Absence de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique sur les dents.</p>
<p>17 - Okawa R, Matayoshi S, Kariya R, Ogaya Y, Nomura R, Nakano K. Effects of Enzyme Replacement Therapy for Primary Teeth in a Patient with Infantile Hypophosphatasia. J Clin Pediatr Dent. 2020 Sep 1;44(5):348-351.</p>	<p>Rapport de cas</p>	<p>Montrer les effets du traitement enzymatique sur la denture.</p>	<p>Un patient d'origine japonaise de 20 mois ayant reçu le diagnostic d'une hypophosphatasie infantile à l'âge de 19 mois.</p>	<p>Diagnostic positif</p>	<p>Diagnostic positif</p>	<p>Initiation de l'enzymothérapie substitutive à l'âge de 21 mois.</p>	<p>/</p>	<p>Le patient a démontré des conditions parodontales stables au niveau des molaires temporaires qui ont fait leur éruption après le début du traitement, en raison de l'amélioration de la minéralisation de l'os alvéolaire et des dents.</p>	<p>Efficacité du traitement au niveau de la dentition.</p>
<p>18 - Nishizawa H, Sato Y, Ishikawa M, Arakawa Y et al. Marked motor function improvement in a 32-year-old woman with childhood-onset hypophosphatasia by asfotase alfa therapy. Mol Genet Metab Rep. 2020 Sep 9;25:100643.</p>	<p>Rapport de cas</p>	<p>Décrire les résultats cliniques du traitement par asfotase alfa sur les manifestations musculo-squelettiques de l'hypophosphatasie.</p>	<p>Une patiente d'origine japonaise de 32 ans atteinte d'une forme infantile d'hypophosphatasie diagnostiquée à l'âge de 1 an</p>	<p>Taux ALP faible = 6 UI/L (norme : 106-322 UI/L) Taux élevé PLP et PEA (taux non précisés)</p>	<p>Mutation hétérozygote composite : c.[572A>G] ;[1276G>A], p.[Glu191Gly] ;[Gly426Ser].</p>	<p>Début du traitement enzymatique à l'âge de 32 ans et réalisation d'une batterie de test</p>	<p>- Douleurs musculo-squelettiques sévères - Faiblesse musculaire - Altération des activités quotidiennes</p>	<p>ATCD de perte précoce de dents temporaires à l'âge de 1 an et de dents permanentes (nombre et type de dents non précisés)</p>	<p>Augmentation remarquable de la force musculaire et des activités quotidiennes, réduction des douleurs musculo-squelettiques. Pas d'informations sur l'évolution du phénotype bucco-dentaire.</p>
<p>19 - Vogt M, Girschick H, Schweitzer T, Benoit C, Holl-Wieden A, Seefried L, Jakob F, Hofmann C. Pediatric hypophosphatasia: lessons learned from a retrospective single-center chart review of 50 children.</p>	<p>Étude de cohorte rétrospective</p>	<p>Optimiser la prise en charge de l'hypophosphatasie afin d'éviter ou retarder les symptômes et complications de la maladie.</p>	<p>Cohorte issue d'un centre de référence en Allemagne. N = 50 HPP périnatale : 8% HPP infantile : 34%</p>	<p>Diagnostic positif</p>	<p>Diagnostic positif</p>	<p>Suivi pendant 25 ans</p>	<p>/</p>	<p><u>Rôle du dentiste dans le diagnostic</u> : 7,7% des patients ont été diagnostiqués par leur dentiste. <u>Évolution de la maladie au cours du suivi</u> : - Perte prématurée des dents temporaires pour 50% des patients</p>	<p>Efficacité du traitement enzymatique sur les os, les muscles et la croissance. Absence de données relatives à l'impact du traitement enzymatique sur les dents.</p>

Annexe 1c - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, treatment »

<p>Orphanet J Rare Dis. 2020 Aug 18;15(1):212.</p>			<p>HPP juvénile : 58%</p>					<p>atteints d'une forme d'HPP périnatale - Perte prématurée des dents temporaires pour 59% des patients atteints d'une forme infantile d'HPP - Perte prématurée des dents temporaires pour 64% des patients atteints d'une forme juvénile d'HPP Total : 64% (32/50) des patients ont perdu prématurément des dents temporaires.</p> <p>- Présence de caries et/ou défauts amélaire pour 25% des patients atteints d'une forme d'HPP périnatale - Présence de caries et/ou défauts amélaire pour 12% des patients atteints d'une forme d'HPP infantile - Présence de caries et/ou défauts amélaire pour 24% des patients atteints d'une forme d'HPP juvénile Total : 20% (10/50) des patients présentent des caries dentaires et/ou des défauts de l'émail.</p> <p><u>Traitement par AA</u> :</p> <p>- 100% des patients atteints d'une forme périnatale d'HPP sont traités par AA - 11 patients sur les 17 patients atteints d'une forme infantile d'HPP sont traités par AA - 3 patients sur les 29 patients atteints d'une forme juvénile d'HPP sont traités par AA.</p>	
--	--	--	-------------------------------	--	--	--	--	--	--

Annexe 1c - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, treatment »

<p>20 - Kato M, Hattori T, Shimizu T, Ninagawa K, Izumihara R, Nomoto H, Tanimura K, Atsumi T. Intrafamilial phenotypic distinction of hypophosphatasia with identical tissue nonspecific alkaline phosphatase gene mutation: a family report. J Bone Miner Metab. 2020 Nov;38(6):903-907.</p>	<p>Rapport de cas</p>	<p>Illustrer le cas de deux membres d'une famille atteints de la même mutation <i>ALPL</i> mais avec des manifestations phénotypiques différentes.</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>Variabilité importante des manifestations HPP. Absence de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique sur les dents.</p>
<p>21 - Takagi M, Kato S, Muto T, Sano Y et al. Odontohypophosphatasia treated with asfotase alfa enzyme replacement therapy in a toddler: a case report. Clin Pediatr Endocrinol. 2020;29(3):115-118.</p>	<p>Rapport de cas</p>	<p>Illustrer un cas d'odonto-HPP traité par asfotase alfa.</p>	<p>Une jeune patiente d'origine japonaise âgée de 2 ans et 2 mois atteinte d'une odontohypophosphatasie diagnostiquée à 1 an ATCD familiale d'HPP</p>	<p>Diagnostic positif</p>	<p>Mutation faux-sens hétérozygote p.Ile395Phe (c.1183A>T)</p>	<p>Initiation du traitement AA à l'âge de 2 ans et 2 mois</p>	<p>/</p>	<p><u>Examen clinique initial</u> : - Mobilité 3 de 71 et 81 - Poche parodontale (4mm) au niveau de 72 <u>Examen radiologique initial</u> : - Résorption de l'os alvéolaire dans la région des incisives centrales mandibulaires <u>Examen clinique après 2 mois de traitement</u> : - Exfoliation prématurée de 71 et 81 (racines intactes) - Absence de nouvelle mobilité pathologique des dents temporaires présentes en bouche</p>	<p>Stabilisation du processus de perte prématurée des dents temporaires. Nécessité d'une administration précoce du traitement, avant la fin de l'odontogenèse, pour maximiser les effets du traitement sur la minéralisation des tissus durs de la dent et du parodonte.</p>
<p>22 - Kiselnikova L, Vislobokova E, Voinova V. Dental manifestations of hypophosphatasia in children and the effects of enzyme replacement therapy on dental status: A series of clinical cases. Clin Case Rep. 2020 Mar 13;8(5):911-918.</p>	<p>Étude de cohorte observationnelle prospective.</p>	<p>Objectiver l'effet de l'asfotase alfa sur l'état de santé bucco-dentaire de patients atteints d'hypophosphatasie</p>	<p>N = 16 <u>Patient 1</u> : - Patiente âgée de 4 ans - Diagnostic d'hypophosphatasie infantile</p>	<p><u>Patient 1</u> : ALP = 40 UI/L (norme : 142-335 UI/L) <u>Patient 2</u> : ALP : 74 UI/L (norme : 142-335 UI/L)</p>	<p>Mutations <i>ALPL</i> inconnues</p>	<p>Initiation du traitement enzymatique AA</p>	<p>/</p>	<p><u>Résultats sur l'ensemble de la cohorte (N=16)</u> : 10 patients sur 16 ont présenté des manifestations bucco-dentaires lors de l'inclusion.</p>	<p><u>Patient 1</u> : 3 ans après le début du traitement, l'examen clinique révèle l'absence de mobilité pathologique des dents temporaires résiduelles sur l'arcade. Il semble y avoir une stabilisation du processus de perte spontanée des dents</p>

Annexe 1c - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, treatment »

			<p><u>Patient 2 :</u> - Patient âgé de 2 ans ½ - Diagnostic d'hypophosphatasie juvénile à 2 ans ½</p>					<p><u>Les manifestations dentaires les plus fréquentes sont :</u> - Perte prématurée des dents temporaires (43,8% - 7/16) - Résorption de l'os alvéolaire (43,8%) - Malocclusions diverses (62,5%) - Gingivite (PMA 16%-32%) <u>Concernant la perte prématurée des dents temporaires :</u> - Les dents temporaires commencent à tomber à partir de 12-14 mois - Les premières dents touchées sont les incisives centrales mandibulaires et maxillaires - Les dents exfoliées prématurément présentaient une formation radiculaire incomplète - Absence de saignement lors de l'exfoliation</p>	<p>temporaires. <u>Patient 2 :</u> 2 ans après le début du traitement, on observe la diminution des mobilités de 51 et 61.</p>
<p>23 - Li B, He X, Dong Z, Xuan K et al. Ionomycin ameliorates hypophosphatasia via rescuing alkaline phosphatase deficiency-mediated L-type Ca2+ channel internalization in mesenchymal stem cells. Bone Res. 2020 Apr 26;8:19.</p>	<p>Étude préclinique</p>	<p>Montrer le rôle d'ALPL dans la régulation des influx intracellulaires de calcium Ca2+</p>	/	/	/	/	/	<p>Pas de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique sur les dents.</p>	<p>A ce jour, les options thérapeutiques pour l'hypophosphatasie sont limitées aux thérapies de remplacement enzymatique : l'asfotase alfa. L'asfotase alfa, approuvée aux Etats-Unis, en Europe, au Canada et au Japon, est indiquée dans le traitement de l'hypophosphatasie pédiatrique. Cependant, il n'existe pas de lignes directrices pour sélectionner les patients adultes pour le traitement, évaluer les résultats du traitement ou déterminer la durée optimale du traitement.</p>

Annexe 1c - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, treatment »

<p>24 - Melms H, Herrmann M, Förstner K, Bharti R, Schneider D, Mentrup B, Rudert M, Schlagenhauf U, Jakob F, Graser S. Novel molecular cues for dental defects in hypophosphatasia. Exp Cell Res. 2020 Jul 15;392(2):112026</p>	<p>Étude préclinique</p>	<p>Montrer que l'inhibition de la phosphatase alcaline modifie les voies de signalisation intracellulaires liées à l'odontogenèse, la minéralisation, l'inflammation et le renouvellement de la matrice extracellulaire.</p>	<p>L'étude utilise des populations de cellules souches de la moelle osseuse issues de têtes fémorales, des cellules souches de la pulpe dentaire et du ligament parodontal prélevées au niveau de troisièmes molaires non cariées.</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>La phosphatase alcaline, qui joue un rôle crucial dans la minéralisation dentaire, est exprimée au niveau des améloblastes, odontoblastes, cellules mésenchymateuses du ligament alvéolo-dentaire, cémentoblastes et ostéoblastes.</p>	<p>L'inhibition de la phosphatase alcaline dans les cellules souches de la pulpe dentaire et du ligament parodontal altère la différenciation ostéogénique et altère le processus de minéralisation. La diminution de l'activité de la phosphatase alcaline favorise l'adipogenèse, la signalisation pro-inflammatoire et la dégradation de la MEC. La modélisation du déficit en phosphatase alcaline dans les cellules souches dentaires fournit de nouvelles cibles pour la recherche sur l'HPP dentaire. Ces dérèglements contribuent à la perte osseuse alvéolaire et à la rupture ligamentaire, ce qui conduit à une exfoliation prématurée des dents.</p>
<p>25 - Bianchi ML, Bishop NJ, Guañabens N, Hofmann C, Jakob F, Roux C, Zillikens MC; Rare Bone Disease Action Group of the European Calcified Tissue Society. Hypophosphatasia in adolescents and adults: overview of diagnosis and treatment. Osteoporos Int. 2020 Aug;31(8):1445-1460</p>	<p>Revue</p>	<p>Cet article donne un aperçu des connaissances actuelles sur l'hypophosphatasie.</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>Absence de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique sur les dents.</p>	<p>Efficacité prouvée du traitement enzymatique sur la minéralisation osseuse squelettique et la condition physique des patients.</p>
<p>26 - Salles JP. Hypophosphatasia: Biological and Clinical Aspects, Avenues for Therapy. Clin Biochem Rev. 2020 Feb;41(1):13-27.</p>	<p>Revue</p>	<p>Présentation de la maladie, physiopathologie, formes cliniques, diagnostic génétique et biochimique et présentation du</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>La perte prématurée des dents temporaires, en particulier des incisives, est la manifestation bucco-dentaire la plus fréquente. Dans les formes pédiatriques, les dents temporaires sont</p>

Annexe 1c - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, treatment »

		traitement enzymatique.							généralement perdues avant l'âge de 3 ans. Dans la forme adulte, les patients sont généralement en bonne santé mais présentent des antécédents de perte prématurée des dents temporaires dans l'enfance. Les récentes études portant sur l'asfotase alfa mettent en évidence l'efficacité du traitement dans l'amélioration de la minéralisation osseuse ainsi que des fonctions motrice, respiratoire et cognitive. Bien que le traitement enzymatique semble prometteur, de nombreuses questions sur ses effets à long-terme, la gestion du traitement et les éventuelles effets secondaires, restent en suspens.
27 - Simon S, Resch H. Treatment of hypophosphatasia. Wien Med Wochenschr. 2020 Apr;170(5-6):112-115	Revue	/	/	/	/	/	Symptômes fréquemment rencontrés : fractures non traumatiques et non cicatrisantes, douleurs musculo-squelettiques chroniques, convulsions, insuffisance respiratoire, calcinose dans les muscles, les reins et les articulations	Symptômes dentaires pathognomoniques : perte prématurée des dents de lait, retard d'éruption et de développement dentaire	Les traitements de soutien sont importants dans l'HPP, y compris la ventilation mécanique, le traitement précis des fractures, la physiothérapie, la surveillance dentaire et les soins de suivi pour éviter les problèmes ultérieurs. L'asfotase-alfa améliore l'insuffisance respiratoire, la minéralisation osseuse et la survie à long terme, et présente un très bon profil d'innocuité.
28 - Picton A, Nadar R, Pelivan A, Garikapati V, Saraff V. Hypophosphatasia mimicking hypoxic-ischaemic encephalopathy: early recognition and management. Arch Dis Child. 2021 Feb;106(2):189-191.	Rapport de cas	Montrer l'importance du diagnostic biochimique et radiologique de l'hypophosphatasie.	Un nouveau-né	Faible activité de la phosphatase alcaline (taux non spécifié). Acidose mixte et déficit basal anormal	/	Début du traitement enzymatique 5 jours après la naissance	Détresse respiratoire, hypotonie, convulsions, défaut de la minéralisation osseuse	Patient non denté	La reconnaissance précoce des caractéristiques biochimiques et radiologiques de l'HPP est essentielle pour un diagnostic rapide et l'initiation en temps opportun du traitement enzymatique substitutif.

Annexe 1c - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, treatment »

<p>29 - Koyama H, Yasuda S, Kakoi S, Ohata Y, Shimizu Y, Hasegawa C, Hayakawa A, Akiyama T, Yagi T, Aotani D, Imaeda K, Ozono K, Kataoka H, Tanaka T. Effect of Asfotase Alfa on Muscle Weakness in a Japanese Adult Patient of Hypophosphatasia with Low ALP Levels. Intern Med. 2020 Mar 15;59(6):811-815.</p>	<p>Rapport de cas</p>	<p>Présentation d'une forme adulte d'HPP</p>	<p>Patiente âgée de 40 ans</p>	<p>Faible taux ALP = 91 UI/L (norme : 109-200 UI/L)</p>	<p>Mutation hétérozygote : c.1559delT et c.258G>A(p.Arg86 Arg)</p>	<p>Début du traitement enzymatique à l'âge de 40 ans. Réalisation d'un bilan clinique initial puis d'un second bilan 6 mois après le début du traitement</p>	<p>- Fatigue générale - Faiblesse musculaire</p>	<p>Perte prématurée des dents temporaires à l'âge de 4 ans (nombre et type de dents non précisés). Pas d'informations sur la denture permanente</p>	<p>Amélioration des symptômes après 6 mois de traitement : - patiente en meilleure forme générale - augmentation de la force musculaire (augmentation de la force de préhension et de la distance de marche) Absence de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique sur les dents.</p>
<p>30 - Okawa R, Kokomoto K, Kitaoka T et al. Japanese nationwide survey of hypophosphatasia reveals prominent differences in genetic and dental findings between odonto and non-odonto types. PLoS One. 2019 Oct 10;14(10):e0222931.</p>	<p>Étude de cohorte</p>	<p>Réalisation d'une enquête nationale pour collecter des données cliniques relatives à l'hypophosphatasie</p>	<p>52 patients atteints d'hypophosphatasie</p>	<p>La valeur moyenne d'ALP sérique pour les patients atteints d'HPP de type odonto était de 243,9 U/L, ce qui était significativement plus élevé que chez les patients atteints d'HPP périnatale sévère (12,9 U/L), périnatale bénigne (62,0 U/L) et infantile (88,3 U/L) (P <0,05)</p>	<p>La mutation c.1559delT, p.Leu520Argfs*86 in exon 12 a été détectée dans 24 cas (69 %), c.979T>C, p.Phe327Leu in exon 9 dans cinq cas (14 %), et c.550C>T, pArg184Trp in exon 6 dans quatre cas (11 %)</p>	<p>Analyse des dossiers médicaux : sexe, âge au moment du diagnostic, phénotype HPP, valeur ALP sérique, mutation <i>ALPL</i>, antécédents médicaux, dentaires et familiaux, traitement par ERT, symptômes dentaires (exfoliation dentaire précoce, maladies parodontales, trouble de l'éruption et de l'occlusion) et suivi pluridisciplinaire.</p>	<p>/</p>	<p><u>Type non odonto</u> : les problèmes dentaires rapportés sont : ATCD d'exfoliation prématurée de dents temporaires et permanentes, perte précoce de dents permanentes, hypominéralisation de l'émail et de la dentine, retard d'éruption, agénésie dentaire, inclusion, troubles de l'occlusion, anomalies des bases osseuses squelettiques. <u>Types odonto</u> : ATCD d'exfoliation prématurée de dents temporaires avant l'âge de 4 ans, mobilité pathologique des dents temporaires, retard d'éruption, agénésie dentaire, inclusion, troubles de l'occlusion, anomalies des bases osseuses squelettiques.</p>	<p>L'étude révèle des différences distinctes dans les manifestations orales de l'HPP entre les HPP de type odonto et non odonto. Dans les cas de type odonto, on retrouve surtout une exfoliation précoce des dents temporaires due à un défaut de formation du ciment. Dans les cas de type non odonto, on retrouve également des défauts de minéralisation des tissus durs de la dent et du parodonte. L'hypominéralisation de l'os de la mâchoire entraîne de nombreux problèmes occlusaux. Pas d'informations au sujet du traitement enzymatique substitutif par asfotase alfa.</p>

Annexe 1c - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, treatment »

<p>31 - Bowden SA, Foster BL. Alkaline Phosphatase Replacement Therapy for Hypophosphatasia in Development and Practice. Adv Exp Med Biol. 2019;1148:279-322</p>	<p>Revue</p>	<p>Ce chapitre donne un aperçu de l'expression et des fonctions de TNSALP, résume les types cliniques et les pathologies HPP, discute des premières tentatives de thérapies pour HPP, résume le développement de modèles de souris HPP, examine la conception et la validation de l'AA ERT et fournit des comptes rendus à jour sur l'efficacité de l'AA ERT dans les essais cliniques et les rapports de cas, y compris la réponse thérapeutique, les effets indésirables, les limites et les orientations futures potentielles de la thérapie</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>Mise en évidence clinique de l'efficacité de l'asfotase alfa sur l'amélioration de la survie, l'amélioration des fonctions respiratoires, cognitives et motrices grâce à une amélioration de la minéralisation osseuse et une réduction des manifestations musculo-squelettiques de la maladie.</p>
<p>32 - Bianchi ML, Vai S. Alkaline Phosphatase Replacement Therapy. Adv Exp Med Biol. 2019;1148:201-232.</p>	<p>Revue</p>	<p>Présentation de la maladie, des formes cliniques, du traitement enzymatique substitutif et présentation d'études relatives à l'efficacité et l'innocuité de ce nouveau traitement.</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>Traitement AA efficace au niveau général et musculo-squelettique. Bon profil d'innocuité.</p>
<p>33 - Szabo SM, Tomazos IC, Petryk A, Powell LC et al. Frequency and age at occurrence of clinical manifestations of disease in patients with hypophosphatasia: a</p>	<p>Revue systématique de la littérature</p>	<p>Déterminer la fréquence et le moment de la survenue des manifestations cliniques caractéristiques de l'hypophosphatasie.</p>	<p>265 patients atteints d'HPP</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>Une stratégie de recherche comprenant les termes hypophosphatasie et HPP a été mise en œuvre dans PubMed/MEDLINE et Embase (depuis la création des</p>	<p><u>Manifestations cliniques fréquentes</u> : - fractures osseuses (35,8%) - douleur (33,6%) - difficultés motrices (30,9%)</p>	<p><u>Manifestations bucco-dentaires fréquentes</u> : - perte prématurée des dents temporaires et/ou permanentes (53,5%) <u>Autres manifestations dentaires</u> : éruption dentaire retardée, parodontite sévère,</p>	<p>Au sein de la cohorte étudiée, les premières manifestations cliniques de l'hypophosphatasie sont essentiellement apparues avant 2 ans. Des manifestations bucco-dentaires ont été rapportées dans les catégorie petite enfance, enfance et</p>

Annexe 1c - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, treatment »

systematic literature review. Orphanet J Rare Dis. 2019 Apr 25;14(1):85.						bases de données en 1950 et 1947 respectivement, jusqu'en février 2017) pour identifier les études de patients atteints d'hypophosphatasie qui avaient été suivis longitudinalement pendant au moins 1 an.		anomalies de la dentition et atrophie des crêtes alvéolaires	adolescence. Cette revue montre que les types de manifestations et événements cliniques liés à l'HPP peuvent changer au fil du temps et que de multiples manifestations et événements peuvent s'accumuler au cours d'une vie : l'hypophosphatasie est une maladie évolutive.
34 - Khan AA, Josse R, Kannu P, Villeneuve J et al. Hypophosphatasia: Canadian update on diagnosis and management. Osteoporos Int. 2019 Sep;30(9):1713-1722	Revue	Présenter les données actuelles concernant le diagnostic et la prise en charge de l'HPP. Données issues d'une recherche systématique de la littérature via les bases de données MEDLINE, EMBASE et Cochrane.	/	/	/	/	/	<u>Manifestations dentaires HPP</u> : - Perte prématurée des dents temporaires et permanentes - Hypoplasie et hypominéralisation du cément - Dentinogenèse altérée - Email hypoplasique - Résorption de l'os alvéolaire	L'augmentation de la concentration en pyrophosphate inorganique (PPi) inhibe la minéralisation dentaire. Les premières dents sont généralement perdues à l'âge de 2 ans.
35 - Galeano-Valle F, Vengoechea J, Galindo RJ. A rare mutation in hypophosphatasia: a case report of adult form and review of the literature. Arch Endocrinol Metab. 2019 Feb;63(1):89-93	Rapport de cas	Présenter le cas d'un homme atteint d'une forme adulte d'HPP.	Un homme âgé de 41 ans.	/	/	/	/	/	Absence de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique sur les dents.
36 - Höglér W, Langman C, Gomes da Silva H, Fang S, Linglart A, Ozono K, Petryk A, Rockman-Greenberg C, Seefried L, Kishnani PS. Diagnostic delay is common among patients with hypophosphatasia: initial findings from a longitudinal, prospective, global	Étude observationnelle, longitudinale et multinationale. NCT02306720 (EUPAS13526)	Présentation des données initiales ainsi que des antécédents médicaux des patients inclus dans le Registre Mondial de l'Hypophosphatasie	N = 269	Tous les patients ont reçu un diagnostic d'hypophosphatasie confirmé par un examen biologique (faible activité de la phosphatase alcaline sérique/âge ou sexe).	Tous les patients ont reçu un diagnostic d'hypophosphatasie confirmé par un bilan génétique (mise en évidence d'une ou plusieurs mutations du gène ALPL).	Recueil des données cliniques au moment de l'inclusion dans le registre entre janvier 2015 et septembre 2017.	<u>Données concernant le traitement enzymatique par asfotase alfa AA (n=269)</u> : - Sur 121 patients < 18 ans, 45 patients (37,2%) étaient traités par AA au moment de l'inclusion - Sur 148 patients ≥ 18 ans, 26 patients (17,6%) étaient traités par AA au moment de	Sur 110 patients < 18 ans, 53 patients (48,2%) ont perdu prématurément des dents temporaires. Sur 137 patients ≥ 18 ans, 34 patients (24,8%) ont perdu prématurément des dents temporaires dans l'enfance. Le nombre et le type de dents temporaires	Les auteurs constatent qu'il y a couramment un décalage entre l'âge des premières manifestations de la maladie et l'âge du diagnostic : ce retard diagnostic est plus faible chez les enfants par rapport aux adultes ; cela s'explique par la sévérité des formes cliniques pédiatriques, par l'hétérogénéité des formes cliniques pouvant rendre difficile le diagnostic à l'âge

Annexe 1c - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, treatment »

registry. BMC Musculoskelet Disord. 2019 Feb 14;20(1):80.							l'inclusion - Sur les 269 patients du registre, 73,6% n'étaient pas traités par AA au moment de l'inclusion	perdus ainsi que l'âge de la perte sont inconnues.	adulte et par l'avancée des connaissances sur la maladie permettant un diagnostic plus rapide. Le registre mondial de l'HPP a été créé en 2015 afin d'améliorer les connaissances vis-à-vis de la maladie.
37 - Lefever E, Witters P, Gielen E, Vanclooster A, Meersseman W, Morava E, Cassiman D, Laurent MR. Hypophosphatasia in Adults: Clinical Spectrum and Its Association With Genetics and Metabolic Substrates. J Clin Densitom. 2020 Jul-Sep;23(3):340-348.	Étude de cohorte	Étudier le spectre clinique, le profil génétique et biochimique des patients HPP des Hôpitaux Universitaires de Louvain en Belgique.	N = 19	Diagnostic positif	Diagnostic positif	Analyse des dossiers médicaux de la cohorte.	Symptômes les plus fréquents : fractures, fatigue (n = 7/19), fractures fémorales atypiques suite aux BPP ou dénosumab (n = 2/19).	Des symptômes dentaires ont été rapportés (non précisés).	Le dépistage peut détecter principalement les individus les moins gravement atteints, ce qui peut néanmoins éviter les erreurs de diagnostic et l'exposition inappropriée aux médicaments anti-résorptifs. Les patients porteurs de mutations bialléliques présentaient des symptômes plus graves, une ALP significativement plus faible et des niveaux de substrats plus élevés. La question de savoir si cette dernière découverte a des implications pour la classification et le traitement de l'HPP devrait être étudiée dans des cohortes plus importantes.
38 - Williams DK, Pinzón C, Huggins S, Pryor JH, Falck A, Herman F, Oldeschulte J, Chavez MB, Foster BL, White SH, Westhusin ME, Suva LJ, Long CR, Gaddy D. Genetic engineering a large animal model of human hypophosphatasia in sheep. Sci Rep. 2018 Nov 16;8(1):16945.	Étude préclinique	Montrer l'intérêt du modèle ovin génétiquement modifié pour l'étude longitudinale de l'hypophosphatasie et des autres maladies rares humaines.	Modèle HPP ovin	/	/	Introduction d'une mutation ponctuelle (p.II- e359Met; c.1077 C>G) dans un locus cible de l'exon 10 du gène <i>ALPL</i> ovin grâce au complexe CRISPR/cas 9. Comparaison du mouton génétiquement modifié par rapport au type sauvage WT	<i>Osseux</i> : défaut de minéralisation osseuse avec une diminution de la taille de l'os vertébral de la queue et un évasement métaphysaire. <i>Musculaire</i> : faiblesse musculaire	<i>Dentaire</i> : racines courtes, épaisseur réduite de dentine et résorption de l'os alvéolaire mandibulaire.	Jusqu'en 2018, seul les rongeurs étaient utilisés pour l'étude de l'HPP. Or, les souris KO <i>ALPL</i> <i>-/-</i> et les souris transgéniques ne représentent pas fidèlement les phénotypes de l'HPP humaine : absence de perte dentaire et absence de faiblesse musculaire rapportées chez les souris génétiquement modifiées. Le mouton, modèle diphyodonte, est un modèle plus proche de l'homme : architecture osseuse, remodelage osseux, développement et remodelage dentaire

Annexe 1c - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, treatment »

									similaires. La mutation ponctuelle introduite dans le génome du mouton a permis de reproduire le phénotype clinique de l'HPP infantile ainsi que les caractéristiques bucco-dentaires et musculaires de l'odonto-HPP. L'utilisation d'un grand modèle animal comme le mouton a permis de recréer les phénotypes dentaires et musculo-squelettiques spécifiques de l'hypophosphatasie.
39 - Bowden SA, Foster BL. Profile of asfotase alfa in the treatment of hypophosphatasia: design, development, and place in therapy. Drug Des Devel Ther. 2018 Sep 24;12:3147-3161.	Étude préclinique	Objectiver les résultats d'une étude préclinique portant sur l'étude de l'efficacité du traitement enzymatique substitutif (TNSALP-D10) sur les modèles murins de l'hypophosphatasie.	Souris KO <i>Alpl</i> ^{-/-} : modèles de référence pour les études précliniques, mis au point dans les années 1990 par le laboratoire du Dr Jose Luis Millan	/	/	On compare 3 groupes de souris sur une période de 52 jours : - Souris de type sauvage WT - Souris <i>Alpl</i> ^{-/-} non traitées - Souris <i>Alpl</i> ^{-/-} traitées par 2mg/kg de TNSALP-D10 après la naissance	En ce qui concerne la <u>survie</u> , les souris <i>Alpl</i> ^{-/-} non traitées sont mortes en moyenne à 18,5 jours alors que 75% des souris <i>Alpl</i> ^{-/-} traitées par l'enzyme recombinante ont survécu jusqu'à la fin de l'étude. En ce qui concerne le <u>phénotype squelettique et crânio-facial</u> , les souris <i>Alpl</i> ^{-/-} traitées par l'enzyme recombinante présentaient au cours de l'étude une activité physique normale, une minéralisation osseuse très favorable, une normalisation de la forme du crâne et ne présentaient pas de cranosynostose	En ce qui concerne le <u>phénotype bucco-dentaire</u> , on constate chez les souris <i>Alpl</i> ^{-/-} traitées par l'enzyme recombinante une nette amélioration de la minéralisation de la dentine, de l'os alvéolaire et du ciment radiculaire, favorisant l'ancrage de la dent au parodonte.	Cette étude sur les modèles murins de l'HPP démontre le potentiel du traitement enzymatique substitutif dans la prévention de la survenue des manifestations squelettiques et dentaires de la maladie.

Annexe 1c - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, treatment »

<p>40 - Colazo JM, Hu JR, Dahir KM, Simmons JH. Neurological symptoms in Hypophosphatasia. Osteoporos Int. 2019 Feb;30(2):469-480.</p>	<p>Étude de cohorte rétrospective</p>	<p>Identifier la présence de symptômes neurologiques au sein d'une cohorte de patients HPP</p>	<p>N = 82</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>74% des patients avaient des antécédents familiaux de maladie osseuse, tandis que 17 % avaient des antécédents familiaux de maladie neurologique. Des problèmes osseux sont survenus chez 89 %, des problèmes dentaires chez 77 % et des problèmes musculaires chez 66 %. La fatigue est survenue chez 66 %, des maux de tête chez 61 %, des troubles du sommeil chez 51 %, un changement de démarche chez 44 %, des vertiges chez 43 %, une dépression chez 39 %, de l'anxiété chez 35 %, une neuropathie chez 35 % et une perte auditive chez 33 %.</p>	<p>77% des patients ont présentés des symptômes dentaires (non précisés).</p>	<p>Les manifestations extra-squelettiques de l'HPP, en particulier les symptômes neurologiques, n'ont pas été bien documentées auparavant. Cependant, les diagnostics de santé mentale et les symptômes neurologiques tels que les maux de tête et les troubles du sommeil surviennent fréquemment chez les patients atteints d'HPP. La reconnaissance des symptômes non traditionnels de l'HPP peut améliorer la satisfaction des patients, éviter une évaluation coûteuse et un diagnostic erroné, et peut conduire à d'autres options de traitement.</p>
<p>41 - Ikeue R, Nakamura-Takahashi A, Nitahara-Kasahara Y, Watanabe A, Muramatsu T, Sato T, Okada T. Bone-Targeted Alkaline Phosphatase Treatment of Mandibular Bone and Teeth in Lethal Hypophosphatasia via an scAAV8 Vector. Mol Ther Methods Clin Dev. 2018 Aug 18;10:361-370.</p>	<p>Étude préclinique</p>	<p>Évaluer les effets thérapeutiques de scAAV8-MCK-TNALP-D 10 sur l'os mandibulaire et les dents.</p>	<p>Modèles murins de l'HPP : souris Akp 2 -/-</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>Examens radiographiques, tomodensitométrie micro-CT, densité minérale osseuse (DMO ; mg/cm³), fraction volumique osseuse (BV/TV ; %), épaisseur trabéculaire (Tb.Th ; µm), nombre trabéculaire (Tb.N ; /mm) et séparation trabéculaire (Tb.Sp ; µm) et analyse histologique avec coloration HE et ostéopontine.</p>	<p><u>Survie</u> : les souris Akp 2-/- traitées par l'enzyme recombinante ont survécu jusqu'au jour 90 alors que les souris Akp2 -/- non traitées sont mortes dans les trois semaines.</p>	<p>- Amélioration de la croissance mandibulaire grâce à l'injection de scAAV8-MCK-TNALP-D 10 - Amélioration de la minéralisation radiculaire chez les souris Akp2 -/- traitées - Augmentation de la densité minérale de l'émail et de la densité minérale de la dentine - Survenue d'un phénomène d'ankylose - Pas d'effets sur la formation du ciment</p>	<p>La thérapie génique, qui devrait fournir des effets thérapeutiques par une seule injection, représente une alternative de traitement pour l'HPP. Plusieurs études utilisant des vecteurs viraux (par exemple, des vecteurs de lentivirus ou de virus adéno-associé [AAV]) comme approche thérapeutique génique pour l'HPP létale ont été réalisées à ce jour.</p>

Annexe 1c - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, treatment »

<p>42 - Hepp N, Frederiksen AL, Khosravi J, Jensen JB. [Diagnostics and treatment of hypophosphatasia]. Ugeskr Laeger. 2018 Aug 27;180(35).</p>	<p>Revue</p>	<p>Cet article vise à promouvoir la sensibilisation à l'hypophosphatasie et à fournir un aperçu des options de diagnostic et de traitements.</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>Nécessité d'une collaboration entre des spécialistes en pédiatrie, physiothérapie, neurologie, endocrinologie, rhumatologie, orthopédie, génétique clinique, chirurgie de la mâchoire et dentisterie. Des soins dentaires adéquats et une prophylaxie des caries sont essentiels pour tous les types d'HPP ; des contrôles réguliers par un chirurgien-dentiste et un chirurgien maxillo-facial sont recommandés. La perte précoce des dents de lait et des dents permanentes peut être traitée avec des prothèses. En raison du manque de données à long terme et du prix très élevé du médicament, l'indication de traitement doit être clarifiée individuellement.</p>
<p>43 - Daniel AB, Saraff V, Shaw NJ, Yates R, Mughal MZ, Padidela R. Healthcare resource utilization in the management of hypophosphatasia in three patients displaying a spectrum of manifestations. Orphanet J Rare Dis. 2018 Aug 16;13(1):142</p>	<p>Étude de cohorte observationnelle</p>	<p>Évaluer l'utilisation des ressources de santé par les patients atteints d'HPP</p>	<p>N = 3 <u>Patient 1</u> : - Nourrisson de 34 semaines - HPP infantile <u>Patient 2</u> : - Patient de 11 mois - HPP infantile <u>Patient 3</u> : - Patiente de 3 ans - HPP juvénile</p>	<p><u>Patient 1</u> : faible taux ALP : < 20 IU/L (norme 75-250 IU/L) <u>Patient 2</u> : faible taux ALP (taux inconnu) <u>Patient 3</u> : faible taux ALP : 123 IU/L (norme 230 -700 IU/L)</p>	<p><u>Patient 1</u> : mutation homozygote (C.1336 G > A [p.Ala446Thr]) <u>Patient 2</u> : mutation ALPL inconnue <u>Patient 3</u> : mutation hétérozygote composite (c.350A > G, p.Y117C, c.400_401AC > CA, p.T134H)</p>	<p><u>Patient 1</u> : traitée par asfotase alfa depuis l'âge de 1 mois <u>Patient 2</u> : non traitée par AA <u>Patient 3</u> : non traité par AA.</p>	<p><u>Patient 1</u> : - 725 jours d'hospitalisation - Suivi ambulatoire par 16 spécialistes <u>Patient 2</u> : - 43 jours d'hospitalisation - Suivi en ambulatoire par 12 spécialistes <u>Patient 3</u> : - 19 jours d'hospitalisation - Suivi en ambulatoire par 7 spécialistes</p>	<p><u>Patient 1</u> : le patient n'a jamais vu un dentiste. <u>Patient 2</u> : 38 visites chez le dentiste (carie et malocclusion) <u>Patient 3</u> : perte précoce de dents temporaires (âge, nombre et type de dents non précisés). 40 consultations chez un dentiste (soins de caries essentiellement)</p>	<p>Corrélation positive entre l'utilisation des ressources de santé et la sévérité de l'atteinte. Quelle que soit la sévérité, les patients nécessitent un suivi ambulatoire pluridisciplinaire par une équipe de professionnels.</p>

Annexe 1c - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, treatment »

<p>44 - Feeney C, Stanford N, Lee S, Barry S. Hypophosphatasia and the importance of the general dental practitioner - a case series and discussion of upcoming treatments. Br Dent J. 2018 Jun 22;224(12):937-943.</p>	<p>Rapport de cas</p>	<p>Montrer l'importance du chirurgien-dentiste dans la détection précoce des signes cliniques de l'hypophosphatasie.</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>Les symptômes dentaires courants sont la perte prématurée des dents temporaires avant l'âge de 3 ans, la perte prématurée des dents permanentes, de grandes chambres pulpaires, une perte osseuse alvéolaire associée à une inflammation parodontale légère, et des anomalies de structure de l'émail et de la dentine. Le chirurgien-dentiste joue un rôle essentiel dans le diagnostic précoce de l'hypophosphatasie.</p>
<p>45 - Bloch-Zupan A, Vaysse F. Hypophosphatasia: oral cavity and dental disorders. Arch Pediatr. 2017 May;24(5S2):5S80-5S84.</p>	<p>Revue</p>	<p>Présentation de la maladie</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>Cette revue détaille le panel phénotypique bucco-dentaire de l'hypophosphatasie. Prise en charge : sensibiliser les patients et les professionnels, EHBD, prévention parodontale, prévention de la maladie carieuses, gestion orthodontique et réhabilitation prothétique.</p>	<p>Le traitement enzymatique substitutif et la thérapie génique atténuent les manifestations oro-dentaires de l'hypophosphatasie dans les modèles animaux utilisés pour simuler le phénotype HPP humain. Bien que les données publiées sur la prise en charge soient rares, la prise en charge implique une prévention et une réhabilitation dentaire appropriées. La prise en charge de la santé bucco-dentaire chez les patients atteints d'HPP doit être instaurée dès le diagnostic posé, et pendant le reste de la vie du patient. La littérature est rare sur le traitement bucco-dentaire des patients atteints d'HPP.</p>
<p>46 - Rothenbuhler A, Linglart A. Hypophosphatasia in children and adolescents: clinical features and treatment. Arch Pediatr. 2017 May;24(5S2):5S66-5S70.</p>	<p>Revue</p>	<p>Présentation de la maladie, manifestations cliniques et traitements.</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>L'utilisation de l'ERT chez les enfants atteints d'HPP dépendra des résultats des essais cliniques, de la gravité de la maladie et de son impact sur la fonction et la qualité de vie du patient. La prise en charge doit être globale et pluridisciplinaire, impliquant les experts des centres de référence.</p>

Annexe 1c - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, treatment »

<p>47 - Righetti M, Wach J, Desmarchelier R, Coury F. Teriparatide treatment in an adult patient with hypophosphatasia exposed to bisphosphonate and revealed by bilateral atypical fractures. Joint Bone Spine. 2018 May;85(3):365-367.</p>	<p>Rapport de cas</p>	<p>Montrer le cas d'une patiente souffrant d'une hypophosphatasie non diagnostiquée et aggravée par un traitement par biphosphonates.</p>	<p>Femme arménienne de 67 ans</p>	<p>Faible taux ALP : 34UI/L (norme : 40-150 UI/L)</p>	<p>Mutation hétérozygote c.341C>T</p>	<p>/</p>	<p>ATCD de fractures récurrentes, douleurs musculo-squelettiques et difficultés motrices majeurs</p>	<p>Perte précoce et spontanée de dents permanentes attribuée par défaut à une malnutrition durant l'enfance.</p>	<p>Une revue de la littérature de 2016 montre des améliorations radiologiques et de la minéralisation osseuse à 24 semaines avec des bénéfices maintenus après plus de 3 ans de traitement. Les taux d'ALP doivent être soigneusement contrôlés chez les patients ostéoporotiques et en particulier avant l'introduction d'un inhibiteur de la résorption osseuse.</p>
<p>48 - Bowden SA, Adler BH. Asfotase alfa treatment for 1 year in a 16 year-old male with severe childhood hypophosphatasia. Osteoporos Int. 2018 Feb;29(2):511-515.</p>	<p>Rapport de cas</p>	<p>Décrire les résultats cliniques du traitement par l'AA chez un patient atteint d'une forme sévère d'hypophosphatasie infantile.</p>	<p>Un garçon de 16 ans souffrant d'une hypophosphatasie infantile sévère diagnostiquée à l'âge de 2 ans.</p>	<p>Diagnostic positif ALP stable. Élévation du pyridoxal 5'-phosphate et de la phosphoéthanolamine urinaire.</p>	<p>Diagnostic positif</p>	<p>Début du traitement AA à l'âge de 15 ans. Posologie : 2mg/kg 3x/semaine.</p>	<p>ATCD de fractures ayant nécessité 16 interventions de chirurgie orthopédique. Scoliose sévère Difficultés motrices Douleurs osseuses chroniques.</p>	<p>Absence de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique sur les dents.</p>	<p>Amélioration significative de la fonction motrice et réduction des douleurs osseuses dès 3 mois de traitement.</p>
<p>49 - Magnusson P. Tillförlitliga referensintervall krävs för värdering av P-ALP - Nya pediatrika referensintervall för alkaliskt fosfatase har klinisk betydelse för att hitta rätt till diagnosen [Age- and gender-specific reference intervals are pivotal to ensure appropriate interpretation of plasma alkaline phosphatase activities in the lower range]. Lakartidningen. 2017 Oct 16;114:ETTH. Swedish. PMID: 29039873.</p>	<p>Revue</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>La caractéristique biochimique de l'HPP est une faible activité plasmatique de l'ALP ; cependant l'HPP est souvent mal diagnostiquée en raison d'une faible sensibilisation et parfois de l'absence d'intervalles de référence ALP spécifiques à l'âge et au sexe. Des intervalles de référence de l'ALP plasmatique harmonisés selon l'âge et le sexe doivent être utilisés pour assurer une interprétation appropriée des activités de l'ALP plasmatique.</p>

Annexe 1c - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, treatment »

<p>50 - Kishnani PS, Rush ET, Arundel P, Bishop N, Dahir K, Fraser W, Harmatz P, Linglart A, Munns CF, Nunes ME, Saal HM, Seefried L, Ozono K. Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa. Mol Genet Metab. 2017 Sep;122(1-2):4-17.</p>	<p>Revue</p>	<p>L'objectif de ce consensus d'experts est de donner des recommandations concernant la surveillance et le suivi sur le long-terme des patients atteints d'HPP et traités par asfotase alfa.</p>	<p>Tous les patients atteints d'HPP traités par asfotase alfa sont concernés par ces recommandations</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>L'un des principaux objectifs du traitement par asfotase alfa est d'améliorer la santé orale. <i>Forme pédiatrique et adulte</i> : pratiquer un examen dentaire à partir du moment où le diagnostic est posé puis effectuer un suivi bucco-dentaire de routine une à deux fois par an.</p>	<p>Indépendamment de l'âge et de la sévérité de l'atteinte, tous les patients atteints d'HPP traités par asfotase alfa nécessitent un suivi régulier par une équipe pluridisciplinaire.</p>
<p>51 - Iqbal U, Anwar H, Chaudhary A, Alvi M, Freeth A. Recurrent Metatarsal Fractures in Postmenopausal Woman With Low Serum Alkaline Phosphatase: A Rare Diagnosis Not to Miss. J Investig Med High Impact Case Rep. 2017 Jul 6;5(3):2324709617718851.</p>	<p>Rapport de cas</p>	<p>Sensibiliser les professionnels de santé au diagnostic précoce de l'hypophosphatasie face à certains signes d'appel.</p>	<p>Femme âgée de 53 ans</p>	<p>Mises en évidence d'une calcémie et d'une phosphorémie normales. Les hormones parathyroïdiennes sont normales. Réduction du taux de phosphatase alcaline : < 20 UI/L.</p>	<p>/</p>	<p>- Examen clinique - Examen radiologique - Examen biologique</p>	<p>- ATCD de fractures récurrentes du métatarse - Troubles de la marche dans l'enfance - Ostéopénie</p>	<p>ATCD de perte précoce de dents temporaires dans l'enfance (nombre et type de dents non précisés)</p>	<p>Les cliniciens doivent être attentifs aux antécédents de fractures récurrentes, de perte prématurée de dents de lait et d'une réduction du taux de ALP pour suspecter ce diagnostic. La détection précoce des cas avec la disponibilité de l'asfotase alfa récemment approuvée par la Food and Drug Administration peut éviter des années de morbidité non diagnostiquée.</p>
<p>52 - Shapiro JR, Lewiecki EM. Hypophosphatasia in Adults: Clinical Assessment and Treatment Considerations. J Bone Miner Res. 2017 Oct;32(10):1977-1980.</p>	<p>Revue</p>	<p>Promouvoir la discussion et une étude plus approfondie sur la prise en charge des adultes atteints d'HPP jusqu'à ce que les preuves médicales et l'expérience clinique soient suffisantes pour permettre l'élaboration de lignes directrices de pratiques cliniques fondées sur des preuves.</p>	<p>Patients adultes atteints d'HPP</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>Il existe une grande hétérogénéité d'expressions cliniques chez les adultes atteints d'HPP. Les adultes peuvent être essentiellement asymptomatiques ou présenter des symptômes non spécifiques tels que des douleurs articulaires ou la perte des dents permanentes, et avoir une faible densité minérale osseuse.</p>

Annexe 1c - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, treatment »

<p>53 - Tsiantouli E, Trombetti A, Ferrari S. Hypophosphatasie de l'adulte [Hypophosphatasia]. Rev Med Suisse. 2017 Apr 19;13(559):855-858.</p>	<p>Revue</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>La forme adulte peut être facilement confondue avec une ostéoporose banale.</p>
<p>54 - Martos-Moreno GA, Calzada J, Couce ML, Argente J. Hipofosfatasa: manifestaciones clínicas, recomendaciones diagnósticas y opciones terapéuticas [Hypophosphatasia: Clinical manifestations, diagnostic recommendations and therapeutic options]. An Pediatr (Engl Ed). 2018 Jun;88(6):356.e1-356.e11.</p>	<p>Revue</p>	<p>Sur la base des preuves publiées et de l'expérience clinique, cet article propose un algorithme avec des recommandations pratiques pour le diagnostic différentiel de l'hypophosphatasie infantile, ainsi qu'une revue actualisée des options thérapeutiques actuelles.</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>Absence de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique sur les dents.</p>
<p>55 - Asfotase Alfa (Strensiq) [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2017 Apr.</p>	<p>Rapport d'examen</p>	<p>Aider les professionnels de santé à prendre des décisions éclairées pour améliorer la prise en charge et les soins.</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>Absence de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique sur les dents.</p>	<p>Mises en évidence de l'efficacité de l'asfotase alfa dans le traitement des manifestations musculo-squelettiques de l'hypophosphatasie.</p>
<p>56 - Whyte MP. Hypophosphatasia: An overview For 2017. Bone. 2017 Sep;102:15-25.</p>	<p>Revue</p>	<p>Faire le point sur les données concernant l'hypophosphatasie.</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>L'hypophosphatasie résulte d'une ou plusieurs mutations du gène codant la phosphatase alcaline non spécifique au tissu (TNSALP). Le panel phénotypique de la maladie est très large. Le pyrophosphate inorganique bloque la minéralisation, provoquant la perte des dents et le rachitisme/l'ostéomalacie.</p>

Annexe 1c - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, treatment »

<p>57 - Tenorio J, Alvarez I, Riancho-Zarrabeitia L et al. Molecular and clinical analysis of ALPL in a cohort of patients with suspicion of Hypophosphatasia. Am J Med Genet A. 2017 Mar;173(3):601-610.</p>	<p>Étude multicentrique</p>	<p>L'objectif est d'identifier et de caractériser la base moléculaire des patients atteints d'HPP et ensuite de comparer les caractéristiques cliniques chez les patients en fonction des mutations causales.</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>35% des patients de la cohorte rapporte avec perdu prématurément des dents temporaires dans l'enfance.</p>	<p>/</p>
<p>58 - Whyte MP. Hypophosphatasia: Enzyme Replacement Therapy Brings New Opportunities and New Challenges. J Bone Miner Res. 2017 Apr;32(4):667-675.</p>	<p>Revue</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>Traitements de soutien HPP : ventilation mécanique (insuffisance respiratoire), administration de pyridoxine (convulsions), restriction calcémique +/- diurétique de l'anse et corticoïdes (hypercalcémie), craniotomie (craniosynostose), suivi bucco-dentaire et réhabilitation prothétique si besoin, surveillance en cas de scoliose, chirurgie orthopédique et kinésithérapie.</p>
<p>59 - Whyte MP, Wenkert D, Zhang F. Hypophosphatasia: Natural history study of 101 affected children investigated at one research center. Bone. 2016 Dec;93:125-138.</p>	<p>Revue</p>	<p>Objectiver l'histoire naturelle de la maladie.</p>	<p>N = 101 patients atteints d'HPP</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>Absence de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique sur les dents.</p>
<p>60 - Whyte MP, Madson KL, Phillips D, et al. Asfotase alfa therapy for children with hypophosphatasia. JCI Insight. 2016 Jun 16;1(9):e85971.</p>	<p>Essai clinique randomisé (NCT00952484 et NCT01203826)</p>	<p>Évaluer l'efficacité, l'innocuité, la tolérabilité et la pharmacocinétique de l'asfotase alfa.</p>	<p>N = 28 13 patients atteints d'HPP et 15 patients contrôles sains</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>Les 13 patients HPP ont été traités par asfotase alfa pendant 5 ans</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Amélioration squelettique avec changements radiographiques significatifs - Amélioration de la croissance avec une augmentation du poids, de la taille et de l'IMC - Réduction de l'incapacité - Réduction des douleurs 	<p>Absence de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique sur les dents.</p>	<p>Le traitement par l'asfotase alfa a une efficacité substantielle chez les enfants atteints d'hypophosphatasie. Une meilleure stature et une amélioration de la force et de l'agilité ont accompagné une guérison significative des manifestations squelettiques et ont persisté pendant plus de 5 ans. Le traitement a été bien toléré et semblait sûr, avec</p>

Annexe 1c - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, treatment »

							Des réactions locales consécutives à l'injection sous-cutanée ont été rapportées, notamment un érythème pour 85% des patients		un profil bénéfice-risque favorable.
61 - Okawa R, Iijima O, Kishino M, Okawa H, Toyosawa S, Sugano-Tajima H, Shimada T, Okada T, Ozono K, Ooshima T, Nakano K. Gene therapy improves dental manifestations in hypophosphatasia model mice. J Periodontal Res. 2017 Jun;52(3):471-478	Étude préclinique	Analyser les effets de la thérapie génique sur les tissus dentaires chez la souris knock-out TNSALP	Modèle murin de l'HPP : souris knock-out TNSALP (<i>ALPL</i> <i>-/-</i>).	/	/	Des souris knock-out TNSALP (<i>Alpl</i> <i>-/-</i>) ont été obtenues par accouplement de souris hétérozygotes (<i>Alpl</i> <i>+/-</i>). Suite à une irradiation sublétales (4 Gy) à l'âge de 2 j, des souris <i>Alpl</i> <i>-/-</i> ont bénéficié d'une thérapie génique utilisant des cellules de moelle osseuse transduites avec un vecteur lentiviral exprimant une forme à ciblage osseux de TNSALP	/	L'analyse immunohistochimique de l'ostéopontine montre que la souris <i>Alpl</i> <i>-/-</i> phénotypique l'hypophosphatasie humaine : épaisseur réduite d'émail et de dentine, aplasie du ciment acellulaire et défaut sévère de minéralisation osseuse alvéolaire. L'analyse immunohistochimique des incisives mandibulaires à 3 mois d'âge révèle une amélioration partielle de la formation du ciment chez la souris <i>Alpl</i> <i>-/-</i> traitée. L'analyse tomodynamométrique des molaires révèle que la formation d'os alvéolaire autour de la racine de la molaire observée chez les souris <i>Alpl</i> <i>-/-</i> avec thérapie génique n'a pas retrouvé les niveaux adéquats trouvés chez les souris <i>Alpl</i> <i>+/+</i> . La densité minérale osseuse alvéolaire des zones proximales et interproximales s'est avérée élevée chez les souris <i>Alpl</i> <i>-/-</i> après avoir subi une thérapie génique, et la densité de la zone de furcation s'est rétablie à peu près	La perte prématurée des dents temporaires, en particulier des incisives, est la manifestation bucco-dentaire la plus fréquente de l'hypophosphatasie. Elle résulte d'une formation perturbée du ciment acellulaire, altérant la fixation du ligament parodontal à la dent. Les effets dentaires de l'enzymothérapie substitutive chez des souris ont été rapportés récemment. Des souris <i>Alpl</i> <i>-/-</i> injectées avec du TNSALP recombinant ont montré une minéralisation complète de tous les tissus des incisives, de toute la dentine molaire et de l'os alvéolaire environnant. Cette thérapie a également amélioré les défauts liés à l'hypophosphatasie dans le ciment, l'émail et la dentine. De plus, les souris <i>Alpl</i> <i>-/-</i> auxquelles on a administré du TNSALP chimérique soluble ont montré une amélioration du phénotype dentaire, sans perte de dents notée au jour postnatal 50. La présente étude est la première à évaluer les effets de la thérapie génique sur les tissus dentaires tels que l'os alvéolaire et le ciment dans un modèle murin d'hypophosphatasie. La thérapie génique a ici permis une récupération

Annexe 1c - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, treatment »

								au même niveau que celle des souris Alpl+/.	imparfaite de la perte d'attache médiée par le cément : l'analyse immunohistochimique de l'ostéopontine, un marqueur du cément acellulaire, a révélé que les souris Alpl -/- présentaient une altération de la formation du cément et de l'os alvéolaire, similaire au phénotype dentaire humain. La formation de cément était clairement présente chez les souris Alpl -/- ayant subi une thérapie génique, mais n'a pas récupéré au même niveau que chez les souris de type sauvage (Alpl +/+). L'examen par tomodynamométrie a montré que la thérapie génique améliorait la densité minérale osseuse alvéolaire chez les souris Alpl -/- à un niveau similaire à celui des souris Alpl +/+ .
62 - Phillips D, Case LE, Griffin D, Hamilton K, Lara SL, Leiro B, Monfreda J, Westlake E, Kishnani PS. Physical therapy management of infants and children with hypophosphatasia. Mol Genet Metab. 2016 Sep;119(1-2):14-9	Revue	Montrer le rôle des physiothérapeutes dans la prise en charge pluridisciplinaire de l'hypophosphatasie	Patients atteints d'HPP pédiatrique	/	/	/	/	/	Les physiothérapeutes sont souvent appelés à participer à l'évaluation et au traitement de l'hypophosphatasie. Un conseil consultatif a été organisé en 2015 par des médecins et des physiothérapeutes, en partenariat avec Alexion Pharmaceuticals Inc, afin de développer un consensus.
63 – Güzel B. Pyridoxine-Responsive Seizures in Infantile Hypophosphatasia and a Novel Homozygous Mutation in <i>ALPL</i> . J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2016 Sep 1;8(3):360-4	Rapport de cas	/	Nourrisson âgé d'un mois	Hypercalcémie et faible taux ALP	Une mutation homozygote p.267_268delHF (c.799_804delCAC TTC) a été détectée dans le gène <i>ALPL</i>	Pas de traitement enzymatique substitutif reçu	Raccourcissement des membres et crises épileptiques. Le phénotype facial du patient montre une face aplatie, un front large, un pont nasal aplati, des oreilles basses, un cou court et un thorax étroit	Patiente non dentée	/

Annexe 1c - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, treatment »

<p>64 - Linglart A, Biosse-Duplan M. Hypophosphatasia. Curr Osteoporos Rep. 2016 Jun;14(3):95-105</p>	<p>Revue</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>Une thérapie de remplacement enzymatique est maintenant développée pour l'hypophosphatasie; les premiers résultats dans la forme sévère de la maladie sont très encourageants. Cependant, une prise en charge multidisciplinaire reste au cœur du traitement de l'hypophosphatasie.</p>
<p>65 - Bloch-Zupan A. Hypophosphatasia: diagnosis and clinical signs - a dental surgeon perspective. Int J Paediatr Dent. 2016 Nov;26(6):426-438</p>	<p>Revue</p>	<p>Fournir un aperçu de la maladie aux professionnels dentaires afin d'aider à reconnaître et à diagnostiquer, de manière différentielle, les patients en vue d'une orientation appropriée vers une équipe de spécialistes</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>La perte précoce des dents temporaires existe dans toutes les formes d'HPP et devrait faire partie du questionnaire sur les antécédents médicaux/dentaires pour les patients de tous âges. La perte précoce des dents temporaires, avant l'âge de 3 ans, peut affecter toute la denture ou uniquement le bloc incisivo-canin. En général, les dents exfoliées ont une racine intacte, ce qui exclut tout phénomène physiologique de rhizalyse. Le premier signe clinique est généralement une mobilité dentaire pathologique, ce qui inquiète la famille du patient ou le patient lui-même et les conduit à consulter. La perte prématurée des dents permanentes est un signe clinique que l'on peut retrouver chez les enfants plus âgés et l'adulte. L'origine de la perte prématurée des dents est un dérèglement du PPI, qui induit une anomalie de formation du ciment</p>	<p>Les professionnels dentaires peuvent être positionnés au début du parcours diagnostique ; ainsi, la reconnaissance des caractéristiques HPP pour une orientation rapide et une gestion optimale de la maladie est importante. Le chirurgien-dentiste peut contribuer à une meilleure connaissance de l'HPP en inscrivant les patients dans la base de données D4/Phenodent. L'objectif de cet outil de recherche est de créer une cohorte de patients HPP pour mieux comprendre les différents aspects de la maladie, le lien génotype/phénotype, et évaluer l'efficacité des traitements disponibles, tels que l'AA.</p>

Annexe 1c - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, treatment »

								radiculaire. Le cément radiculaire est un tissu important pour la structure de la dent et l'attachement dentaire à l'os alvéolaire, via le ligament alvéolo-dentaire. Des problèmes de formation de dentine et d'amélogénèse ont également été rapportés.	
66 - Whyte MP. Hypophosphatasia - aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol. 2016 Apr;12(4):233-46	Revue	/	/	/	/	/	/	/	L'enzymothérapie substitutive par asfotase alfa s'est avérée efficace dans le traitement de l'hypophosphatasie pédiatrique.
67 - Belkhouribchia J, Bravenboer B, Meuwissen M, Velkeniers B. Osteomalacia with low alkaline phosphatase: a not so rare condition with important consequences. BMJ Case Rep. 2016 Jan 28;2016:bcr2015212827	Rapport de cas	Mettre en évidence les difficultés diagnostic de l'HPP	Une femme âgée de 50 ans	Faible taux ALP et teneur élevée en vitamine B6 (378 nmol/L, N =26–102).	Mutation hétérozygote c. 484A>G (P. Gly162Ser)	/	ATCD fractures métatarsiennes récurrentes, douleurs musculo-squelettiques chroniques	Perte de la denture permanente à l'âge de 20 ans	/
68 - Millán JL, Whyte MP. Alkaline Phosphatase and Hypophosphatasia. Calcif Tissue Int. 2016 Apr;98(4):398-416	Revue / Étude préclinique	Objectiver les effets du traitement enzymatique substitutif sur les modèles murins de l'hypophosphatasie	Deux modèles de souris KO <i>Alpl</i> (<i>Alpltm1Sor</i> et <i>Alpltm1Jlm</i>) ont été générés. Ces modèles diffèrent dans leur conception de ciblage	<u><i>Alpltm1Sor</i></u> : taux élevé de PLP et PEA. <u><i>Alpltm1Jlm</i></u> : peu d'activité enzymatique ALP, taux élevé de PLP et PEA	<u><i>Alpltm1Sor</i></u> : la séquence génomique <i>Alpl</i> s'étendant du milieu de l'exon 2 au milieu de l'exon 6 a été remplacée par une cassette LacZ-Neo pour permettre l'expression de la β -galactosidase sous le contrôle du promoteur endogène <i>Alpl</i> . <u><i>Alpltm1Jlm</i></u> : le modèle <i>Alpltm1Jlm</i>	Génération de modèles murins de l'hypophosphatasie et évaluation de l'efficacité de ERT	<u><i>Alpltm1Sor</i></u> : mortalité élevée causée par des crises convulsives. <u><i>Alpltm1Jlm</i></u> : survie estimée à 8,8 +/- 2,3 jours.	<u><i>Alpltm1Sor</i></u> : les modèles survivants ont manifesté une dysplasie dentaire. Beertsen et al. ont rapporté un retard de 2 à 3 jours dans l'éruption des incisives et le début de la minéralisation du manteau dentinaire dans les molaires en développement. En revanche, la dentine et l'émail se sont développés normalement, à	De nombreux modèles murins de l'hypophosphatasie ont été générés mais seul un modèle illustre parfaitement le phénotype de l'hypophosphatasie : la souris KO <i>Alpl</i> <i>-/-</i> (<i>Alpltm1Jlm</i>). La plupart des études concernant l'HPP murine et l'évaluation de l'efficacité de ERT ont utilisé ce modèle murin. Une étude portant sur les modèles murins de l'HPP, avec des injections

Annexe 1c - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, treatment »

					KO a été généré en insérant une cassette Neo dans l'exon 6.			l'exception de quelques hypoplasies localisées. La découverte la plus évidente concernait le ciment acellulaire le long des racines molaires, qui se déposait sous forme de plaques minces et de forme irrégulière plutôt que d'une couche continue autour de la base des fibres du ligament parodontal. <u>Alpltm1Jlm</u> : elles présentaient une minéralisation de la dentine altérée dans les racines incisives et molaires, allant d'un léger retard à une dentinogenèse gravement perturbée. Par la suite, on a noté un manque de ciment acellulaire, et une organisation perturbée des bâtonnets et des structures inter-bâtonnets dans l'émail.	SC quotidiennes de 8,2 mg/kg de sALP-FcD10 pendant 52 jours, a montré des résultats positifs avec une concentration plasmatique normale de PL et de calcium, la prévention des malformations squelettiques et de l'épilepsie ainsi que la prévention des anomalies dentaires de l'HPP. L'hypominéralisation de la dentine et de l'os alvéolaire a été empêchée et le ciment acellulaire s'est correctement formé.
69 - Bianchi ML. Hypophosphatasia: an overview of the disease and its treatment. Osteoporos Int. 2015 Dec;26(12):2743-57. doi: 10.1007/s00198-015-3272-1. Epub 2015 Aug 6. PMID: 26245849.	Revue	Présentation des connaissances actuelles sur l'hypophosphatasie	/	/	/	/	/	/	/
70 - Salles JP. Clinical Forms and Animal Models of Hypophosphatasia. Subcell Biochem. 2015;76:3-24	Revue	/	/	/	/	/	/	/	/
71 - Liu J, Campbell C, Nam HK, Caron A, Yadav MC, Millán JL, Hatch NE.	Étude préclinique	Montrer le rôle de la phosphatase alcaline recombinante	Modèles murins de l'hypophosphatasie	/	/	Injection quotidienne de l'enzyme recombinante chez	/	/	Le traitement enzymatique chez la souris <i>Alpl</i> ^{-/-} s'est avéré efficace car il prévient la survenue de

Annexe 1c - Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, treatment »

Enzyme replacement for craniofacial skeletal defects and craniosynostosis in murine hypophosphatasia. Bone. 2015 Sep;78:203-11			infantile : souris KO <i>Alpl</i> -/-			les souris <i>Alpl</i> -/-. Comparaison des données entre les souris <i>Alpl</i> -/- traitées, les souris <i>Alpl</i> -/- non traitées (témoins) et des souris <i>Alpl</i> +/-.			craniosynostose, corrige les défauts de minéralisation osseuse en augmentant le volume et la densité minérale dans l'os frontal et normalise les anomalies de la forme crâniofaciale.
72 - Gasque KC, Foster BL, Kuss P, Yadav MC, Liu J, Kiffer-Moreira T, van Elsas A, Hatch N, Somerman MJ, Millán JL. Improvement of the skeletal and dental hypophosphatasia phenotype in <i>Alpl</i> -/- mice by administration of soluble (non-targeted) chimeric alkaline phosphatase. Bone. 2015 Mar;72:137-47	Revue / Étude préclinique	Montrer que l'administration d'une phosphatase alcaline chimérique soluble de type intestinal (ChimAP) améliore les manifestations de l'HPP chez les souris <i>Alpl</i> -/-	Souris KO <i>Alpl</i> -/-	/	/	Les souris ont été réparties en 5 groupes : injection d'un véhicule seul (n=14), injection de 1mg/kg/j de ChimAP1 (n=14), injection de 8mg/kg/j de ChimAP8 (n=12), injection de 16mg/kg/j de ChimAP16 (n=10) et souris <i>WT</i> (n=14). Les souris ont reçu des injections sous-cutanées quotidiennes de ChimAP depuis la naissance jusqu'à 53 jours.	La durée de vie et le poids corporel des souris <i>Alpl</i> -/- ont été normalisés et les convulsions associées à la vitamine B6 étaient absentes avec une administration de 16 mg/kg/jour de ChimAP. Amélioration de la minéralisation dans l'os cortical et trabéculaire et les centres d'ossification secondaires dans les os longs des souris traitées avec ChimAP16	L'administration de ChimAP16 a normalisé le développement et la minéralisation amélaire mais n'a eu qu'un effet partiel sur le développement et la minéralisation dentinaire. Le cément acellulaire est resté défectueux et la minéralisation de l'os alvéolaire était réduite par rapport aux souris de type sauvage <i>WT</i> , bien que les souris <i>Alpl</i> -/- traitées avec ChimAP présentaient une attache parodontale et des dents conservées sur l'arcade	Cette étude rappelle que l'administration de l'asfotase alfa chez les modèles murins <i>Alpl</i> -/- avait montré de très bons résultats : amélioration de la survie, normalisation de la croissance, absence de crises convulsives, normalisation du processus de minéralisation avec prévention de la survenue des anomalies squelettiques et dentaires. Cette étude utilise une autre phosphatase alcaline, une phosphatase alcaline chimérique soluble de type intestinal (ChimAP). Elle fournit la première preuve de l'efficacité pharmacologique de ChimAP pour une utilisation dans le traitement des manifestations squelettiques et dentaires de l'HPP, bien que son effet sur le phénotype bucco-dentaire reste limité.

Publications retenues	15
Publications intéressantes	18
Publications non retenues	39
Total	72

ANNEXE 1d.

Données issues de l'analyse systématique de la littérature (2015 – 2022)

Classement des publications

Annexe 1d – Analyse systématique de la littérature 2015-2022 – Classement des publications

Dans ce document, le numéro des publications correspond à leur numéro dans les différents tableurs de recherche par mots clefs.

Annexe 1a. Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, asfotase alfa »

Référence n°	Type de publication	Non retenue	Intéressante	Retenue	Justifications
1	Étude de cohorte observationnelle rétrospective			x	Données sur l'impact du traitement enzymatique AA au niveau dentaire.
2	Rapport de cas	x			Patiente non dentée.
3	Revue		x		Contenu pertinent pour la rédaction de la thèse.
4	Étude de cohorte prospective			x	Données sur l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
5	Rapport de cas	x			Pas de données sur l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
6	Rapport de cas			x	Données sur l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
7	Revue		x		Contenu pertinent pour la rédaction de la thèse.
8	Revue		x		Contenu pertinent pour la rédaction de la thèse.
9	Étude transversale	x			Pas de données sur l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
10	Rapport de cas	x			Pas de données sur l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
11	Étude de cohorte rétrospective		x		Contenu intéressant pour la rédaction de la thèse mais pas de données sur l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
12	Rapport de cas			x	Données sur l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
13	Étude de cohorte observationnelle prospective			x	Données sur l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
14	Revue		x		Contenu pertinent pour la rédaction de la thèse.

Annexe 1d – Analyse systématique de la littérature 2015-2022 – Classement des publications

Dans ce document, le numéro des publications correspond à leur numéro dans les différents tableurs de recherche par mots clefs.

15	Étude de cohorte observationnelle prospective	x			Pas de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
16	Revue		x		Contenu pertinent pour la rédaction de la thèse.
17	Rapport de cas	x			Pas de données sur l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
18	Revue			x	Données importantes pour la rédaction de la thèse.
19	Étude préclinique			x	Données sur l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
20	Revue		x		Contenu pertinent pour la rédaction de la thèse.
21	Revue		x		Contenu pertinent pour la rédaction de la thèse.
22	Rapport de cas	x			Pas de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
23	Étude observationnelle, longitudinale et multinationale.		x		Contenu intéressant pour la rédaction de la thèse mais pas de données sur l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
24	Étude de cohorte observationnelle	x			Pas de données sur l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
25	Rapport de cas	x			Pas de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
26	Revue		x		Consensus d'expert sur la prise en charge des patients atteints d'hypophosphatasie et traités par Strensiq [®] .
27	Rapport de cas	x			Pas de données sur l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
28	Revue		x		Contenu pertinent pour la rédaction de la thèse.
29	Revue	x			Contenu non pertinent dans le cadre de ce travail.
30	Rapport d'examen	x			Pas de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.

Annexe 1d – Analyse systématique de la littérature 2015-2022 – Classement des publications

Dans ce document, le numéro des publications correspond à leur numéro dans les différents tableurs de recherche par mots clefs.

31	Revue	x			Contenu non pertinent dans le cadre de ce travail.
32	Revue		x		Contenu pertinent pour la rédaction de la thèse.
33	Essai clinique randomisé	x			Pas de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
34	Revue	x			Contenu non pertinent dans le cadre de ce travail.
35	Revue	x			Contenu non pertinent dans le cadre de ce travail.
36	Revue	x			Contenu non pertinent dans le cadre de ce travail.
37	Étude préclinique	x			Pas de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.

Annexe 1b. Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, enzyme replacement therapy »

Référence n°	Type de publication	Non retenue	Intéressante	Retenue	Justifications
1	Étude comparative comportant des biais			x	Données sur l'impact du traitement enzymatique AA au niveau dentaire.
2	Rapport de cas	x			Patiente non dentée.
3	Revue		x		Contenu pertinent pour la rédaction de la thèse.
4	Essai clinique	x			Pas de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
5	Rapport de cas			x	Données sur l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
6	Étude de cohorte prospective			x	Données sur l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
7	Rapport de cas	x			Pas de données sur l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
8	Rapport de cas			x	Données sur l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
9	Revue		x		Contenu pertinent pour la rédaction de la thèse.

Annexe 1d – Analyse systématique de la littérature 2015-2022 – Classement des publications

Dans ce document, le numéro des publications correspond à leur numéro dans les différents tableurs de recherche par mots clefs.

10	Revue		x		Contenu pertinent pour la rédaction de la thèse.
11	Étude transversale	x			Pas de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
12	Rapport de cas			x	Données sur l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
13	Étude de cohorte rétrospective		x		Contenu intéressant pour la rédaction de la thèse mais pas de données sur l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
14	Rapport de cas			x	Données sur l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
15	Étude de cohorte observationnelle prospective			x	Données sur l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
16	Revue	x			Pas de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
17	Revue		x		Contenu pertinent pour la rédaction de la thèse.
18	Rapport de cas	x			Patient non denté.
19	Rapport de cas	x			Pas de données sur l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
20	Revue			x	Données importantes pour la rédaction de la thèse.
21	Revue		x		Contenu pertinent pour la rédaction de la thèse.
22	Revue systématique de la littérature		x		Revue systématique intéressante mais pas d'informations sur l'impact du traitement au niveau dentaire.
23	Revue		x		Contenu pertinent pour la rédaction de la thèse.
24	Rapport de cas	x			Pas de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
25	Étude préclinique			x	Données sur l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
26	Revue		x		Contenu pertinent pour la rédaction de la thèse.

Annexe 1d – Analyse systématique de la littérature 2015-2022 – Classement des publications

Dans ce document, le numéro des publications correspond à leur numéro dans les différents tableurs de recherche par mots clefs.

27	Étude de cohorte observationnelle	x			Pas de données sur l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
28	Rapport de cas	x			Pas de données sur l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
29	Revue		x		Contenu pertinent pour la rédaction de la thèse.
30	Rapport de cas	x			Pas de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
31	Revue		x		Consensus d'expert sur la prise en charge des patients atteints d'HPP et traités par AA.
32	Revue	x			Contenu non pertinent pour la rédaction de la thèse.
33	Revue	x			Contenu non pertinent pour la rédaction de la thèse.
34	Revue		x		Contenu pertinent pour la rédaction de la thèse.
35	Essai clinique randomisé	x			Pas de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
36	Revue	x			Contenu non pertinent pour la rédaction de la thèse.
37	Revue	x			Contenu non pertinent pour la rédaction de la thèse.
38	Revue		x		Revue intéressante pour la rédaction de la thèse mais pas d'informations sur l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
39	Revue	x			Contenu non pertinent pour la rédaction de la thèse.
40	Revue	x			Contenu non pertinent pour la rédaction de la thèse.
41	Étude préclinique			x	Données importantes pour la rédaction de la thèse (modèles animaux HPP)
42	Revue	x			Contenu non pertinent pour la rédaction de la thèse.
43	Étude préclinique	x			Pas de données sur l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
44	Étude préclinique			x	Données importantes pour la rédaction du travail (modèles animaux HPP)

Annexe 1d – Analyse systématique de la littérature 2015-2022 – Classement des publications

Dans ce document, le numéro des publications correspond à leur numéro dans les différents tableurs de recherche par mots clefs.

Annexe 1c. Analyse systématique pour les mots clefs « hypophosphatasia, tooth, treatment »

Référence n°	Type de publication	Non retenue	Intéressante	Retenue	Justifications
1	Revue	x			Pas de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
2	Rapport de cas	x			Pas de données sur l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire
3	Rapport de cas	x			Pas de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
4	Étude comparative comportant des biais			x	Données sur l'impact du traitement enzymatique AA au niveau dentaire.
5	Rapport de cas	x			Patiente non dentée.
6	Revue		x		Contenu pertinent pour la rédaction de la thèse.
7	Essai clinique	x			Pas de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
8	Étude préclinique	x			Pas de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
9	Rapport de cas			x	Données sur l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
10	Étude de cohorte prospective			x	Données sur l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
11	Rapport de cas	x			Pas de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
12	Rapport de cas			x	Données sur l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.

Annexe 1d – Analyse systématique de la littérature 2015-2022 – Classement des publications

Dans ce document, le numéro des publications correspond à leur numéro dans les différents tableurs de recherche par mots clefs.

13	Revue		x		Contenu pertinent pour la rédaction de la thèse.
14	Revue		x		Contenu pertinent pour la rédaction de la thèse.
15	Études clinique et préclinique			x	Données importantes pour la rédaction de la thèse (modèles animaux HPP)
16	Étude transversale	x			Pas de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
17	Rapport de cas			x	Données sur l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
18	Rapport de cas	x			Pas de données sur l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
19	Étude de cohorte rétrospective		x		Contenu intéressant pour la rédaction de la thèse mais pas de données sur l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
20	Rapport de cas	x			Pas de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
21	Rapport de cas			x	Données sur l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
22	Étude de cohorte observationnelle prospective			x	Données sur l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
23	Étude préclinique	x			Pas de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
24	Étude préclinique		x		Contenu pertinent pour la rédaction de la thèse.
25	Revue	x			Pas de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
26	Revue		x		Contenu pertinent dans le cadre de ce travail.
27	Revue		x		Contenu pertinent dans le cadre de ce travail.

Annexe 1d – Analyse systématique de la littérature 2015-2022 – Classement des publications

Dans ce document, le numéro des publications correspond à leur numéro dans les différents tableurs de recherche par mots clefs.

28	Rapport de cas	x			Patient non denté.
29	Rapport de cas	x			Pas de données sur l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
30	Étude de cohorte	x			Pas de données sur l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
31	Revue			x	Données importantes pour la rédaction de la thèse.
32	Revue		x		Contenu pertinent pour la rédaction de la thèse.
33	Revue systématique de la littérature		x		Revue systématique pertinente mais pas de données sur l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
34	Revue		x		Contenu pertinent pour la rédaction de la thèse.
35	Rapport de cas	x			Pas de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
36	Étude observationnelle, longitudinale et multinationale		x		Publication pertinente pour la rédaction de la thèse mais pas de données sur l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
37	Étude de cohorte	x			Pas de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
38	Étude préclinique			x	Données importantes pour la rédaction de la thèse (modèle ovin HPP)
39	Étude préclinique			x	Données sur l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
40	Étude de cohorte rétrospective	x			Pas de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
41	Étude préclinique		x		Données intéressantes pour la rédaction de la thèse (intérêt de la thérapie génique).
42	Revue		x		Contenu pertinent dans le cadre de ce travail.

Annexe 1d – Analyse systématique de la littérature 2015-2022 – Classement des publications

Dans ce document, le numéro des publications correspond à leur numéro dans les différents tableurs de recherche par mots clefs.

43	Étude de cohorte observationnelle	x			Pas de données sur l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
44	Rapport de cas	x			Pas de données sur l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
45	Revue			x	Données importantes pour la rédaction de la thèse (prise en charge bucco-dentaire et importance des registres)
46	Revue		x		Contenu pertinent dans le cadre de ce travail.
47	Rapport de cas	x			Pas de données sur l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
48	Rapport de cas	x			Pas de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
49	Revue	x			Contenu non pertinent dans le cadre de ce travail.
50	Revue		x		Consensus d'expert sur la prise en charge des patients atteints d'HPP et traités par AA.
51	Rapport de cas	x			Pas de données sur l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
52	Revue		x		Contenu pertinent dans le cadre de ce travail.
53	Revue	x			Contenu non pertinent dans le cadre de ce travail.
54	Revue	x			Contenu non pertinent dans le cadre de ce travail.
55	Rapport d'examen	x			Pas de données relatives au phénotype bucco-dentaire et à l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
56	Revue	x			Contenu non pertinent dans le cadre de ce travail.
57	Étude multicentrique	x			Pas de données sur l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
58	Revue		x		Contenu pertinent dans le cadre de ce travail.
59	Revue	x			Contenu non pertinent dans le cadre de ce travail.
60	Essai clinique randomisé	x			Pas de données sur l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.

Annexe 1d – Analyse systématique de la littérature 2015-2022 – Classement des publications

Dans ce document, le numéro des publications correspond à leur numéro dans les différents tableurs de recherche par mots clefs.

61	Étude préclinique			x	Données importantes pour la rédaction de la thèse (modèle animal HPP/thérapie génique)
62	Revue	x			Contenu non pertinent dans le cadre de ce travail.
63	Rapport de cas	x			Patient non denté.
64	Revue	x			Contenu non pertinent dans le cadre de ce travail.
65	Revue		x		Revue intéressante pour la rédaction de la thèse mais pas d'informations sur l'impact du traitement au niveau dentaire.
66	Revue	x			Contenu non pertinent dans le cadre de ce travail.
67	Rapport de cas	x			Pas de données sur l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
68	Revue / Étude préclinique			x	Données importantes pour la rédaction de la thèse (modèles animaux HPP).
69	Revue	x			Contenu non pertinent dans le cadre de ce travail.
70	Revue	x			Contenu non pertinent dans le cadre de ce travail.
71	Étude préclinique	x			Pas de données sur l'impact du traitement enzymatique au niveau dentaire.
72	Étude préclinique			x	Données importantes pour la rédaction de la thèse (modèles animaux HPP).

ANNEXE 2

Présentation de la cohorte de patients atteints d'hypophosphatasie du Centre de référence maladies rares orales et dentaires, CRMR O-Rares, du Pôle de médecine et chirurgie bucco-dentaires des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Annexe 2 - Présentation de la cohorte de patients atteints d'hypophosphatasie du Centre de référence maladies rares orales et dentaires, CRMR O-Rares, du Pôle de médecine et chirurgie bucco-dentaires des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

Pour chaque patient, les anomalies bucco-dentaires sont référencées dans le tableur ci-après.

Patient n° / sexe	Année de naissance	Anamnèse - Antécédents	Diagnostic biochimique	Diagnostic moléculaire	Symptomatologie	Traitement par Strensiq	Suivi pluridisciplinaire
1 Sexe masculin	2020	Diagnostic d'hypophosphatasie infantile. Une enquête familiale a révélé une hypophosphatasie chez le grand-père maternel et la tante maternelle.	Positif	Confirmation génétique du diagnostic d'hypophosphatasie : mutation sévère à révélation néonatale.	- Manifestations bucco-dentaires en denture temporaire	Oui	Oui
2 Sexe masculin	2012	Suspicion d'hypophosphatasie suite à la perte précoce de dents temporaires à 1 an.	Positif	Confirmation génétique du diagnostic d'hypophosphatasie : présence d'un variant pathogène c.1367G>A (p.Gly456Glu) et d'un variant de signification inconnue c.1310-48C>T, tous deux à l'état hétérozygote.	- Manifestations bucco-dentaires en denture temporaire	Non	Oui
3 Sexe féminin	2011	Suspicion d'hypophosphatasie : en cours d'investigations cliniques.	/	/	/	/	/
4 Sexe masculin	2008	Odontohypophosphatasie diagnostiquée en 2010.	Positif	Confirmation génétique du diagnostic d'odontohypophosphatasie en 2010.	- Manifestations bucco-dentaires en denture temporaire	Non	Oui

Annexe 2 - Présentation de la cohorte de patients atteints d'hypophosphatasie du Centre de référence maladies rares orales et dentaires, CRMR O-Rares, du Pôle de médecine et chirurgie bucco-dentaires des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

5 Sexe féminin	2003	Suspicion d'hypophosphatasie suite à la perte précoce de quatre dents temporaires.	Positif	Confirmation génétique du diagnostic d'hypophosphatasie juvénile.	- Douleurs osseuses et articulaires diffuses - Fatigabilité - Manifestations bucco-dentaires en denture temporaire - Absence d'anomalies en denture permanente	Non	Oui
6 Sexe féminin	2002	Suspicion d'hypophosphatasie suite à des problèmes dentaires. Antécédents familiaux d'hypophosphatasie : père porteur d'une mutation et antécédents de perte précoce des dents chez la mère et la tante maternelle.	Positif	Confirmation génétique du diagnostic d'hypophosphatasie en 2018.	- Troubles de la croissance - Douleurs osseuses et articulaires - Problèmes de hanche - Fatigabilité - Absence d'anomalies en denture temporaire - Manifestations bucco-dentaires en denture permanente - Troubles de la mastication	Non	Oui
7 Sexe masculin	2002	Diagnostic d'odontohypophosphatasie	Faible taux ALP : 102 U/L (références 150-500 UI/L)	Confirmation génétique du diagnostic d'odontohypophosphatasie.	- Manifestations bucco-dentaires en denture temporaire	Non	Oui
8 Sexe féminin	2001	Diagnostic d'hypophosphatasie infantile. Antécédents familiaux révélés.	Faible taux ALP : 50 UI/L	Confirmation génétique du diagnostic d'hypophosphatasie.	- Manifestations bucco-dentaires en denture temporaire	Non	Oui

Annexe 2 - Présentation de la cohorte de patients atteints d'hypophosphatasie du Centre de référence maladies rares orales et dentaires, CRMR O-Rares, du Pôle de médecine et chirurgie bucco-dentaires des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

9 Sexe féminin	2000	Suspicion d'hypophosphatasie suite à la découverte fortuite d'un faible taux des phosphatases alcalines.	Positif	Non	- Absence de manifestations bucco-dentaires spécifiques	Non	Oui
10 Sexe masculin	1998	Diagnostic d'hypophosphatasie.	Absence de données	Absence de données	- Fractures osseuses - Craniosténose - Manifestations bucco-dentaires en denture temporaire	Non	Oui
11 Sexe féminin	1996	Hypophosphatasie découvert en 2021 lors de la naissance de son neveu atteint d'une forme périnatale sévère.	Positif	Confirmation génétique du diagnostic d'hypophosphatasie. Variant pathogène C.963del,p à l'état hétérozygote.	- Manifestations bucco-dentaires en denture permanente	Non	Oui
12 Sexe féminin	1994	Suspicion d'hypophosphatasie suite à l'apparition de douleurs articulaires en 2016 (doigts, mains, cage thoracique et épaules). Absence de perte précoce des dents temporaires et permanentes.	Faible taux ALP : 22 UI/L (références 35-104 UI/L) Faibles taux ALP retrouvés aux successives prises de sang.	Confirmation génétique du diagnostic d'hypophosphatasie à l'état hétérozygote en 2019.	- Douleurs osseuses et articulaires diffuses - Fatigabilité - Absence d'anomalies en denture temporaire - Manifestations bucco-dentaires en denture permanente	Non	Oui

Annexe 2 - Présentation de la cohorte de patients atteints d'hypophosphatasie du Centre de référence maladies rares orales et dentaires, CRMR O-Rares, du Pôle de médecine et chirurgie bucco-dentaires des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

13 Sexe masculin	1992	Diagnostic d'hypophosphatasie juvénile suite à la perte précoce de dents temporaires avant l'âge de 3 ans. Antécédents familiaux révélés.	Faibles taux ALP : 47UI/L en 1996 (références : 123-283 UI/L)	Confirmation génétique du diagnostic d'hypophosphatasie.	- Fractures osseuses spontanées et douleurs ostéoarticulaires. -Manifestations bucco-dentaires en denture temporaire - Absence d'anomalies en denture permanente	Non	Oui
14 Sexe masculin	1986	Diagnostic d'hypophosphatasie à 5 ans suite à des problèmes bucco-dentaires.	Positif	Confirmation génétique du diagnostic d'hypophosphatasie.	- Douleurs osseuses et articulaires - Problèmes de hanche - Fatigabilité - Manifestations bucco-dentaires en denture temporaire - Absence d'anomalies en denture permanente	Non	Oui
15 Sexe féminin	1981	Hypophosphatasie confirmée.	Faible taux ALP : 20 UI/L	Confirmation génétique du diagnostic d'hypophosphatasie.	- Douleurs osseuses - Fractures osseuses sans traumatismes majeurs - Ostéoporose - Marches dandinantes - Absence d'anomalies en denture temporaire - Manifestations bucco-dentaires en denture permanente	Non	Oui
16 Sexe masculin	1971	Suspicion d'hypophosphatasie suite à des problèmes dentaires et des manifestations squelettiques.	Faible taux ALP : 15 UI/L à 21 ans 10 UI/L à 31 ans	Confirmation génétique du diagnostic d'hypophosphatasie juvénile en 2002.	- Multiples fractures osseuses - Craniosténose opérée - Manifestations bucco-dentaires en denture temporaire et permanente	Non	Oui

Annexe 2 - Présentation de la cohorte de patients atteints d'hypophosphatasie du Centre de référence maladies rares orales et dentaires, CRMR O-Rares, du Pôle de médecine et chirurgie bucco-dentaires des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

17 Sexe féminin	1970	Suspicion d'hypophosphatasie.	Absence de données	Confirmation diagnostique en 2021.	- Symptômes ostéo-articulaires - Manifestations bucco-dentaires en denture permanente	Non	Oui
18 Sexe féminin	1955	Suspicion d'hypophosphatasie suite à la perte précoce de dents permanentes dès 11 ans.	ALP légèrement basses.	Absence de données	- Manifestations bucco-dentaires en denture permanente	/	/
19 Sexe masculin	1950	Suspicion d'hypophosphatasie.	Bilan biologique sans particularités	Absence de données	- Douleurs osseuses généralisées - Arthrose bassin/thorax - Manifestations bucco-dentaires en denture permanente	Non	Oui
20 Sexe masculin	1950	Hypophosphatasie modérée découverte en 2021 lors de la naissance de son petit-fils atteint d'une forme périnatale sévère.	Positif	Confirmation génétique du diagnostic d'hypophosphatasie. Variant pathogène C.963del,p à l'état hétérozygote.	- Douleurs ostéo-articulaires (cheville, hanche, épaules) Les symptômes osseux seraient liés aux conséquences mécaniques de l'obésité selon son rhumatologue. - Absence de perte précoce de dents temporaires. - Perte précoce de toutes les dents permanentes dès 30 ans	Non	Oui

Annexe 2 - Présentation de la cohorte de patients atteints d'hypophosphatasie du Centre de référence maladies rares orales et dentaires, CRMR O-Rares, du Pôle de médecine et chirurgie bucco-dentaires des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

Patient	DENTITION								PARODONTE		
	Exfoliation dentaire précoce	Anomalie de nombre	Anomalie de forme	Anomalie de structure	Anomalie de couleur	Anomalie de taille	Anomalie d'éruption	Caries	Maladie parodontale	Mobilité dentaire	Résorption osseuse
1	Exfoliation précoce de 51, 61 et 71 à 1 an	Non	Non	Email fin	Oui	Microdontie 81	Eruption retardée	Non	Non	Mobilité pathologique 52-62	Non
2	Perte précoce de toutes les dents temporaires sauf 53-63-74	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Non
3	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
4	Perte précoce de 2 incisives temporaires (dents non précisées)	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Mobilité pathologique des incisives temporaires	Non
5	Perte précoce de dents temporaires : 71-81 à 9 mois 72-82 à 21 mois	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Oui	Non
6	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Gingivite sévère et parodontite	Mobilité dentaire pathologique des incisives maxillaires et molaires	Alvéolyse sévère dans la région des incisives maxillaires et des molaires
7	Perte précoce des 8 incisives temporaires.	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Mobilité pathologique des incisives temporaires	Non
8	Perte précoce 51-61-71-81 vers 2 ans	Non	Couronnes globuleuses Constriction cervicale Racines courtes	Email fin Anomalies dentinaires Espace pulpaire réduit	Oui	Non	Eruption précoce des dents permanentes	Non	Non	Non	Non
9	Non	Non	Non	Email fin Micro-fêlures de l'émail Espace pulpaire augmenté	Non	Non	Anomalie de résorption des dents temporaires : non exfoliation physiologique	Oui	Parodontite fin et fragile Gingivite	Non	Niveau osseux à surveiller au niveau des incisives maxillaires

Annexe 2 - Présentation de la cohorte de patients atteints d'hypophosphatasie du Centre de référence maladies rares orales et dentaires, CRMR O-Rares, du Pôle de médecine et chirurgie bucco-dentaires des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

Patient	DENTITION								PARODONTE		
	Exfoliation dentaire précoce	Anomalie de nombre	Anomalie de forme	Anomalie de structure	Anomalie de couleur	Anomalie de taille	Anomalie d'éruption	Caries	Maladie parodontale	Mobilité dentaire	Résorption osseuse
10	Perte précoce de dents temporaires à partir d'1 an ½	Non	Couronnes et racines courtes	Email hypoplasique	Oui	Non	Eruption retardée	Non	Non	Non	Non
11	Non	Non	Non	Email fin Microfissures de l'émail	Oui	Non	Non	Oui	Non	Non	Non
12	Non	Hypodontie (agénésie de 22)	Racines fines et courtes (31-32-41-42) Pulpe en flamme Taurodontisme 17-27	Anomalies dentinaires Espace pulpaire réduit	Non	Microdentie 12	Non	Non	Non	Non	Non
13	Perte précoce de 6 à 8 dents temporaires avant l'âge de 3 ans	Non	Non	Email fin Micro-fêlure de l'émail Espace pulpaire réduit	Non	Non	Eruption précoce des incisives permanentes mandibulaires	Oui	Non	Non	Non
14	Exfoliation précoce de 12 dents temporaires entre 18 mois et 4 ans	Non	Constriction cervicale Racines fines et courtes	Email fin et microfissures au niveau de toutes les dents Espace pulpaire réduit	Oui	Non	Eruption retardée	Oui	Présence abondante de plaque et de tartre. Gingivite sévère	Non	Non
15	Perte précoce de toutes les dents permanentes sauf 11-12-21-22	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Résorption osseuse marquée dans le secteur postérieur maxillaire.
16	Exfoliation précoce de toutes les dents temporaires	Non	Non	Email fin Usure sévère de la face palatine des incisives maxillaires	Oui	Microdentie 12-22	Non	Non	Gingivite généralisée	Non	Non

Annexe 2 - Présentation de la cohorte de patients atteints d'hypophosphatasie du Centre de référence maladies rares orales et dentaires, CRMR O-Rares, du Pôle de médecine et chirurgie bucco-dentaires des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

Patient	DENTITION								PARODONTE		
	Exfoliation dentaire précoce	Anomalie de nombre	Anomalie de forme	Anomalie de structure	Anomalie de couleur	Anomalie de taille	Anomalie d'éruption	Caries	Maladie parodontale	Mobilité dentaire	Résorption osseuse
17	Non	Non	Racines courtes	Email fin Email fissuré	Oui	Non	Non	Non	Parodontite compliquée d'une gingivite Tartre +++	Non	Oui
18	1 ^o perte de dents permanente à 11 ans	Non	Racines courtes	Espace pulpaire réduit	Non	Non	Non	Oui	Parodontite fragile HBD insuffisante	ATCD de mobilité pathologique	Non
19	Perte de dents permanentes vers 45 ans	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Crête osseuse maxillaire complètement résorbé Résorption osseuse mandibulaire sévère ayant conduit à la perte d'implants
20	Patient édenté complet	Non	Non	Non	Non	Non	Non	ATCD atteinte carieuse	Mauvaise observance Parodontite ayant abouti à la perte des dents	Non	Oui

ANNEXE 3
Synthèse des publications présentées dans la sous-partie 3.4.2.2

Publication n°1. Stabilisation de la perte prématurée des dents temporaires au sein d'une cohorte de patients atteints d'hypophosphatasie infantile et traités par Strensiq® (28).

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie Niveau de preuve	Population	Intervention	Résultats
Schroth RJ, Long C, Lee VHK et al. Dental outcomes for children receiving asfotase alfa for hypophosphatasia. Bone. 2021 Nov ; 152:116089 Canada	Étudier le schéma d'éruption/exfoliation prématurée des dents temporaires et permanentes chez des patients atteints d'hypophosphatasie infantile et traités par asfotase alfa	Étude de cohorte observationnelle prospective Niveau 2 grade B	N = 11 Répartition des patients en 2 groupes en fonction de l'âge. <u>Groupe 1 :</u> 5 enfants en bas-âge (3 mois +/- 2,3) <u>Groupe 2 :</u> 6 enfants en âge préscolaire (52,5 mois +/- 11,3)	Analyse du schéma dentaire initial avant le début de l'étude (avant le début du traitement) Analyse de l'évolution du schéma dentaire au cours de l'étude (au cours de traitement) Durée de suivi entre 9 et 60 mois	Grâce au traitement enzymatique, le groupe des enfants en bas-âge a statistiquement perdu moins de dents temporaires à la fin de l'étude que les enfants d'âge préscolaire avant le début de l'étude (1,8 +/- 2,1 dents VS 10,2 +/- 3,9 dents ; p = 0,018). L'administration précoce d'asfotase alfa chez les enfants en bas-âge a réduit l'exfoliation prématurée des dents temporaires en comparaison avec les enfants en âge préscolaire qui avaient déjà perdu beaucoup de dents temporaires avant le début de l'étude car ils n'avaient pas encore reçu le traitement. L'étude met en évidence l'importance d'une prise en charge thérapeutique précoce.

Publication n°2. Stabilisation de la perte prématurée des dents temporaires chez trois patients atteints d'hypophosphatasie et traités par Strensiq® (29).

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie Niveau de preuve	Population	Intervention	Résultats
Sugiyama Y, Watanabe T, Tajika M, Matsuhashi T et al. A Japanese single-center experience of the efficacy and safety of asfotase alfa in pediatric-onset hypophosphatasia. Orphanet J Rare Dis. 2022 Feb 23;17(1):78 Japon	Décrire l'évolution clinique de patients atteints d'hypophosphatasie infantile et juvénile, traités par asfotase alfa	Étude de cohorte monocentrique observationnelle rétrospective Niveau 4 grade C	<u>Patient 1 :</u> patient atteint d'hypophosphatasie infantile. ATCD : perte prématurée de 3 dents temporaires à 4 ans. Début du traitement AA à 5 ans. <u>Patient 2 :</u> patient atteint d'hypophosphatasie infantile. ATCD : perte prématurée de 5 dents temporaires à 1 an et 5 mois. Début du traitement à 1 an et 5 mois. <u>Patient 3 :</u> patient atteint d'hypophosphatasie juvénile. ATCD : perte prématurée d'une dent temporaire à 4 ans. Début du traitement à 4 ans et 3 mois.	Administration d'asfotase alfa : 2mg/kg 3x/semaine ou 6mg/kg 1x/semaine Étude des dossiers patients suivis entre 2015 et 2019	<u>Patient 1 :</u> diminution progressive de la perte prématurée des dents temporaires après 2 ans de traitement. <u>Patient 2 :</u> absence de nouvelle exfoliation prématurée de dents temporaires après 2 ans de traitement. <u>Patient 3 :</u> absence de nouvelle exfoliation prématurée de dents temporaires après 1 an de traitement.

Publication n°3. Stabilisation de la perte prématurée des dents temporaires chez deux patients atteints d'hypophosphatasie et traités par Strensiq® (30).

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie Niveau de preuve	Population	Intervention	Résultats
Kiselnikova L, Vislobokova E, Voinova V. Dental manifestations of hypophosphatasia in children and the effects of enzyme replacement therapy on dental status : A series of clinical cases. Clin Case Rep. 2020 Mar 13;8(5):911-918 Russie	Objectiver l'effet de l'asfotase alfa sur l'état de santé bucco-dentaire de patients atteints d'hypophosphatasie	Étude de cohorte observationnelle prospective Niveau 2 grade B	<u>Patient 1 :</u> - Patiente âgée de 4 ans - Diagnostic d'hypophosphatasie infantile - Taux initial ALP : 40 UI/L (norme 142-335 UI/L) - Mutation ALPL inconnue <u>Patient 2 :</u> - Patient âgé de 2 ans ½ - Diagnostic d'hypophosphatasie juvénile - Taux initial ALP : 74 UI/L (norme 142-335 UI/L) - 2 mutations ALPL révélées par analyse génétique (mutations non précisées).	<u>Patient 1 :</u> initiation de l'enzymothérapie substitutive à l'âge de 4 ans. <u>Patient 2 :</u> initiation de l'enzymothérapie substitutive à l'âge de 2 ans 1/2.	<u>Patient 1 :</u> 3 ans après le début du traitement, l'examen clinique révèle l'absence de mobilité pathologique des dents temporaires résiduelles sur l'arcade. Il semble y avoir une stabilisation du processus de perte spontanée des dents temporaires. <u>Patient 2 :</u> 2 ans après le début du traitement, on observe la diminution des mobilités des dents 51 et 61. Importance d'un diagnostic précoce pour une prise en charge précoce.

Publication n°4. Stabilisation de la perte prématurée des dents permanentes chez une patiente atteinte d'hypophosphatasie infantile et traitée par Strensiq® (31).

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie Niveau de preuve	Population	Intervention	Résultats
Strandbech OS, Lund A, Ostergaard E. Excellent response to asfotase alfa treatment in an adolescent patient with hypophosphatasia. JIMD Rep. 2021 Feb 3;59(1):10-15 Danemark	Décrire les résultats cliniques du traitement par asfotase alfa	Rapport de cas clinique Niveau 4 grade C	Une adolescente danoise âgée de 13 ans <i>Diagnostic :</i> hypophosphatasie infantile diagnostiquée à l'âge de 13 mois <i>Diagnostic biochimique au moment du diagnostic :</i> - Faible taux ALP : 44 U/L - Élévation du taux de phosphoéthanolamine (taux inconnu) - Hypercalcémie - Élévation du taux de pyridoxal-5-phosphate (> 2500 mmol/L) <i>Diagnostic moléculaire :</i> - Mutation faux-sens homozygote (NM_000478.6): c.542C>T (p. Ser181Leu)	Initiation de l'enzymothérapie substitutive à l'âge de 13 ans dans un contexte de douleurs musculo-squelettiques chroniques	Absence d'exfoliation prématurée des dents permanentes initialement mobiles 18 mois après le début du traitement. Effet limité du traitement en raison de l'administration tardive du traitement.

Publication n°5. Amélioration du phénotype bucco-dentaire chez un patient atteint d'hypophosphatasie infantile traité par Strensiq® (32).

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie Niveau de preuve	Population	Intervention	Résultats
Okawa R, Kokomoto K, Nakano K. Dental effects of enzyme replacement therapy in case of childhood-type hypophosphatasia . BMC Oral Health. 2021 Jun 27;21(1):323 Japon	Illustrer les effets du Strensiq sur la denture permanente et le parodonte chez un patient atteint d'une d'hypophosphatasie infantile	Rapport de cas clinique Niveau 4 grade C	Un garçon âgé de 11 ans <i>Diagnostic :</i> hypophosphatasie infantile diagnostiquée à l'âge de 2 ans et 2 mois <i>Diagnostic biochimique (au moment du diagnostic) :</i> - Taux ALP : 66 UI/L <i>Diagnostic moléculaire :</i> - Diagnostic positif (mutation <i>ALPL</i> non précisé)	Début de l'enzymothérapie substitutive à 11 ans et 7 mois selon la posologie de 2mg/kg trois fois par semaine.	- Le traitement s'est avéré avoir amélioré l'état de santé bucco-dentaire - Mise en évidence d'une croissance radiculaire avec fermeture des apex et diminution de l'écart entre l'âge dentaire et l'âge physiologique - Augmentation de la densité osseuse mandibulaire - Amélioration des indices parodontaux avec diminution de la profondeur des poches et absence de mobilité pathologique des dents permanentes ayant fait leur éruption après initiation du traitement - Pas d'impact sur les défauts structurels amélares

Publication n°6. Amélioration de la minéralisation osseuse alvéolaire chez des patients atteints d'hypophosphatasie sévère et traités par Strensiq® (12).

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie Niveau de preuve	Population	Intervention	Résultats
Okawa R, Nakamoto T, Matayoshi S, Nakano K, Kakimoto N. Evaluation of alveolar bone hypomineralization in pediatric hypophosphatasia using orthopantomography. Sci Rep. 2022 Jan 24;12(1):1211. doi: 10.1038/s41598-022-05171-5. PMID: 35075203. Japon	Développer une méthode d'évaluation quantitative de l'hypominéralisation de l'os alvéolaire, grâce à l'imagerie panoramique, afin de comparer les valeurs de densité osseuse retrouvées chez les patients atteints d'HPP par rapport aux sujets sains.	Étude comparative comportant des biais Niveau 4 grade C	N = 217 patients dont 200 patients en bonne santé et 17 patients atteints d'hypophosphatasie (toutes formes confondues)	Sur les 17 patients atteints d'HPP, 6 patients ont été traités par enzymothérapie substitutive (AA). Analyse de la densité osseuse alvéolaire grâce à l'outil Image Processing Toolbox du logiciel de programmation MATLAB 2017. Comparaison des valeurs de densité osseuse sur les OPT des patients atteints d'hypophosphatasie aux patients sains	La valeur de pixels corrigée correspond à la densité osseuse alvéolaire. <i>Sujets sains :</i> → Les valeurs de pixels corrigées augmentent significativement avec l'âge, ce qui traduit une minéralisation osseuse physiologique <i>Patients HPP :</i> → L'âge dentaire des patients HPP est inférieur à celui des patients sains → 1/3 des patients HPP traités par enzymothérapie substitutive ont montré des valeurs de pixels corrigées supérieures au groupe sain du même âge (forme périnatale entre 2 et 4 ans). <i>Conclusion :</i> L'étude révèle que l'hypominéralisation de l'os alvéolaire chez les patients atteints d'HPP semble être améliorée par l'enzymothérapie substitutive, notamment dans les formes sévères de la maladie (forme périnatale).

DENIS Camille – Hypophosphatasie : nouveaux éléments concernant la sphère bucco-dentaire à l'ère du Strensiq®
(Thèse : 3^{ème} cycle Sci. odontol. : Strasbourg : 2022 ; N°77)

N°43.22.22.77

Résumé :

L'hypophosphatasie est une maladie génétique rare, décrite pour la première fois en 1948 par Rathbun JC et caractérisée par un défaut, plus ou moins sévère, de la minéralisation osseuse et dentaire. Ce défaut résulte de la diminution de l'activité enzymatique de la phosphatase alcaline non tissu spécifique, consécutive à une ou plusieurs mutations du gène *ALPL*. Les manifestations orales de l'hypophosphatasie sont essentiellement la perte prématurée des dents temporaires et permanentes en raison d'une hypoplasie du cément acellulaire, zone au niveau de laquelle s'insère le ligament alvéolo-dentaire. D'autres manifestations ont été décrites comme des hypoplasies amélaïres, une diminution de l'épaisseur de la dentine, une augmentation de la cariosusceptibilité et une réduction de la hauteur d'os alvéolaire. Depuis 2015, un nouveau traitement enzymatique substitutif est disponible en France sous l'appellation Strensiq® (Asfotase Alpha).

Il est constitué d'une phosphatase alcaline recombinante, ciblant les tissus minéralisés, en particulier l'os. Les études précliniques et cliniques ont révélé une efficacité significative du Strensiq® dans le traitement des manifestations osseuses de la maladie.

L'objectif de ce travail de thèse est d'évaluer par une analyse systématique de la littérature post-Strensiq®, les effets du traitement en particulier sur le phénotype bucco-dentaire.

Les avancées de la recherche pour cette maladie rare seront soulignées.

La cohorte de patients hypophosphatasie du Centre de référence maladies rares orales et dentaires O-Rares du Pôle de médecine et chirurgie bucco-dentaires des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg sera examinée et permettra d'illustrer ces données.

Rubrique de classement :

Maladies rares orales et dentaires

Mots clés : hypophosphatasie, phosphatase alcaline, asfotase alfa, thérapie de remplacement enzymatique, minéralisation, dents

Me SH : hypophosphatasia, alkaline phosphatase, asfotase alfa, enzyme replacement therapy, mineralization, teeth

Jury :

Président : Professeur BLOCH-ZUPAN Agnès

Assesseurs : Professeur CLAUSS François

Docteur STRUB Marion

Docteur JOLIVET Guilhem

Membre invité : Monsieur URSPRUNG Steve

Coordonnées de l'auteur :

Adresse de messagerie : camille.denis@etu.unistra.fr