

## Médecine bucco-dentaire personnalisée : avancées et enjeux

Agnès BLOCH-ZUPAN<sup>1,2,3,4</sup>

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

1. Université de Strasbourg, Faculté de Chirurgie Dentaire, 8 rue St Elisabeth, 67000 Strasbourg, France (e-mail : agnes.bloch-zupan@unistra.fr)
2. Université de Strasbourg, Institut d'études avancées (USIAS), Strasbourg, France
3. Université de Strasbourg, Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC), INSERM : U1258, CNRS - UMR7104, BP 10142, 1 rue Laurent Fries, 67404 Illkirch-Graffenstaden, France. (e-mail: bloch-zupan@igbmc.fr).
4. Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS), Pôle de Médecine et Chirurgie Bucco-Dentaires, Centre de référence des maladies rares orales et dentaires, CRMR O-Rares, Filière Santé Maladies Rares TETE COU, European Reference Network ERN CRANIO, Strasbourg, France, 1 place de l'Hôpital, 67000 Strasbourg,

La santé bucco-dentaire constitue un défi majeur pour la santé publique en France en particulier en raison de la forte prévalence de la maladie carieuse et de la maladie parodontale et de leurs répercussions sur la santé. Mais qu'en est-il dans le domaine des maladies rares où la santé bucco-dentaire revêt une autre dimension ?

### 1) Les maladies rares

Une maladie est dite rare lorsqu'elle touche moins d'une personne sur 2000 soit plus de 3 millions de personnes en France et au moins 30 millions en Europe. 7000 maladies rares ont été identifiées à ce jour pour la plupart (80%) d'origine génétique. Elles sont souvent sévères, chroniques, d'évolution progressive et affectent considérablement la qualité de vie des personnes malades.

Les maladies rares peuvent se dissimuler derrière des symptômes assez courants rendant leur diagnostic difficile et induisant une errance diagnostique de 4 à 5 ans en moyenne incluant les erreurs diagnostiques, les retards et l'inadéquation de la prise en charge et des soins.

Les symptômes concernant la cavité buccale et les maladies rares à expressions bucco-dentaires sont les anomalies du développement de la dent et de ses tissus de soutien ainsi que les malformations du complexe crâniofacial incluant la cavité buccale à savoir les:

- Agénésies dentaires et/ou dents surnuméraires
- Anomalies dentaires de forme/taille
- Dentinogenèses imparfaites et anomalies héréditaires de la dentine
- Amélogénèses imparfaites et anomalies de l'émail
- Autres anomalies de structure
- Anomalies du parodonte et de la santé parodontale notamment liée à l'immunité
- Troubles de l'éruption
- Malformations du palais, des maxillaires, de la langue...

Ces anomalies peuvent exister de manière isolée ou associées à d'autres symptômes dans le cadre des syndromes (1,2). La minéralisation des tissus durs de la dent va fixer dans le temps ces anomalies qui vont devenir de véritables marqueurs permettant de remonter le temps et les processus biologiques du développement orientant ainsi et facilitant le diagnostic de maladies rares (3).

Ces maladies représentent un véritable enjeu de santé publique atteignant 4,5% de la population française. Les personnes atteintes de maladies rares font face aux mêmes difficultés dans leur parcours de soin : difficultés diagnostiques, nécessité de soins de

qualité conformes aux données actuelles des connaissances et de la science et d'une prise en charge globale médicale et sociale incluant une coordination des soins entre la ville et l'hôpital....

## **2) La structuration de la prise en charge des maladies rares en France et en Europe**

Afin d'améliorer la prise en charge des individus atteints de maladies rares, les pouvoirs publics français ont structuré les parcours via les plans nationaux maladies rares ou PNMR.

Ainsi la mise en place des centres de référence/compétences des maladies rares orales et dentaires a suivi cette organisation avec leur création ou renouvellement lors de vagues de labellisation successives :

- **Labellisation 1 - PNMR1 2005-2008**

Création des centres de référence (CRMR) et de compétences (CCMR)

En 2006 création du CRMR Manifestations odontologiques des maladies rares, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS)

- **Labellisation 2 - PNMR2 2011-2014.2016**

Mise en place des 23 Filières de santé maladies rares (FSMR) (<https://www.filièresmaladiesrares.fr>)

En 2011 structuration de la Filière TETE COU (<https://www.tete-cou.fr>)

Création de la Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR) (<https://www.bndmr.fr>)

2011 re-accréditation du CRMR Manifestations odontologiques des maladies rares, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

- **Labellisation 3 -2017 PNMR3 2018-2022.2024**

[https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnmr\\_3\\_v25-09pdf.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnmr_3_v25-09pdf.pdf)

Le PNMR 3 se décline sur 55 mesures et 11 axes pour

- Assurer à chaque patient un diagnostic plus rapide, réduire l'errance diagnostique avec un objectif quantifié réduit à 1 an

- Renforcer la structuration des bases de données pour accroître le potentiel de recherche

- Accroître le rôle des filières pour coordonner les actions des multiples acteurs concernés et accompagner certaines étapes clés, comme l'annonce du diagnostic

- Assurer un parcours plus lisible pour les personnes malades et leur entourage

- Encourager l'innovation et la rendre accessible

- Mettre en place de nouveaux dépistages néonataux

- Conforter le rôle moteur de la France dans la dynamique européenne.

En 2017 re-labellisation du CRMR Maladies rares orales et dentaires, HUS

En 2023 CRMR O-Rares et réseau O-Rares (BO le 29 décembre 2023) (<https://www.o-rares.com>) reconnu pour les 5 prochaines années.

Plan France médecine génomique 2025, PFMG2025, <https://pfm2025.aviesan.fr>

- **Nous sommes à l'aube du PNMR4** avec pour objectifs le développement des thérapies et de l'innovation avec les 603 centres experts labellisés en France et dans les territoires ultra-marins fin 2023.  
<https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/fr/vers-un-4e-plan-national-maladies-rares-pnmr4-95019>

Une structuration européenne ([Directive 2011/24/EU](#)) calquée sur les plans français voit le jour en 2017 avec la création des 24 Réseaux Européens de Référence. Le CRMR O-Rares des HUS est actif dans l'ERN CRANIO (<https://www.ern-cranio.eu>).

Une action conjointe JARDIN (Joint Action Rare Disease INnovation) est lancée le 1<sup>er</sup> février 2024 pendant laquelle la France coordonnera le groupe de travail européen via les Réseaux Européens de Référence, ERN, sur le partage des données de santé maladies rares et leur réutilisation.

La médecine personnalisée s'applique particulièrement dans le contexte des maladies rares.

### 3) Mais qu'appelle t'on médecine personnalisée ?

Il s'agit d'offrir au patient un parcours de soin personnalisé parfaitement adapté à sa maladie.

Dès 2002, Guttmacher et Collins (4) parlent de Médecine génomique. Mais on connaît aussi ce « nouveau » concept sous les noms de

- Médecine personnalisée
- Médecine de précision.

On l'appelle aussi

- Médecine de 4 P
  - Préventive : par dépistage précoce
  - Prédicative : avant tout symptôme
  - Personnalisée : des soins, le juste examen, la bonne prescription
  - Participative : le patient saisit ses données, les acteurs médicaux partagent les données
- Mais aussi médecine des 5P/6P...
  - Pertinente, Prouvée (sur des bases médicales scientifiques)
  - Précise = le bon diagnostic
  - Pluriprofessionnelle ou parcours de soins.

### 4) Pourquoi une médecine génomique maintenant ?

En 1953 James Watson et Francis Crick, Rosalind Franklin et Maurice Wilkins décrivent la structure en double hélice de l'ADN. En 1997 le génome est considéré comme patrimoine de l'humanité par l'UNESCO et les données doivent être rendues publiques en libre accès sur Internet. En 2001 grâce au projet *Génome humain*, le premier génome humain est séquencé après 12 ans de travail et 3 milliards de dollars.

Les technologies de séquençage et d'analyse se développent. En 2012 est annoncé le projet britannique 100 000 génomes.

De nos jours, les coûts de séquençage du génome s'effondrent entre 1000 et ...100 euros ce qui en permet une utilisation massive en particulier dans les systèmes de santé.

Ainsi cette médecine génomique est maintenant accessible pour les patients et les systèmes de santé en raison de l' :

- Amélioration des intelligences artificielles/ logiciels/WEB services
- Amélioration de l'interprétation des données
- Effondrement des coûts
- Enjeu financier international.

Les tests génétiques et leur interprétation sont maintenant accessibles pour une approche à grande échelle. Cette médecine s'adresse aux maladies rares mais aussi aux cancers, à la pharmacologie et à toutes les branches de la médecine y compris à la médecine bucco-dentaire.

#### **5) Stratégies de recherche et développement de la mise en place d'une médecine personnalisée par les nouvelles technologies de séquençage à haut débit NGS (next generation sequencing)/génomique**

Au décours des financements recherche obtenus successivement (PHRC 2008-2017 No. 4266, API 2009-2012, HUS, INTERREG IV OS A27 2012-2015, INTERREG V RARENET 2016-2017, ARS Grand Est 2019-2022 DIAG, FORCE FOUNDATION 2023, ANR 2023), il a été possible à la fois de constituer des cohortes de patients maladies rares (base de données D[4]/phenodent), de monter une collection biologique (DC-212-1677) et de créer un outil de diagnostic génétique (GenoDENT) utilisant les nouvelles technologies de séquençage à haut-débit pour préciser et décrire les phénotypes et les mettre en relation avec le génotype à savoir le diagnostic génétique.

C'est ainsi, qu'a été développé en 2016, l'outil GenoDENT d'abord dans un environnement recherche (5) et ensuite transposé en 2019 dans le laboratoire de génétique médicale des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg pour des analyses réalisées dans le cadre du soin et des résultats inscriptibles dans le dossier médical du patient (6).

#### **6) Enjeux autour du patient : les données**

Ainsi la médecine personnalisée s'appuie sur diverses sources de données de santé. La collecte de ces données hétérogènes, leur accès, leur partage et utilisation est un sujet extrêmement sensible qui mobilise des réflexions et actions dans le domaine de l'éthique, de la réglementation, de l'information, du consentement, du stockage de données et de la sécurité informatique, de la standardisation du recueil de données, de l'utilisation d'ontologies, de la compatibilité des différentes bases et outils, de leur interopérabilité et ceci à l'échelle nationale mais aussi européenne et internationale. Mais à qui appartiennent ces données ?

La France a créé une structure publique (Groupement d'intérêt public GIP), le Health Data Hub, HDH, (<https://www.health-data-hub.fr>), pour optimiser l'utilisation secondaire des données de santé pour la recherche et l'innovation. Le développement

de l'intelligence artificielle en particulier dans le domaine de la santé est ainsi facilité et encadré. Les missions du HDH sont ainsi de mettre en valeur le patrimoine des données, d'en faciliter l'usage, de protéger les données des citoyens et d'innover avec l'ensemble des acteurs du soin, de la recherche et de l'industrie.

A l'échelle européenne, dans les Réseaux Européens de Référence, ERN, sont développés également des registres maladies rares.

Afin de soutenir les objectifs de l'ERN CRANIO, de mettre en commun l'expertise, les connaissances et les ressources spécifiques aux maladies concernées dans toute l'Europe, un registre européen est en cours de développement pour les patients atteints d'anomalies crâniocfaciales rares et complexes et de troubles de la sphère ORL. Ce registre est axé sur les résultats des traitements en utilisant des ensembles de résultats standardisés spécifiques au diagnostic - y compris des mesures de résultats rapportés par les patients et des résultats sur la qualité de vie des patients. Ce registre permettra de recueillir en toute sécurité des données sur les patients de toute l'Europe, ce qui améliorera la compréhension et le traitement de ces maladies. Il facilitera également la recherche et permettra d'améliorer les soins prodigués.

Ce registre couvre un large éventail d'anomalies crâniocfaciales et de troubles ORL rares, notamment les craniosynostoses, les fentes labio-palatines les surdités génétiques rares, la microsomie et les anomalies orodentaires. Pour chaque diagnostic, un groupe de spécialistes européens travaille ensemble pour parvenir à un consensus sur les mesures de résultats et les critères de traitement pertinents. Cela permettra de comparer les soins à un niveau jamais atteint auparavant, ce qui augmentera considérablement les possibilités d'amélioration et d'innovation.

## **7) Les bases de données**

Nous disposons ainsi pour les patients maladies rares à expressions bucco-dentaires de différentes bases et jeux de données.

La base de données D[4]/phenodent, (<http://www.phenodent.org/>), créée en 2009, hébergée par les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg qui détaille de façon précise le phénotype de la cavité buccale et les anomalies dentaires pour plus de 8000 patients atteints de 250 maladies rares différentes. La base comprend également des photographies, des radiographies et des documents médicaux liés au patient.

La base utilise les codes Orphanet (<https://www.orpha.net>) pour préciser les diagnostics génétiques.

La Base de Données Nationale Maladies Rares, BNDMR qui utilise l'application Web BaMaRa.

« Cette base de données vise à doter la France d'une collection homogène de données sur la base d'un set de données minimum (SDM) pour documenter la prise en charge et l'état de santé des patients atteints de maladies rares dans les centres experts français, et de mieux évaluer l'effet des plans nationaux. Les objectifs sont ainsi de - Mieux documenter le malade et sa maladie, - Mieux organiser le réseau de soins, -Rendre visible l'activité maladies rares et aider au reporting réglementaire, - Faciliter la recherche dans le domaine, - Mieux exploiter le potentiel des grandes bases de données nationales ». source BNDMR (<https://www.bndmr.fr/>)

« Les données de la BNDMR pourront à l'avenir être rapprochées de données issues d'autres bases de données telles que celles des hôpitaux (PMSI) ou de l'assurance

maladie (SNIIRAM), mais aussi du CépiDc (Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès), de cohortes RaDiCo, le chaînage avec le système national de données de santé (SNDS)... Grâce à ce rapprochement entre données, de grandes études nationales pourront être conduites.

Elles permettront par exemple de faciliter :

- L'identification de patients éligibles pour des essais cliniques
- Des études sur les parcours de prise en charge des patients
- Des études épidémiologiques
- Des études médico-économiques
- Des études de mortalité
- Des études d'évaluation de l'offre et de la demande de soins (répartition territoriale, activité)... » source BNDMR (<https://www.bndmr.fr/>).

Les Centres de Référence Maladies Rares ont l'obligation d'utilisation et de remplissage de la BNDMR.

## 8) Le diagnostic et les données génétiques

**8.1** Voici quelques éléments pour apprécier le **volume de données**.

**Génome** : tout le matériel génétique d'un individu – noyau – mitochondries.

Livres recettes pour fabriquer un individu : 46 volumes = **les 46 chromosomes**

**L'ADN**, alphabet de 4 lettres A,T,C,G en paires de lettres = nucléotides (nt)

3 milliards de nucléotides dans le génome = 400 dictionnaires

20 000 recettes = gènes (les gènes sont présents en 2 copies)

**Un gène** se compose d'**exons** codant pour les protéines et d'**introns** (non-codant)

**Un exome** = ensemble des exons : 1% du génome

Contient la plupart des variations responsables des maladies génétiques rares.

99% du génome est non codant.

Il existe :

1 variation toutes les 1000 lettres (1/1000nt exome)

30 000 variations dans l'exome

3 millions de variations dans le génome (1/17nt)

Toutes ces variations ne sont pas pathogènes.

## 8.2 Les tests disponibles

- Le Panel NGS GenoDENT

Dans sa version actuelle, V7.0, le panel GenoDENT (Figure1) interroge les séquences de 676 gènes impliqués dans les maladies rares à expressions bucco-dentaires depuis les agénésies jusqu'aux défauts primaires d'éruption en passant par les dentinogenèses et les amélogénèses imparfaites....

Pour accéder aux tests génétiques, les patients et leurs familles viennent en consultation dans un CRMR ou un CCMR O-Rares. Tout praticien, même en dehors

du réseau O-Rares, peut adresser un patient au CRMR et obtenir ainsi un avis d'expert incluant les diagnostics cliniques et génétiques. Un consentement éclairé est signé par le patient s'il est majeur, ou par ses parents ou tuteurs s'il est mineur. Ce consentement est double : il concerne à la fois la collecte de données familiales, médicales, environnementales et cliniques pour le registre D[4]/phenodent et la participation à la collection d'échantillons biologiques humains intitulée « Manifestations orales des maladies rares » ainsi que l'autorisation d'utiliser ces échantillons pour réaliser des analyses génétiques afin de rechercher une origine génétique de la maladie. Les éléments de l'enquête familiale définissent ou suggèrent un mode de transmission génétique de la maladie. Les autorisations suivantes certifient le cadre des procédures mises en œuvre : le registre D[4]/phenodent est approuvé par la CNIL N° 908416 ; MES, Commission Bioéthique Collection Biologique «Manifestations orales des maladies rares » DC-2012-1677 et DC-2012-1002 ; <https://clinicaltrials.gov> : NCT01746121 et NCT02397824.

La salive du patient et de ses apparentés est prélevée (Oragene DNA®, DNA Genotek, Canada). L'ADN est ensuite extrait et enrichi avec les gènes d'intérêt (GenoDENT) et séquencé. En comparant les changements de lecture à la séquence de référence, l'analyse bioinformatique s'attache à trouver des différences et à appeler des variants. Ces variations doivent parfaitement ségréger avec la maladie, c'est-à-dire être présentes chez les individus atteints et absentes chez les individus non atteints, et en accord avec la logique de transmission de la maladie observée au sein de la famille (autosomique dominante, récessive ou liée à l'X...).

Le séquençage est réalisé sur la plateforme Illumina NextSeq550 en lectures de 150 paires de bases (pb) selon les indications fournies par Illumina. Différents logiciels, bases de données sont utilisés pour aligner les séquences, les interpréter et analyser les résultats.

Les variants observés par rapport à une séquence de référence sont filtrés en utilisant différents outils et leur interprétation biologique est faite selon les critères standards décrits par les recommandations de l'American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG, (7,8).

Toutes les variations présentes dans les gènes référencés par la base Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (<https://www.omim.org>) et non référencés par l'OMIM et susceptibles d'affecter la protéine correspondante et sa fonction sont analysées.

L'interprétation des résultats consiste à combiner des arguments pondérés afin d'assigner une des 5 classes suivantes au variant étudié :

Classe 1 : Variant bénin

Classe 2 : Variant probablement bénin

Classe 3 : Variant de signification incertaine VSI ou VUS

Classe 4 : Variant probablement pathogène

Classe 5 : Variant pathogène.

L'argumentaire prend en compte : des données épidémiologiques, des critères cliniques, l'existence de variants associés, les données de ségrégation, des données computationnelles/bioinformatiques, des données fonctionnelles.

Une réunion de concertation clinico-biologique entre le spécialiste d'organe ici la cavité buccale et le chirurgien-dentiste et le biologiste interpréteur permet de confronter les données cliniques et génétiques pour aboutir au diagnostic.

Les résultats sont ensuite annoncés et expliqués au patient et à sa famille dans une consultation dédiée avec le spécialiste d'organe, un praticien qualifié en médecine bucco-dentaire, le Pr A Bloch-Zupan en interaction avec un médecin généticien et une psychologue. Un compte rendu détaillé est remis à l'issue de la consultation.

Ces tests et les laboratoires qui les mettent en œuvre sont répertoriés dans la base de données Orphanet (<https://www.orpha.net/fr>) rassemblant des connaissances sur les maladies rares et médicaments orphelins (Figure 2).

Ainsi en dehors du large panel GenoDENT « Diagnostic des maladies rares à expression bucco-dentaire » du CRM O-Rares des HUS (<https://www.orpha.net/fr/diagnostic-tests/diagnostic/585745?country=&name=Agénésie%20dentaire%20sélective>)

existent des tests et panels ciblés sur un groupe de maladies par exemple :

- Le panel exploration du métabolisme minéral de AP-HP, - Université de Paris - Hôpital Cochin
- Le panel diagnostic des dysplasies ectodermiques CHU de Toulouse - Hôpital Purpan.

En l'absence de résultats suite à l'analyse sur les panels de gènes, il est possible d'utiliser d'autres techniques et d'élargir les analyses vers l'exome (analyse de toutes les séquences codantes d'un individu) voire le génome.

**8.3 Le Plan France médecine génomique PFMG 2025** (<https://pfm2025.aviesan.fr>), mis en œuvre dans le PNMR 3 action 1.3, a créé deux plateformes nationales de séquençage à très haut débit, AURAGEN (<https://www.auragen.fr>) et SequOIA (<https://laboratoire-seqoia.fr>), qui ont été mises en place pour des diagnostics génétiques dans le cadre du soin et un égal accès aux analyses génomiques sur le territoire. Des préindications ont été définies dont la préindication « Formes syndromiques de maladies rares à expressions bucco-dentaires ».

Pour bénéficier de cette opportunité les professionnels de santé présentent les dossiers des patients dans une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) nationale organisée par le réseau O-Rares.

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- Maladies rares avec anomalies du développement de la bouche et/ou des dents associées à d'autres symptômes dans le cadre d'un syndrome
- Non évocateur en première intention d'un syndrome connu
- Examen phénotypique détaillé de la cavité buccale en interaction, pour avis, avec le réseau O-Rares et la RCP Nationale Filière TETECO
- Données disponibles pour les sujets atteints (familiales : arbre généalogique, médicales, biologiques...approche en trio privilégiée)
- Photographies intra buccales
- Radiographie panoramique
- Panel diagnostique négatif si option choisie
- Selon la malformation concernée, il pourrait être discuté une analyse pangénomique, en l'absence de forme syndromique, lorsque la probabilité d'une pathologie monogénique est élevée après accord de la RCP.
- Inclusion envisageable dans les RCP des CRM, CCMR du réseau O-Rares de la filière nationale TETECO ou, selon les régions, dans les RCP génomiques locales.

Les critères d'exclusion sont :



- Exclusion des situations qui pourraient évoquer des anomalies de la bouche et des dents dues à une cause tératogène ou d'origine acquise.

#### 8.4 Pourquoi réaliser des tests génétiques ? Est-ce utile ?

L'accès au résultat des tests génétiques permet :

- De poser un diagnostic de certitude et de précision
- De répondre à la question suivante : les anomalies dentaires existent-elles de manière isolée ou sont-elles associées à d'autres symptômes dans un syndrome ?
- De changer un diagnostic
- D'identifier de nouvelles maladies et gènes
- D'établir des corrélations phénotype/génotype (10) ...et donc de faciliter le diagnostic
- D'orienter la prise en charge
- De bénéficier d'une prise en charge des pouvoirs publics par exemple dans le cadre de l'ALD 31 pour les agénésies dentaires multiples  
(<https://www.tete-cou.fr/parcours-de-soins/prise-en-charge-medico-sociale/prise-en-charge-des-soins/ald-31-agenesies-dentaires>)
- D'offrir un conseil génétique
- De bénéficier de traitements innovants (<https://edelifeclinicaltrial.com/fr/>; <https://www.vidal.fr/actualites/22564-strensiq-asfotase-alfa-premiere-enzymotherapie-substitutive-dans-le-traitement-de-l-hypophosphatasie.html>)
- De participer à la recherche et améliorer la compréhension de ces maladies
- D'offrir au patient et à sa famille une prise en charge globale conforme aux données actuelles de la science.

#### 9) Les résultats obtenus

##### Panel GenoDENT

2665 personnes ont bénéficié à ce jour d'un test génétique via le panel GenoDENT dont parmi elles 1055 cas index et 1610 apparentés (données de mai 2024). A ce stade 1748 individus ont obtenu un résultat au test avec 836 diagnostics positifs pour les cas index. Les résultats positifs sont particulièrement fréquents dans le cadre des agénésies dentaires hypo/oligodontie (77%) et des amélogenèses imparfaites (60%).

**Les cohortes constituées ont favorisé la découverte de 12 nouvelles maladies et de nouveaux gènes** : le syndrome otodental, *FGF3* (2007) (11); le syndrome de Jalili, *CNNM4* (2009) (12) ; oligodontie, dysplasie de la dentine, *SMOC2* (2011) (13) ; syndrome rénal de l'émail *FAM20A* (2012) (14) ; brachyolmie avec amélogenèse imparfaite *LTBP3* (2015) (15); syndrome de Kohlschütter-Tönz *SLC13A5* (2017) (16); cuspides dentaires et structuration des racines *CACNA1S* (2018) (17); odontochondrodysplasie *TRIP11* (2019) (18) ; dysplasie squelettique légère avec amélogenèse imparfaite *SLC10A7* (2019) (19) ; dysplasie ectodermique *TSPEAR* (2021) (20) ; amélogenèse imparfaite, perte auditive et déficience intellectuelle, *PLXNB2* (2024) (21); anomalies rares de la dentine *COLXVA1* (2024) (22).

Le phénotype oral a été décrit dans de nombreuses maladies rares : syndrome d'Axenfeld-Rieger (2006) (23), syndrome otodental (2006) (24), syndrome de Rubinstein-Taybi (2007, 2024) (25, 26), amélogenèse imparfaite (2007, 2013, 2016,

2017) (27-30), hypophosphatasie (2009, 2011, 2012, 2016, 2017, 2020, 2023) (31-37), syndrome de Cockayne (2010, 2013) (38,39), dentinogenèse imparfaite (2016) (40), hypo/oligodontie WNT10A (2017) (41), hypoparathyroïdie et pseudohypoparathyroïdie (2018) (42), parodontite agressive non syndromique CTSC (2019) (43), syndrome de Heimler (2020) (44), syndrome de Fraser (2020) (45), syndrome d'Ehlers-Danlos parodontal (anciennement type VIII) (2021) (46), défaut primaire de l'éruption dentaire (2023) (47), Koolen de Vries (2023) (48), épidermolyse bulleuse de Kindler (2024) (49,50).

Des guides de bonnes pratiques, recommandations ont été élaborés par le réseau O-Rares en collaboration parfois avec d'autres filières de santé (Protocoles nationaux de soins, PNDS ; [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1340879/fr/protocoles-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-pnds](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1340879/fr/protocoles-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-pnds)) pour faciliter la prise en charge des patients dans les agénésies dentaires multiples oligodonties et anodontie (2021), les amélogénèses imparfaites (2021), le syndrome de Rubinstein Taybi (2022, 2024), White Sutton (2022), Heimler (2021), Smith Magenis (2021), Hypophosphatasie (2021), Kleefstra (2021), syndrome MCAP (Megalencephaly-Capillary malformation-Polymicrogyria) (2021), RASopathies : Noonan, syndromes cardio-facio-cutanés (2021, 2016), Nail Patella (2020), OFD1 (2020), Turner (2008)...

## **10) Une organisation à repenser**

La médecine personnalisée participe ainsi à la transformation du système de santé par la médecine 2.0. Ces nouveaux outils élargissent le champs des possibles pour une amélioration de la prise en charge des patients mais bouleversent inéluctablement les pratiques (consultation, téléconsultation...) et les praticiens. Cette évolution impacte également les territoires et l'accès aux soins.

La médecine bucco-dentaire de précision s'inscrit dans la dynamique de ces changements.

De nombreuses questions restent posées pour définir un parcours patient optimal et favoriser les interactions ville-hôpital.

Voici un certain nombre d'axes de réflexions abordés par le réseau des maladies rares orales et dentaire O-Rares concernant les consultations de médecine personnalisée et les analyses génétiques dans le domaine de la médecine bucco-dentaire :

### • Consultations

- Qui prescrit/ RCP spécifiques?
- Quelles informations sont données aux patients?
- Quelles informations sont données aux laboratoires?
- Qui rend les résultats?
- Qui coordonne les soins?
- Qui organise le dépistage des apparentés?

### • Analyses

- Où et comment sont stockées les données?
- Qui y a accès (quelle sous partie des données)?
- A qui appartiennent les données?
- Qui interprète/ est ce standardisé?
- Quoi ? Diagnostic? Facteurs de prédisposition?
- Qui coordonne?

## Conclusions et perspectives

La médecine bucco-dentaire de précision progresse. La prise en charge du patient se doit d'être globale, holistique.

Le diagnostic génétique est utile dans la prise en charge pluridisciplinaire des patients présentant des maladies rares à expressions bucco-dentaires.

Une action concertée avec les services et les laboratoires de génétique médicale et plus largement les professionnels de santé impliqués est indispensable.

Une formation initiale et continue des professionnels de santé à l'interface entre odontologie et génétique doit être dispensée.

La recherche dans le domaine des maladies rares doit s'intensifier pour les patients concernés. Mais il ne faut pas oublier que les connaissances et les avancées de cette recherche notamment la découverte de nouveaux médicaments se révèlent utiles pour des maladies plus communes.

L'organisation mondiale de la santé dans son plan d'action pour la santé orale, publié en 2023, encourage les acteurs à « soutenir les domaines de recherche présentant un grand intérêt pour la santé publique en plus de la recherche fondamentale en matière de santé, comme la recherche sur les maladies bucco-dentaires rares ».

(11/01/2023 WHO Global Oral Health Actions Plan, action 90 [https://www.who.int/publications/m/item/draft-global-oral-health-action-plan-\(2023-2030\)](https://www.who.int/publications/m/item/draft-global-oral-health-action-plan-(2023-2030)) ).

## Remerciements et soutiens financiers

Nous remercions les patients et leurs familles, les associations notamment « Hypophosphatasie Europe », « Pierre-Henri et ses amis » pour leur confiance, leur participation et leur soutien continu à nos projets.

Nous sommes reconnaissants envers les étudiants et nos collaborateurs qui par leur travail et leur contribution font avancer la recherche et la prise en charge des patients maladies rares.

Ce travail a été soutenu par les subventions suivantes :

PHRC 2008-2014 N°4266 Amélogénèse imparfaite, les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS) ; HUS, API, 2009-2012, 'Développement de la cavité buccale : du gène au phénotype clinique chez l'Homme' ; INTERREG IV Rhin supérieur Offensive Sciences A27 "Manifestations bucco-dentaires des maladies rares : perspectives diagnostiques et thérapeutiques ; No. 1. 7 « RARENET : un réseau trinational pour l'éducation, la recherche et la gestion des troubles complexes et rares dans le Rhin supérieur » 2016-2019 cofinancé par le Fonds européen de développement régional (FEDER) de l'Union européenne dans le cadre du programme INTERREG V ; le projet e-GenoDENT financé par le Fonds d'Intervention Régionale (FIR) de l'Agence Régionale de Santé Grand Est (2019-2022) ; la Fondation Maladies Rares Atelier de co-conception en e-santé (2019) ; l'AMI Economie numérique Grand-Est i-Dent (2020-202) ; Impulsion recherche Filière TETECOUC, 2020 et 2022 ; Bpifrance dans le cadre de la stratégie d'accélération de la santé numérique de la Délégation ministérielle à la santé numérique (DNS) et du Secrétariat général pour l'investissement (SGPI), ainsi que le soutien du Health Data Hub (HDH) dans le cadre de la stratégie nationale «France 2030», (Data Challenge, Health Data Hub, BPI 2021-2023) ; Fondation Force DIAGNODENT 2023-2026 ; Subvention de l'ANR 2023 "Agence Nationale de la Recherche", 3DBioDENT 2023-2026 ANR-23-CE17-0048-01. Ce travail fait également

partie de l'Institut Thématique Interdisciplinaire IMCBio, dans le cadre du programme ITI 2021-2028 de l'Université de Strasbourg, du CNRS et de l'Inserm, a été soutenu par l'IdEx Unistra (ANR-10-IDEX-0002), et par le projet SFRI-STRAT'US (ANR 20-SFRI-0012) et l'EUR IMCBio (ANR-17-EURE-0023) dans le cadre du Programme d'Investissements d'Avenir français et enfin la MIG F04 dédiée aux centres de référence maladies rares (CRMR), DGOS, Ministère de la Santé et de la prévention.

## Références

1. de La Dure-Molla M, Fournier BP, Manzanares MC, Acevedo AC, Hennekam RC, Friedlander L, Boy-Lefèvre ML, Kerner S, Toupenay S, Garrec P, Vi-Fane B, Felizardo R, Berteretche MV, Jordan L, Ferré F, Clauss F, Jung S, de Chalendar M, Troester S, Kawczynski M, Chaloyard J; International Group of Dental Nomenclature; Manière MC, Berdal A, Bloch-Zupan A. Elements of morphology: Standard terminology for the teeth and classifying genetic dental disorders. *Am J Med Genet A*. 2019 Oct;179(10):1913-1981. doi: 10.1002/ajmg.a.61316. Epub 2019 Aug 29. PMID: 31468724.
2. Bloch-Zupan A, Rey T, Jimenez-Armijo A, Kawczynski M, Kharouf N; O-Rare consortium; Dure-Molla M, Noirrit E, Hernandez M, Joseph-Beaudin C, Lopez S, Tardieu C, Thivichon-Prince B; ERN Cranio Consortium; Dostalova T, Macek M Jr; International Consortium; Alloussi ME, Qebibo L, Morkmued S, Pungchanchaikul P, Orellana BU, Manière MC, Gérard B, Bugueno IM, Laugel-Haushalter V. *Amelogenesis imperfecta*: Next-generation sequencing sheds light on Witkop's classification. *Front Physiol*. 2023 May 9;14:1130175. doi: 10.3389/fphys.2023.1130175. PMID: 37228816; PMCID: PMC10205041.
3. de La Dure-Molla M, Gaucher C, Dupré N, Bloch Zupan A, Berdal A, Chaussain C. La dent : un marqueur d'anomalies génétiques du développement [The tooth: A marker of developmental abnormalities]. *Med Sci (Paris)*. 2024 Jan;40(1):16-23. French. doi: 10.1051/medsci/2023190. Epub 2024 Feb 1. PMID: 38299898.
4. Guttmacher AE, Collins FS. Genomic medicine--a primer. *N Engl J Med*. 2002 Nov 7;347(19):1512-20. doi: 10.1056/NEJMra012240. PMID: 12421895.
5. Prasad MK, Geoffroy V, Vicaire S, Jost B, Dumas M, Le Gras S, Switala M, Gasse B, Laugel-Haushalter V, Paschaki M, Leheup B, Droz D, Dalstein A, Loing A, Grollemund B, Muller-Bolla M, Lopez-Cazaux S, Minoux M, Jung S, Obry F, Vogt V, Davideau JL, Davit-Beal T, Kaiser AS, Moog U, Richard B, Morrier JJ, Duprez JP, Odent S, Bailleul-Forestier I, Rousset MM, Merametdijan L, Toutain A, Joseph C, Giuliano F, Dahlet JC, Courval A, El Alloussi M, Laouina S, Soskin S, Guffon N, Dieux A, Doray B, Feierabend S, Ginglinger E, Fournier B, de la Dure Molla M, Alembik Y, Tardieu C, Clauss F, Berdal A, Stoetzel C, Manière MC, Dollfus H, Bloch-Zupan A. A targeted next-generation sequencing assay for the molecular diagnosis of genetic disorders with orodental involvement. *J Med Genet*. 2016 Feb;53(2):98-110. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103302. Epub 2015 Oct 26. PMID: 26502894; PMCID: PMC4752661.
6. Rey T, Tarabeux J, Gerard B, Delbarre M, Le Béchech A, Stoetzel C, Prasad M, Laugel-Haushalter V, Kawczynski M, Muller J, Chelly J, Dollfus H, Manière MC, Bloch-Zupan A. Protocol GenoDENT: Implementation of a New NGS Panel for Molecular Diagnosis of Genetic Disorders with Orofacial Involvement. *Methods Mol Biol*. 2019;1922:407-452. doi: 10.1007/978-1-4939-9012-2\_36. PMID: 30838594.
7. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015 May;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30. Epub 2015 Mar 5. PMID: 25741868; PMCID: PMC4544753.
8. Riggs ER, Andersen EF, Cherry AM, Kantarci S, Kearney H, Patel A, Raca G, Ritter DI, South ST, Thorland EC, Pineda-Alvarez D, Aradhya S, Martin CL. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen). *Genet Med*. 2020 Feb;22(2):245-257. doi: 10.1038/s41436-019-0686-8. Epub 2019 Nov 6. Erratum in: *Genet Med*. 2021 Nov;23(11):2230. doi: 10.1038/s41436-021-01150-9. PMID: 31690835; PMCID: PMC7313390.
9. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD), {date}. World Wide Web URL: <https://omim.org/>
10. Bloch-Zupan A, Rey T, Jimenez-Armijo A, Kawczynski M, Kharouf N; O-Rare consortium; Dure-Molla M, Noirrit E, Hernandez M, Joseph-Beaudin C, Lopez S, Tardieu C, Thivichon-Prince B; ERN Cranio Consortium; Dostalova T, Macek M Jr; International Consortium; Alloussi ME, Qebibo L, Morkmued S, Pungchanchaikul P, Orellana BU, Manière MC, Gérard B, Bugueno IM, Laugel-Haushalter V. *Amelogenesis imperfecta*: Next-generation sequencing sheds light on Witkop's classification. *Front Physiol*. 2023 May 9;14:1130175. doi: 10.3389/fphys.2023.1130175. PMID: 37228816; PMCID: PMC10205041.
11. Gregory-Evans CY, Moosajee M, Hodges MD, Mackay DS, Game L, Vargesson N, Bloch-Zupan A, Rüschenhoff F, Santos-Pinto L, Wackens G, Gregory-Evans K. SNP genome scanning localizes oto-dental syndrome to chromosome 11q13 and microdeletions at this locus implicate FGF3 in dental and inner-ear disease and FADD in ocular coloboma. *Hum Mol Genet*. 2007 Oct 15;16(20):2482-93. doi: 10.1093/hmg/ddm204. Epub 2007 Jul 25. PMID: 17656375.
12. Parry DA, Mighell AJ, El-Sayed W, Shore RC, Jalili IK, Dollfus H, Bloch-Zupan A, Carlos R, Carr IM, Downey LM, Blain KM, Mansfield DC, Shahrabi M, Heidari M, Aref P, Abbasi M, Michaelides M, Moore AT, Kirkham J, Inglehearn CF. Mutations in CNNM4 cause Jalili syndrome, consisting of autosomal-recessive cone-rod dystrophy and amelogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet*. 2009 Feb;84(2):266-73. doi: 10.1016/j.ajhg.2009.01.009. Epub 2009 Feb 5. PMID: 19200525; PMCID: PMC2668026.
13. Bloch-Zupan A, Jamet X, Etard C, Laugel V, Muller J, Geoffroy V, Strauss JP, Pelletier V, Marion V, Poch O, Strahle U, Stoetzel C, Dollfus H. Homozygosity mapping and candidate prioritization identify mutations, missed by whole-exome sequencing, in SMOC2, causing major dental developmental defects. *Am J Hum Genet*. 2011 Dec 9;89(6):773-81. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.11.002. PMID: 22152679; PMCID: PMC3234372.
14. Jaureguiberry G, De la Dure-Molla M, Parry D, Quentric M, Himmerkus N, Koike T, Poulter J, Klootwijk E, Robinette SL, Howie AJ, Patel V, Figueres ML, Stanescu HC, Issler N, Nicholson JK, Bockenbauer D, Laing C, Walsh SB, McCredie DA, Povey S, Asselin A, Picard A, Coulomb A, Medlar AJ, Bailleul-Forestier I, Verloes A, Le Caignec C, Roussey G, Guiol J, Isidor B, Logan C, Shore R, Johnson C, Inglehearn C, Al-Bahlani S, Schmittbuhl M, Clauss F, Huckert M, Laugel V, Ginglinger E, Pajarola S, Sparta G, Bartholdi D, Rauch A, Addor MC, Yamaguti PM, Safatle HP, Acevedo AC, Martelli-Júnior H, dos Santos Netos PE, Coletta RD, Gruessel S, Sandmann C, Ruehmann D, Langman CB, Scheinman SJ, Ozdemir-Ozenen D, Hart TC, Hart PS, Neugebauer U, Schlatter E, Houillier P, Gahl WA, Vikkula M, Bloch-Zupan A, Bleich M, Kitagawa H, Unwin RJ, Mighell A, Berdal A, Kleta R. Nephrocalcinosis (enamel renal

- syndrome) caused by autosomal recessive FAM20A mutations. *Nephron Physiol.* 2012;122(1-2):1-6. doi: 10.1159/000349989. Epub 2013 Feb 23. PMID: 23434854; PMCID: PMC3782194.
15. Huckert M, Stoetzel C, Morkmued S, Laugel-Haushalter V, Geoffroy V, Muller J, Clauss F, Prasad MK, Obry F, Raymond JL, Switala M, Alembik Y, Soskin S, Mathieu E, Hemmerlé J, Weickert JL, Dabovic BB, Rifkin DB, Dheedene A, Boudin E, Caluseriu O, Cholette MC, Mcleod R, Antequera R, Gellé MP, Coeuriot JL, Jacquelin LF, Bailleul-Forestier I, Manière MC, Van Hul W, Bertola D, Dollé P, Verloes A, Mortier G, Dollfus H, Bloch-Zupan A. Mutations in the latent TGF-beta binding protein 3 (LTBP3) gene cause brachyolmia with amelogenesis imperfecta. *Hum Mol Genet.* 2015 Jun 1;24(11):3038-49. doi: 10.1093/hmg/ddv053. Epub 2015 Feb 10. PMID: 25669657; PMCID: PMC4424950.
  16. Schossig A, Bloch-Zupan A, Lussi A, Wolf NI, Raskin S, Cohen M, Giuliano F, Jurgens J, Krabichler B, Koolen DA, de Macena Sobreira NL, Maurer E, Muller-Bolla M, Penzien J, Zschocke J, Kapferer-Seebacher I. SLC13A5 is the second gene associated with Kohlschütter-Tönz syndrome. *J Med Genet.* 2017 Jan;54(1):54-62. doi: 10.1136/jmedgenet-2016-103988. Epub 2016 Sep 6. PMID: 27600704.
  17. Laugel-Haushalter V, Morkmued S, Stoetzel C, Geoffroy V, Muller J, Boland A, Deleuze JF, Chennen K, Pitiphat W, Dollfus H, Niederreither K, Bloch-Zupan A, Pungchanchaikul P. Genetic Evidence Supporting the Role of the Calcium Channel, CACNA1S, in Tooth Cusp and Root Patterning. *Front Physiol.* 2018 Sep 26;9:1329. doi: 10.3389/fphys.2018.01329. PMID: 30319441; PMCID: PMC6170876.
  18. Wehrle A, Witkos TM, Unger S, Schneider J, Follit JA, Hermann J, Welting T, Fano V, Hietala M, Vatanavicharn N, Schoner K, Spranger J, Schmidts M, Zabel B, Pazour GJ, Bloch-Zupan A, Nishimura G, Superti-Furga A, Lowe M, Lausch E. Hypomorphic mutations of TRIP11 cause odontochondrodysplasia. *JCI Insight.* 2019 Feb 7;4(3):e124701. doi: 10.1172/jci.insight.124701. PMID: 30728324; PMCID: PMC6413787.
  19. Laugel-Haushalter V, Bär S, Schaefer E, Stoetzel C, Geoffroy V, Alembik Y, Kharouf N, Huckert M, Hamm P, Hemmerlé J, Manière MC, Friant S, Dollfus H, Bloch-Zupan A. A New SLC10A7 Homozygous Missense Mutation Responsible for a Milder Phenotype of Skeletal Dysplasia With Amelogenesis Imperfecta. *Front Genet.* 2019 May 28;10:504. doi: 10.3389/fgene.2019.00504. PMID: 31191616; PMCID: PMC6546871.
  20. Bowles B, Ferrer A, Nishimura CJ, Pinto E Vairo F, Rey T, Leheup B, Sullivan J, Schoch K, Stong N, Agolini E, Cocciadiferro D, Williams A, Cummings A, Loddo S, Genovese S, Roadhouse C, McWalter K; Undiagnosed Diseases Network; Wentzensen IM, Li C, Babovic-Vuksanovic D, Lanpher BC, Dentici ML, Ankala A, Hamm JA, Dallapiccola B, Radio FC, Shashi V, Gérard B, Bloch-Zupan A, Smith RJ, Klee EW. TSPEAR variants are primarily associated with ectodermal dysplasia and tooth agenesis but not hearing loss: A novel cohort study. *Am J Med Genet A.* 2021 Aug;185(8):2417-2433. doi: 10.1002/ajmg.a.62347. Epub 2021 May 27. PMID: 34042254; PMCID: PMC8361973.
  21. Smith CEL, Laugel-Haushalter V, Hany U, Best S, Taylor RL, Poulter JA, Wortmann SB, Feichtinger RG, Mayr JA, Al Bahlani S, Nikolopoulos G, Rigby A, Black GC, Watson CM, Mansour S, Inglehearn CF, Mighell AJ, Bloch-Zupan A; UK Inherited Retinal Disease Consortium, Genomics England Research Consortium. Biallelic variants in Plexin B2 (PLXNB2) cause amelogenesis imperfecta, hearing loss and intellectual disability. *J Med Genet.* 2024 Jun 20;61(7):689-698. doi: 10.1136/jmg-2023-109728. PMID: 38458752; PMCID: PMC11228227.
  22. Bugueno IM, Rey T, Jimenez-Armijo A, Kawczynski M, Kharouf N, Manière MC, Hérault Y, Bloch-Zupan A, Haushalter-Laugel V. Rare dentin defects: Understanding the pathophysiological mechanisms of COLXVA1 mutations. *Genes Dis.* 2024 Apr 20;11(5):101303. doi: 10.1016/j.gendis.2024.101303. PMID: 38721411; PMCID: PMC11074959.
  23. Idrees F, Bloch-Zupan A, Free SL, Vaideanu D, Thompson PJ, Ashley P, Brice G, Rutland P, Bitner-Glindzicz M, Khaw PT, Fraser S, Sisodiya SM, Sowden JC. A novel homeobox mutation in the PITX2 gene in a family with Axenfeld-Rieger syndrome associated with brain, ocular, and dental phenotypes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2006 Mar 5;141B(2):184-91. doi: 10.1002/ajmg.b.30237. PMID: 16389592.
  24. Bloch-Zupan A, Goodman JR. Odontal syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2006 Mar 21;1:5. doi: 10.1186/1750-1172-1-5. PMID: 16722606; PMCID: PMC1459122.
  25. Bloch-Zupan A, Stachtou J, Emmanouil D, Arveiler B, Griffiths D, Lacombe D. Oro-dental features as useful diagnostic tool in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet A.* 2007 Mar 15;143A(6):570-3. doi: 10.1002/ajmg.a.31622. PMID: 17318847.
  26. Lacombe D, Bloch-Zupan A, Bredrup C, Cooper EB, Houge SD, García-Miñaur S, Kayserili H, Larizza L, Lopez Gonzalez V, Menke LA, Milani D, Saettini F, Stevens CA, Tooke L, Van der Zee JA, Van Genderen MM, Van-Gils J, Waite J, Adrien JL, Bartsch O, Bitoun P, Bouts AHM, Cueto-González AM, Dominguez-Garrido E, Duijkers FA, Fergelot P, Halstead E, Huisman SA, Meossi C, Mullins J, Nikkel SM, Oliver C, Prada E, Rei A, Riddle I, Rodriguez-Fonseca C, Rodríguez Pena R, Russell J, Saba A, Santos-Simarro F, Simpson BN, Smith DF, Stevens MF, Szakson K, Taupiac E, Totaro N, Valenzuela Palafox I, Van Der Kaay DCM, Van Wijk MP, Vyshka K, Wiley S, Hennekam RC. Diagnosis and management in Rubinstein-Taybi syndrome: first international consensus statement. *J Med Genet.* 2024 May 21;61(6):503-519. doi: 10.1136/jmg-2023-109438. PMID: 38471765; PMCID: PMC11137475.
  27. Crawford PJ, Aldred M, Bloch-Zupan A. Amelogenesis imperfecta. *Orphanet J Rare Dis.* 2007 Apr 4;2:17. doi: 10.1186/1750-1172-2-17. PMID: 17408482; PMCID: PMC1853073.
  28. Gasse B, Karayigit E, Mathieu E, Jung S, Garret A, Huckert M, Morkmued S, Schneider C, Vidal L, Hemmerlé J, Sire JY, Bloch-Zupan A. Homozygous and compound heterozygous MMP20 mutations in amelogenesis imperfecta. *J Dent Res.* 2013 Jul;92(7):598-603. doi: 10.1177/0022034513488393. Epub 2013 Apr 26. PMID: 23625376.
  29. Prasad MK, Laouina S, El Alloussi M, Dollfus H, Bloch-Zupan A. Amelogenesis Imperfecta: 1 Family, 2 Phenotypes, and 2 Mutated Genes. *J Dent Res.* 2016 Dec;95(13):1457-1463. doi: 10.1177/0022034516663200. Epub 2016 Aug 24. PMID: 27558265.
  30. Laouina S, Bloch Zupan A, El Alloussi M. Enamel-renal syndrome with congenital heart defects and asthma: a rare association in a Moroccan child. *Clin Dysmorphol.* 2017 Apr;26(2):114-116. doi: 10.1097/MCD.000000000000146. PMID: 27541981.
  31. Reibel A, Manière MC, Clauss F, Droz D, Alembik Y, Mornet E, Bloch-Zupan A. Oro-dental phenotype and genotype findings in all subtypes of hypophosphatasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2009 Feb 21;4:6. doi: 10.1186/1750-1172-4-6. PMID: 19232125; PMCID: PMC2654544.

32. Mornet E, Beck C, Bloch-Zupan A, Girschick H, Le Merrer M. Clinical utility gene card for: hypophosphatasia. *Eur J Hum Genet.* 2011 Mar;19(3). doi: 10.1038/ejhg.2010.170. Epub 2010 Oct 27. PMID: 20978533; PMCID: PMC3061990.
33. Bloch-Zupan A, Mornet E, Millán JL, Ursprung S. Abstracts of the 6th International Alkaline Phosphatase and Hypophosphatasia Symposium, May 16-19, 2012, Huningue, France. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol.* 2012 Jul 25;51(1):e1-e42. PMID: 24134963.
34. Mornet E, Hofmann C, Bloch-Zupan A, Girschick H, Le Merrer M. Clinical utility gene card for: hypophosphatasia - update 2013. *Eur J Hum Genet.* 2014 Apr;22(4). doi: 10.1038/ejhg.2013.177. Epub 2013 Aug 7. PMID: 23921539; PMCID: PMC3953904.
35. Bloch-Zupan A. Hypophosphatasia: diagnosis and clinical signs - a dental surgeon perspective. *Int J Paediatr Dent.* 2016 Nov;26(6):426-438. doi: 10.1111/ipd.12232. Epub 2016 Mar 31. PMID: 27030892.
36. Bloch-Zupan A, Vaysse F. Hypophosphatasia: oral cavity and dental disorders. *Arch Pediatr.* 2017 May;24(5S2):5S80-5S84. doi: 10.1016/S0929-693X(18)30020-4. PMID: 29405938.
37. Bloch-Zupan A, Baujat G, Ursprung S. Vivre avec une hypophosphatasie [Living with hypophosphatasia]. *Rev Prat.* 2020 Sep;70(7):751-752. French. PMID: 33739721.
38. Laugel V, Dalloz C, Durand M, Sauvanaud F, Kristensen U, Vincent MC, Pasquier L, Odent S, Cormier-Daire V, Gener B, Tobias ES, Tolmie JL, Martin-Coignard D, Drouin-Garraud V, Heron D, Journel H, Raffo E, Vigneron J, Lyonnet S, Murday V, Gubser-Mercati D, Funalot B, Brueton L, Sanchez Del Pozo J, Muñoz E, Gennery AR, Salih M, Noruzinia M, Prescott K, Ramos L, Stark Z, Fieggen K, Chabrol B, Sarda P, Edery P, Bloch-Zupan A, Fawcett H, Pham D, Egly JM, Lehmann AR, Sarasin A, Dollfus H. Mutation update for the CSB/ERCC6 and CSA/ERCC8 genes involved in Cockayne syndrome. *Hum Mutat.* 2010 Feb;31(2):113-26. doi: 10.1002/humu.21154. PMID: 19894250.
39. Bloch-Zupan A, Rousseaux M, Laugel V, Schmittbuhl M, Mathis R, Desforges E, Koob M, Zalozyc A, Dollfus H, Laugel V. A possible cranio-oro-facial phenotype in Cockayne syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2013 Jan 14;8:9. doi: 10.1186/1750-1172-8-9. PMID: 23311583; PMCID: PMC3599377.
40. Bloch-Zupan A, Huckert M, Stoetzel C, Meyer J, Geoffroy V, Razafindrakoto RW, Ralison SN, Randrianaivo JC, Ralison G, Andriamasinoro RO, Ramanampamaharana RH, Randrianazary SE, Richard B, Gorry P, Manière MC, Rakoto Alson S, Dollfus H. Detection of a Novel DSPP Mutation by NGS in a Population Isolate in Madagascar. *Front Physiol.* 2016 Mar 2;7:70. doi: 10.3389/fphys.2016.00070. Erratum in: *Front Physiol.* 2016 Jul 26;7:304. doi: 10.3389/fphys.2016.00304. PMID: 26973538; PMCID: PMC4773637.
41. Tardieu C, Jung S, Niederreither K, Prasad M, Hadj-Rabia S, Philip N, Mallet A, Consolino E, Sfeir E, Noueiri B, Chassaing N, Dollfus H, Manière MC, Bloch-Zupan A, Clauss F. Dental and extra-oral clinical features in 41 patients with WNT10A gene mutations: A multicentric genotype-phenotype study. *Clin Genet.* 2017 Nov;92(5):477-486. doi: 10.1111/cge.12972. Epub 2017 Mar 19. PMID: 28105635.
42. Hejlesen J, Underbjerg L, Gjørup H, Bloch-Zupan A, Sikjaer T, Rejnmark L, Haubek D. Dental Findings in Patients With Non-surgical Hypoparathyroidism and Pseudohypoparathyroidism: A Systematic Review. *Front Physiol.* 2018 Jun 19;9:701. doi: 10.3389/fphys.2018.00701. PMID: 29971010; PMCID: PMC6018410.
43. Molitor A, Prud'homme T, Miao Z, Conrad S, Bloch-Zupan A, Pichot A, Hanauer A, Isidor B, Bahram S, Carapito R. Exome sequencing identifies a novel missense variant in CTSC causing nonsyndromic aggressive periodontitis. *J Hum Genet.* 2019 Jul;64(7):689-694. doi: 10.1038/s10038-019-0615-3. Epub 2019 May 8. PMID: 31068678.
44. Mechaussier S, Perrault I, Dollfus H, Bloch-Zupan A, Loundon N, Jonard L, Marlin S. Heimler Syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1299:81-87. doi: 10.1007/978-3-030-60204-8\_7. PMID: 33417209.
45. Kunz F, Kayserili H, Midro A, de Silva D, Basnayake S, Güven Y, Borys J, Schanze D, Stellzig-Eisenhauer A, Bloch-Zupan A, Zenker M. Characteristic dental pattern with hypodontia and short roots in Fraser syndrome. *Am J Med Genet A.* 2020 Jul;182(7):1681-1689. doi: 10.1002/ajmg.a.61610. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32488952.
46. El Chehadeh S, Legrand A, Stoetzel C, Geoffroy V, Billon C, Adham S, Jeunemaître X, Jaussaud R, Muller J, Schaefer E, Benistan K, Gaertner S, Bloch-Zupan A, Courval A, Manière MC, Petit C, Bursztejn AC, Bal L, Reyre A, Chammas A, Busa T, Dollfus H, Lipsker D. Periodontal (formerly type VIII) Ehlers-Danlos syndrome: Description of 13 novel cases and expansion of the clinical phenotype. *Clin Genet.* 2021 Aug;100(2):206-212. doi: 10.1111/cge.13972. Epub 2021 Apr 29. PMID: 33890303.
47. Wagner D, Rey T, Maniere MC, Dubourg S, Bloch-Zupan A, Strub M. Primary failure of eruption: From molecular diagnosis to therapeutic management. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2023 Mar-Apr;13(2):169-176. doi: 10.1016/j.jobcr.2023.01.001. Epub 2023 Jan 6. Erratum in: *J Oral Biol Craniofac Res.* 2024 Jul-Aug;14(4):353-354. doi: 10.1016/j.jobcr.2024.05.011. PMID: 36654816; PMCID: PMC9841033.
48. Colin F, Burger P, Mazzucotelli T, Strehle A, Kummeling J, Collot N, Broly E, Morgan AT, Myers KA, Bloch-Zupan A, Ockeloen CW, de Vries BBA, Kleefstra T, Parrend P, Koolen DA, Mandel JL. GenIDA, a participatory patient registry for genetic forms of intellectual disability provides detailed caregiver-reported information on 237 individuals with Koolen-de Vries syndrome. *Genetics in Medicine Open.* 2023 Volume 1, Issue 1:100817. ISSN 2949-7744. <https://doi.org/10.1016/j.gimo.2023.100817>.
49. Krämer S, Hillebrecht AL, Wang Y, Badea MA, Barrios JI, Danescu S, Fuentes I, Kartal D, Klausegger A, Ponce de León E, Schilke R, Yordanova I, Bloch-Zupan A, Has C. Orofacial Anomalies in Kindler Epidermolysis Bullosa. *JAMA Dermatol.* 2024 May 1;160(5):544-549. doi: 10.1001/jamadermatol.2024.0065. PMID: 38506824; PMCID: PMC10955352.
50. Krämer S, Bloch-Zupan A, Has C. Orofacial Manifestations of Kindler Epidermolysis Bullosa-Reply. *JAMA Dermatol.* 2024 Sep 4. doi: 10.1001/jamadermatol.2024.2830. Epub ahead of print. PMID: 39230891.

Figure 1 Le panel NGS GenoDENT et sa mise en œuvre

# GenoDENT

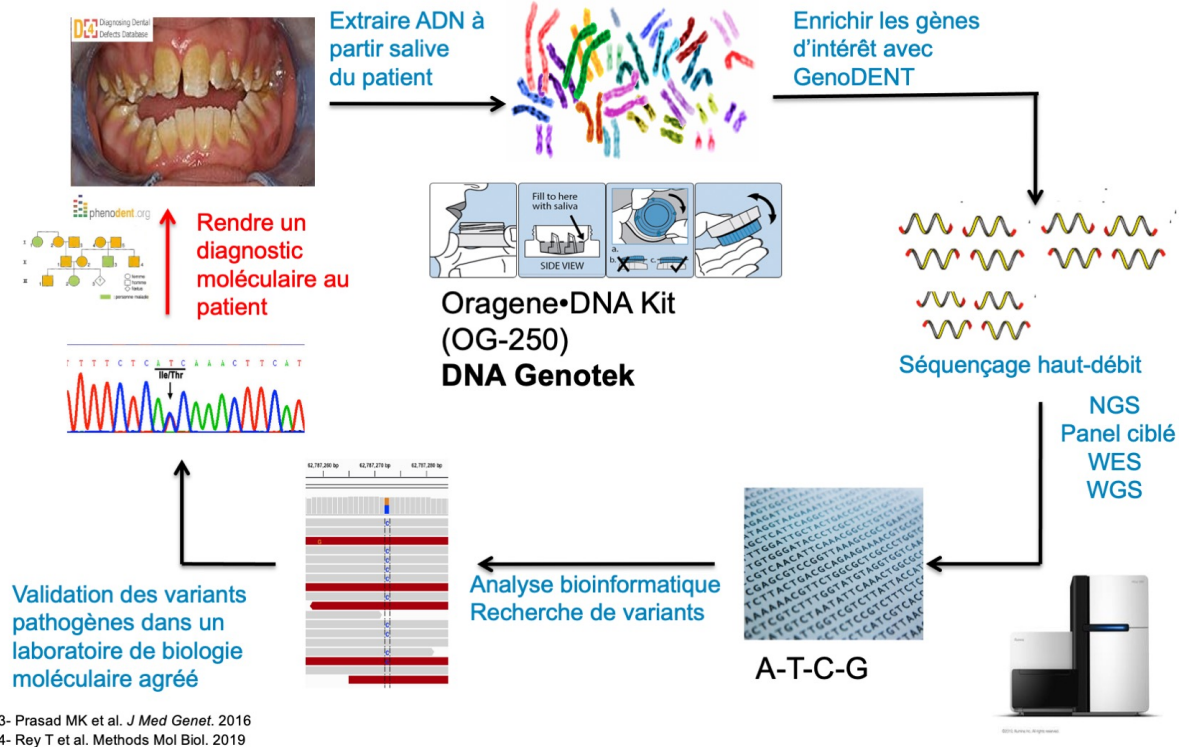




Figure 2 Les laboratoires de génétique offrant un diagnostic pour les maladies rares à expressions bucco-dentaires recensés sur Orphanet (<https://www.orpha.net/fr>)

The image shows two screenshots of the Orphanet website. The left screenshot is the homepage, featuring navigation menus, a search bar, and various informational sections like 'What is Orphanet?' and 'Contribute to Orphanet'. The right screenshot is a search results page for 'dents' (teeth) in the 'Tests diagnostiques' section. The search results are filtered by 'Localisation géographique (pays/région/ville)' and show two results from France: one from Grand-Est (Strasbourg) and one from Ile-de-France (Paris).

**Search Results:**

Localisation géographique (pays/région/ville)	Titre	Plus d'informations
FRANCE GRAND-EST STRASBOURG	Diagnostic des maladies rares à expressions bucco-dentaires (Panel) CHU de Strasbourg - Hôpital Civil Contexte(s) : Diagnostic postnatal Spécialité(s) : Génétique moléculaire Objectif(s) : Analyse de mutation ciblée Technique(s) : Séquençage par NGS (excepté WES)	<a href="#">Plus d'informations</a>
FRANCE ILE-DE-FRANCE PARIS	Exploration du métabolisme minéral (Panel) AP-HP Centre - Université de Paris - Hôpital Cochin Contexte(s) : Diagnostic postnatal Spécialité(s) : Génétique moléculaire Objectif(s) : Criblage de mutations et analyse de séquence d'exons spécifiques Technique(s) : Séquençage par NGS (excepté WES)	<a href="#">Plus d'informations</a>