



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

ACADÉMIE DE NANCY-METZ

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

FACULTÉ D'ODONTOLGIE

ANNÉE 2018

N°10236

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

par Amandine ROBERT

née le 7 septembre 1993 à Langres (Haute-Marne)

SYNDROME DE RETT :

ASPECTS MÉDICAL ET ODONTOLOGIQUE

présentée et soutenue publiquement le 8 juin 2018 à Nancy

Membres du jury :

Pr P. AMBROSINI	Professeur des Universités	Président
<u>Dr D. DROZ</u>	Maître de Conférences des Universités	Directrice
Dr M. HERNANDEZ	Maître de Conférences des Universités associé	Juge
Dr T. MERCIER	Docteur en Chirurgie Dentaire	Invité

ACADÉMIE DE NANCY-METZ

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

FACULTÉ D'ODONTOLGIE

ANNÉE 2018

N°10236

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

par Amandine ROBERT

née le 7 septembre 1993 à Langres (Haute-Marne)

SYNDROME DE RETT :

ASPECTS MÉDICAL ET ODONTOLOGIQUE

présentée et soutenue publiquement le 8 juin 2018 à Nancy

Membres du jury :

Pr P. AMBROSINI	Professeur des Universités	Président
<u>Dr D. DROZ</u>	Maître de Conférences des Universités	Directrice
Dr M. HERNANDEZ	Maître de Conférences des Universités associé	Juge
Dr T. MERCIER	Docteur en Chirurgie Dentaire	Invité

« Par délibération en date du 11 décembre 1972, la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propre à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation »

Président : Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen : Professeur Jean-Marc MARTRETTE

Vice-Doyens : Dr Céline CLEMENT – Dr Rémy BALTHAZARD – Dr Anne-Sophie VAILLANT

Membres Honoraires : Dr L. BABEL – Pr. S. DURIVAUX – Pr A. FONTAINE – Pr G. JACQUART – Pr D. ROZENCWEIG - Pr ARTIS - Pr M. VIVIER

Doyens Honoraires : Pr J. VADOT, Pr J.P. LOUIS

Professeur émérite : Pr M-P FILLEUL

Département Odontologie pédiatrique Sous-section 56-01	Mme <u>DROZ Dominique</u>	Maître de Conférences *
	Mme JAGER Stéphanie	Maître de Conférences *
	M. PREVOST Jacques	Maître de Conférences
	Mme HERNANDEZ Magali	Maître de Conférences Associée *
	M. LEFAURE Quentin	Assistant
	Mme DARSAT Claire	Assistante*
Département Orthopédie dento-faciale Sous-section 56-01	M. <u>EGLOFF Benoît</u>	Maître de Conférences *
	Mme GREGOIRE Johanne	Assistante
	Mme LAWTON Mathilde	Assistante
Département Prévention, épidémiologie, économie de la santé, odontologie légale Sous-section 56-02	Mme <u>CLÉMENT Céline</u>	Maître de Conférences *
	M. BAUDET Alexandre	Assistant *
	Mme NASREDDINE Greyce	Assistante
Département Parodontologie Sous-section 57-01	M. <u>AMBROSINI Pascal</u>	Professeur des Universités *
	Mme BISSON Catherine	Maître de Conférences *
	M. JOSEPH David	Maître de Conférences *
	M. PENAUD Jacques	Maître de Conférences
	M. LACH Patrick	Assistant
	Mme MAYER-COUPIN Florence	Assistante
	Mme PAOLI Nathalie	Enseignante univ. – Praticien attachée*
Département Chirurgie orale Sous-section 57-01	Mme <u>GUILLET-THIBAUT Julie</u>	Maître de Conférences *
	M. BRAVETTI Pierre	Maître de Conférences
	Mme PHULPIN Bérengère	Maître de Conférences *
	M. CLERC Sébastien	Assistant*
	M. HASNAOUI Nasr	Assistant
	Mme KICHENBRAND Charlène	Enseignante univ. – Praticien attachée*
Département Biologie orale Sous-section 57-01	M. <u>YASUKAWA Kazutoyo</u>	Maître de Conférences *
	M. MARTRETTE Jean-Marc	Professeur des Universités *
	Mme EGLOFF-JURAS Claire	Assistante*
Département Dentisterie restauratrice, endodontie Sous-section 58-01	M. <u>MORTIER Éric</u>	Maître de Conférences *
	M. AMORY Christophe	Maître de Conférences
	M. BALTHAZARD Rémy	Maître de Conférences *
	M. ENGELS-DEUTSCH Marc	Maître de Conférences
	M. VINCENT Marin	Maître de Conférences*
	Mme GEBHARD Cécile	Assistante
	M. GEVREY Alexis	Assistant
	M. GIESS Renaud	Assistant *
Département Prothèses Sous-section 58-01	M. <u>DE MARCH Pascal</u>	Maître de Conférences
	M. SCHOUVER Jacques	Maître de Conférences
	Mme VAILLANT Anne-Sophie	Maître de Conférences *
	Mme CORNE Pascale	Maître de Conférences Associée *
	M. CIESLAK Steve	Assistant
	M. HIRTZ Pierre	Assistant *
	M. KANNENGIESSER François	Assistant
	Mme MOEHREL Bethsabée	Assistante*
	M. VUILLAUME Florian	Assistant
Département Fonction-dysfonction, imagerie, biomatériaux Sous-section 58-01	Mme <u>STRAZIELLE Catherine</u>	Professeur des Universités *
	Mme MOBY (STUTZMANN) Vanessa	Maître de Conférences *
	M. SALOMON Jean-Pierre	Maître de Conférences
	Mme WILLEMIN Anne-Sophie	Assistante Associée

Souligné : responsable de département

* temps plein

Mis à jour le 08/02/2018

Sommaire

Introduction

1. Le syndrome de Rett

1.1. Epidémiologie

1.2. Aspect étiologique : la génétique

1.2.1. Le gène MECP2 (fonctions et mutations)

1.2.2. Nouveaux gènes impliqués dans le syndrome de Rett : CDKL5 et FOXP1

1.2.3. Données neuropathologiques et physiopathologiques

1.3. Les manifestations cliniques et les critères de diagnostic

1.3.1. Les manifestations cliniques

- Les troubles cardiovasculaires
- Les troubles de la ventilation
- Les troubles du sommeil
- Les troubles orthopédiques
- L'ostéoporose
- Les troubles alimentaires, digestifs et de la déglutition
- L'épilepsie
- La vision
- La communication
- Les troubles gynécologiques

1.3.2. Les critères cliniques de diagnostic

1.4. Les diagnostics différentiels

1.5. Les variantes du syndrome de Rett

1.6. Evolution du syndrome de Rett

1.6.1. 1er stade : stagnation d'apparition précoce

1.6.2. 2ème stade : la régression rapide

1.6.3. 3ème stade : la stabilisation apparente

1.6.4. 4ème stade : l'évolution tardive

1.7. La douleur

1.8. Traitements et prise en charge

1.8.1. Traitement symptomatique

1.8.2. Prise en charge paramédicale

1.8.3. Thérapie génique : développement de nouveaux traitements pour le syndrome de Rett

2. Les manifestations bucco-dentaires dans le syndrome de Rett et leur prise en charge

2.1. Les répercussions bucco-dentaires du syndrome de Rett

2.1.1. Le bruxisme

2.1.2. Les troubles parodontaux

2.1.3. Les lésions carieuses et les érosions dentaires

2.1.4. Les malocclusions dentaires

2.1.5. Les traumatismes

2.1.6. L'incontinence salivaire et les stéréotypies buccales

2.2. Les conséquences des traitements sur la prise en charge et l'état de santé bucco-dentaire

2.2.1. Traitement chimique des crises d'épilepsie

2.2.2. Traitement de l'ostéoporose

2.2.3. Traitement des manifestations respiratoires

2.2.4. Traitement des troubles du sommeil, de l'humeur et de l'anxiété

2.2.5. Traitement des manifestations cardiovasculaires

2.2.6. Traitement des manifestations digestives

2.3. Gestion du trouble comportemental

2.3.1. L'alimentation

2.3.2. L'hygiène bucco-dentaire

2.3.3. Les soins au cabinet dentaire

2.4 Présentation de cas cliniques

Conclusion

Liste des figures

Figure 1 : Localisation du gène MECP2 sur le chromosome X (source : Genetics Home Reference, 2017).....	12
Figure 2 : Gène MECP2 et protéines (source : Ehrhart et coll., 2016).....	13
Figure 3 : Les 6 phases du PECS (source : PECS France).....	28
Figure 4 : Imagier MAKATON (source : MAKATON).....	29
Figure 5 : La routine du matin (source : Agir pour l'autisme, 2013)	29
Figure 6 : Salle Snoezelen interactive à la MAS de Monflourès à Béziers (34) (source : Snoezelen France)	42
Figure 7 : Denture d'un patient atteint de bruxisme : usure modérée des incisives et canines temporaires (source : Camoin et coll., 2017).....	48
Figure 8 : Denture d'un patient atteint de bruxisme : usure sévère des incisives et canines temporaires (source : Camoin et coll., 2017).....	48
Figure 9 : les 3 brosses buccales (source : Torres, 2016).....	64
Figure 10 : la brosse à doigt (source : Torres, 2016).....	64
Figure 11 : la brosse à dents trois têtes (source : Réseau-Lucioles, Morrier, Sixou, 2011)	65
Figure 12 : Étapes générales de l'examen dentaire (source : Lefer, 2016)	69
Figure 13 : Lucie : béance incisive (source : Dr Droz, 2018)	72
Figure 14 : Le <i>chewy tube</i> (source : Hoptoys, 2016)	73
Figure 15 : Lucie : soin sous MEOPA et utilisation du <i>chewy tube</i> (source : Dr Droz, 2007)	74
Figure 16 : Lilou : brossage (source : Dr Droz, 2012).....	75

Figure 17 : Lilou : soin sous MEOPA (source : Dr Droz, 2011).....	76
Figure 18 : Ambre : encombrement dentaire et usure dentaire liée au bruxisme (source : Dr Hernandez, 2018)	78

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les troubles du sommeil chez les filles atteintes du syndrome de Rett (source : AFSR, 2016).....	20
Tableau 2 : Les critères révisés des syndromes de Rett (source : AFSR, 2016).....	31
Tableau 3 : Vue d'ensemble des approches pharmacologiques précliniques putatives (source : Chapleau et coll., 2013).....	43
Tableau 4 : Les manifestations buccales du syndrome de Rett dans la littérature dentaire (source : Fuertes-González et coll., 2011).....	44

Introduction

Le syndrome de Rett décrit pour la première fois en 1966 par le professeur Andréas Rett, est une maladie neurologique d'origine génétique, touchant principalement les filles. Il possède un caractère évolutif en quatre stades. Il est la première cause de polyhandicap d'origine génétique en France. Une mutation *de novo* sur le gène MECP2 engendre ce syndrome.

Les patientes présentent de nombreux troubles physiologiques nécessitant une prise en charge pluridisciplinaire.

La sphère buccale est également touchée. Le contexte médical particulier de la patiente demande donc une prise en charge odontologique adaptée. Afin de mieux appréhender cette approche, nous avons réalisé un questionnaire destiné aux parents (cf. Annexe 1) de trois jeunes filles et nous nous sommes attardées sur leur prise en charge par le Dr Droz et le Dr Hernandez.

Nous souhaitons nous intéresser à une maladie d'origine génétique, ayant des répercussions bucco-dentaires, rencontrée lors du stage handicap de 6^{ème} année afin d'apprendre d'avantage. Étant une jeune femme, ce syndrome m'a davantage touchée par le fait que ce sont principalement des filles qui sont atteintes.

1. Le syndrome de Rett

La première description du syndrome de Rett fut réalisée en 1966 par un neuro-pédiatre autrichien : le professeur Andréas Rett. C'est une affection d'origine génétique évolutive qui se caractérise par une atteinte du système nerveux central dans son développement. Elle atteint plus particulièrement les filles après plusieurs mois de vie. Elle entraîne un polyhandicap avec une infirmité motrice et une déficience intellectuelle (Encyclopédie Orphanet grand public, 2006 ; AFSR, 2016).

1.1. Epidémiologie

Le syndrome de Rett est présent dans les diverses parties du monde et touche principalement les filles. La prévalence est de 1/15 000 en Europe et varie de 1/10 000 à 22 000 naissances dans le monde (Orphanet 2007 ; AFSR 2014). En France, il y a 30 à 40 nouveau-nés atteints chaque année (Inserm, 2016).

Une personne féminine atteinte de cette affection a une probabilité de survie qui diminue avec l'âge. En effet, le taux de survie est de 77,6% à 20 ans, 71,5% à 25 ans et 59,8% à 37 ans. En revanche, l'âge de décès le plus tardif retrouvé est de 79 ans (Anderson et coll., 2014 ; AFSR, 2016).

Ce syndrome serait la cause de 2 à 3% des cas de déficience intellectuelle profonde dans leur ensemble, et de 10% de ceux présents chez la femme (Inserm, 2015). De plus, il correspond chez les femmes à la première cause de polyhandicap d'origine génétique en France (AFSR, 2014).

1.2. Aspect étiologique : la génétique

1.2.1. Le gène MECP2 (fonctions et mutations)

- Historique

Le gène MECP2 a été mis en évidence en tout premier lieu chez la souris sur le chromosome X en 1992 par l'équipe du Professeur Adrian Bird puis chez l'homme en 1996 (Inserm UMR, 2016). Il est nommé responsable du syndrome de Rett en 1999 par le Docteur Ruthie Amir (Chahrour et Zoghbi, 2007).

- Localisation et fonctions

Il est présent sur le bras long du chromosome X en position 28 : Xq28 (Figure 1). Il correspond à 76 kilobases d'ADN génomique et possède quatre exons. Il se situe entre les différents gènes de la kinase, associée au récepteur de l'interleukine (IRAK) et un gène d'opsine (RCP).

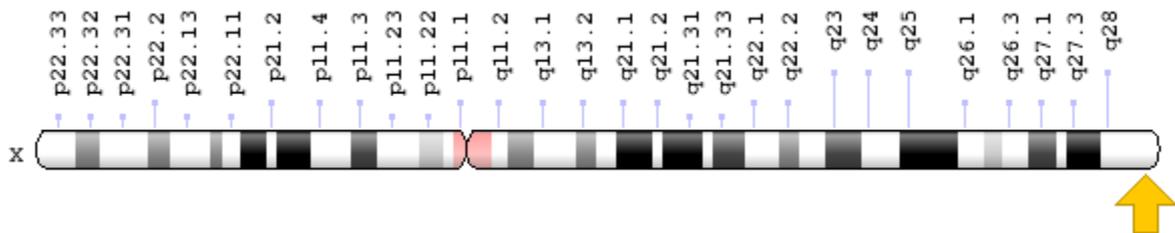


Figure 1 : Localisation du gène MECP2 sur le chromosome X (source : Genetics Home Reference, 2017)

Ce gène est un répresseur transcriptionnel. Il code la protéine MECP2 (*methyl-CpG-binding protein 2*), dont l'expression est ubiquitaire. Cette protéine est impliquée dans la régulation de l'activité du gène en remodelant la chromatine, le complexe d'ADN ainsi que des protéines qui conditionnent l'ADN dans les chromosomes. Le gène participe à l'inactivation du chromosome X. De plus, il module l'épissage de l'ARN messenger en réalisant un épissage alternatif ce qui signifie que les molécules d'ARNm sont coupées et réarrangées par la protéine MECP2 permettant la production de différentes protéines (Inserm UMR, 2016 ; Ross et coll., 2016 ; Genetics Home Reference, 2017).

- Domaines biochimiques de la protéine MECP2

Elle possède au moins six domaines fonctionnels et parmi eux, deux jouent un rôle primordial dans la fonction de la protéine (Figure 2) :

- le domaine MBD (*methyl-CpG binding domain*) qui permet la liaison à l'ADN méthylé. MECP2 est grâce à lui capable de reconnaître des cytosines méthylées. Il possède 84 acides aminés ;

- le domaine TRD (*Transcriptional Repression Domain*) qui réalise la répression transcriptionnelle. Grâce à ce dernier la protéine recrute d'autres protéines comme le complexe Sin3A/histone et les histones déacétylases HDAC1 et HDAC2. Elles modifient par la suite la structure de l'ADN permettant la conversion de la chromatine en forme inactive. Un signal de localisation nucléaire (NLS) se trouve dans ce domaine et permet le transport de MECP2 dans le noyau. Ce domaine possède 102 acides aminés.

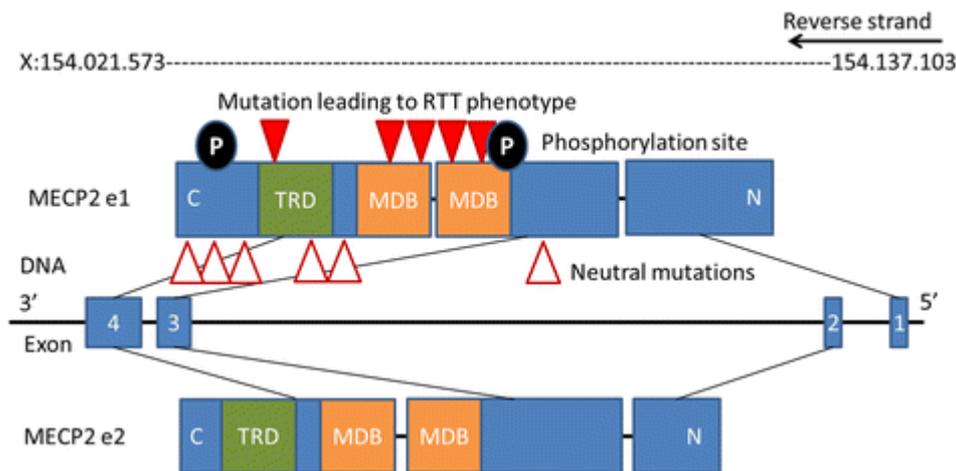


Figure 2 : Gène MECP2 et protéines (source : Ehrhart et coll., 2016)

Une protéine MECP2 ayant perdu sa fonction provoque la surexpression de certains gènes notamment dans le système nerveux central (SNC). Ce gène est par conséquent un véritable chef d'orchestre de l'organisation du SNC (Das et coll., 2013 ; Nouasri, 2013 ; Ehrhart et coll., 2016).

- Les mutations conduisant au syndrome de Rett

Le syndrome de Rett est provoqué par une mutation *de novo* du gène MECP2 qui code la protéine MECP2 (*methyl-CpG-binding protein 2*).

On recense de nos jours plus de 500 mutations de MECP2. Dans la majorité des cas, elles sont sporadiques. Il existe plus de 270 modifications de nucléotides qui provoquent des mutations pathogènes. Ceci explique la variété importante de phénotype pour le syndrome de Rett. On retrouve dans la plupart des cas des mutations faux-sens, non-sens, des insertions ou encore des délétions.

Les mutations se produisent le plus fréquemment dans les domaines MBD et TRD pour les formes typiques et atypiques du syndrome. Chez 67% des patients atteints, les mutations de MECP2 se situent sur des *hot spots* qui correspondent à des régions spécifiques du gène où se déroulent les mutations (Das et coll., 2013 ; Nouasri, 2013 ; Ehrhart et coll., 2016).

L'absence de MECP2 dans le système nerveux provoque la survenue des symptômes caractérisant le syndrome, notamment, les phénotypes comportementaux et sensori-moteurs. Cependant, son absence au niveau des tissus périphériques a également mis en évidence des phénotypes périphériques spécifiques comme l'hypoactivité, la fatigue et les anomalies osseuse (Ross et coll., 2016).

La plupart des mutations *de novo* surviennent dans la lignée germinale paternelle, de ce fait le syndrome de Rett atteint presque exclusivement les filles. En effet, les spermatozoïdes présentent davantage de risques de porter la mutation que les ovules. Les filles (paire de chromosomes sexuels XX) possèdent deux chromosomes X et donc deux gènes MECP2, contrairement aux garçons (paire de chromosomes sexuels XY) qui ne possèdent qu'un chromosome X et un gène MECP2. Le plus souvent la mutation ne touche qu'un seul gène MECP2 sur les deux, le second restant intact. Cette affection est considérée comme une maladie dominante liée à l'X. Dans de rare cas, la mutation touche le seul gène MECP2 présent chez le garçon provoquant alors un tableau clinique très critique avec la présence d'une encéphalopathie néonatale précoce engendrant leur décès.

Enfin, ces jeunes garçons peuvent présenter un syndrome de Rett typique lorsqu'ils possèdent une formule chromosomique particulière telle que XXY. La mutation touche un seul des deux chromosomes X et le tableau clinique est dans ce cas identique à celui des filles atteintes (AFSR, 2014 ; AFSR, 2016).

1.2.2. Nouveaux gènes impliqués dans le syndrome de Rett : CDKL5 et FOXP1

Dans 95 à 97% des cas, les patients sont porteurs d'une mutation au niveau du gène MECP2 qui engendre une forme typique du syndrome. En revanche, pour les formes atypiques, seulement 50 à 70% des patients sont porteurs d'une mutation de MECP2.

Pour la part restante, on recense des mutations sur les gènes CDKL5 (*Cyclin-Dependent Kinase-Like 5*) qui aboutit à une forme atypique avec une épilepsie précoce et FOXP1 (*Forkhead box G1*) qui conduit à une forme atypique dite congénitale. Enfin, un sous ensemble de patients ne portent aucune mutation dans les gènes précédemment décrits, cette approche nécessitant de plus amples recherches pour déterminer les éventuels nouveaux gènes impliqués (Guerrini et Parrini, 2012 ; AFSR, 2016 ; Lucariello et coll., 2016).

1.2.3. Données neuropathologiques et physiopathologiques

Le syndrome de Rett se caractérise par un déficit en bioamine qui est un neurotransmetteur. Les neurotransmetteurs correspondent à des substances chimiques que notre organisme fabrique afin que les neurones transmettent l'influx nerveux, une information, entre eux ou entre un neurone et une cellule de l'organisme comme par exemple celles des muscles ou des glandes. La famille des bioamines comprend la dopamine, la sérotonine et la noradrénaline. Il a été montré que les bioamines sont affectées de manière croissante lors de l'installation de la maladie. Plus récemment, un second type de neurotransmetteur a été incriminé dans le syndrome de Rett. Ce sont les neurotransmetteurs composés d'acides aminés excitateurs : Glutamate, ainsi que ceux composés d'acides aminés inhibiteurs : Gaba.

La protéine MECP2 n'est pas primordiale dans un cerveau encore très immature, mais elle le devient au moment de l'élaboration des réseaux neuronaux. De plus, elle est nommée protéine de « neuromaintenance » car, si elle est inactivée à l'âge adulte chez une souris qui possède un développement optimal, un décès brutal survient.

MECP2 est présente dans toutes les cellules de l'organisme et en quantité importante dans les neurones du système nerveux. Dans le système nerveux, on retrouve des cellules non neuronales qui sont les cellules gliales. Les astrocytes, types de cellules gliales, ont pour rôle :

- le soutien trophique ;
- la structuration du système nerveux central ;
- la gliose, qui permet la guérison du système nerveux ;
- la capture des neurotransmetteurs en excès au niveau des synapses ;

- l'étanchéité de la barrière hématoencéphalique.

Plusieurs études ont montré l'implication de MECP2 et des cellules de la glie dans la survenue du syndrome de Rett. Par exemple, chez la souris déficiente en MECP2, la réactivation de MECP2 dans les astrocytes permet d'améliorer plusieurs symptômes (moteurs, anxiété, respiration, survie) d'après Lioy et al. (2011).

Par ailleurs, la microglie, un autre type de cellules gliales, se compose de macrophages intervenant uniquement au sein de la moelle épinière et de l'encéphale. Elle a donc un rôle de défense immunitaire au sein du SN et intervient dans la réaction inflammatoire. Kipnis et al., (2012) ont montré que chez la souris déficiente en MECP2, une greffe de microglie issue de souris de phénotype sauvage induisait une amélioration du tableau clinique et augmentation du taux de survie de l'animal. Ces résultats suggèrent qu'en absence de MECP2, la microglie n'est pas fonctionnelle et que cette dysfonction induit des symptômes caractéristiques du syndrome de Rett. La microglie semble donc également jouer un rôle dans l'apparition du syndrome de Rett (AFSR, 2016).

1.3. Les manifestations cliniques et les critères de diagnostic

1.3.1. Les manifestations cliniques

- Les troubles cardiovasculaires

Les patientes peuvent être atteintes soit d'une bradycardie sinusale soit d'une tachycardie, qui se manifeste pendant la journée mais également durant la nuit (Chahrour et Zoghbi, 2007 ; Rohdin et coll., 2010).

Une contraction cardiaque irrégulière a pu être observée dans cette population. L'électrocardiogramme révèle un allongement de l'intervalle QT : le délai entre la dépolarisation du ventricule et la repolarisation est retardé. Cet état pathologique engendre un risque de mort subite (Chapleau et coll., 2013).

- Les troubles de la ventilation

Ces derniers sont variables et inconstants d'une personne à l'autre et même au sein d'une même personne. Ils sont présents durant tout le nycthémère et évoluent avec le syndrome.

Les troubles rencontrés sont :

- l'hyperpnée ;
- l'hypopnée ;
- le blocage inspiratoire en apnée. Les apnées peuvent provoquer une insuffisance respiratoire chronique ainsi qu'une hypertension artérielle pulmonaire. Ces complications peuvent survenir que les apnées soient d'origine centrale ou obstructive ;
- les anomalies du rythme respiratoire de type manœuvre de Valsalva. Une expiration forcée est présente après une grande inspiration. Elles sont souvent accompagnées d'hypoxie et/ou d'hypercapnie ;
- les infections respiratoires récurrentes. Il existe un risque de décompensation aiguë même en présence d'une infection banale ;
- les encombrements bronchiques ;
- l'insuffisance respiratoire chronique.

Tous ces troubles sont le plus souvent engendrés par une toux inefficace chez les patientes, accompagnée d'une déficience de la clairance des sécrétions bronchiques, une mauvaise protection contre le risque de fausses-routes et une insuffisance des muscles respiratoires notamment en présence d'une déformation thoracique. De plus, les troubles de la déglutition, les troubles digestifs comme les reflux gastro-œsophagiens, la scoliose et l'anxiété peuvent également être les causes des troubles respiratoires multiples.

Ils sont le plus souvent associés à une dysrégulation du système cardio-respiratoire. En effet, les troubles du rythme respiratoire et les troubles du rythme cardiaque lorsqu'ils sont réunis peuvent être la cause non seulement d'épisodes d'hypoxie mais également de faits plus graves comme le stress oxydatif. De plus, les blocages inspiratoires à répétition provoquent un allongement de l'intervalle QT. Sur l'électrocardiogramme, il correspond à la durée électrique de la contraction cardiaque. Sa variation est liée à la fréquence cardiaque et au système nerveux autonome. En cas de dysfonctionnement cardiaque, le phénomène explique la survenue possible de mort subite chez les patientes.

Le pronostic vital peut être engagé dans les situations extrêmes des troubles du rythme respiratoire (Ramirez et coll., 2013 ; AFSR, 2016).

- Les troubles du sommeil

Ils sont présents chez 80% à 95% des patientes. Leur prévalence est plus importante chez les enfants âgés de moins de 5 ans et diminue avec l'âge. Ils sont définis par des cris et des rires nocturnes, des endormissements diurnes et des réveils nocturnes. Il faut noter que les rires nocturnes ont tendance à disparaître avec l'âge, tandis que les endormissements diurnes ont tendance à augmenter.

Les réveils nocturnes sont très présents avant 5 ans. En revanche, quelque soit l'âge, on ne rapporte pas de troubles de l'endormissement.

Le système de contrôle du sommeil est immature : la maturation du sommeil ne se produit pas chez les patientes atteintes du syndrome de Rett. Il y a absence de décroissance du temps total de sommeil avec l'âge, au contraire il reste constant quel que soit l'âge. Chez un enfant non atteint, les siestes disparaissent après l'âge de 4 ans, ce qui n'est pas le cas chez les filles porteuses du syndrome de Rett.

De nombreux troubles du sommeil ont été rapportés (Tableau 1). On observe :

- des rires nocturnes ;
- des cris nocturnes ;
- des crises d'épilepsie nocturnes ;
- du bruxisme nocturne ;
- des déambulations nocturnes ;
- des langages/babillages nocturnes ;
- des terreurs nocturnes.

Les problèmes les plus rencontrés sont le bruxisme et les rires nocturnes avec une prévalence respective de 55% et 58,9%. Ils auront tendance à diminuer avec l'âge.

Tableau 1 : Les troubles du sommeil chez les filles atteintes du syndrome de Rett
(source : AFSR, 2016)

OCCURENCE	Jamais	<1/mois	1/mois	2/mois	1/semaine	1/nuit	Prévalence
Rires nocturnes	41%	23%	9,4%	8,4%	14,8%	3%	58,9%
Cris nocturnes	64,3%	14,3%	3,4%	4,4%	8,8%	4,4%	35,6%
Crises épileptiques nocturnes	73,7%	6,9%	4,9%	2,9%	8,4%	2,9%	26,2%
Bruxisme nocturne (grincement des dents)	45%	14,3%	2,9%	4,9%	13,3%	19,3%	55%
Déambulation nocturne	88,4%	0,7%	2,9%	0,7%	0%	0%	4,3%
Langage/babilage nocturne	82,2%	5,4%	2,9%	2,9%	8%	5%	17,8%
Terreur nocturne	82,1%	10%	2,9%	1%	3,5%	0,5%	17,8%

Enfin, les troubles du sommeil sont plus fréquemment rencontrés pour certains génotypes, par exemple : les délétions et les mutations telles que p.R294X ou p.R306C (Wong et coll., 2015 ; AFSR, 2016).

- Les troubles orthopédiques

La scoliose, les déplacements de la hanche et l'ostéoporose (traitée plus loin) sont les trois principaux troubles orthopédiques chez les filles porteuses du syndrome de Rett.

La scoliose reste, parmi ces trois complications, la plus fréquente avec une prévalence de 50 à 90% chez les patientes atteintes. Elle se définit cliniquement par la présence d'une asymétrie du tronc. Radiologiquement, on observe un angle de courbure, nommé angle de Cobb, supérieur ou égal à 10° ainsi qu'une rotation des vertèbres qui participe à la courbure. Chez ces patientes, on retrouve des courbes thoracolombaires longues, typiques en forme de C, des doubles courbes majeures et des courbes thoraciques. La scoliose va entraîner une altération de la posture, de la locomotion, de la fonction respiratoire et de la digestion. Elle est rarement présente à la naissance. En effet, elle est corrélée à la croissance et sera fréquente à partir de l'âge de 10 ans. L'évolution de la scoliose peut se poursuivre à l'arrêt de la croissance. Il n'existe pas de lien clair entre sa sévérité et le génotype-phénotype.

Parmi les troubles de la hanche, on retrouve des subluxations, des obliquités du bassin, des migrations et des dislocations de la hanche. L'âge de survenue est semblable à celui de la scoliose.

Ces deux complications sont étroitement liées à l'âge ainsi qu'à la perte de mobilité de la patiente (Haute Autorité de Santé, 2008 ; Tay et coll., 2010 ; Koop, 2011 ; Riise et coll., 2011).

- L'ostéoporose

« L'ostéoporose est une maladie diffuse du squelette caractérisée par une faible masse osseuse et une détérioration de la micro-architecture du tissu osseux, responsables d'une augmentation du risque de fracture. » (HAS, 2011).

Elle survient lorsque la minéralisation osseuse devient moins importante que la résorption osseuse.

Pour la diagnostiquer, on mesure la densité minérale osseuse (DMO). La technique de référence est la densitométrie par absorption biphotonique aux rayons X. Le résultat obtenu est exprimé avec le T-score qui correspond à l'écart entre la densité osseuse mesurée et la densité osseuse théorique d'un adulte jeune de même sexe et au même site osseux.

- T-score supérieur à -1 : densité osseuse normale ;
- T-score entre -1 et -2,5 : ostéopénie ;
- T-score inférieur à -2,5 : ostéoporose.

Chez l'enfant, la définition de l'ostéoporose est différente. Elle est définie par une densité osseuse avec un T-score inférieur à -2 qui est associée à deux fractures non graves (bras, poignets) ou une seule fracture grave (fémur, vertèbre) (HAS, 2011 ; AFSR, 2016).

Les patientes atteintes du syndrome de Rett sont touchées par l'ostéoporose avec une fréquence difficile à déterminer. Elle provoque chez ces dernières des douleurs fracturaires ou chroniques et des fractures lors de traumatismes mineurs voire même inexistantes. Les fractures engendrent une altération de qualité de vie des patientes. Le plus souvent, elles touchent le fémur.

Elle est engendrée par de multiples facteurs favorisants :

- le facteur mécanique : les patientes polyhandicapées possèdent principalement une station assise et donc une certaine immobilité ce qui provoque une diminution de la masse musculaire et une diminution de la masse osseuse rendant l'os plus fragile ;

- le facteur nutritionnel : la malnutrition va influencer de manière négative la masse osseuse. Les filles Rett en sont atteintes dans 30% d'après l'étude de Senez et Benigni cité par Linglart et coll.. La densité osseuse des jeunes filles atteintes du syndrome de Rett diminue de manière significative, et ce malgré des apports protéiques, en calcium et en vitamine D suffisants. Cette observation suggère qu'une véritable pathologie de l'os existe dans ce syndrome. On remarque une masse osseuse basse lorsqu'elles sont difficiles à nourrir ou lorsqu'elles sont nourries avec une alimentation entérale par sonde ;
- le facteur médicamenteux : les patientes sont dans la majorité des cas atteintes d'épilepsie. Le statut en vitamine D est altéré lors de la prise d'antiépileptiques. Ces derniers provoquent également une diminution de l'efficacité de l'intestin à absorber le calcium et une augmentation du *turn over* osseux. Ils conduisent donc à une baisse de la masse osseuse ;
- le facteur hormonal : chez ces jeunes filles, il n'y a pas systématiquement de dysfonctionnement pubertaire. Lorsque celle-ci est retardée ou incomplète, associée au déficit nutritionnel et à la pathologie neurologique, on observe une altération de la constitution de la masse osseuse ;
- le facteur génétique : si on compare les enfants atteints d'un handicap psychomoteur et ceux porteurs d'un syndrome de Rett, on peut observer que ces derniers sont porteurs d'une ostéoporose plus sévère. La maladie et plus particulièrement les gènes possèdent un rôle direct sur l'os mais il n'y a pas encore eu d'étude démontrant le lien avec les gènes MECP2, CDKL5 et FOXP1 (Linglart et coll., 2009 ; AFSR, 2016).
 - Les troubles alimentaires, digestifs et de la déglutition

On rencontre trois troubles qui doivent être suivis par le gastroentérologue : les vomissements et les rejets, la dénutrition et la constipation.

Les vomissements et rejets ont pour cause différents facteurs :

- les difficultés à avaler et à s'alimenter : il a été rapporté que la moitié des patientes possède des troubles de la mastication causés par des muscles oro-faciaux fonctionnant de manière anormale. De plus, la langue réalise des mouvements anormaux et les petites filles possèdent une mauvaise posture, ce qui provoque une mastication et une déglutition non optimales ;
- les anomalies du réflexe nauséux : chez 20% des patientes, il est provoqué de façon anormale c'est-à-dire en dehors d'une stimulation de la base de langue. Une stimulation interne ou externe peut alors entraîner des vomissements ;
- le syndrome de dysoralité sensorielle : il correspond à une hypersensibilité, autour de la bouche, aux variations thermiques, à certaines odeurs, goûts et textures. Il n'est pas spécifique du syndrome de Rett ;
- les vomissements provoqués volontairement par les patientes lorsqu'elles ressentent un manque d'attention ;
- les fausses-routes : la déglutition fonctionnelle consiste à avaler le bol alimentaire en le faisant passer successivement de la bouche vers le pharynx, l'œsophage, puis dans l'estomac. Elle possède trois phases. La première est une phase volontaire qui se déroule dans la bouche où les aliments sont mastiqués puis projetés vers l'arrière par la langue. La deuxième est une phase réflexe qui a lieu dans la pharynx où se déroule le réflexe de déglutition, la trachée reste fermée pour éviter les fausses routes. La troisième est également une phase réflexe, le bol alimentaire se dirige de l'œsophage vers l'estomac. Les fausses-routes sont des troubles de la déglutition qui peuvent être d'origine laryngée, pharyngée, provoquées par un regorgement (le liquide s'échappe par un effet de trop-plein) ou par une aspiration lors de la reprise inspiratoire. Elles sont souvent présentes lorsqu'il y a un trouble neurologique sévère et sont aggravées par les apnées et les hyperventilations. Le problème est rencontré principalement avec les liquides ; il faut donc préférer l'eau gélifiée par exemple.

Dans les situations les plus sévères, il peut survenir des étouffements ou des infections pulmonaires fébriles ;

- le reflux gastro-œsophagien (RGO) : il est retrouvé chez 25% des patientes. Il est dû à des muscles digestifs supérieurs dysfonctionnels laissant passer des remontées acides de l'estomac. Les RGO peuvent être à l'origine de fausses-routes et d'œsophagites. Les œsophagites donnent lieu à des douleurs perturbant l'alimentation. Si elles ne sont pas prises en charge, la complication principale est une sténose de l'œsophage provoquant une intolérance alimentaire pouvant être totale, accompagnée de vomissements.

La dénutrition atteint 90% des petites filles Rett et a tendance à s'aggraver avec le temps. L'apport calorique ne représente que 2/3 de la ration normale d'un enfant du même âge non atteint de cette pathologie. De cette dénutrition, découle un retard de la croissance staturo-pondérale, une ostéoporose aggravée mais aussi une anémie. Elle est due aux troubles de l'oralité, vomissements et rejets, ainsi qu'aux troubles neurologiques et respiratoires.

La constipation touche 85% des patientes. La constipation est définie par la survenue de moins de trois selles par semaine pendant plus de 15 jours. Elle a pour origine :

- un manque d'activité physique ;
- une alimentation liquide insuffisante ;
- une alimentation amoindrie ;
- une scoliose ;
- un ralentissement de l'activité des muscles de l'intestin (Groupe déglutition pluridisciplinaire du service de Médecine et Réadaptation de l'HNSM, 2007 ; AFSR, 2016).

- L'épilepsie

L'épilepsie est une maladie neurologique chronique provoquant une activité électrique anormale dans le cerveau. Elle se caractérise par une répétition spontanée de crises qui sont provoquées par une hyperactivité importante d'un groupe de neurones dans le cerveau. Elle est fréquente dans le syndrome de Rett. Sa prévalence est de 60 à 80%. L'âge de survenue est situé à 4 ans et le pic de survenue dans la tranche d'âge 7-12 ans. On rencontre le plus souvent deux types de crises :

- les crises complexes partielles, qui ne touchent qu'une zone localisée du cerveau. Elles sont dites « complexes » car on retrouve chez les patientes un regard fixe, des gestes répétitifs et une impossibilité de se souvenir clairement de ce qui s'est produit durant la crise ;
- les crises généralisées tonico-cloniques. Elles comportent deux phases : une première phase dite « tonique » avec une contraction musculaire intense, une deuxième phase dite « clonique » qui correspond aux convulsions. Elle est dite « généralisée » car l'ensemble du cerveau est touché. Quand la patiente reprend conscience, elle se trouve désorientée, fatiguée et ressent un besoin important de dormir.

Plus le début est précoce, plus l'épilepsie sera sévère. Plus elle est sévère, plus la sévérité clinique du syndrome de Rett est importante. Pour 1/3 des patientes, l'épilepsie est résistante aux traitements (Krajnc, 2015 ; Souissi et coll., 2016 ; EurékaSanté VIDAL, 2017).

- La vision

Les filles atteintes du syndrome possèdent un développement neuro-visuel normal. Les rétinopathies et les atrophies optiques sont des critères d'exclusion du syndrome de Rett. Elles peuvent soit n'avoir aucun trouble visuel soit avoir des problèmes de vice de réfraction : myopie, hypermétropie ou astigmatisme (AFSR, 2016).

- La communication

On note la présence d'une régression et de déficits graves de communication chez ces patientes. Elles ont des comportements prélinguistiques qu'elles utilisent afin de communiquer avec leur entourage. Le langage ne se limite qu'à quelques mots simples mais celui-ci disparaît au fur et à mesure de leur développement, notamment après la phase de régression (les différentes phases du syndrome seront traitées par la suite). Différents comportements prélinguistiques sont retrouvés :

- les vocalisations (sons, rires et cris) ;
- les expressions faciales ;
- les regards ;
- les mouvements corporels ;
- le toucher ;
- parfois l'automutilation.

Les capacités de communication sont en relation avec l'âge, l'épilepsie, les difficultés respiratoires, la mobilité et les compétences d'auto assistance des patientes. En revanche, un lien négatif existe avec le dysfonctionnement moteur oral.

Il est important de noter que, chez elles, la communication se fait énormément par le regard. Afin d'améliorer la communication avec ces petites filles, leur proches utilisent des supports de communication et le code oui/non. Les supports de communication utilisés sont (AFSR, 2016 ; Didden et coll., 2010) :

- l'outil PECS (Figure 3) qui permet de communiquer par échange d'images et comprend six phases (PECS France) ;

PHASE I

Elle apprend aux élèves à échanger une image pour demander un objet désiré.



PHASE II

Elle enseigne à émettre ce comportement à distance et avec interpellation.



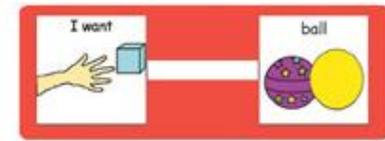
PHASE III

Elle entraîne la discrimination des images jusqu'alors non exigée.



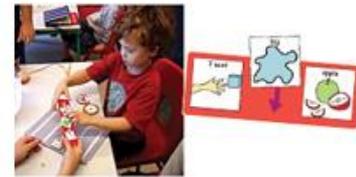
PHASE IV

Elle exerce la structure syntaxique sous la forme « je veux + l'objet désiré ».



Attributs

L'élève apprend à enrichir ses phrases en ajoutant des adjectifs, verbes et prépositions.



PHASE V

Elle sollicite la réponse à la question : « Qu'est ce que tu veux ? ».



PHASE VI

Elle instruit le commentaire d'abord en réponse à une question puis sous forme spontanée.

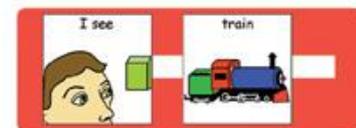


Figure 3 : Les 6 phases du PECS (source : PECS France)

- l'outil MAKATON (Figure 4) qui utilise la parole, des pictogrammes et le langage des signes français (MAKATON) ;



Figure 4 : Imagier MAKATON (source : MAKATON)

- l'outil TEACCH (Figure 5) qui repose sur la modalité visuelle (Agir pour l'autisme, 2013).



Figure 5 : La routine du matin (source : Agir pour l'autisme, 2013)

- Les troubles gynécologiques

Les préoccupations menstruelles sont semblables à celles de la population générale. Les menstrues ne sont pas retardées chez ces patientes. On note que la survenue de la ménarche (âge des premières règles) est légèrement plus précoce avec un âge de survenue d'environ 11 ans et 2 mois (Hamilton et coll., 2012).

1.3.2. Les critères cliniques de diagnostic

Bengt Hagberg avait défini les caractéristiques cliniques de consensus permettant de poser le diagnostic clinique du syndrome de Rett dans les années 80 pour les formes typiques ou classiques et dans les années 90 pour les formes atypiques ou variantes. Au fil du temps, ces dernières ont été légèrement modifiées par les membres du Consortium RettSearch afin d'obtenir les critères révisés des syndromes de Rett en 2010. Ces critères vont permettre de distinguer le syndrome de Rett des affections dégénératives progressives du système nerveux central. On retrouve des critères nécessaires, accessoires ou d'appui aboutissant au diagnostic mais également des critères d'exclusion (Tableau 2) (Neul et coll., 2010 ; AFSR, 2016).

Tableau 2 : Les critères révisés des syndromes de Rett (source : AFSR, 2016)

<p>Critères de diagnostic du syndrome de Rett 2010</p> <p>Envisager le diagnostic quand il existe une décélération postnatale de la croissance du périmètre crânien</p>
<p>Critères nécessaires pour le diagnostic de Rett typique ou classique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une période de régression suivie par une phase de récupération ou stabilisation - Tous les critères majeurs et éliminer tous les critères d'exclusion - Les critères accessoires ne sont pas requis, bien que souvent présents dans le syndrome de Rett typique
<p>Critères nécessaires pour le diagnostic de Rett atypique ou variant</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une période de régression suivie par une phase de récupération ou stabilisation - Au minimum 2 des 4 critères majeurs - Au minimum 5 des 11 critères accessoires
<p>Critères majeurs</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Perte partielle ou complète de l'utilisation volontaire des mains 2. Perte partielle ou complète du langage oral 3. Trouble de la marche : Instable (dyspraxique) ou absence de marche 4. Stéréotypies manuelles caractéristiques : pression/torsion, applaudissement, frottement/lavage des mains
<p>Critères d'exclusion pour le diagnostic du Rett typique ou classique</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Lésions cérébrales d'origine périnatale ou postnatale, troubles métaboliques ou maladie neurologique progressive 2. Développement psychomoteur anormal pendant les 6 premiers mois de la vie
<p>Critères accessoires</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dysfonctionnement respiratoire avec des épisodes d'apnée pendant la veille, d'hyperventilation intermittente, d'épisodes de blocage de la respiration, d'expulsion forcée d'air ou de salive 2. Bruxisme pendant la veille 3. Troubles du sommeil 4. Troubles du tonus 5. Troubles vasomoteurs 6. Scoliose/cyphose. 7. Retard de croissance 8. Mains et pieds petits, hypotrophiques 9. Rires ou accès de cris ou de pleurs inappropriés 10. Diminution de la sensibilité à la douleur 11. Communication par le regard intense – « <i>eye pointing</i> »

1.4. Les diagnostics différentiels

On retrouve divers diagnostics différentiels en fonction des stades évolutifs du syndrome de Rett d'après Perrot-Beaugeria et coll. cité par Spielmann-Laully (Spielmann-Laully, 2004 ; Benzyane, 2014).

Tout d'abord, durant le stade 1 qui correspond à la phase de stagnation d'apparition précoce on peut évoquer :

- les hypotonies ;
- le syndrome de Prader-Willy ;
- l'infirmité motrice cérébrale infantile.

Ensuite, pendant le stade 2, qu'on nomme la phase de régression rapide, on rencontre :

- l'autisme ou la psychose infantile ;
- l'encéphalopathie épileptique ;
- la sclérose tubéreuse de Bourneville ;
- les maladies neurométaboliques notamment le déficit en ornithine carbamyl-transférase, la phénylcétonurie et la céréoïde lipofuscinose neuronale infantile ;
- le syndrome de West ;
- les troubles de la déglutition et de l'audition.

Puis, lors du stade 3, qui correspond à la phase de stabilisation apparente, on retrouve :

- la dégénérescence spinocérébelleuse ;
- la leucodystrophie ou autre maladie de surcharge ;
- la dystrophie neuro-axonale ;

- la paralysie spastique avec ataxie d'origine centrale ;
- la dystrophie neuro-axonale ;
- le syndrome de Lennox Gastaut ;
- le syndrome d'Angelman.

Enfin, au cours du stade 4, qu'on appelle la phase de détérioration tardive ou évolution rapide, on peut évoquer :

- les maladies dégénératives.

1.5. Les variantes du syndrome de Rett

On retrouve trois formes atypiques principales du syndrome de Rett en plus de la forme typique de cette pathologie (Inserm UMR, 2016) :

- la forme débutant par une épilepsie (variante Hanefeld) : l'épilepsie survient avant l'âge de 5 mois ;
- la forme avec préservation du langage (variante Zapella) : l'usage des mains est amélioré, le langage est en partie récupéré peu de temps après la phase de régression à 5 ans. Enfin, la taille, le poids et le périmètre crânien sont parfois normaux ;
- la forme dite congénitale (variante Rolando) : le développement est perturbé depuis la naissance et notamment le périmètre crânien. Le contact visuel habituellement présent est absent dans cette forme.

1.6. Evolution du syndrome de Rett

Le syndrome de Rett évolue en quatre stades avec des caractéristiques cliniques précises décrites par Hagberg et Witt-Engerstrom. La transition entre les différents stades est progressive. Avant le commencement du premier stade, le développement de l'enfant est normal, on nomme cette période la phase silencieuse (Nouasri, 2013).

1.6.1. 1er stade : stagnation d'apparition précoce

Il commence entre 6 et 18 mois et peut perdurer plusieurs mois. On note un retard ou une stagnation du développement psychomoteur, une diminution de la croissance céphalique, une hypotonie, ainsi qu'une attraction en baisse pour les jeux.

1.6.2. 2ème stade : la régression rapide

Il apparaît entre 1 et 4 ans et peut persister de quelques semaines à quelques mois. On observe un déclin des capacités de communication accompagné de manifestations autistiques tel que :

- une absence d'intérêts envers les objets et les personnes ;
- un contact interpersonnel faible.

De plus, l'usage des mains n'est plus présent ainsi que le langage et le babillage. En revanche, on note la présence de stéréotypies manuelles et de convulsions (15% des cas).

1.6.3. 3ème stade : la stabilisation apparente

Il démarre entre 2 et 10 ans et peut se poursuivre de quelques mois à quelques années. On le nomme également phase de « réveil ». Le contact visuel est à nouveau présent. On remarque une diminution des manifestations autistiques précédemment décrites. En revanche, les stéréotypies manuelles perdurent, accompagnées d'une apraxie manuelle prédominante. De plus, on constate une régression motrice lente ainsi qu'une spasticité lors de la marche et des altérations ataxiques/apraxiques de la démarche.

1.6.4. 4ème stade : l'évolution tardive

Il débute après 10 ans et reste présent plusieurs années. On observe une dégradation de la motricité accompagnée d'une déperdition de la marche. Un syndrome pyramidal et extrapyramidal important est présent. De plus, une atrophie musculaire, des troubles trophiques et une scoliose, une dystonie, une épilepsie (moins sévère durant ce stade) sont constatés. Le contact visuel se restaure mais le langage reste inexistant.

1.7. La douleur

Les patientes atteintes du syndrome de Rett ressentent la douleur tout comme nous, cependant les moyens de l'exprimer sont différents des nôtres car ils sont altérés par les troubles du comportement et l'absence du langage. La désignation de la zone algique est complexe pour ces jeunes filles.

Elles rencontrent au cours de leur vie des douleurs aiguës et chroniques notamment à cause des complications de cette pathologie surtout lors du quatrième stade. On rencontre également des douleurs neurogènes et psychogènes qui sont provoquées par excès de nociception.

Le diagnostic positif de la douleur chez ces patientes doit être basé sur l'interrogatoire de leur entourage ainsi que sur une observation plus qu'attente du comportement. Pour cela, il est essentiel de connaître le comportement habituel de l'enfant, son mode de communication et ses capacités cognitives et ses troubles neurologiques antérieurs. Il est indispensable d'être en présence de l'agent référent ou d'un des parents (AFSR, 2016).

1.8. Traitements et prise en charge

1.8.1. Traitement symptomatique

Les symptômes associés au syndrome de Rett peuvent être pris en charge par la mise en place de traitements pharmacologiques.

- Les troubles du sommeil

Comme nous l'avons vu précédemment, il peut être perturbé chez ces patientes.

Avant de mettre en place une médication pour améliorer le sommeil il faut écarter toute autre pathologie pouvant induire une perturbation de ce dernier, telle qu'une otite moyenne, une obstruction des voies respiratoires et/ou une dysfonction gastro-intestinale.

Des traitements efficaces peuvent être instaurés pour retrouver une bonne hygiène du sommeil (Chapleau et coll., 2013) :

- la trazodone (modulateur du récepteur de la sérotonine) permet d'amorcer le sommeil ;
- l'hydrate de chloral (agent de sédation) facilite l'induction du sommeil ;
- la mélatonine (hormone endogène) maintient les cycles circadiens et initie le sommeil ;
- la L-carnitine (dérivé d'acide aminé de la méthionine et de la lysine) possède un rôle dans la maintenance du sommeil.

- Le dysfonctionnement cardiaque

Il a été mis en évidence un prolongement de l'intervalle QT qui est traité par des bêtabloquants. Certains agents thérapeutiques tels que les macrolides entraînent une augmentation de cet intervalle et sont donc à éviter dans cette population (Chapleau et coll., 2013).

- Une masse osseuse réduite et un risque de fracture

Les patientes porteuses du syndrome de Rett possèdent la plupart du temps une ostéopénie qui peut évoluer jusqu'à l'ostéoporose. Le risque de fracture est quatre fois plus important que dans la population générale.

Les antiépileptiques sont à l'origine d'une modification du métabolisme de l'os en augmentant le risque de fracture. En effet, la carbamazépine, la phénytoïne et l'acide valproïque diminuent le taux de Ca²⁺ dans le sang (Chapleau et coll., 2013).

Les traitements qui peuvent être mis en place pour gérer ce trouble sont :

- la vitamine D en supplémentation. Elle est importante dans la formation osseuse et doit être constamment évaluée ;

- les biphosphonates. Ils inhibent la résorption osseuse permettant d'augmenter la densité de l'os minéralisé. En revanche, il est important de noter que ces molécules possèdent des effets secondaires indésirables tels que l'ostéochimionécrose, des douleurs gastro-intestinales et un risque de fractures non vertébrales. Ils surviennent après une utilisation à long terme.
 - L'anxiété et les troubles de l'humeur

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont efficaces pour ce troubles (Chapleau et coll., 2013).

- Les troubles digestifs

Les principaux sont la constipation et les reflux gastro-œsophagiens (RGO).

La constipation est traitée par un apport suffisant en fibre et des laxatifs.

Contre les RGO, des antiacides, comme le carbonate de calcium, peuvent être utilisés dans un premier temps. Dans un deuxième temps, on administre des bloqueurs des récepteurs H2 de l'histamine et dans un troisième temps, des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Cependant les IPP majorent le risque de fractures (Chapleau et coll., 2013).

- L'épilepsie

Les antiépileptiques sont utilisés pour la gestion des crises épileptiques. Les plus efficaces sont :

- le valproate ;
- la lamotrigine ;
- la carbamazépine.

Le lévétiracetam est pertinent pour diminuer la fréquence des crises lorsqu'elles sont résistantes aux traitements précédents (Chapleau et coll., 2013).

Les benzodiazépines sont également des médicaments possédant une action antiépileptique et peuvent être utilisés.

En dehors des traitements médicamenteux, il existe d'autres prises en charge :

- le régime cétogène. Il consiste à supprimer les glucides du régime alimentaire et à consommer davantage de graisses. Les graisses vont se transformer en corps cétoniques, ce qui a pour résultat de diminuer l'épilepsie. Il est utilisé lorsque l'échec persiste avec les traitements médicamenteux ou chirurgicaux ;
- le stimulateur du nerf vague. Ce dispositif médical envoie des petites impulsions électriques sur la partie gauche du nerf vague, conduisant à une réduction des crises. Cette alternative thérapeutique est utilisée quand l'épilepsie est réfractaire (AFSR, 2016).

- Les troubles respiratoires

Une étude a été menée sur des souris modèles montrant l'efficacité de l'antidépresseur tricyclique désipramine et de l'ampakine, qui agit sur le déficit en BDNF (*brain derived neurotrophic factors*) impliqué dans la perturbation du rythme respiratoire, sur l'amélioration du rythme respiratoire. De manière ponctuelle, on a administré chez des patientes de la buspirone (agoniste des récepteurs 5HT1A), de la fluoxétine et du valium, qui ont montré un effet bénéfique. Un essai clinique randomisé a été mis en place afin de prouver l'efficacité de la désipramine chez les patientes (AFSR, 2016 ; Chapleau et coll., 2013).

1.8.2. Prise en charge paramédicale

Les troubles moteurs comme l'apraxie/ataxie de la marche, les stéréotypies des mains ainsi que la préhension altérée engendrent une perturbation des fonctions.

Dans la prise en charge paramédicale, trois points essentiels doivent être respectés :

- la marche : acquisition ou maintien ;
- l'entraînement des capacités manuelles et d'une dominance manuelle ;

- la mise en place des moyens de communication pour pallier l'absence du langage oral.

Afin d'obtenir une prise en charge optimale, l'équipe soignante doit être composée d'un kinésithérapeute, d'un psychomotricien, d'un ergothérapeute et d'un orthophoniste. Pour parfaire la rééducation et permettre aux enfants d'être apaisés, moins agités et épanouis, des séances d'échange et de développement sont mises en œuvre, ainsi que des activités telles que la piscine, la musique, le poney et l'éveil sensoriel snoezelen (AFSR, 2014).

- La kinésithérapie

Elle permet dans le cadre du syndrome de Rett le développement de la marche et de la verticalisation. Elle évite l'apparition des rétractions musculaires et des positions articulaires néfastes. Son but est la motricité fonctionnelle.

Les troubles orthopédiques développés précédemment peuvent s'aggraver, d'où la nécessité d'instaurer précocement la kinésithérapie.

Dans un premier temps, une évaluation est réalisée afin de connaître les capacités motrices de l'enfant dans des situations diverses du quotidien. Ensuite, on détermine un protocole de rééducation adapté à l'enfant. Les traitements sont localisés à une partie du corps ou globaux à l'aide d'une participation active de la patiente. Lors des séances, il faut favoriser les activités qu'elle trouve agréables. Par exemple, l'équitation appréciée par certaines, favorise le redressement du rachis et l'équilibre (AFSR, 2014a).

- La psychomotricité

Elle a pour objectifs de stimuler, mettre en confiance lors d'expériences motrices, détendre le corps grâce aux massages, de permettre de passer plus facilement d'une posture à l'autre en mobilisant le corps et de développer le langage corporel.

Il est important que les soignants et les parents comprennent les étapes du développement des filles atteintes du syndrome de Rett.

En effet, cette compréhension est nécessaire pour développer des stimulations spécifiques à chaque patiente. Les parents doivent avoir une participation active dans cette thérapeutique.

Les moyens de stimulation utilisés sont la musicothérapie, la balnéothérapie et l'équithérapie (AFSR, 2014a).

- L'ergothérapie

Elle possède un but fonctionnel. Elle engendre une amélioration et/ou un maintien des capacités ou le contournement des incapacités. La patiente devient plus autonome (AFSR, 2014a).

Ses objectifs sont nombreux :

- la perception de l'espace grâce aux déplacements, aux changements de position et à différentes postures ;
- l'action sur son environnement à travers l'action sur les objets. Elle implique la motricité fine et globale ;
- le développement des capacités de préhension.

- L'orthophonie

Le soignant, pour prendre en charge ces patientes, doit être formé aux techniques de déglutition afin de mener un bilan complet.

Un projet individuel est déterminé et s'intéresse aux éléments suivants :

- hydrater l'enfant correctement ;
- utiliser des textures alimentaires adaptées aux capacités ;
- éviter les fausses-routes en fléchissant la tête ;
- espacer les repas pour que l'appétit soit présent à table ;

- gérer les insuffisances salivaires en travaillant sur la boucle sensori-motrice pour déclencher des déglutitions réflexes.

Les déficiences salivaires touchent 84% des filles Rett. Elles sont dues à un trouble buccal sensori-moteur et s'expliquent par la présence d'une hypoesthésie qui diminue la déglutition spontanée.

L'orthophoniste utilise la désensibilisation orale en réalisant des massages buccaux de manière progressive pour diminuer les réflexes nauséux (AFSR, 2014a).

- L'éveil sensoriel Snoezelen

Cette technique a été instaurée en 1970 par les Hollandais Ad Verhuel et J. Hulsegge.

Le terme Snoezelen est la contraction de deux mots :

- *Snuffelen* qui signifie renifler/sentir ;
- *Doezelen* qui a pour traduction somnoler.

On peut donc le traduire par une exploration sensorielle, détente et plaisir.

Elle est pratiquée chez les patients atteints de handicap et de polyhandicap dans un environnement procurant une ambiance agréable. Elle a recours aux cinq sens permettant de retrouver bien-être et épanouissement chez ces patients (Snoezelen France).

Classiquement ces salles comportent (Figure 6) :

- un panneau interactif musical ;
- des boules lumineuses réactives au toucher et aux sons ;
- un mur à eau ;
- des fibres optiques ;
- une colonne à bulles ;
- un projecteur de disque à huile ;
- un lit à eau vibrant et musical.



Figure 6 : Salle Snoezelen interactive à la MAS de Monflourès à Béziers (34) (source : Snoezelen France)

1.8.3. Thérapie génique : développement de nouveaux traitements pour le syndrome de Rett

Les manipulations *in vitro* de MECP2 au sein de cultures cellulaires neuronales et gliales ont montré l'efficacité de nouveaux traitements pharmacologiques.

Des thérapies potentielles font l'objet d'une enquête préclinique (Tableau 3) :

- le facteur neurotrophique dérivé du cerveau ou *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF). Le gène BDNF est sous le contrôle transcriptionnel de MECP2. C'est un membre de la famille des neurotrophines qui sont des facteurs de croissance ;
- les BDNF-*mimetics* sont des petites molécules qui se lient à un des récepteurs du BDNF, le TrkB, et imitent les effets biologiques du BDNF ;
- le facteur de croissance analogue à l'insuline-1 ;

- les antibiotiques des acides aminés pour la lecture des mutations sans sens : aminoglycosides et petites molécules. Elles correspondent à des agents antimicrobiens (Chapleau et coll., 2013).

Tableau 3 : Vue d'ensemble des approches pharmacologiques précliniques putatives (source : Chapleau et coll., 2013)

Composés potentiels	Avantages	Désavantages
BDNF	<ul style="list-style-type: none"> • Facteur de croissance synaptique efficace • Expression réglementée par MeCP2 • Phénotypes inversés ou atténués chez les souris <i>mutant mecp2</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Demi-vie courte • Administration • Perméabilité à la barrière hémato-encéphalique • Spécificité de l'effet cible
BDNF-Mimetics	<ul style="list-style-type: none"> • Semblable au BDNF • Traverse la barrière hémato-encéphalique • Phénotypes inversés ou atténués chez les souris <i>mutant mecp2</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Effets chez l'homme inconnu • Effets secondaires potentiels • Spécificité de l'effet cible • Nouvelle classe de composés à recherche limitée
Facteur de croissance analogue à l'insuline-1	<ul style="list-style-type: none"> • Traverse la barrière hémato-encéphalique • L'approbation de la FDA pour une croissance médiocre • Phénotypes inversés ou atténués chez les souris <i>mutant mecp2</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Mécanisme de renversement de phénotype inconnu • Effets secondaires potentiels • Spécificité de l'effet cible
Composés de lecture <ul style="list-style-type: none"> • Aminoglycosides • Petites molécules 	<ul style="list-style-type: none"> • Corrige la carence en protéines de longueur totale • Phénotypes inversés dans les cultures cellulaires modèles de RTT 	<ul style="list-style-type: none"> • Utile pour une population RTT limitée avec des mutations sans sens • Perméabilité à la barrière hémato-encéphalique inconnue • La toxicité rénale et l'ototoxicité constituent un problème majeur chez les aminoglycosides • Spécificité pour MeCP2 inconnue • Mauvaise expression d'autres gènes qui pourraient être nocifs

2. Les manifestations bucco-dentaires dans le syndrome de Rett et leur prise en charge

Tableau 4 : Les manifestations buccales du syndrome de Rett dans la littérature dentaire (source : Fuertes-González et coll., 2011)

Auteurs	Année de Publication	Cas (n)	Âge (années)	Manifestations orales
Di Dona	1985	1	12	Traumatismes
Pagnacco et al.	1988	1	5	Caries, usure dentaire, sialorrhée
Buccino et al.	1989	1	4,3	Palais ogival, bruxisme, succion des doigts
Pic et al.	1992	1	5	Bruxisme, hypertrophie du masseter
Ribeiro et al.	1997	17	x = 7,33 (02/07 à 12/07)	Succion manuelle et digitale, grignotage, bruxisme, respiration buccale, protrusion de la langue, bavage, latéralisation mandibulaire, gingivites, caries, palais ogival, béance
Alpoz et al.	1999	1	5	Bruxisme
Magalhaes et al.	2002	13	x = 9 (3-16)	Bruxisme

x = moyenne

Il n'y a eu que peu d'études et peu de cas, il est donc difficile d'extrapoler les résultats. Cependant, il faut noter que le bruxisme est régulièrement présent.

2.1. Les répercussions bucco-dentaires du syndrome de Rett

Les pathologies bucco-dentaires rencontrées ne sont pas réellement spécifiques au syndrome de Rett. En revanche, leur forte présence fait de ces dernières des critères de diagnostic : le bruxisme est retrouvé dans environ neuf cas sur 10.

2.1.1. Le bruxisme

Dans ce syndrome on retrouve fréquemment des mouvements stéréotypés des mains et des mâchoires.

« Le bruxisme est une parafonction orale caractérisée par des affrontements occlusaux résultant d'activités motrices manducatrices non nutritives, répétitives, involontaires, le plus souvent inconscientes. On distingue des formes d'éveil ou de sommeil, et des types de bruxisme avec serrement, balancement, grincement, tapotements des dents. » (Orthlieb et coll., 2016).

Il représente la manifestation bucco-dentaire la plus fréquente dans ce syndrome. Sa prévalence varie selon les auteurs d'après Takamori et coll. :

- 95% pour Coleman et coll. en 1988 ;
- 82% pour Ribeiro et coll. en 1997 ;
- 85% pour Magalhães et coll. en 2002.

L'étiologie précise du bruxisme n'est pas entièrement connue, on parle d'origine multifactorielle. En effet, il résulte de la combinaison de facteurs favorisants. Il aurait pour origine des mécanismes d'origine centrale qui font intervenir le système nerveux centrale (SNC) et autonome (SNA). Ces derniers sont modifiés par le sommeil, l'état psychique, ainsi que la maturité cérébrale de l'enfant. Il est important de noter que le bruxisme peut être entretenu par des facteurs locaux. Nous pouvons citer les troubles de la ventilation et de la posture durant le sommeil. Enfin, il a été rapporté que les anomalies occlusales telles que l'inversé d'occlusion ne sont pas considérées comme des facteurs étiologiques. Les troubles épigénétiques présents dans le syndrome de Rett sont impliqués dans la survenue du bruxisme chez les patientes.

Les causes centrales reconnues sont :

- les facteurs psychologiques représentés par le stress et l'anxiété ;
- les facteurs neurologiques qui correspondent à la physiopathologie du SNC et du SNA.

Les facteurs locaux :

- les dysfonctions orales et la posture. Le bruxisme serait, pour certains auteurs, dû à un hypo-développement du maxillaire et de la mandibule avec une macroglossie, mais il est difficile de déterminer s'il est la cause ou la conséquence de l' hypo-développement. Lorsque la tête de la patiente est en position basse et antérieure, la largeur des voies aériennes est réduite ce qui joue de manière indirecte sur le bruxisme ;
- les facteurs ventilatoires sont fréquemment retrouvés chez les bruxomanes. Ils sont principalement les allergies, le syndrome d'apnée obstructive du sommeil et les hypertrophies des végétations et des amygdales.

Les facteurs génétiques :

- le facteur héréditaire. Il a été montré que le bruxisme peut posséder un caractère familial lors de la transmission, sans être véhiculé par un gène spécifique. 21 à 50% des enfants qui bruxent durant leur sommeil ont un parent qui a eu le même trouble pendant son enfance ;
- les mutations de novo du gène MECP2 engendrent des effets néfastes sur le système nerveux au cours de son développement. Elles s'expriment dans divers troubles de la fonction motrice telle que le bruxisme.

Le bruxisme d'éveil représente la deuxième stéréotypie chez ces malades. Avec une prévalence de 90%, il se révèle être la principale manifestation orale de cette affection et survient durant le stade 3 du syndrome de Rett.

Le diagnostic de ce trouble est obtenu grâce à l'interrogatoire des parents, à l'examen exo- et endo-buccal. L'enregistrement électromyographique ou polysomnographique est utilisé plus rarement. On distingue les enfants « serreurs » et « grinceurs ».

Les éléments à rechercher pour diagnostiquer un patient « grinceur » sont :

- les usures dentaires. Lorsque les grincements sont présents, les usures sont relativement marquées. On observe dans ce cas des facettes d'attrition surtout sur les bords libres des incisives et sur les cuspidés des canines (Figure 7 et Figure 8). Concernant les molaires temporaires les cuspidés deviennent plates. Les localisations ne sont pas symétriques, en revanche elles concernent un ensemble de dents qui sont antagonistes. Les zones usées sont brillantes lorsque le bruxisme est actif et mates lorsqu'il est plus ancien. Il est important de préciser que ces usures ne sont pas nécessairement dues au bruxisme. En effet, les reflux gastro-œsophagiens, une diminution de qualité ou de quantité de salive et la consommation de boissons acides peuvent provoquer des phénomènes érosifs. Dans ce cas, les usures ont des caractéristiques différentes, elles sont brillantes, larges et se trouvent sur n'importe quelle face dentaire ;
- la palpation des muscles masticateurs révèle une hyperdensité des muscles élévateurs ;
- l'os alvéolaire et l'os basal présentent des exostoses;
- les myalgies et céphalées sont rencontrées lors du réveil des patientes. Elles sont parfois jumelées avec une limitation de l'ouverture buccale ;
- lors de l'interrogatoire des parents, il est nécessaire de les questionner sur la présence de troubles du sommeil, sur le caractère stressé de leur enfant, les épisodes de grincement durant la nuit ou la journée.



Figure 7 : Denture d'un patient atteint de bruxisme : usure modérée des incisives et canines temporaires (source : Camoin et coll., 2017).

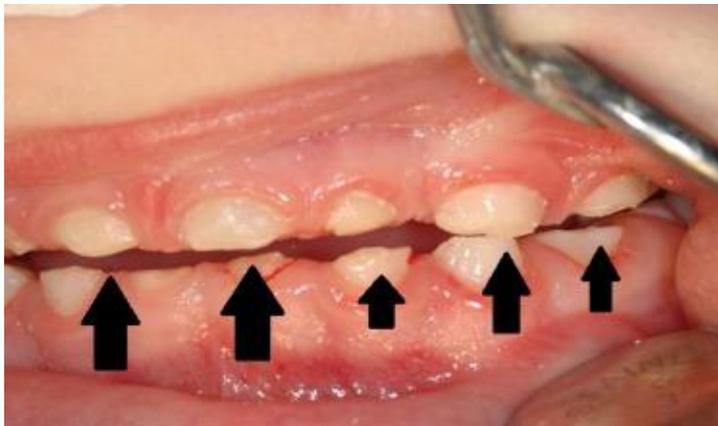


Figure 8 : Denture d'un patient atteint de bruxisme : usure sévère des incisives et canines temporaires (source : Camoin et coll., 2017).

Les éléments à mettre en évidence pour réaliser le diagnostic d'un enfant « serreur » sont moins nombreux, il est donc plus difficile à effectuer :

- la présence de la typologie faciale hyperdivergente et euryprosopie (typologie qui correspond à une face courte, carrée et large) peut signifier que l'enfant est « serreur » ;
- les usures dentaires sont rares ;
- les hypertrophies musculaires, ainsi que les exostoses présentes à la palpation doivent nous orienter vers la réalisation d'examen complémentaires : les enregistrements électromyographiques ou polysomnographique.

Cette parafonction est à l'origine de nombreux troubles nécessitant le plus souvent une prise en charge.

Les traitements recommandés sont :

- La prise en charge bucco-dentaire

Les traitements présentés ci-après sont les traitements classiquement recommandés, mais selon la coopération des patientes tous ne sont pas applicables :

- les restaurations coronaires. Elles peuvent être réalisées chez ces patientes selon leur niveau de coopération. Elles sont utiles lorsque la perte d'une partie de la structure dentaire engendre une hypersensibilité dentinaire. Il est recommandé d'utiliser des résines composites pour les restaurations en technique directe, des *onlays* en résine composite collés ou des coiffes pédiatriques préformées pour les restaurations en technique indirecte. Il faut prendre en compte le niveau de coopération de l'enfant ;
- la gouttière occlusale. Elles peuvent être confectionnées pour ces patientes d'après Takamori et coll. et Magalhães et coll. . Certains auteurs encouragent son utilisation alors que d'autre la déconseillent. Leur réelle efficacité chez les enfants n'a pas été prouvée et elle pourrait provoquer des effets néfastes sur la croissance des maxillaires et limiterait l'éruption des dents permanentes. Elles sont préconisées dans les cas les plus sévères sous la condition d'un suivi très régulier pour éviter les effets délétères. On peut trouver dans la littérature d'autres appareillages du même type. Tout d'abord, le port d'une plaque occlusale placée au maxillaire le plus souvent. Ensuite, pour les gouttières souples, des modèles spécifiques ont été développés évitant les mouvements mandibulaires antérieurs lors du bruxisme. Enfin, la confection d'une gouttière modifiée maxillaire décrite par Magalhães et coll. pour les patientes atteintes du syndrome de Rett . Elle s'étend jusqu'au palais dur. La colle prothétique est recommandée afin d'améliorer la rétention.
Elle comporte sur sa surface occlusale une rainure de 5mm de largeur et d'1,5mm de profondeur où est placé un matériau souple et élastique. Elle empêche les mouvements antérieurs de la mandibule ;

- les traitements orthodontiques. Si les patientes présentent une malocclusion de type béance antérieure ou encore une endognathie maxillaire, il est important de mettre en place un traitement orthodontique. L'expansion maxillaire rapide donne de bons résultats car elle permet d'ouvrir les voies aériennes supérieures favorisant une diminution du bruxisme. Sa mise en place dépend de la coopération de chaque patiente ;
- une approche récente qui n'a pour le moment été décrite que chez l'adulte pourrait agir sur la réduction du bruxisme : l'approche proprioceptive. Elle consiste à mettre en place de la résine composite permettant de donner des informations proprioceptives différentes afin de réduire et réorienter les activités parafonctionnelles manducatrices en modifiant la proprioception ;
- la suppression des interférences occlusales reste controversée.
 - La prise en charge cognitivo-comportementale

Cette prise en charge est celle décrite classiquement, elle sera à adapter aux possibilités des patientes atteintes du syndrome de Rett :

- Les auteurs Restrepo et coll. cité par Camoin et coll. mettent en place « la relaxation musculaire dirigée » et *compétence réaction* pendant six mois. Cette technique combinée permet d'une part à l'enfant de reconnaître les états musculaires de tension et de relâchement, d'autre part à l'entourage d'apprendre à gérer les réactions anxieuses des patientes. Une diminution importante du bruxisme a été montrée ;
- l'acupuncture qui se révèle efficace dans la prise en charge des dysfonctionnements de l'articulation temporo-mandibulaire et des douleurs faciales.
 - La prise en charge chirurgicale
- L'adénotonsillectomie a été développée par Di Francesco et coll. cité par Camoin et coll. lorsque les patients possèdent une hypertrophie amygdalienne et adénoïdienne accompagnée de bruxisme important et de syndrome d'apnée obstructive du sommeil. Elle peut être effectuée dès l'âge de 2ans.

- La prise en charge pharmacologique
 - Elle n'a été utilisée que chez l'adulte à l'aide de toxine botulique et de dépresseurs dopaminergiques. Les résultats restent décevants. Elle peut éventuellement agir sur les enfants atteints de bruxisme accompagnés de troubles neuropathiques. Ghanizadeh cité par Camoin et coll. prouve l'efficacité de l'hydroxyzine comparativement à l'utilisation d'un placebo sur 15 sujets durant un mois. Elle ne sera donc envisagée que lors d'une prise en charge pluridisciplinaire quand le bruxisme est très important avec une anxiété grave.

Les différentes possibilités thérapeutiques sont à évaluer en fonction des caractéristiques de chaque patiente (Camoin et coll., 2017 ; Čalić et Peterlin, 2015 ; Saulue et coll., 2015 ; Takamori et coll., 2008 ; Magalhães et coll., 2002).

2.1.2. Les troubles parodontaux

Les altérations parodontales sont plus nombreuses dans cette population par rapport à la population générale. Elles débutent par une simple gingivite et peuvent évoluer vers une parodontite si aucune prise en charge n'est mise en place. Elles sont dues :

- à une hygiène bucco-dentaire insuffisante, principale cause de gingivite chez ces patientes. Un brossage efficace et quotidien n'est pas toujours facilement obtenu par l'entourage. Un brossage réalisé trois fois par jour permettrait d'éviter cette complication ;
- aux habitudes para-fonctionnelles et malpositions dentaires. La succion du pouce engendre des malpositions dentaires favorisant ainsi l'accumulation de plaque dentaire. Les stéréotypies manuelles sont également une cause de l'apparition de gingivite ;
- aux traitements médicamenteux. Les anticonvulsivants tels que le Tégrétol, le Dihydan, le Zarontin et la Dépakine, permettant de traiter l'épilepsie, peuvent engendrer une prolifération gingivale, dépendante également de l'hygiène orale.

Une prise en charge doit être mise en place. On recommande de parvenir à améliorer l'hygiène bucco-dentaire et de réaliser des détartrages réguliers. Lorsque la prolifération gingivale est trop importante, le chirurgien-dentiste peut envisager une thérapeutique chirurgicale, on effectue une gingivectomie. Enfin, la présence de poche parodontale nécessite parfois d'instaurer la mise en œuvre d'un surfaçage, voire d'une phase chirurgicale (lambeau de Widman modifié ou lambeau esthétique d'accès) si la réévaluation n'est pas satisfaisante. Toutefois, il ne faut pas oublier que des telles thérapeutiques nécessitent une coopération suffisante des patientes pour être correctement effectuées et efficaces (AFSR, 2016 ; Fuertes-González et coll., 2011 ; Fuertes-González et Silvestre, 2014 ; Kini et coll., 2016 ; Réseau-Lucioles et coll., 2011 ; Zunzarren, 2014).

2.1.3. Les lésions carieuses et les érosions dentaires

Les caries sont provoquées dans ce contexte par :

- un manque d'hygiène bucco-dentaire ;
- des médications (notamment les sirops) et une alimentation sucrées ;
- des reflux gastro-œsophagiens ;
- une hyposalivie due à la prise de médicaments.

Il est important de mettre en place une surveillance, une prévention et si nécessaire une prise en charge des manifestations pathologiques. L'alimentation et le brossage doivent être adaptés. On préconisera l'application de vernis fluoré et la mise en place de sealants afin d'éviter une prise en charge plus complexe chez ces patientes.

L'érosion dentaire, qui peut être sévère, est principalement provoquée par les reflux gastro-œsophagiens, mais également par des médicaments ayant une certaine acidité (AFSR, 2016 ; Centre de référence Déficiences intellectuelles de causes rares and Centre de référence des Anomalies du développement & syndromes malformatifs de l'interrégion Est, 2017 ; Fuertes-González et coll., 2011 ; Le Doare et coll., 2015 ; Molina-García et coll., 2016).

2.1.4. Les malocclusions dentaires

La principale malocclusion retrouvée est la classe II associée à une béance antérieure.

Elle correspond à la classe II division 1 de la classification d'Angle qui a pour définition : « *Occlusion distale de plus d'une demi-cuspide de la première molaire mandibulaire par rapport à la première molaire maxillaire, de chaque côté, ce qui oblige les autres dents à se déplacer dans la même relation. Augmentation du surplomb incisif.* » (Zunzarren, 2014)

La béance est engendrée par de nombreuses parafonctions telles que la succion du pouce ou de la tétine, la respiration qui est souvent buccale, les stéréotypies aussi bien manuelles que buccales et la protrusion linguale. Cette dernière est aussi provoquée par une croissance non physiologique et une mauvaise posture de la mandibule.

Les maxillaires possèdent une morphologie perturbée. Des difficultés sont donc rencontrées pour obtenir une mastication et une déglutition correcte. Les parafonctions exercent des forces et interviennent sur la croissance des maxillaires créant des malocclusions dentaires.

Un palais ogival et étroit est souvent observé.

L'esthétique est donc de ce fait altérée.

La chute des dents temporaires est parfois perturbée. En effet, les dents permanentes font leur éruption avant que la perte des dents temporaires ne soit faite. Cela a pour conséquence une malocclusion qui peut persister si une prise en charge n'est pas mise en place. Ce trouble est favorisé par une mastication qui est soit inexistante soit faible, les nombreuses stéréotypies et le bruxisme très présent.

En termes de prévention, l'orthophoniste devra mettre en œuvre un apprentissage de la mastication. L'entourage doit parvenir à diminuer les stéréotypies. Le chirurgien-dentiste doit surveiller la chute physiologique des dents temporaires.

Un traitement curatif doit être instauré si nécessaire selon les possibilités de coopération :

- avulsions des dents temporaires si un risque d'ingestion voir d'inhalation existe.
Il en est de même si l'alimentation est perturbée ;

- le chirurgien-dentiste organisera des avulsions guidées pour intercepter une malocclusion ;
- l'orthodontiste pourra prendre en charge les patientes en programmant des traitements préventifs, interceptifs et curatifs

(AFSR, 2016 ; Viviano et coll., 2012 ; Molina-García et coll., 2016 ; Sherry et Herman, 2009).

2.1.5. Les traumatismes

Les traumatismes sont provoqués par des chocs (objets/personnes) ou lors d'une chute.

Ils sont favorisés chez ces patientes par :

- les crises d'épilepsie ;
- les déséquilibres de la marche ;
- l'incapacité à se protéger ou à se rattraper.

Pour les prévenir il est nécessaire d'aménager leur environnement afin de le sécuriser (litterie, fauteuils et jeux pratiqués). Il est possible de leur faire porter un casque de protection et des gouttières thermoformées. Un traitement orthodontique doit être instauré le plus tôt possible notamment lorsque la patiente possède une vestibuloversion des incisives maxillaires, le risque de traumatismes étant fortement majoré. Les personnes de leur entourage doivent être informées des gestes d'urgence à pratiquer et de la conduite à tenir (exemple : récupérer la dent fracturée et la placer dans du lait, du sérum physiologique, ou de la salive).

La prise en charge des traumatismes dentaires sera réalisée en fonction du type de lésion par le chirurgien-dentiste :

- lésions des tissus durs : fractures dentaires (permanente ou lactéale), fractures osseuses, luxations et avulsion ;
- lésions des tissus mous (face, lèvres, muqueuses buccales, freins labiaux et langue) : abrasions, lacérations et contusions.

Selon la coopération de la patiente et de son état général les thérapeutiques pouvant être réalisées sont :

- réduire les luxations et apporter un soulagement au parodonte en réalisant une contention ;
- réimplanter les dents permanentes s'il n'y a pas de contre-indications (exemple des patientes ayant une cardiopathie à haut risque d'endocardite infectieuse) ;
- préserver la vitalité pulpaire. On réalise un coiffage pulpaire direct lorsque la pulpe est exposée, si elle n'est pas exposée on effectue un coiffage indirect ;
- avulser une dent temporaire luxée de manière importante si l'occlusion en est gênée, parodontite sévère associée à la luxation, fracture multiple de l'os ou de la dent.

Un suivi sera à mettre en place pour suivre les tissus atteints et intercepter une quelconque complication. Un certificat initial est rédigé lors de la première consultation qui suit le traumatisme (AFSR, 2016 ; Davido et Yasukawa, 2016 ; Davido, Yasukawa, Antonioli et coll., 2016 ; Davido, Yasukawa, Dursun et coll., 2016 ; Viviano et coll., 2012 ; Zunzarren, 2014).

2.1.6. L'incontinence salivaire et les stéréotypies buccales

L'incontinence salivaire est une perte de salive incontrôlée par la patiente, facilitée par l'ouverture quasiment constante de la bouche.

Elle est présente dans 88% des cas.

Elle est favorisée principalement par les stéréotypies (manuelles et buccales). Elle est due à des coordinations motrices oro-faciales, des muscles cervicaux et palato-linguales qui sont insuffisantes. De plus, s'y associe une altération de la concentration, ainsi que de la posture. En effet, la bouche est constamment ouverte et le cou est fléchi vers l'avant. Tous ces phénomènes provoquent la stagnation de la salive dans la cavité buccale au niveau de la région antérieure ce qui engendre un bavage. Il faut noter qu'il n'y a pas de phénomène d'hypersalivation.

Afin de la prévenir, il faut réaliser une rééducation consistant en des exercices favorisant la fermeture buccale. Le bavage est augmenté pendant les activités.

La prise en charge sera faite par l'orthophoniste (traitement comportemental), l'orthodontiste et par le chirurgien maxillo-facial. Ce dernier, interviendra chirurgicalement sur les canaux des glandes salivaires. En effet, il est possible de réaliser l'exérèse des glandes salivaires dites principales, de transposer ou ligaturer les canaux salivaires et de dénervé la glande parotide. Ces solutions chirurgicales sont définitives. Des traitements médicamenteux existent, comme les anticholinergiques et la scopolamine. Le recours à l'injection de toxine botulique dans les glandes salivaires, afin de diminuer la sécrétion salivaire, est également possible. En première intention on réalise les traitements comportemental et médicamenteux, puis l'injection de toxine botulique, enfin en dernier recours le traitement chirurgical.

Les stéréotypies buccales sont des mouvements des lèvres, des dents et de la langue non coordonnés. Les stéréotypies manuelles sont quant à elles des mouvements non coordonnés des mains et des doigts.

Elles sont présentes dans 82% des cas. La question se pose de savoir si elles correspondent à un mode d'expression des patientes. Il faut parvenir à déterminer la cause. Le mécanisme sous-jacent n'est pas encore totalement élucidé.

En termes de prévention et de prise en charge plusieurs astuces peuvent être employées. Par exemple, une des deux mains doit être occupée ou bloquée de manière passive en l'enrubannant de tissus ou en mettant un gant. Ces techniques permettent de les limiter afin que les patientes puissent réaliser des activités (AFSR, 2016 ; Breheret, 2008 ; Dy et coll., 2017).

2.2. Les conséquences des traitements sur la prise en charge et l'état de santé bucco-dentaire

2.2.1. Traitement chimique des crises d'épilepsie

Les antiépileptiques mis en place pour traiter les crises d'épilepsie ont un impact au niveau bucco-dentaire. Ils peuvent engendrer une xérostomie, une hyperplasie gingivale et des lithiases salivaires.

Il faut noter que les crises peuvent provoquer des morsures (lèvres, joues et langue), des traumatismes dentaires (fractures) et des blessures intra et/ou extrabuccales.

Il faut veiller au cabinet dentaire à ne pas favoriser le déclenchement d'une crise d'épilepsie. Éviter le stress des patientes (prémédications sédatives et recours à la sédation consciente par inhalation de MEOPA qui est un mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote, si la patiente accepte le masque), les stimulations lumineuses, le manque de repos avant le rendez-vous, ainsi que la mauvaise observance du traitement antiépileptique.

Lorsque l'épilepsie est correctement traitée et stabilisée, il est possible de réaliser n'importe quel soin bucco-dentaire en veillant au respect des précautions citées ci-avant.

Dans le cas contraire, contacter son neurologue traitant pour organiser la prise en charge (milieu hospitalier, augmenter la posologie du traitement temporairement, etc.).

Des interactions médicamenteuses peuvent survenir.

Utiliser avec précaution :

- la doxycycline et les corticoïdes vis-à-vis des barbituriques, de la carbamazépine et des hydantoïnes ;
- les AINS (anti-inflammatoire non stéroïdien) s'ils sont associés à l'oxcarbazépine ;
- le miconazole et le fluconazole en présence d'hydantoïnes. Le traitement par carbamazépine doit être adapté (posologie) en cas d'utilisation de fluconazole ;
- la prescription d'hydroxyzine doit prendre en compte la présence de benzodiazépine et de barbiturique.

Il est déconseillé d'avoir recours :

- aux macrolides vis-à-vis de la carbamazépine ;
- au tramadol qui possède une action analgésique pro-convulsivante (Laurent et coll., 2013).

2.2.2. Traitement de l'ostéoporose

L'ostéoporose est traitée à l'aide de biphosphonates qui peuvent engendrer des effets indésirables au niveau de la sphère buccale. En effet, il est possible d'observer des ulcérations de la muqueuse buccale et des ostéochimionécroses des mâchoires.

« L'ostéochimionécrose associée aux biphosphonates se traduit par une exposition osseuse d'os nécrosé dans la cavité buccale depuis au moins 8 semaines chez un patient traité ou ayant été traité par biphosphonates, sans antécédents d'irradiation cervico-faciale et en l'absence de toute métastase dans les maxillaires. La nécrose osseuse peut être accompagnée de signes cliniques :

- *non spécifiques (stade 0) ;*
- *asymptomatiques (stade 1) ;*
- *symptomatiques (stade 2) ;*
- *extensifs et évolutifs : fractures, fistule, cellulite (stade 3). »* (Laurent et coll., 2013)

L'administration de biphosphonates peut engendrer la survenue d'ostéochimionécrose des maxillaires, elle présente donc un risque infectieux. Il faut éviter les techniques d'anesthésie suivantes afin de limiter le risque anesthésique d'après Laurent et coll. :

- l'anesthésie intraosseuse ;
- l'anesthésie intraseptale ;
- l'anesthésie intraligamentaire.

Lors de l'anesthésie il ne faudra pas employer de vasoconstricteur. Ces précautions limiteront le risque d'apparition d'ostéochimionécrose.

Cet effet secondaire est principalement causé par les molécules puissantes telles que Zométa® ou acide zolédronique. Plus la durée du traitement est longue (supérieure à deux ans), la biodisponibilité importante et l'utilisation d'un traitement par voie intraveineuse, plus le risque d'apparition est grand.

Pour mettre en place une prise en charge optimale d'une patiente traitée par des biphosphonates, il est impératif de :

- prendre contact avec son médecin prescripteur pour connaître la molécule prise, la durée et connaître l'indication exacte du traitement ;
- prévenir la patiente et son entourage du risque d'ostéochimionécrose, de l'importance d'une hygiène bucco-dentaire rigoureuse et d'un suivi régulier, afin d'éviter d'avoir recours à des gestes invasifs et nécessitant une cicatrisation au niveau de l'os maxillaire ou mandibulaire. Il faudra consulter le dentiste traitant deux fois par an ou lors de l'apparition d'un quelconque symptôme ;
- définir le risque élevé (applicable pour la population générale : âge supérieur à 65 ans, mauvaise hygiène et état bucco-dentaire, tabac, traumatisme prothétique, comorbidité, traitement en intraveineuse ou supérieure à deux ans traitant une affection maligne (métastases osseuses), acte chirurgical touchant directement l'os maxillaire ou mandibulaire (torus), traitements associés à des immunosuppresseurs, à une chimiothérapie, à des corticoïdes ou des anti-angiogéniques) ou faible d'apparition d'otéochimionécrose (absence de comorbidité, bon état buccodentaire, bonne hygiène, absence de tabac, absence de traumatisme prothétique, biphosphonates oraux ou injection annuelle traitant une affection bénigne (ostéoporose) depuis moins de deux ans, acte chirurgical tel qu'une avulsion simple).

Dans le cadre de la prise en charge de l'ostéoporose par biphosphonates les recommandations en cas d'avulsions dentaires sont :

- de mettre en place un traitement antibiotique qui commencera la veille de l'intervention et se terminera une fois la cicatrisation muqueuse achevée ;
- de réaliser un geste le moins traumatisant possible, d'éviter de réaliser des lambeaux en épaisseur totale, de préférer les lambeaux d'épaisseur partielle car ils permettent de conserver la vascularisation osseuse (Laurent et coll., 2013 ; Marimbert, 2007).

2.2.3. Traitement des manifestations respiratoires

Des antidépresseurs tricycliques (désipramine) et des antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (fluoxétine) sont utilisés pour pallier les troubles du rythme respiratoire.

Ils peuvent engendrer certains effets secondaires telles qu'une hyposialie, une xérostomie, une altération du goût et une sialadénite (inflammation des glandes salivaires). L'hyposialie va parfois elle-même provoquer des mycoses et une dépapillation de la langue et des gencives. Il faut mettre en place une prévention fluorée pour limiter le risque carieux dû à l'hyposialie.

Il existe un risque hémorragique rare si la patiente est traitée par un antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine.

Lorsque des antidépresseurs tricycliques sont prescrits, nous ne devons pas utiliser de noradrénaline. De plus, il est important de limiter la quantité maximale de vasoconstricteurs.

Des interactions médicamenteuses sont possibles. Pour les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, il faut diminuer la posologie des macrolides et utiliser avec précaution le tramadol.

Les anxiolytiques agonistes des récepteurs 5HT1A (buspirone) et les anxiolytiques appartenant à la famille des benzodiazépines (valium) sont également utilisés.

Ils peuvent eux aussi être à l'origine d'une hyposialie.

Il existe un risque d'interactions médicamenteuses :

- le buspirone peut interagir avec les macrolides (erythromycine) ;
- le valium peut engendrer une interaction médicamenteuse avec les antalgiques opiacés (Davido et Yasukawa, 2016 ; Laboratoire Roche, 2017 ; Laboratoire Sandoz, 2017 ; Laurent et coll., 2013).

2.2.4. Traitement des troubles du sommeil, de l'humeur et de l'anxiété

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine sont également prescrits pour traiter ces troubles (les conséquences de ces traitements et leurs effets au niveau bucco-dentaire ont été énoncés auparavant).

L'hydrate de chloral, sédatif et hypnotique, peut interagir avec les analgésiques narcotiques tels que la codéine. Il est possible d'observer une sécheresse buccale, ainsi qu'une altération du goût lorsqu'il est utilisé (Canoe.ca santé).

2.2.5. Traitement des manifestations cardiovasculaires

Les bêtabloquants sont mis en place afin de traiter ces manifestations.

Ils entraînent parfois une hyposialie et /ou une xérostomie.

Il faut s'assurer auprès du médecin ou cardiologue traitant que l'arythmie est stabilisée et limiter le stress des patientes (utilisation possible de MEOPA et/ou de prémédication sédatif).

En cas d'arythmie, il est conseillé d'éviter les anesthésies intra-osseuse ou intraligamentaire avec des vasoconstricteurs si plus de quatre carpules d'anesthésie (adrénaline 1/200 000) ont été utilisées pour une anesthésie locale. Il faudra ensuite utiliser un anesthésique sans vasoconstricteur d'après Laurent et coll. .

Des interactions médicamenteuses sont possibles. Si des corticoïdes ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens sont prescrits ils peuvent provoquer une diminution de l'activité des bêtabloquants. Plus la durée du traitement est courte, plus ce risque est faible (Laurent et coll., 2013).

2.2.6. Traitement des manifestations digestives

Les inhibiteurs de la pompe à protons, utilisés en troisième intention pour traiter les RGO, possèdent des effets indésirables au niveau bucco-dentaire :

- peu fréquents : sécheresse buccale ;
- rares : altération du goût (Laboratoire Alter, 2017).

2.3. Gestion du trouble comportemental

2.3.1. L'alimentation

Les patientes atteintes du syndrome de Rett peuvent être dénutries, comme nous l'avons vu précédemment. Il est important de noter que pour ce groupe de patientes,

il faudra rendre compatible la prévention bucco-dentaire et les besoins nutritionnels spécifiques des jeunes filles.

Pour cela, des conseils peuvent être appliqués :

- éviter le grignotage (boissons et aliments). Si les prises alimentaires doivent être fractionnées, pour des raisons digestives (vomissements, RGO, fausses-routes), il sera conseillé de réaliser un brossage après chaque prise alimentaire. L'eau est la boisson de choix entre les repas ou à défaut des boissons non sucrées aromatisées si l'enfant n'accepte pas l'eau ;
- certains substituts du sucre tels que les polyols n'ont pas de pouvoir cariogène. Les produits laitiers et les aliments qui engendrent une stimulation du flux salivaire possèdent un potentiel carioprotecteur ;
- si la patiente peut mastiquer (la plupart des patientes atteintes du syndrome de Rett conservent une capacité masticatoire), il faudra débiter le repas avec les aliments les plus mous pour combler la sensation de faim le plus rapidement possible et nourrir sans trop fatiguer la patiente. On terminera le repas avec les aliments nécessitant une mastication pour permettre le nettoyage des surfaces dentaires. Cet enchaînement favorise la diversification alimentaire et les sensations gustatives. Il est intéressant de finir le repas avec un aliment protecteur (non sucré, par exemple le fromage).

Ces conseils seront personnalisés en fonction de chaque cas (AFSR, 2016 ; Davido et coll., 2016 ; Réseau-Lucioles et coll., 2011).

2.3.2. L'hygiène bucco-dentaire

Le brossage doit être mis en place dès l'arrivée de la première dent, après chaque repas (trois fois par jour dans l'idéal, sinon deux fois par jour au moins). Chez les patientes atteintes du syndrome de Rett, il doit être adapté à ses possibilités, il est le plus souvent réalisé par l'entourage du fait de la perte partielle voir complète de l'utilisation volontaire de ses mains. Les éléments à prendre en considération sont :

- le lieu et la position. Le brossage doit idéalement être réalisé devant le miroir. La position sera assise ou allongée (troubles de la marche). La personne aidant à réaliser le brossage doit se positionner en trois quarts arrière. Elle doit caler la tête dans le pli de son coude de manière à garder ses deux mains libres pour procéder au brossage ;
- maintenir la bouche ouverte. Pour parvenir à garder la bouche de la patiente ouverte suffisamment longtemps pour effectuer correctement l'hygiène bucco-dentaire, on peut utiliser le manche d'une brosse à dents en caoutchouc ou en gomme. Le manche sera placé du côté opposé à celui que l'on brosse, puis inversement. Il existe une technique qui incite l'ouverture de la bouche, il faut passer son doigt le long des molaires, puis le passer derrière la dernière molaire en poussant la gencive. L'enfant desserre les dents et il y a peu de risques de morsures ;
- la brosse à dents. Elle doit avoir une petite tête avec des brins souples, afin qu'elle puisse être passée partout. Il faut la changer dès que les brins sont usés, en général tous les deux à trois mois. Différents types de brosse à dents peuvent être recommandés. Lorsqu'une désensibilisation orale est nécessaire il existe des brosses buccales (Figure 9) pour réaliser un massage et une stimulation sensorielle pour obtenir une désensibilisation orale). Le doigtier (Figure 10) qui s'enfile au bout du doigt, est recommandé pour les premières approches. La brosse à dent électrique facilite l'efficacité du brossage mais elle n'est pas toujours supportée par la patiente. La brosse à dents à trois têtes (Figure 11) permet le nettoyage des prémolaires et molaires par des mouvements d'aller-retour, elle réduit le temps de brossage car elle englobe toute la dent en un seul passage ;



Figure 9 : les 3 brosses buccales (source : Torres, 2016)



Figure 10 : la brosse à doigt (source : Torres, 2016)



Figure 11 : la brosse à dents trois têtes (source : Réseau-Lucioles, Morrier, Sixou, 2011)

- le nettoyage des espaces inter-dentaires. Utiliser du fil dentaire dès le plus jeune âge quand c'est possible. Il est également possible d'avoir recours à l'utilisation de brossettes inter-dentaire si l'enfant l'accepte. Le jet dentaire peut aussi être mis en place selon la coopération de l'enfant ;
- le dentifrice. Il doit être fluoré avec une concentration en fluor adaptée à l'âge de l'enfant. Une petite quantité sera mise sur la brosse à dents car ses patientes ne peuvent la plupart du temps pas cracher. Pour rincer la bouche on utilisera la brosse avec de l'eau claire, ou des compresses imprégnées d'eau ou de bain de bouche ;
- la technique de brossage. Elle est adaptée selon l'âge de la patiente. On utilise une compresse après l'arrivée des premières dents. Ensuite, un brossage horizontal est mis en place pour nettoyer les faces occlusales, les bords libres des incisives et des canines dans la petite enfance. Enfin, on instaure le brossage des faces vestibulaires et palatine/linguales. Parfois, le brossage est impossible il faudra dans ce cas faire boire de l'eau à la fin du repas afin de diminuer la stagnation alimentaire ;

- l'alimentation exclusive par gastrostomie. L'hygiène bucco-dentaire doit être réalisée car la patiente possède comme toute autre personne de la plaque dentaire et du tartre (AFSR, 2016 ; Réseau-Lucioles, Morrier, Sixou, 2011 ; Torres, 2016).

2.3.3. Les soins au cabinet dentaire

Le suivi de ces patientes est primordial, il doit débuter le plus tôt possible. Une à trois visites annuelles peuvent être programmées en fonction de l'importance du handicap. Elles permettront de faciliter l'approche avec l'enfant, de contrôler régulièrement l'état bucco-dentaire, de renouveler les conseils personnalisés à l'entourage et si nécessaire de réaliser des actes de prévention ou des soins dentaires.

La première étape pour l'entourage est de trouver un chirurgien-dentiste expérimenté, pour prendre en charge un enfant atteint du syndrome de Rett. En effet, cette prise en charge nécessite un plateau technique, des locaux adaptés, de la patience, l'expérience pour l'accueillir avec tact et gagner sa confiance.

Nous devons gagner la confiance de la patiente afin de mettre en place un suivi bucco-dentaire optimal. Pour cela, différents points sont à prendre en compte.

Il est important de favoriser un environnement adapté à nos patientes afin de limiter de stress :

- demander au préalable à l'entourage si la patiente apprécie ou non la musique et si oui laquelle ;
- éviter les bruits importants ;
- favoriser une ambiance calme ;
- diffuser des odeurs apaisantes ;
- se faire aider de la personne qui accompagne car elle saura nous conseiller (stéréotypies, comportement, etc.).

Notre attitude doit être adaptée :

- ne pas faire attendre de manière démesurée la patiente en salle d'attente ;

- le premier rendez-vous doit être court et être préparé en amont. Il faut prévoir suffisamment de temps. Il faudra parfois plusieurs rendez-vous avant de débiter les mesure de prévention puis les soins ;
- évaluer son niveau de coopération et son état émotionnel pour notre choix thérapeutique et notre technique d'approche;
- prendre une voix douce ;
- se renseigner sur le moyen de communication utiliser et s'y préparer ;
- être empathique ;
- être patient ;
- travailler étape par étape. On passe à la suivante uniquement si la première étape est acceptée ;
- si le mode de communication le permet, utiliser la technique du *tell/feel show do*. Cette approche consiste à expliquer/faire ressentir le rôle de chaque instrument, montrer les actes que nous allons réaliser et les exécuter en poursuivant nos explications. Nous pouvons montrer notre geste sur un tiers de confiance ;
- réaliser ce que l'on a dit et bien expliquer ce que l'on fait ;
- minimiser les mouvements brusques ;
- travailler rapidement ;
- récompenser, verbalement, par des gestes ou par des expressions physique (sourires), une bonne attitude ;
- contrôler la douleur. Il est préférable d'utiliser un gel anesthésique avant de réaliser l'anesthésie locale ;
- évaluer avec le référent la possibilité de faire les soins nécessaires. S'ils sont nombreux, il sera parfois préférable de les réaliser sous anesthésie générale ou de profiter d'une anesthésie générale prévue pour un autre acte médicale (AFSR, 2016 ; Davido, Yasukawa, Dursun et coll., 2016 ; Enfants différents, 2017 ; Sherry et Herman, 2009 ; Unapei, 2010). .

Afin de faciliter les soins dentaires il est important de préparer la séance :

- l'entourage explique et image le déroulement. L'objectif est d'éviter toute surprise qui engendrerait une opposition ;

- utiliser des pictogrammes pour préparer l'enfant à la séance s'ils peuvent être utilisés. Par exemple, l'École Supérieure du Professorat et de l'Éducation (ESPE) a réalisé des pictogrammes spécialisés pour expliquer à l'enfant le déroulement de la visite chez le dentiste (Figure 12). Ils nous permettent de montrer le matériel utilisé et d'expliquer chaque séquence. Il faut adapter les pictogrammes à chaque enfant ;
- le praticien doit être informé des habitudes de la patiente et de ses troubles du comportement ;
- l'obtention de toutes les informations nécessaires et une bonne communication seront favorisées par la présence de l'accompagnant ou des parents.

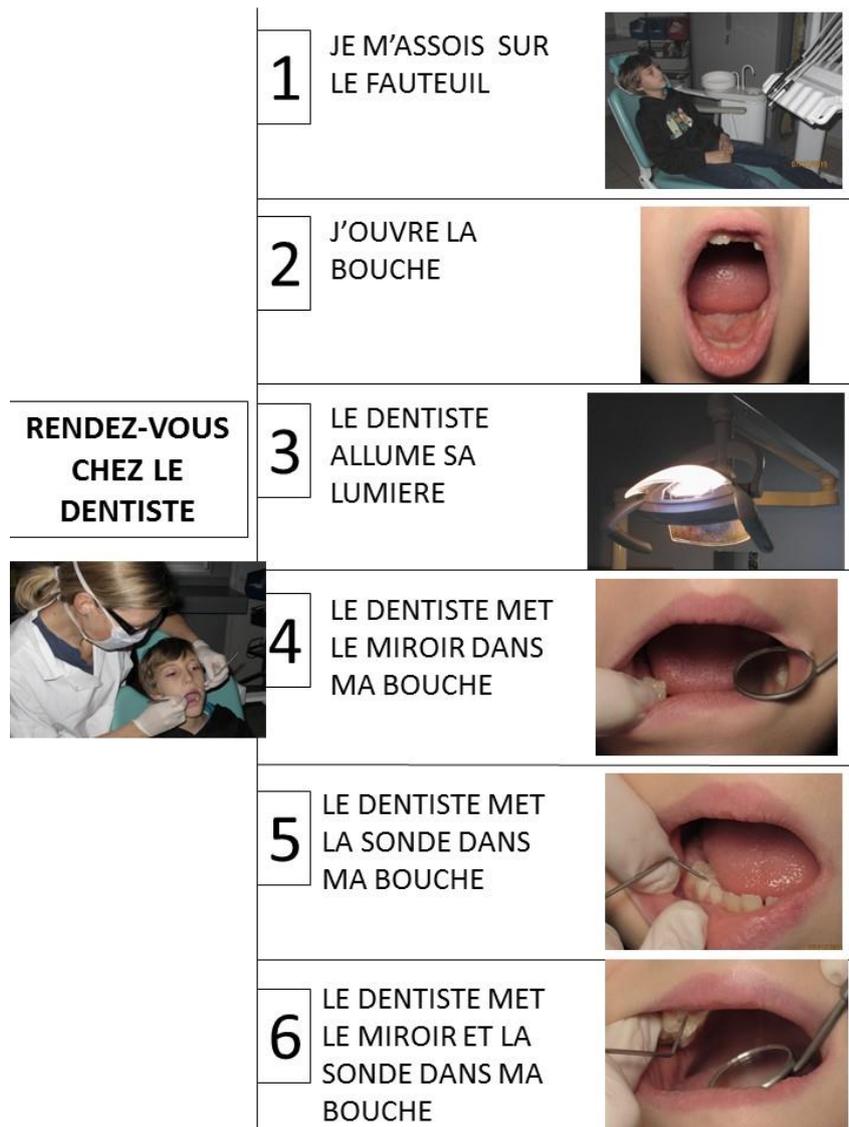


Figure 12 : Étapes générales de l'examen dentaire (source : Lefer, 2016)

Les actes de prévention à réaliser si nécessaire lors des visites sont :

- l'examen des tissus durs et mous permettant de déceler les pathologies buccales et les lésions carieuses ;
- le déplaquage et/ou détartrage ;
- l'application de vernis fluorés. Ils sont à renouveler tous les trois à quatre mois ;
- le scellement des sillons avec une résine fluide ;

- la supplémentation fluorée. Elle est mise en place après avoir évalué les apports généraux (eau consommée, quantité de dentifrice avalée, sel de cuisine utilisé) et locaux en fluor. Cette supplémentation peut se faire sous forme de gouttes ou de comprimés (voie orale). On peut aussi avoir recours à l'application de vernis fluorés par le dentiste traitant.

L'objectif est d'obtenir un risque carieux faible, permettant d'éviter des soins plus complexes qui peuvent être difficiles à réaliser chez ces petites filles.

Différents niveaux de prise en charge sont applicables en fonction de la situation clinique :

- à l'état vigile ;
- à l'aide d'une sédation. Elle peut se faire par prémédication (voies orale, rectale ou nasale), par inhalation du mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote, par injection intra-veineuse (uniquement en milieu hospitalier) ou sous anesthésie générale (indiquée pour les actes multiples, longs ou complexes) généralement en hospitalisation ambulatoire.

Le MEOPA, utilisé depuis peu en cabinet dentaire de ville, est un gaz sans odeur et incolore. Il permet d'obtenir une sédation consciente des patientes. Il agit sur l'angoisse et l'appréhension, il diminue voire inhibe le stress. Il abaisse également le seuil de perception de la douleur. Son utilisation demande la présence du praticien et de son assistante pour surveiller continuellement les réactions de la patiente. Il est inhalé grâce à un masque nasal ou nasobuccal en fonction de la préférence de l'enfant. Elle respire le gaz durant trois à cinq minutes, pendant ce temps il est important de lui parler calmement pour faciliter la respiration et obtenir les effets désirés. Les soins peuvent être entrepris quand le degré d'apaisement est suffisant. Il ne dispense pas de l'anesthésie locale. Lorsqu'il est efficace les soins sont réalisés en cabinet dentaire et on évite le recours à l'anesthésie générale. Les délais d'attente pour obtenir un rendez-vous sont moins longs que pour les soins sous anesthésie générale. Lorsque le gaz cesse d'être respiré les effets se dissipent rapidement.

Il présente peu d'effets indésirables (nausées, etc.) et est facile à administrer. Malgré ses nombreux avantages il possède des contre-indications (hypertension intracrânienne, distension gazeuse abdominale, etc.). Il faut garder à l'esprit que tout dépend de la patiente. Il faut que le masque soit accepté et que la patiente accepte d'être immobile et calme. Il est possible de prêter un masque aux parents afin que la patiente s'y habitue chez elle (AFSR, 2016 ; Davido, Yasukawa, Dursun et coll., 2016 ; Enfants différents, 2017 ; Le Goff, 2003 ; Lefer, 2016 ; Sherry et Herman, 2009 ; Unapei, 2010).

2.4 Présentation de cas cliniques

Un questionnaire à destination des parents (cf. Annexe 1) a été rempli par les parents de trois jeunes filles suivies par les Dr Droz et Hernandez.

- Cas clinique : Lucie

Lucie est une jeune fille de 19 ans atteinte du syndrome de Rett. Le diagnostic a été posé à ses 6 ans et demi par le Pr Leheup au service de Génétique de l'Hôpital d'Enfants du CHRU de Nancy. Les premiers symptômes furent des cris et une hyperactivité. Un diagnostic génétique a été réalisé, le gène MECP2 était incriminé. Elle est inscrite dans une MAS (Maison d'Accueil Spécialisée) de Moyen en demi-pension. Elle utilise pour communiquer l'outil de communication PECS (*Picture Exchange Communication System*) qui permet l'échange grâce aux images et aux pictogrammes, afin de pallier la limitation de son langage. Elle sait prononcer quelques mots : « pipi, caca, maman, papa, mimille, ne veut pas, pomme et non ». Elle présente des troubles du comportement.

Elle est également touchée par l'ostéoporose et, dans ce cadre, reçoit des médicaments :

- biphosphonates (Zométa®) depuis juillet 2015 ;
- calcium

Elle est suivie par un kinésithérapeute et par un orthophoniste.

Ses habitudes alimentaires et son hygiène bucco-dentaire :

- les repas sont donnés par les parents et l'établissement. L'alimentation est sous forme normale (non mixée ou hachée). Aucune astuce n'est utilisée pour les repas. Lucie mange seule si on lui présente les aliments sur un plateau ;
- des sucreries et des collations sont données entre les repas ;
- un brossage efficace est réalisé le matin et le soir avec l'aide des parents, le midi par les professionnels de la MAS, à l'aide du dentifrice fluoré de la marque Elmex® et d'une brosse à dents manuelle Inava® brins souples. Elle est régulièrement changée car Lucie mord les poils. Pour faciliter le brossage, les parents utilisent de la musique et une boîte à musique ;
- la patiente a eu dans son enfance des comprimés de fluor.

Son état bucco-dentaire présente :

- une béance incisive (Figure 13) liée à la succion digitale qui est impossible à stopper chez elle. Les parents la distraient afin de limiter le geste en la faisant toucher différents objets (écharpe) ;
- une ventilation buccale et une déglutition immature ;
- un antécédent de fracture incisive ;
- un bavage ;
- une absence de bruxisme et de lésion carieuse.



Figure 13 : Lucie : béance incisive (source : Dr Droz, 2018)

Elle a été adressée par l'AFSR.

Sa prise en charge bucco-dentaire est réalisée par le Dr Droz dans le service d'odontologie pédiatrique du CRHU de Nancy. Pour le suivi dentaire la maman apporte le *timer*, de la musique et le *chewy tube* (Figure 14) qui facilite le maintien de la bouche ouverte ; le praticien utilise le *tell/feel show do*. Le MEOPA (Figure 15) a été utilisé uniquement dans les premiers temps pour restaurer les incisives fracturées.



Figure 14 : Le *chewy tube* (source : Hoptoys, 2016)



Figure 15 : Lucie : soin sous MEOPA et utilisation du *chewy tube*
(source : Dr Droz, 2007)

Les soins réalisés consistent essentiellement en :

- traitements préventifs : application de vernis fluorés (Duraphat®) environ deux fois par an et protection des sillons des molaires permanentes ainsi que des séances de nettoyage prophylactique ;
- radiographies de contrôle ou de diagnostic ;
- les seuls soins restaurateurs réalisés sont des restaurations d'incisives maxillaires suite à des traumatismes ; le premier a été réalisé sous anesthésie générale, en même temps que la gestion d'une blessure oculaire.

- Cas clinique : Lilou

Lilou est une jeune fille de 13 ans atteinte du syndrome de Rett. Le diagnostic a été posé à ses 3 ans par le Pr Leheup (Service de Génétique Hôpital de Brabois Enfants). Un diagnostic génétique a été réalisé, le gène MECP2 était incriminé. Les premiers symptômes furent la régression du langage, un repli sur soi et des RGO. Elle est capable de marcher. Elle est inscrite dans un IME. Elle présente également des troubles du comportement. Il n'y a pas de langage.

Elle fait de l'hyperventilation et de l'apnée lorsqu'elle stresse.

Elle souffre toujours de reflux gastro-œsophagiens et est également atteinte d'ostéoporose.

Elle pratique l'éveil sensoriel Snoezelen.

Elle prend des traitements :

- Spasfon® et Gaviscon® ;
- Doliprane® à la demande;
- Keppra® et Zonégran® (antiépileptiques)
- Biphosphonates (Zométa®) depuis octobre 2014.

Ses habitudes alimentaires et son hygiène bucco-dentaire (Figure 16) :

- L'alimentation est sous forme normale (non mixée ou hachée). Lilou peut manger seule à l'aide d'une petite cuillère. Depuis un an, il lui arrive de faire des fausses-routes ;
- le brossage est réalisé mais avec des difficultés par les parents. Ils font couler l'eau du robinet pour obtenir l'attention de leur fille durant le brossage. Le brossage est fait le matin et le soir, le midi durant les vacances scolaires. Un dentifrice fluoré (Elmex®) et une brosse à dents électrique sont utilisés ;
- la patiente a reçu un supplément fluoré.



Figure 16 : Lilou : brossage (source : Dr Droz, 2012)

Elle présente :

- une béance incisive et une proalvéolie, en lien avec la succion des objets pour se calmer. Elle utilise la tétine pour se rassurer et réussir à respirer par le nez ;
- du bruxisme. Il s'atténue au cours des années. Les parents le remarquent à ce jour une fois par mois ;
- une inflammation légère des gencives;
- un bavage ;
- une évolution palatine de dents permanentes ;
- une ventilation buccale et une déglutition immature.

Les séances de soins sont réalisées sous sédation consciente par inhalation de MEOPA (Figure 17), à l'Hôpital d'enfants où sont suivis les patients porteurs de trouble de déglutition. La musique est utilisée pour l'apaiser. L'accompagnant (le papa) lui tient la main et réalise des « papouilles » sur le ventre.



Figure 17 : Lilou : soin sous MEOPA (source : Dr Droz, 2011)

Les soins réalisés sont préventifs:

- détartrages réguliers ;
- applications de vernis fluoré ;
- réalisation de scellements de sillons.
- avulsions des dents temporaires qui gênent l'évolution des dents permanentes.

- Cas clinique : Ambre

Ambre est une jeune fille de 14 ans atteinte du syndrome de Rett. Le diagnostic a été posé à ses 2 ans. Un diagnostic génétique a été réalisé, le gène MECP2 était incriminé. Les premiers symptômes sont apparus vers 12-18 mois, le développement s'est arrêté et des acquis ont été perdus. Le langage est absent. Elle est inscrite à l'EEP (Etablissement pour Enfants Polyhandicapés) en demi-pension. Elle est atteinte d'épilepsie.

Ses traitements en cours :

- Micropakine (antiépileptique) ;
- Forlax (laxatif).

Ses habitudes alimentaires et son hygiène bucco-dentaire :

- les repas sont donnés par le papa sous forme hachée et mixée, la patiente ne parvient pas à s'alimenter seule. Il lui arrive de faire des fausses-routes lorsqu'elle boit ;
- le brossage est réalisé le midi au centre et le soir par le papa. La patiente est coopérante, le papa n'a pas besoin d'utiliser une technique particulière. Le dentifrice fluoré utilisé est de la marque Elmex® et la brosse à dents manuelle possède une tête de petite taille ;
- la patiente n'a pas eu de supplémentation fluorée (comprimés ou gouttes).

Son état bucco-dentaire montre (Figure 18) :

- présence de bruxisme lorsqu'elle était plus jeune, absent à ce jour. Le papa ne connaît pas l'âge de sa disparition ;
- présence de lésions carieuses traitées ;
- antécédents de fractures du bord libre des incisives ;
- présence d'un encombrement dentaire pas encore pris en charge ;
- bavage présent, la patiente ne met pas ses doigts en bouche.

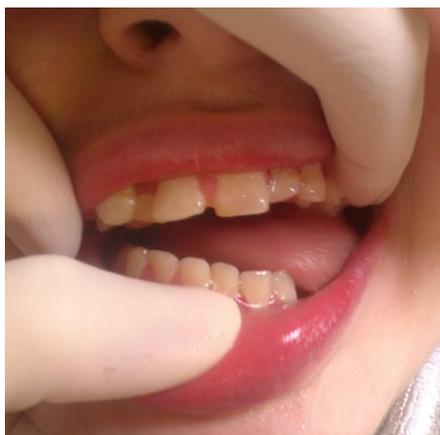


Figure 18 : Ambre : encombrement dentaire et usure dentaire liée au bruxisme
(source : Dr Hernandez, 2018)

Sa prise en charge bucco-dentaire est réalisée par le Dr Hernandez à l'hôpital d'enfants où sont suivis les enfants porteurs de troubles de déglutition. Le suivi est réalisé au fauteuil avec une bonne coopération de la patiente.

Les soins réalisés :

- détartrage ;
- soins restaurateurs sous digue.

Pour conclure, selon les patientes la prise en charge est différente. Il est nécessaire d'apprendre à les connaître et d'obtenir des astuces de la part des accompagnateurs afin que nos séances se déroulent le mieux possible.

Conclusion

Les approches thérapeutiques du syndrome de Rett sont nombreuses mais nous recherchons toujours un traitement efficace pour éradiquer la pathologie chez les malades (AFSR, 2014).

Des traitements génétiques supplémentaires pour traiter le syndrome de Rett sont en cours de recherche mais restent du domaine de l'hypothèse :

- les TALENs (protéine artificielle créée par génie génétique) auraient pour but de traiter tous les types de mutation. Cette stratégie n'a pas encore obtenu de résultat ;
- l'activation, dans les cellules malades, de la copie silencieuse normale du gène MECP2 provenant du chromosome X silencieux de la patiente. Cependant, la réactivation non contrôlée peut entraîner des pathologies supplémentaires. La copie mutante du gène MECP2 pourrait empêcher l'action de la protéine normale ;
- le remplacement du gène anormal. L'objectif est d'introduire une dose du produit du gène malade permettant à la cellule malade de retrouver la fonction normale de la protéine MECP2. L'ADN serait transporté jusqu'aux neurones à soigner par des virus adénoassociés. Atteindre tous les neurones serait très complexe par cette approche virale et la dose de protéine MECP2 devrait être très contrôlée car, si elle est trop importante, des pathologies neurologiques pourraient se développer ;
- l'utilisation de la fonction de gènes modificateurs. Certaines modifications de gène, qui ont une action en réseau (la protéine A intervient sur B qui agit sur C, etc.) avec MECP2 pourraient dégrader ou améliorer la pathologie. Cette stratégie thérapeutique est coûteuse, lourde et longue ;
- l'utilisation du système immunitaire. Le projet serait de greffer des cellules microgliales et/ou des cellules souches provenant de la moelle osseuse. Il existe un risque de rejet de la greffe et d'immunosuppression.

En dehors de la recherche constante d'un traitement efficace pour cette pathologie, un autre point est également à ne pas oublier. Ces patientes peuvent comme tout autre enfant avoir besoin de soins bucco-dentaires. Leur pathologie demande une prise en charge adaptée à chaque situation. Certains praticiens émettent parfois des réserves à les prendre en charge au cabinet dentaire et les parents se retrouvent démunis pour obtenir le suivi et les soins dentaires nécessaires.

Pour faciliter cette recherche, des organismes et réseaux en France, créés par la collaboration de structures hospitalières et de praticiens de ville, fournissent aux familles les adresses des praticiens aptes à prendre en charge ces patientes (Enfants différents, 2017):

- l'Unité Mobile du Réseau Santé Bucco-Dentaire & Handicap Rhône-Alpes ;
- Handident P.A.C.A ;
- Handident Hauts de France ;
- CRMR ET CCMR (filiale Déficience-Maladie Rares du Développement Cérébral et déficience Intellectuelle).

Enfin, en complément de notre enseignement à la faculté durant notre cursus universitaire sur la prise en charge des patients en situation de handicap, il reste nécessaire de réaliser des formations tout au long de notre vie professionnelle sur ce sujet afin de toujours être prêt à prendre en charge correctement ces patientes.

Bibliographie

Références bibliographiques

1. AFSR. Le syndrome de Rett : une maladie rare d'origine génétique. Agnetz : Association Française du Syndrome de Rett ; 2016. 244p.
2. Anderson A, Wong K, Jacoby P, Downs J, Leonard H. Twenty years of surveillance in Rett syndrome: what does this tell us?. *Orphanet J Rare Dis.* 2014; 9(1): 1-9.
3. Benzyane A. L'étude moléculaire du syndrome de Rett (à propos de 08 cas) [Thèse d'exercice]. [Fès] : Université Sidi Mohammed Ben Abdellah. Faculté de médecine et de pharmacie ; 2014. 130p.
4. Breheret R. Traitement du bavage par injection échoguidée de toxine botulique [Thèse d'exercice]. [Angers] : Université d'Angers. Faculté de médecine ; 2008. 42p.
5. Čalić A, Peterlin B. Epigenetics and bruxism: possible role of epigenetics in the etiology of bruxism. *Int J Prosthodont.* 2015; 28(6): 594-599.
6. Camoin A, Tardieu C, Blanchet I, Orthlieb J-D. Le bruxisme du sommeil chez l'enfant. *Arch Pédiatrie.* 2017 ; 24(7) : 659-66.
7. Chahrour M, Zoghbi HY. The story of Rett syndrome: from clinic to neurobiology. *Neuron.* 2007; 56(3): 422-437.
8. Chappleau CA, Lane J, Pozzo-Miller L, Percy AK. Evaluation of current pharmacological treatment options in the management of Rett syndrome: from the present to future therapeutic alternatives. *Curr clin pharmacol.* 2013; 8(4): 358–369.

9. Das DK, Raha S, Sanghavi D, Maitra A, Udani V. Spectrum of MECP2 gene mutations in a cohort of Indian patients with Rett syndrome: report of two novel mutations. *Gene*. 2013; 515(1): 78-83.
10. Davido N, Yasukawa K. *Médecine orale et Chirurgie orale, Parodontologie*. Paris : Maloine ; 2014. 313p.
11. Davido N, Yasukawa K, Antonioli P, Nguyen J-F, Zanini M. *Odontologie conservatrice et Endodontie, Odontologie prothétique*. Paris : Maloine ; 2016. 216p.
12. Davido N, Yasukawa K, Dursun E, Maire C-H, Meyer L. *Orthopédie dento-faciale, Odontologie pédiatrique*. Paris : Maloine ; 2016. 208p.
13. Didden R, Korzilius H, Smeets E, Green VA, Lang R, Lancioni GE, et coll. Communication in individuals with Rett syndrome : an assessment of forms and functions. *J Dev Phys Disabil*. 2010; 22(2): 105-118.
14. Dy ME, Waugh JL, Sharma N, O'Leary H, Kapur K, D'Gama AM, et coll. Defining hand stereotypies in Rett syndrome: a movement disorders perspective. *Pediatr Neurol*. 2017; (75): 91-95.
15. Ehrhart F, Coort SLM, Cirillo E, Smeets E, Evelo CT, Curfs LMG. Rett syndrome – biological pathways leading from MECP2 to disorder phenotypes. *Orphanet J Rare Dis*. 2016; 11(158): 1-13.
16. Fuertes-González MC, Silvestre FJ, Almerich-Silla JM. Oral findings in Rett syndrome: a systematic review of the dental literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011; 16(1): 37-41.

17. Fuertes-González MC, Silvestre FJ. Oral health in a group of patients with Rett syndrome in the regions of Valencia and Murcia (Spain): a case-control study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014; 19(6): 598-604.
18. Goncalvès J. Syndrome de Rett : caractéristiques cliniques et prise en charge odontologique au sein d'une équipe pluridisciplinaire [Thèse d'exercice]. [Paris] : Université Paris Diderot - Paris 7. UFR d'Odontologie ; 2014. 113p.
19. Groupe déglutition pluridisciplinaire du service de Médecine et Réadaptation de l'HNSM. Troubles de la déglutition : prévention des fausses routes dans les atteintes neurologiques chez l'adulte. Saint Maurice : HNSM ; 2007.12p.
20. Guerrini R, Parrini E. Epilepsy in Rett syndrome, and CDKL5- and FOXP1-gene-related encephalopathies. *Epilepsia*. 2012 ; 53(12) : 2067-78.
21. Hamilton A, Marshal MP, Sucato GS, Murray PJ. Rett Syndrome and Menstruation. *J Pediatr Adol Gynec*. 2012; 25(2): 122-126.
22. Kini V, Patil R, Pathak T, Prakash A, Gupta B. Diagnosis and management of periodontal disease in children and adolescents: a brief review. *J Dent Allied S*. 2016; 5(2): 78-83.
23. Krajnc N. Management of epilepsy in patients with Rett syndrome: perspectives and considerations. *Ther Clin Risk Manag*. 2015; 11: 925-932.
24. Koop SE. Scoliosis and Rett syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2011; 53(7): 582-583.
25. Laurent F, Alantar A, Baranes M, Bouaziz F, Davido N, Doucet P. Risques médicaux - Guide de prise en charge par le chirurgien-dentiste. Paris : ADF ; 2013. 135p.

26. Le Doare T, Noirrit-Esclassan E, Göttle M. État de santé bucco-dentaire des enfants en institut médico-éducatif en Midi-Pyrénées [Thèse d'exercice]. [Toulouse] : Université Paul Sabatier. Faculté de chirurgie dentaire ; 2015. 85p.
27. Linglart A, Marchand I, Djavidi A, Senez C, Benigni I, Rothenbuhler A, et al. Ostéoporose et handicap moteur central. Arch pédiatrie. 2009 ; 16(6) : 614-615.
28. Lucariello M, Vidal E, Vidal S, Saez M, Roa L, Huertas D, et coll. Whole exome sequencing of Rett syndrome-like patients reveals the mutational diversity of the clinical phenotype. Hum Genet. 2016; 135(12): 1343-1354.
29. Magalhães MHCG, Kawamura JY, Araújo LCA. General and oral characteristics in Rett syndrome. Spec Care Dentist. 2002; 22(4): 147–150.
30. Molina-García A, Castellanos-Cosano L, Machuca-Portillo G, Posada-de la Paz M. Impact of rare diseases in oral health. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2016; 21(5): e587-594.
31. Neul JL, Kaufmann WE, Glaze DG, Christodoulou J, Clarke AJ, Bahi-Buisson N, et coll. Rett Syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. Ann Neurol. 2010; 68(6): 944-950.
32. Orthlieb JD, Ré JP, Jeany M, Giraudeau A. Articulation temporo-mandibulaire, occlusion et bruxisme. Rev Stomatol Chir. 2016; 117(4): 207–211.
33. Ramirez J-M, Ward CS, Neul JL. Breathing challenges in Rett Syndrome: lessons learned from humans and animal models. Resp Physiol Neurobi. 2013; 189(2): 280-287.
34. Riise R, Brox JI, Sorensen R, Skjeldal OH. Spinal deformity and disability in patients with Rett syndrome. Dev Med Child Neurol. 2011; 53(7): 653-657.

35. Rohdin M, Eriksson M, Albåge M, Lagercrantz H, Katz-Salamon M. 162 Long-Term Cardio-Respiratory Regulation in Children with Rett Syndrome. *Pediatr Res.* 2010; 68(1): 85.
36. Ross PD, Guy J, Selfridge J, Kamal B, Bahey N, Tanner KE, et coll. Exclusive expression of MeCP2 in the nervous system distinguishes between brain and peripheral Rett syndrome-like phenotypes. *Hum Mol Genet.* 2016; 25(R2): 1-16.
37. Saulue P, Carra M-C, Lалуque J-F, d'Incau E. Comprendre les bruxismes chez l'enfant et l'adolescent. *Int Orthod.* 2015; 13(4): 489–506.
38. Souissi W, Klaa H, Rouissi A, Benrhouma H, Ben Achour N, Kraoua I, et coll. Épilepsie dans le syndrome de Rett. *Rev Neurol.* 2016 ; 172(Supplement 1) : A56.
39. Spielmann-Laulay V. Les caractéristiques bucco-dentaires du Syndrome de Rett : enquête épidémiologique auprès de 334 familles [Thèse d'exercice]. [Strasbourg] : Université Louis Pasteur. Faculté de chirurgie dentaire ; 2004. 179p.
40. Takamori K, Kuroshita R, Nakagawa K, Watanabe S. Electromyographic analysis of bruxism in a patient with Rett syndrome. *Pediatr Dent J.* 2008; 18(2): 214–217.
41. Tay G, Graham H, Graham HK, Leonard H, Reddihough D, Baikie G. Hip displacement and scoliosis in Rett syndrome – screening is required. *Dev Med Child Neurol.* 2010; 52(1): 93-98.
42. Viviano M, Hayek J, Lorenzini G, Viviano F, Vinci D, Batoni L, et coll. Odontostomatologic anomalies associated with rett syndrome in 216 patients. *Int J Clin Dent.* 2012; 5(4): 357–361.

43. Wong K, Leonard H, Jacoby P, Ellaway C, Downs J. The trajectories of sleep disturbances in Rett syndrome. *J Sleep Res.* 2015; 24(2): 223-233.
44. Zunzarren R. Guide clinique d'odontologie. Issy-Les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2014. 336p.

Références bibliographiques électroniques

45. AFSR. AFSR [Internet]. 2014 [consulté le 2 sept 2016]. Disponible sur : <https://afsr.fr/index.php>
46. Agir pour l'autisme. TEACCH [Internet]. 2013 [consulté le 12 janvier 2018]. Disponible sur : <http://www.agirpourelautisme.com/teacch>
47. Canoe.ca santé. PMS-Hydrate de chloral [Internet]. [consulté le 8 octobre 2017]. Disponible sur : <http://sante.canoe.ca/drug/getdrug/pms-hydrate-de-chloral>
48. Centre de référence Déficiences intellectuelles de causes rares, Centre de référence des Anomalies du développement & syndromes malformatifs de l'interrégion Est. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) : Syndromes de Rett et apparentés : Texte du PNDS [Internet]. 2017 [consulté le 8 août 2017]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-05/dir4/pnds_-_syndromes_de_rett_et_apparentes_2017-05-03_14-15-56_224.pdf
49. Encyclopédie Orphanet grand public. Le syndrome de Rett [Internet]. 2006 [Consulté le 16 sept 2016]. Disponible sur : www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Rett-FRfrPub91v01.pdf

50. Enfants différents. La santé bucco-dentaire des enfants en situation de handicap [Internet]. 2017 [consulté le 5 novembre 2017]. Disponible sur : <http://www.enfant-different.org/hygiene/dentiste-enfant-handicape>
51. Equipe de neurogénétique humaine. Le syndrome de Rett [Internet]. [consulté le 2 sept 2016]. Disponible sur : http://www.germaco.net/Rett1_fr.html
52. EurekaSanté par VIDAL. Buspirone Sandoz [Internet]. 2017 [consulté le 1er octobre 2017]. Disponible sur : <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp2882-BUSPIRONE-SANDOZ.html>
53. EurekaSanté par VIDAL. Pantoprazole Alter [Internet]. 2017 [consulté le 8 octobre 2017]. Disponible sur : <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp3765-PANTOPRAZOLE-ALTER.html>
54. EurekaSanté par VIDAL. Valium Roche [Internet]. 2017 [consulté le 1er octobre 2017]. Disponible sur : <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-ovaliu01-VALIUM-ROCHE.html>
55. EurékaSanté VIDAL. Epilepsie - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. 2017 [consulté le 6 mars 2017]. Disponible sur : <http://eurekasante.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/epilepsie.html>
56. Genetics Home Reference. MECP2 gene [Internet]. 2017 [consulté le 16 janvier 2017]. Disponible sur : <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/MECP2>
57. Haute Autorité de Santé (HAS). Haute Autorité de Santé - ALD n° 26 - Scoliose structurale évolutive (dont l'angle est égal ou supérieur à 25°) jusqu'à maturation rachidienne [Internet]. 2008 [consulté le 07 février 2017]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_646714/fr/ald-n-26-scoliose-structurale-evolutive-dont-l-angle-est-egal-ou-superieur-a-25-jusqu-a-maturation-rachidienne

58. Haute Autorité de Santé (HAS). Ostéoporose [Internet]. 2011 [consulté le 21 février 2017]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1194578/fr/osteoporose
59. HopToys. HopToys solutions pour enfants exceptionnels [Internet]. 2016 [consulté le 19 novembre 2017]. Disponible sur : <http://www.hoptoys.fr/mastication-et-deglutition/chewy-tube-p-9725.html>
60. Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM). Syndrome de Rett [Internet]. 2015 [consulté le 2 sept 2016]. Disponible sur : <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/syndrome-de-rett>
61. Lefer G. Université de Nantes - école supérieure du Professorat et de l'Education (ESPE) - Banque de pictogrammes [Internet]. 2016 [consulté le 5 novembre 2017]. Disponible sur : <http://www.espe.univ-nantes.fr/recherche/cated-autisme/banque-de-pictogrammes-1450533.kjsp?RH=1409576145485>
62. Le Goff A. Odontologie Santé Bucco-Dentaire chez la personne handicapée [Internet]. 2003 [consulté le 15 octobre 2017]. Disponible sur : http://ancien.odonto.univ-rennes1.fr/old_site/handi04.htm
63. Makaton. Association avenir dysphagie Makaton [Internet]. [consulté le janvier 2018]. Disponible sur : <http://www.makaton.fr/produit/imagier-makaton.html>
64. Marimbert J. Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates [Internet]. 2007 [consulté le 26 septembre 2017]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Recommandations-sur-la-prise-en-charge-bucco-dentaire-des-patients-traites-par-bisphosphonates>

65. Nouasri K. Le syndrome de Rett : une découverte de mutation de gènes [Internet]. 2013 [consulté le 16 janvier 2017]. Disponible sur : <http://www.revuedesante.com/Article/le-syndrome-de-rett-une-d-couverte-de-mutation-de-g-nes-1340.html>
66. Orphanet. Orphanet : Syndrome de Rett [Internet]. 2007 [consulté le 1 septembre 2016]. Disponible sur : http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=778
67. PECS France. Qu'est-ce-que le PECS ? [Internet]. [consulté le 12 janvier 2018]. Disponible sur : <https://www.pecs-france.fr/pecs.php>
68. Réseau-Lucioles, Morrier JJ, Sixou JL. Comment préserver ses dents et ses gencives ? [Internet]. 2011 [consulté le 27 juin 2017]. Disponible sur : <https://www.reseau-lucioles.org/comment-preserver-autant-que-possible-ses-dents-et-ses-gencives/>
69. Sherry JS, Herman CM. Rett syndrome and the dental office. The journal of professional excellence dimensions of dental hygiene [Internet]. 2009 [consulté le 15 août 2017]. Disponible sur : <http://www.dimensionsofdentalhygiene.com/ddhright.aspx?id=4758>
70. Snoezelen France. Présentation du concept Snoezelen [Internet]. [consulté le 23 mai 2017]. Disponible sur : <http://www.snoezelen-france.fr/snoezelen/presentation-du-concept-snoezelen>
71. Torres V. Trucs et Astuces pour la santé bucco-dentaire des enfants porteurs de handicap [Internet]. 2016 [consulté le 30 octobre 2017]. Disponible sur : <https://www.bloghoptoys.fr/trucs-astuces-sante-bucco-dentaire-enfants-porteurs-handicap>

72. Unapei. La santé de la personne handicapée mentale : volume 1 : les dents
prévention et soins [Internet]. 2010 [consulté le 5 novembre 2017]. Disponible
sur : <http://www.unapei.org/IMG/pdf/SoinsBuccoDentaires-HandicapMental.pdf>

Annexes

Annexe 1 : Questionnaire à destination des parents d'enfants atteints du syndrome de Rett (Spielmann-Laully, 2004)

<p>Questionnaire à destination des parents d'enfants atteints du syndrome de Rett</p>
--

Chers parents, je suis en 6^{ème} année d'Odontologie à Nancy et je réalise ma thèse d'exercice sur les aspects médical et odontologique du syndrome de Rett. Afin d'enrichir mes travaux, j'aurais besoin de recueillir vos témoignages. Je vous invite donc à remplir ce questionnaire concernant votre enfant.

Merci d'avance pour votre participation.

Présentation

- 1) Prénom et nom de votre fille :
- 2) Date de naissance :
- 3) Âge du papa : Âge de la maman :
- 4) Présence de frère(s) et sœur(s) (prénom(s), âge, sexe) :

- 5) Profession du papa :
- 6) Profession de la maman :
- 7) Votre fille fréquente-t-elle un établissement spécialisé ?
Si oui, lequel ?
Sous quel régime ?
 Internat ½ pension externat

Diagnostic

- 1) À quel âge votre enfant a-t-il été dépisté ? Par qui ?
- 2) Quels furent les 1^{ers} symptômes ?
- 3) Un diagnostic génétique a-t-il été réalisé ?
Si oui, quel(s) gène(s) a(ont) été incriminé(s) ?
 MECP2 FOXP1 CDKL5 AUCUN

Traitements

- 1) Quels sont les médicaments que votre fille doit prendre (vous pouvez joindre une photocopie de son ordonnance) ?

Suivi bucco-dentaire

- 1) Votre fille est suivie par :
 - un dentiste privé l'établissement scolaire
 - service spécialisé : dentisterie pédiatrique (libéral ou hopital)
 - autres pas de suivi
- 2) Déroulement de la séance chez le dentiste.
Votre enfant :
 - Se laisse soigner
 - Prend une prémédication sédatrice sur prescription du dentiste (type Hydroxyzine ATARAX®)
 - Se fait soigner sous sédation consciente avec du MEOPA (mélange équimolaire gazeux d'oxygène et de protoxyde d'azote)
 - Se fait soigner sous anesthésie généraleRemarques :

3) Hygiène bucco-dentaire (le brossage).

- Qui-est-ce qui l'assure ? Quand ?
- Dentifrice utilisé ?
- Type de brosse à dents (taille, marque, dureté des poils, brosse à dents manuelle ou électrique) ?
- Difficultés particulières ?
- Techniques spéciales utilisées, astuces ?

4) Grincement des dents (bruxisme).

Votre fille grince-t-elle des dents ?

- non oui

Si oui, fréquence des grincements ?

Circonstances favorisant ces grincements ?

Un traitement vous a-t-il été proposé ? non oui

Si oui, lequel ?

Ces grincements ont-ils disparu ? non oui

Si oui, à quel âge ?

5) Les caries.

Votre fille a-t-elle des caries ? non oui

Si oui : ont-elles pu être soignées ?

6) Les gencives.

Votre fille a-t-elle des problèmes de gencives tels que :

- des saignements du tartre autre :

7) Les traumatismes.

Votre fille a-t-elle eu des problèmes dentaires suite à une chute ?

- non oui : lesquels ?

8) Malpositions dentaires.

Votre fille souffre-t-elle d'encombrements dentaires (mauvais alignement des dents) ?

non oui : un traitement vous a-t-il été proposé ?

9) Le fluor.

Votre fille a-t-elle pris du fluor ?

non oui : depuis quel âge ?

Quelle forme de fluor a-t-elle été donnée ?

gouttes comprimés autres (dentifrice fluoré, eau, minérale fluorée sel fluoré) ?

10) Votre fille bave-t-elle ? non oui

Met-elle ses doigts dans la bouche ?

non oui : quel technique utilisez-vous pour l'en empêcher ?

11) Les repas.

Qui donne les repas ?

Type d'alimentation :

normale hachée (avec des petits morceaux) mixée (sans morceaux)
 liquide parentérale (gastrostomie)

Techniques particulières, astuces utilisées pour les repas ?

Lui arrive-t-elle de faire des fausses-routes (l'enfant s'étouffe quand elle avale) ? non oui

Votre fille arrive-t-elle en partie à s'alimenter toute seule ?

non oui : comment ?

12) Langage.

Votre fille a-t-elle parlé ? non oui : quels mots ?

A-t-elle cessé de parler depuis ? non oui : à quel âge ?

13) Remarques particulières sur la prise en charge bucco-dentaire ?

Merci d'avoir accepté d'aller au bout du questionnaire en répondant à toutes les étapes.

Table des matières

Liste des figures	7
Liste des tableaux	9
Introduction.....	10
1. Le syndrome de Rett	11
1.1. Epidémiologie	11
1.2. Aspect étiologique : la génétique	11
1.2.1. Le gène MECP2 (fonctions et mutations).....	11
1.2.2. Nouveaux gènes impliqués dans le syndrome de Rett : CDKL5 et FOXG1	14
1.2.3. Données neuropathologiques et phyopathologiques	15
1.3. Les manifestations cliniques et les critères de diagnostic	16
1.3.1. Les manifestations cliniques	16
1.3.2. Les critères cliniques de diagnostic.....	30
1.4. Les diagnostics différentiels	32
1.5. Les variantes du syndrome de Rett.....	33
1.6. Evolution du syndrome de Rett.....	33
1.6.1. 1er stade : stagnation d'apparition précoce	34
1.6.2. 2ème stade : la régression rapide	34
1.6.3. 3ème stade : la stabilisation apparente.....	34

1.6.4. 4ème stade : l'évolution tardive.....	34
1.7. La douleur.....	35
1.8. Traitements et prise en charge	35
1.8.1. Traitement symptomatique.....	35
Les symptômes associés au syndrome de Rett peuvent être pris en charge par la mise en place de traitements pharmacologiques.	35
• Les troubles du sommeil.....	35
1.8.2. Prise en charge paramédicale	38
1.8.3. Thérapie génique : développement de nouveaux traitements pour le syndrome de Rett.....	42
2. Les manifestations bucco-dentaires dans le syndrome de Rett et leur prise en charge.....	44
2.1. Les répercussions bucco-dentaires du syndrome de Rett.....	44
2.1.1. Le bruxisme	45
2.1.2. Les troubles parodontaux.....	51
2.1.3. Les lésions carieuses et les érosions dentaires	52
2.1.4. Les malocclusions dentaires	52
2.1.5. Les traumatismes.....	54
2.1.6. L'incontinence salivaire et les stéréotypies buccales	55
2.2. Les conséquences des traitements sur la prise en charge et l'état de santé bucco-dentaire.....	56
2.2.1. Traitement chimique des crises d'épilepsie.....	56

2.2.2. Traitement de l'ostéoporose.....	58
2.2.3. Traitement des manifestations respiratoires	59
2.2.4. Traitement des troubles du sommeil, de l'humeur et de l'anxiété	60
2.2.5. Traitement des manifestations cardiovasculaires	61
2.2.6. Traitement des manifestations digestives	61
2.3. Gestion du trouble comportemental.....	61
2.3.1. L'alimentation	61
2.3.2. L'hygiène bucco-dentaire	62
2.3.3. Les soins au cabinet dentaire	66
2.4 Présentation de cas cliniques	71
Conclusion.....	79
Bibliographie.....	81
Annexes.....	91

Jury : Président : P. AMBROSINI – Professeur des Universités
 Juges : D. DROZ – Maître de Conférences des Universités
 M. HERNANDEZ – Maître de Conférences des Universités Associée
 T. MERCIER – Docteur en Chirurgie Dentaire

Thèse pour obtenir le diplôme d'État de Docteur en Chirurgie Dentaire

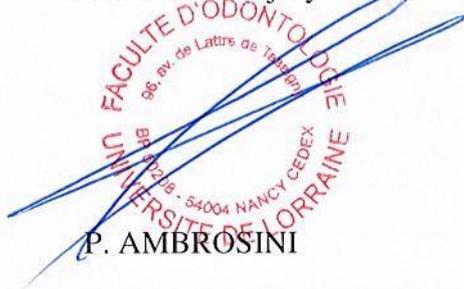
Présentée par : **Mademoiselle ROBERT Amandine, Annie, Chantal**

né(e) à : **LANGRES (Haute-Marne)**

le **7 septembre 1993**

et ayant pour titre : « **Syndrome de Rett : aspects médical et odontologique** ».

Le Président du jury



FACULTÉ D'ODONTOLOGIE
96, av. de Lattre de Tassigny
BP 50308 - 54004 NANCY CEDEX
UNIVERSITÉ DE LORRAINE
P. AMBROSINI

Le Doyen,
de la Faculté d'Odontologie



FACULTÉ D'ODONTOLOGIE
96, av. de Lattre de Tassigny
Le Doyen
Pr J.M. MARTRETTE
BP 50308 - 54004 NANCY CEDEX
UNIVERSITÉ DE LORRAINE
J.M. MARTRETTE

Autorise à soutenir et imprimer la thèse **10236.**

NANCY, le **24 AVR. 2018**

Le Président de l'Université de Lorraine



Université de Lorraine
Le Président
P. MUTZENHARDT

ROBERT Amandine – **Syndrome de Rett : aspects médical et odontologique**

Nancy 2018 : 98 pages. 18 figures ; 4 tableaux.

Th. : Chir.-Dent. : Nancy : 2018

Mots clés : syndrome de Rett, odontologie.

ROBERT Amandine – **Syndrome de Rett : aspects médical et odontologique**

Th. Chir.- Dent. : Nancy : 2018

Résumé :

Le premier objectif de notre thèse est de présenter le syndrome de Rett qui est une maladie génétique rare affectant principalement les filles. Nous exposerons l'épidémiologie, l'aspect étiologique, les manifestations cliniques et le diagnostic, les diagnostics différentiels, les variantes du syndrome, l'évolution de la maladie chez les patientes atteintes, ainsi que les traitements et la prise en charge.

La seconde finalité est d'exposer la prise en charge odontologique et les manifestations bucco-dentaires dans le syndrome de Rett. Nous décrirons les répercussions de la pathologie sur la cavité buccale et les conséquences des traitements sur la prise en charge et l'état de santé bucco-dentaire. Enfin, nous envisagerons la gestion du trouble comportemental chez les patientes atteintes au travers d'illustrations de cas cliniques.

Membres du jury :

Pr. P. AMBROSINI	Professeur des Universités	Président
<u>Dr. D. DROZ</u>	Maître de Conférences des Universités	<u>Directrice</u>
Dr. M. HERNANDEZ	Maître de Conférences des Universités associé	Juge
Dr. T. MERCIER	Docteur en Chirurgie Dentaire	Invité

Adresse de l'auteur :

ROBERT Amandine
17 rue saint Laurent
52400 VICQ