



Disponible en ligne sur  
**SciVerse ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



## RECOMMANDATIONS

# Édition française de la Déclaration officielle de politique clinique de l'American Thoracic Society (ATS) sur le syndrome d'hypoventilation alvéolaire centrale congénitale. Bases génétiques, diagnostic et prise en charge☆☆☆

ATS clinical policy statement: Congenital central hypoventilation syndrome. Genetic basis, diagnosis and management

D.E. Weese-Mayer, E.M. Berry-Kravis, I. Ceccherini, T.G. Keens, D.A. Loghmanee, H. Trang, pour la sous-commission « syndrome d'hypoventilation alvéolaire centrale congénitale » de l'American Thoracic Society

☆ Édition française initiée et coordonnée par le Pr Thomas Similowski (service de pneumologie et réanimation médicale, GH Pitié-Salpêtrière Charles-Foix, et ER10upmc, université Paris 6, Paris, France) et réalisée avec le soutien financier de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) et de la fédération Antadir, et avec l'appui de l'Association française du syndrome d'ondine (AFSO) et du Centre de référence « maladie rare » pour le syndrome d'Ondine (coordonné par le Dr Ha Trang, hôpital Robert-Debré, et, pour la « branche adulte », par le Pr Christian Straus, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles-Foix). Traduction du document original : Mme Marie-Claire Parrot. Relecture et édition : Pr Thomas Similowski, Pr Jeanne Amiel (Inserm U781, Paris, France). La réalisation de cette version française, sa publication dans la *Revue des maladies respiratoires* et sa mise en ligne ont été autorisées par l'American Thoracic Society, qui conserve l'intégralité des droits d'auteurs. Toute référence au présent document doit être libellée « Édition française de la déclaration officielle de politique clinique de l'American Thoracic Society sur le syndrome d'hypoventilation alvéolaire centrale congénitale. Bases génétiques, diagnostic et prise en charge », *Revue des maladies respiratoires*, 2013, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2013.03.007> ; il est impératif de systématiquement co-citer la version originale en même temps que la version française, sous la forme « Weese-Mayer D, Berry-Kravis EM, Ceccherini I, Keens TG, Loghmanee DA, Trang H. An official ATS clinical policy statement : congenital central hypoventilation syndrome. Genetic basis, diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181, 626–644 ».

☆☆ La présente déclaration officielle de politique clinique de l'American Thoracic Society (ATS) a été approuvée par le conseil d'administration de la société au mois de septembre 2009.

0761-8425/\$ — see front matter © 2013 Publié par Elsevier Masson SAS pour la SPLF.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2013.03.007>

Pour citer cet article : Weese-Mayer DE, et al. Édition française de la Déclaration officielle de politique clinique de l'American Thoracic Society (ATS) sur le syndrome d'hypoventilation alvéolaire centrale congénitale. Bases génétiques, diagnostic et prise en charge. *Revue des Maladies Respiratoires* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2013.03.007>

## MOTS CLÉS

Commande  
respiratoire ;  
Dérèglement du  
système nerveux  
autonome

## Résumé

**Contexte.** — Le syndrome d'hypoventilation alvéolaire centrale congénitale (SHACC) est caractérisé par une hypoventilation alvéolaire et un dérèglement du système nerveux autonome.

**Objectifs du document.** — Démontrer l'importance de l'identification de mutations du gène *PHOX2B* dans le diagnostic et le traitement des malades atteints du syndrome d'hypoventilation alvéolaire congénitale (SHACC) ; présenter un résumé des progrès accomplis récemment dans la connaissance des mutations du gène *PHOX2B* et la relation entre ces mutations et le phénotype du SHACC ; actualiser les recommandations concernant le diagnostic et le traitement des malades atteints du SHACC.

**Méthodes.** — Les membres du comité ont été choisis sur la base de leur expérience dans le SHACC ; il leur a été demandé de faire un état des lieux des connaissances scientifiques actuelles au moyen d'une analyse indépendante de la littérature. Les membres du comité sont parvenus à un consensus sur les recommandations formulées dans ce document.

**Résultats.** — Une étude de la littérature a conduit à la rédaction de ce document de synthèse qui résume les dernières avancées dans la compréhension du SHACC et présente les recommandations des experts ; celles-ci reposent sur l'analyse des résultats de la prise en charge des malades atteints de ce syndrome.

**Conclusions.** — Le diagnostic du SHACC repose sur l'identification d'une mutation du gène *PHOX2B*. La nature de cette mutation est fortement prédictive de la gravité du phénotype du SHACC. Les parents de malades atteints de SHACC devraient subir un test de dépistage pour déterminer s'ils sont porteurs ou non d'une mutation du gène *PHOX2B*. En présence de toute hypoventilation alvéolaire inexpiquée, il est recommandé d'adopter une attitude de forte présomption à l'égard du SHACC. Cette précaution permettra sans doute de détecter davantage de SHACC de faible gravité. Afin d'assurer une prise en charge plus sûre et de préserver au mieux les capacités neurocognitives des malades, les auteurs recommandent une prise en charge comprenant principalement : une évaluation complète du malade réalisée à l'hôpital deux fois par an initialement, puis une fois par an, et incluant des tests physiologiques à l'état de veille et pendant le sommeil permettant de mesurer les besoins ventilatoires à différents niveaux d'activité et de concentration, pendant toutes les phases du cycle éveil-sommeil, cela en respiration spontanée comme en ventilation artificielle, ainsi que la réponse ventilatoire lors d'épreuves physiologiques réalisées à l'état de veille et pendant le sommeil, un monitoring cardiaque (« Holter ») sur 72 heures, un échocardiogramme, une évaluation du dérèglement du système nerveux autonome (SNA) au moyen d'une exploration de tous les organes qui en dépendent, et enfin une évaluation systématique des fonctions neurocognitives ; pour les patients ayant des antécédents de constipation, un lavement baryté ou une manométrie avec ou sans biopsie rectale ; et chez les patients présentant un risque en raison du type de mutation identifié sur *PHOX2B*, des examens par imagerie pour détecter d'éventuelles tumeurs de la crête neurale.

© 2013 Publié par Elsevier Masson SAS pour la SPLF.

## Présentation générale

En 1999, l'American Thoracic Society (ATS) publiait sa première « Déclaration concernant le syndrome d'hypoventilation centrale congénitale (SHACC) » [1]. Depuis, l'univers du SHACC a été bouleversé par :

- la découverte du gène « *paired-like homeobox 2B* » (*PHOX2B*) comme gène dont les mutations sont responsables du SHACC [2–5] ;
- l'identification de la transmission héréditaire du SHACC sur le mode autosomique dominant [3,5–7] ;
- la démonstration de l'existence d'une relation entre le génotype de *PHOX2B* et le phénotype du SHACC, au regard de caractéristiques cliniques comme la dépendance à la ventilation artificielle [3,5], la dysmorphie faciale [8], l'asystolie [9], la maladie de Hirschsprung et le neuroblastome [6,7] ;
- la découverte de mutations du gène *PHOX2B* chez des adultes ou de grands enfants atteints de SHACC [10–17]

chez qui le diagnostic avait été « manqué » pendant la période néonatale ou la petite enfance en raison de l'absence de signes patents ;

- l'observation d'un mosaïcisme génétique chez 5 à 10 % des parents d'enfants porteurs de SHACC [3,6] ;
- et une meilleure compréhension des mécanismes particuliers par lesquels *PHOX2B* conduit au un phénotype SHACC [6,18–21].

L'objectif de l'ATS en publiant ce nouveau document est d'aider les cliniciens à individualiser la prise en charge des malades en fonction du génotype spécifique et de la mutation de *PHOX2B* et d'offrir un conseil génétique approprié. En définitive, toutes les options thérapeutiques préconisées auront comme objectifs à long terme d'améliorer la qualité de vie des sujets atteints d'un SHACC formellement identifiés par une mutation de *PHOX2B* et de mieux comprendre comment le système nerveux autonome (SNA) fonctionne. Ces options thérapeutiques seront déterminées sur la base :

- d'une évaluation pratiquée à l'hôpital deux fois par an initialement, puis une fois par an, et qui comprendra :
  - des investigations physiologiques pendant la veille et le sommeil pour évaluer les besoins ventilatoires à différents niveaux d'activité et de concentration, au cours de toutes les phases du cycle veille-sommeil, en ventilation spontanée et sous assistance ventilatoire, ainsi que la réponse ventilatoire à des stimulus physiologiques pendant la veille et le sommeil,
  - un monitoring cardiaque (enregistrement « Holter ») sur 72 heures,
  - un échocardiogramme,
  - une évaluation du dérèglement du SNA (DSNA) par une exploration de tous les organes placés sous son contrôle,
  - et enfin une évaluation systématique des fonctions neurocognitives ;
- pour les patients ayant des antécédents de constipation, un lavement baryté ou une manométrie avec ou sans biopsie rectale ;
- et un examen par imagerie chez les sujets les plus exposés au risque de tumeurs de la crête neurale en raison de la mutation identifiée sur le gène *PHOX2B*.

## Méthodes

Les membres du comité ont été choisis en raison de leur expérience dans la prise en charge des malades atteints de SHACC et plus particulièrement de leur expérience dans la prise en charge clinique, dans la recherche clinique et dans la recherche fondamentale. Les membres du comité sont issus des communautés pédiatrique et de médecine d'adultes. Les organisateurs ont voulu donner un caractère international au comité. Chaque membre du comité a eu pour mission de faire un état des lieux des connaissances scientifiques actuelles par une analyse indépendante de la littérature accessible au moyen des bases de données PubMed et OVID. La tâche de chaque membre du comité a été d'analyser la littérature pertinente, de faire la critique des articles et d'évaluer l'intérêt de chaque article. Les articles considérés comme les plus pertinents, ainsi que les critiques, ont été intégrés au document de travail. Les membres du comité sont parvenus à un consensus au sujet des recommandations formulées.

## Objectifs

Les objectifs de ce document sont les suivants :

- informer les praticiens, les parents, les personnels soignants et les organismes prestataires de soins que l'identification d'une mutation de *PHOX2B* est une condition nécessaire pour diagnostiquer un SHACC ;
- améliorer les connaissances générales au sujet de *PHOX2B* reconnu comme le gène dont les mutations sont responsables du SHACC. Le lecteur apprendra :
  - qu'environ 90 % des patients avec le phénotype SHACC sont hétérozygotes pour une mutation entraînant un allongement de la série de 20 alanines (on parle d'expansion d'alanines) au sein du gène *PHOX2B*,
  - qu'environ 10 % des patients atteints du SHACC sont hétérozygotes pour une mutation de type faux sens, non sens ou de décalage du cadre de lecture au sein du gène *PHOX2B*,
  - qu'en l'absence de mutation du gène *PHOX2B* on doit s'orienter vers un diagnostic autre que le SHACC ;
- introduire la possibilité de prévoir le phénotype du SHACC sur la base du génotype ou de la mutation de *PHOX2B* ;
- informer les cliniciens que le SHACC ne se diagnostique plus exclusivement chez le nouveau-né mais également chez le petit enfant, l'enfant et l'adulte ;
- attirer l'attention sur le fait que le SHACC provient d'une mutation de *PHOX2B* transmise héréditairement sur le mode autosomique dominant, de la présence de mosaïque chez 5 à 10 % des parents et de l'importance de tester les deux parents d'un malade avec SHACC ;
- améliorer la compréhension des mécanismes spécifiques par lesquels *PHOX2B* conduit au phénotype du SHACC ;
- faire le point sur les traitements et les modalités de prise en charge à domicile ;
- expliquer que le SHACC peut être utilisé comme modèle pour la médecine translationnelle et transitionnelle du SNA, en effet :
  - la connaissance de la mutation génétique de *PHOX2B* permet d'optimiser la prise en charge des malades,
  - ceux-ci arrivant à âge adulte, il faudra des cliniciens formés au suivi de ces malades d'un type très particulier.

## Déclaration

### Contexte historique et informations générales concernant le syndrome d'hypoventilation centrale congénitale

Le SHACC a été décrit pour la première fois par Robert Mellins et al. en 1970 [22]. En dépit d'une multitude d'observations cliniques, il a fallu attendre 1992 pour que les premières grandes séries soient publiées [23]. Dans sa déclaration de 1999, l'ATS estimait que « dans le monde, le nombre d'enfants vivant avec le SHACC se situe entre 160 et 180 » tout en soulignant que ces chiffres étaient « considérés comme sous-estimés » [1]. En 2009, un ensemble de laboratoires aux États-Unis, en France, en Italie, au Japon, en Allemagne, à Taiwan, en Chine, aux Pays-Bas, au Chili, au Royaume-Uni et en Australie recensait près de 1000 cas de SHACC pour lesquels une mutation de *PHOX2B* a été confirmée. Mais à l'heure actuelle, on considère que ce nombre est encore sous-estimé à cause d'une tendance au sous-diagnostic des patients présentant le phénotype le plus léger. Bien qu'en règle générale le diagnostic du SHACC intervienne au cours de la période néonatale, des observations récentes font état de cas de malades diagnostiqués pendant l'enfance [5,6,17,24,26] et à l'âge adulte [10–17,26], en fonction du génotype de *PHOX2B* ou de la « curiosité intellectuelle » dont ont fait preuve le malade, sa famille ou l'équipe médicale. Quel que soit l'âge auquel les signes d'appel se manifestent, le diagnostic clinique du SHACC est posé « par défaut » en l'absence d'une pathologie primitive du poumon, du cœur, du système neuromusculaire

ou d'une lésion décelable du tronc cérébral, susceptibles d'expliquer le phénotype dans sa totalité, y compris, le DSNA. En général, les patients atteints de SHACC ont une diminution du volume courant et un rythme respiratoire monotone à l'état de veille et pendant le sommeil [1], même si l'hypoventilation alvéolaire est la plus marquée pendant le sommeil. Chez ces malades, l'hypoventilation pendant la nuit conduira à l'hypoxémie et l'hypercapnie sans que ces stimulus endogènes ne déclenchent la réponse ventilatoire et le réveil nocturne normalement attendus et, à l'état de veille, que ce soit au repos ou pendant une activité physique, ils sont insensibles à la sensation d'asphyxie [1]. Au nombre des pathologies associées au SHACC qui traduisent un DSNA avec des répercussions anatomiques, on peut citer la maladie de Hirschsprung et les tumeurs ayant pour origine la crête neurale. Ces lésions s'ajoutent à la symptomatologie de nature physiologique consécutive au DSNA physiologique. Parmi ces symptômes physiologiques, figurent la diminution de la réaction pupillaire à la lumière, la dysmotilité œsophagienne, des épisodes de pauses respiratoires, une température corporelle basale abaissée, des épisodes de transpiration abondante, une absence de perception de la dyspnée, une altération de la perception de l'anxiété, une absence de réponse physiologique à l'effort physique et aux stressors environnementaux [1,23,27–39]. Le SHACC est une maladie qui dure toute la vie et soulève des questions fondamentales : le phénotype est-il appelé à évoluer à mesure de l'avancée en âge du malade, en fonction du type de mutation identifiée sur *PHOX2B*, en fonction de l'âge auquel le malade a été diagnostiqué et en fonction de l'efficacité de la prise en charge ? Considérant la nature particulière de la mutation et le moment où elle se produit dans l'embryogenèse, peut-on envisager des stratégies d'intervention efficaces ? L'objectif de cette déclaration n'étant pas de fournir un panorama complet du SHACC, le lecteur est invité à se référer aux études les plus récentes ([www.genereviews.org](http://www.genereviews.org), [40,41])<sup>1</sup>.

### ***PHOX2B* : le gène dont les mutations sont responsables du syndrome d'hypoventilation centrale congénitale**

Les observations qui ont amené à soupçonner le caractère familial du SHACC ont été effectuées entre les années 1980 et 2001. Les indices de récurrence familiale concernent un cas dans chacun des groupes suivants : des jumelles monozygotes [42], des sœurs [43], une fratrie de garçons et de filles [23,44] et une fratrie de demi-frères-et-sœurs [45] atteints de SHACC. Avant la découverte de l'association entre le gène *PHOX2B* et le SHACC, cinq femmes porteuses d'un SHACC diagnostiqué pendant l'enfance ont donné naissance à deux nouveau-nés atteints d'un SHACC confirmé, à un enfant chez qui le SHACC a été considéré comme probable mais non certain en raison d'une immaturité sévère et d'une dysplasie bronchopulmonaire, et à un enfant porteur d'un SHACC à début tardif [46,47]. Par ailleurs, le signalement

d'un enfant porteur de SHACC né d'une femme ayant développé un neuroblastome dans la petite enfance [48] peut constituer un indice supplémentaire en faveur d'une transmission génétique du spectre phénotypique du DSNA et du SHACC. Par ailleurs, le DSNA a fait l'objet d'études familiales rétrospectives [27,28] qui ont fourni de nombreux indices amenant à confirmer l'hypothèse d'une base génétique du SHACC que l'on peut ainsi considérer comme la manifestation la plus sévère d'un dysfonctionnement généralisé du SNA [1,27,44], bien que le rôle de *PHOX2B* dans la catégorie plus large des pathologies recevant l'appellation « DSNA » reste encore indéterminé.

Les premières études visant à découvrir la base génétique du SHACC s'étaient limitées, pour la plupart, aux gènes connus pour être liés à la maladie de Hirschsprung. On avait observé chez 20 patients des mutations modifiant la protéine sur les récepteurs tyrosine kinase (RET) [49–53], sur le facteur neurotrope dérivé des cellules gliales (GDNF) [49], au sein de la voie de signalisation de l'endothéline-3 (EDN3) [52,54], sur le facteur neurotrope dérivé du cerveau (BDNF) [55], sur le gène « *human ashaete-scute homologue* » (*HASH1*) [4,56], sur le gène *paired-like homeobox 2A* (*PHOX2A*) [4], sur le *GFR1* [4] ainsi que sur des facteurs modifiant la protéine morphogénique osseuse-2 (*BMP2*) [3] et sur l'enzyme de conversion de l'endothéline-1 (*ECE1*) [3]. Trois autres observations indiquaient l'absence de mutation sur *RET* [57] et sur *RNX* [58,59].

En 2003, *PHOX2B* est identifié comme le gène dont les mutations sont responsables du SHACC [2,3]. Le gène *PHOX2B* code pour un facteur de transcription à homéodomaine hautement conservé qui joue un rôle clé dans le développement des circuits réflexes du SNA chez la souris [60,61]. *PHOX2B* possède une série de 20 alanines consécutives dans l'exon 3. Selon Amiel et al., cet exon présente, chez 18 des 29 cas (62 %) de SHACC répertoriés en France [2] au moment de l'étude, des duplications respectant le cadre de lecture de 15 à 27 nucléotides qui conduisent à une expansion de la série 20 alanines (allèle normale) en une série de 25 à 29 alanines (allèle muté) soit +5 à +9 alanines. Ces expansions semblaient survenir de novo dans la mesure où elles étaient absentes chez huit groupes de parents de patients atteints de SHACC. Deux (7 %) parmi ces 29 cas de SHACC présentaient des mutations par décalage du cadre de lecture. Soixante-neuf pour cent des 29 malades français étaient hétérozygotes pour une mutation de *PHOX2B* et aucun des témoins n'était porteur de mutation du gène *PHOX2B*. Amiel et al. [2] ont également démontré l'expression de *PHOX2B* dans le système nerveux central et dans les dérivés périphériques de la crête neurale chez des embryons humains au stade précoce de leur développement.

Au moment où ces études françaises étaient réalisées, Weese-Mayer et al. [3] se concentraient sur les gènes impliqués dans les premiers stades de l'embryogenèse du SNA : *mammalian ashaete-scute homolog-1* (*MASH1*), *BMP2*, *engrailed-1* (*ENI*), *TLX3*, *ECE1*, *endothéline-1* (*EDN1*), et *PHOX2A*. Bien que pour les gènes cités ci-dessus il n'ait pas été identifié de mutations susceptibles de conduire à la maladie dans une cohorte de 67 cas de SHACC, Weese-Mayer et al. [3] ont tout de même identifié des expansions hétérozygotes de la série d'alanines de +5 à +13 alanines chez 65 des 67 enfants (97 %) présentant un phénotype SHACC.

<sup>1</sup> Note spécifique à la version française : voir également la section « syndrome d'Ondine » du site « orphanet » : <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC.Exp.php?Lng=FR&Expert=661.0>.



Pour les deux cas restants, une mutation faux-sens (codon stop prématuré) du gène *PHOX2B* a été identifiée chez l'un des patients et chez l'autre, après résolution d'une erreur d'étiquetage de prélèvement au laboratoire d'origine, on a trouvé une expansion d'alanines [7]. Globalement, Weese-Mayer et al. [3] ont identifié des mutations dans l'exon 3 du gène *PHOX2B* chez 100 % des 67 enfants présentant un phénotype SHACC, ce qui démontre que *PHOX2B* est le gène dont les mutations sont responsables du SHACC. Par ailleurs, aucune mutation d'expansion sur *PHOX2B* n'a été trouvée chez les 67 témoins appariés en fonction du sexe et de l'origine ethnique. Cette étude a aussi permis de mettre en évidence les points suivants :

- l'existence d'un lien entre la longueur de l'expansion d'alanines et la sévérité du DSNA ;
- la présence d'un mosaïcisme chez quatre des 97 parents d'enfants avec SHACC, ce qui semble indiquer que toutes les mutations de *PHOX2B* ne sont pas des mutations de novo ;
- la transmission héréditaire de la mutation de *PHOX2B* et du phénotype SHACC sur le mode autosomique dominant par les porteurs de SHACC ;
- et la transmission héréditaire sur le mode autosomique dominant de la mutation de *PHOX2B* par les parents porteurs de mosaïcisme.

En outre, ces auteurs [3] ont été à l'origine de la mise au point du premier test diagnostique clinique du SHACC reposant sur une méthode simple et fiable permettant de détecter et de mesurer la taille de l'expansion d'alanines (Le Rush University Medical Center de Chicago, IL, propriétaire du brevet, en a fait don à une organisation caritative. Les profits issus de la commercialisation du test de dépistage du *PHOX2B* sont reversés au bénéfice de la recherche sur le SHACC). Ce test est également disponible pour le diagnostic prénatal, le dépistage familial et le diagnostic positif chez toute personne présentant des troubles susceptibles d'être causés par le SHACC.

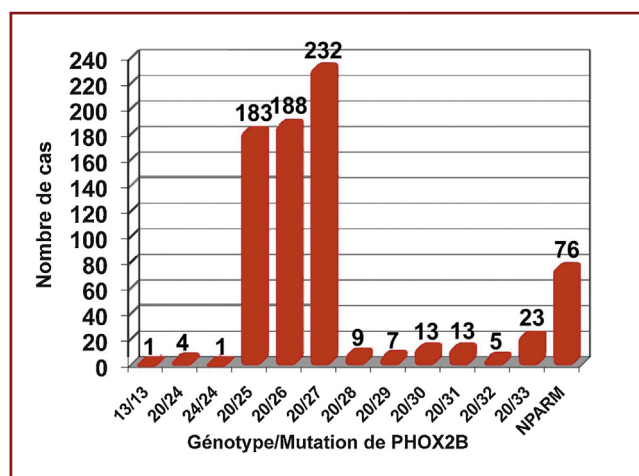
À la suite des études citées plus haut, on a trouvé parmi dix cas de SHACC étudiés au Japon [4] une expansion d'alanines de *PHOX2B* chez quatre patients (40 %) ainsi qu'une mutation par insertion avec décalage du cadre de lecture chez un patient (10 %) [4]. Dans deux cas, il s'agissait d'une expansion de novo. Horiuchi et al., utilisant la même méthode que les chercheurs français, ont également sous-détecté, ainsi qu'ils l'ont signalé en 2005, des cas d'expansion de *PHOX2B* [62]. En 2004, Matera et al. [5] ont identifié des mutations hétérozygotes par expansion d'alanines de 25 à 33 répétitions dans 21 cas (88 %) et des mutations hétérozygotes par décalage du cadre de lecture dans deux cas (8 %), cela parmi 24 cas de SHACC répertoriés en Italie, en Allemagne et aux Pays-Bas. Cette étude confirme la corrélation qui existe entre la taille de l'allèle de *PHOX2B* ayant subi l'expansion et la sévérité du phénotype respiratoire et des symptômes associés [3]. Matera et al. ont également démontré que la PCR standard peut s'avérer inefficace pour détecter l'allèle muté dans le SHACC, en particulier pour les grandes expansions de +10 à +13 alanines, en raison de la richesse en GC de la séquence. Ainsi, les mutations de *PHOX2B* peuvent ne pas être détectées à cause d'un artefact appelé « allele drop out » lors de l'amplification (l'allèle sauvage, le plus court,

est préférentiellement amplifié). Utilisant des méthodes qui permettent d'amplifier les régions riches en GC, Tran et al. [63] ont ré-analysé 34 patients dans le groupe français et ont découvert la présence d'une mutation de *PHOX2B* chez 91 % d'entre eux ; Trochet et al. [6] ont analysé 174 sujets de nationalités différentes atteints de SHACC et a trouvé des mutations de *PHOX2B* chez 93 % d'entre eux, y compris chez sept des neuf patients décrits en 2003 par Amiel et al. et dont la mutation n'avait pas été identifiée [2]. Berry-Kravis et al. [7] et de Weese-Mayer et al. [64] ont décrit des mutations de *PHOX2B* chez 184 sujets en 2006 et ont recensé collectivement en 2008 plus de 350 sujets atteints de SHACC avec une sensibilité et une spécificité de détection de 100 % pour les deux équipes. Il s'agissait d'une cohorte principalement nord américaine comprenant 10 % de patients d'autres nationalités.

Comme on l'a noté précédemment [40,41] ([www.genereviews.org](http://www.genereviews.org)), le nombre de répétitions de trinuécléotides codant une alanine après duplication définissant une mutation par expansion d'alanines du gène *PHOX2B* varie entre 24 et 33 alanines chez les patients atteints de SHACC (l'allèle normal codant une série de 20 alanines [2–7,13,15–17,25,26,65–70]). Aucune expansion d'alanines n'a été retrouvée chez les 482 témoins des études déjà citées ni chez 1520 sujets sains à Taiwan [67]. À l'inverse, des contractions d'alanines par délétion respectant le cadre de lecture ont été identifiées chez des témoins (contractions de 5-, 7- et 13-alanines) et sont des polymorphismes ou des variants rares. Les patients SHACC qui portent une contraction portent également une mutation (expansion ou autre type de mutation). Cela a été décrit chez trois patients SHACC [3,7,71]. Ces contractions sont retrouvés sur environ 5 % des allèles de sujets témoins [2,3,5,72,73], chez des parents de sujets atteints de SHACC [3,16,71], dans un petit sous-groupe de sujets présentant des symptômes peu spécifiques pouvant évoquer un DSNA avec ou sans hypoventilation et chez des sujets avec manifestations pouvant potentiellement mettre en péril le pronostic vital mais qui ne présentent pas de la symptomatologie habituelle du SHACC [71]. Une expansion d'alanines a été observée chez neuf des 16 patients porteurs de mutations précédemment identifiées dans les gènes *RET*, *GDNF*, *BDNF*, *HASH1* et *GFRA1*, ce qui démontre que *PHOX2B* est bien le gène dont les mutations sont responsables de la maladie chez ces enfants.

### Les mutations du gène *PHOX2B* dans le syndrome d'hypoventilation centrale congénitale

Le diagnostic du SHACC repose sur l'identification d'une mutation du gène *PHOX2B*. Dans plus de 90 % des cas, le SHACC est hétérozygote pour une mutation entraînant une expansion d'alanines codant pour 24 à 33 alanines dans la protéine mutée et produira les génotypes 20/24 à 20/33 (le génotype normal étant dénoté 20/20). Le reste des patients, soit environ 10 %, qui présentent un phénotype SHACC classique seront hétérozygotes pour une autre mutation (qui pourra être de type faux-sens, non-sens ou de décalage du cadre de lecture) au sein du gène *PHOX2B* [74] (en anglais, on désigne ces autres mutations par l'acronyme « NPARM »),

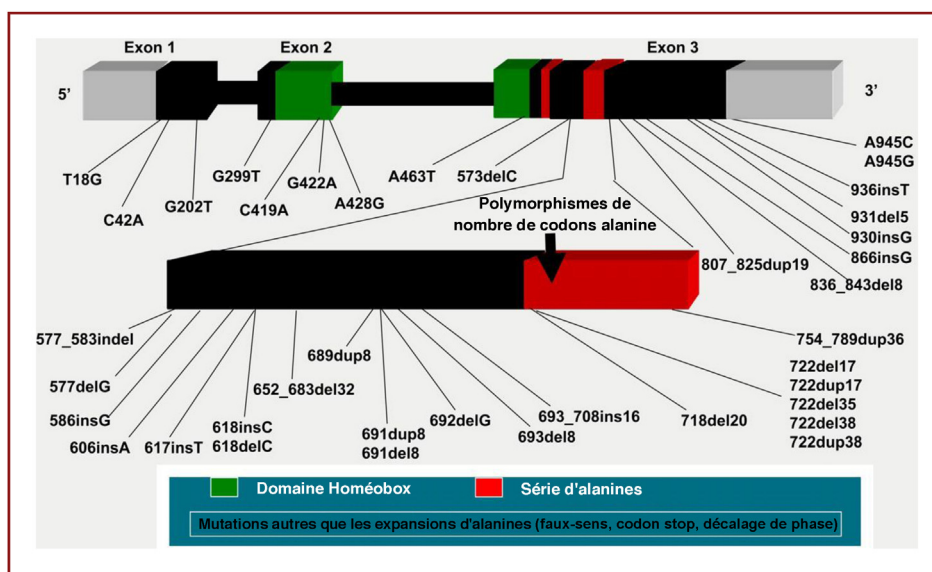


**Figure 1.** Nombre de mutations du type « expansion d’alanines » au sein de *PHOX2B*, par génotype. Ces chiffres proviennent de tous les résultats publiés dans la littérature (augmentés d’observations plus récentes des membres du Comité) portant sur les expansions d’alanines et les autres expansions. Les génotypes les plus fréquents sont les génotypes 20/25, 20/26, et 20/27. Adapté avec l’autorisation des auteurs de la référence [41].

pour « *non-polyalanine repetition mutation* ; dans la présente version française, il sera question de « mutations sans expansion d’alanines »). Les génotypes 20/25, 20/26 et 20/27 sont les plus répandus même si chaque mois on peut détecter un nombre croissant de mutations parmi les plus rares (Fig. 1 : histogramme de toutes les données publiées jusqu’à présent ainsi que les données les plus récentes des auteurs à fin 2009). Des groupes de chercheurs ont décrit des mutations sans expansion d’alanines [74] associés à des SHACC aux États-Unis [3,7,20,41,64], en Italie [5,16,18], au Japon [4], en France [2,6,13,75], en Allemagne [50,69,76],

en Australie [77], aux Pays-Bas [78], en Chine [79] et à Taïwan [67,80]. À ce jour, 76 sujets atteints d’un SHACC avec mutations sans expansion d’alanines sur le gène *PHOX2B* ont été découverts dans le monde ; les mutations sont principalement des mutations de décalage du cadre de lecture (59/76, 78%), mais on recense aussi des mutations non-sens (3/76, 4%), faux-sens (12/76, 16%), et faux-sens avec altération du codon stop (2/76, 3%) (Fig. 2, représentation schématique de la totalité des données publiées à ce jour auxquelles ont été ajoutées les données les plus récentes des auteurs de la présente Déclaration). La majorité des mutations sans expansion d’alanines associées au SHACC sont situées, soit à l’extrémité de l’exon 2 soit sur l’exon 3 (Fig. 2).

La majorité des mutations sans expansion d’alanines sont des mutations de novo qui produisent des phénotypes très sévères se traduisant par une fréquence augmentée de la maladie de Hirschsprung, dépendance ventilatoire permanente et augmentation du risque de développer une tumeur après l’âge de un an [6,7]. Aussi, une maladie de Hirschsprung très étendue et un phénotype SHACC sévère sont hautement prédictifs d’une mutation de *PHOX2B* sans expansion d’alanines. Plusieurs groupes de chercheurs appartenant à différents pays ont identifié une délétion récurrente des paires de bases 38 et 35 induisant un décalage du cadre de lecture à partir de l’expansion d’alanines responsable de pathologies graves. Pour un petit nombre de mutations sans expansion d’alanines, on a trouvé une incidence élevée de maladie de Hirschsprung mais un phénotype physiologique SHACC moins sévère et une pénétrance incomplète dans au moins trois familles [7]. Un petit nombre de mutations par décalage du cadre de lecture de localisation semblable (618delC, 577delG) sont des formes familiales avec transmission à la descendance avec pénétrance incomplète et expressivité variable [5,7], ce qui amène à penser que des décalages « -1 » dans cette zone produiront un



**Figure 2.** Représentation schématique de *PHOX2B* et localisation de toutes les mutations de *PHOX2B* associées au SHACC décrites à ce jour. Toutes les expansions d’alanines sont situées dans la deuxième série de 20 alanines codée dans l’exon 3. Presque toutes les autres mutations sans expansions identifiées jusqu’à présent sont situées à l’extrémité 3’ de l’exon 2 ou dans l’exon 3. Ces données représentent la totalité des résultats publiés dans la littérature (augmentés d’observations plus récentes des membres du Comité). Reproduction avec l’autorisation des auteurs de la référence [41].

déficit cellulaire moins grave que d'autres mutations par décalage. Des mutations c.422G > A et c.428A > G ont aussi été trouvées dans plusieurs cas de SHACC sans relation de parenté conduisant respectivement à p.R141Q et p.Q143R. Ces mutations ainsi que la mutation c.299G > T (p.R100L) [20] sont les seules mutations faux-sens identifiées dans le SHACC à ce jour. La mutation faux sens c.419C > A (p.A140E) a récemment été décrite dans le SHACC à début tardif, aussi bien sous forme isolée, qu'associée à la maladie de Hirschsprung [13,81].

## Relation entre le génotype de *PHOX2B* et le phénotype du syndrome d'hypoventilation centrale congénitale

Malgré l'identification en 2003 du gène *PHOX2B* définissant la maladie, des revues scientifiques continuent de publier des études :

- qui omettent d'apporter la preuve que tous les sujets « atteints de SHACC » sont porteurs d'une mutation de *PHOX2B* ;
- qui présentent les données sans faire la distinction entre les sujets chez qui le SHACC a été confirmé par une mutation de *PHOX2B* et les enfants dont l'hypoventilation provient d'une autre cause ;
- qui ne mettent pas en évidence la relation entre le génotype de *PHOX2B* et le phénotype du SHACC.

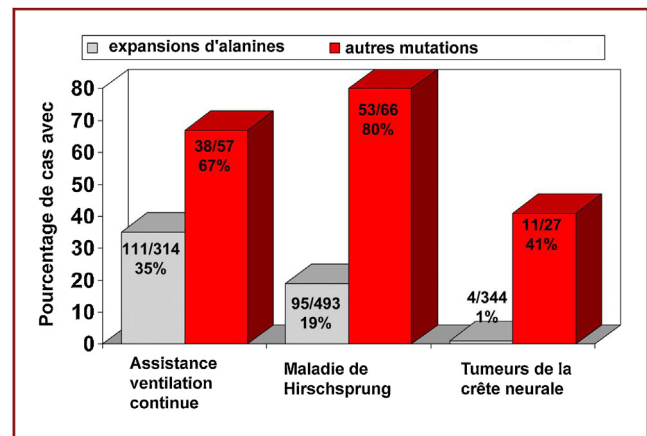
Connaissant le rôle crucial que *PHOX2B* joue dans le développement du SNA, il est légitime de formuler l'hypothèse d'un lien entre le génotype de *PHOX2B* et les différents aspects du phénotype du SHACC décrits ci-après.

### Dépendance permanente de la ventilation artificielle

Il existe une relation entre le génotype et le degré de dépendance ventilatoire [3,5,7,65]. On constate que les personnes porteuses du génotype 20/25 sont rarement totalement dépendantes de l'assistance ventilatoire, que les personnes porteuses du génotype 20/26 ont des besoins d'assistance ventilatoire qui sont variables en fonction du niveau d'activité, et que les personnes porteuses d'un génotype situé entre 20/27 et 20/33 sont généralement totalement dépendantes de la ventilation. Quant aux personnes avec SHACC à début tardif et de génotype 20/24 ou 20/25 [10,11,17], elles développent en général une forme d'hypoventilation légère qui se manifeste à la suite d'une exposition à des agents déprimeurs respiratoires ou au cours d'infections respiratoires graves. Ces catégories de malades ne relèvent en général que d'une ventilation artificielle pendant le sommeil. Les sujets porteurs d'une mutation de type expansion d'alanines sont rarement dépendants de l'assistance ventilatoire de façon permanente, alors que c'est le cas de la plupart des patients porteurs de mutations sans expansion d'alanines [7] (Fig. 3).

### Maladie de Hirschsprung

Connue depuis longtemps comme étant présente dans 20% des cas de SHACC, la maladie de Hirschsprung est significativement plus prévalente chez les patients porteurs de mutations qui ne sont pas des expansions d'alanines.



**Figure 3.** Pourcentage des patients totalement dépendants d'une assistance ventilatoire, des patients avec maladie de Hirschsprung et des patients porteurs de tumeurs de la crête neurale dans le syndrome d'hypoventilation alvéolaire congénitale centrale (SHACC) en fonction de la présence d'une mutation de type expansion d'alanines ou d'un autre type de mutation du gène *PHOX2B*. Les cas de SHACC inclus dans cette figure ont été compilés à partir de tous les cas décrits dans la littérature et, en particulier, les cas rapportés par différents groupes aux États-Unis, en Italie, en France, au Japon, en Allemagne, à Taiwan, en Chine, en Australie et aux Pays-Bas (à chaque fois que des informations cliniques suffisantes étaient fournies) ainsi qu'à partir d'observations non publiées effectuées par les membres du Comité. Les données concernant les tumeurs de la crête neurale ont été prises en compte dans la mesure où ces informations étaient disponibles et uniquement si l'enfant a survécu jusqu'à l'âge de un an. Tous les cas d'expansions d'alanines associés à des tumeurs portaient des mutations d'expansion étendues (29 à 33 répétitions). Adapté avec l'autorisation des auteurs de la référence [41].

La maladie de Hirschsprung est décrite chez 87 à 100% de ces patients, contre 20% de ceux qui présentent une expansion d'alanines [6,7,65] (Fig. 3 : histogramme représentant toutes les données de la littérature – à condition qu'elles soient suffisamment documentées – augmentées d'observations non publiées des auteurs de la présente déclaration). En ce qui concerne les expansions d'alanines, on ne signale aucun cas de maladie de Hirschsprung chez les sujets porteurs du génotype 20/25 et quelques rares cas pour le génotype 20/26. Dans une cohorte [6], on a recensé un nombre élevé de maladie de Hirschsprung chez des sujets de génotype 20/27, mais cela n'a pas encore été définitivement confirmé dans d'autres cohortes. En outre, des études récentes semblent indiquer que le gène *RET* pourrait jouer un rôle central comme gène modificateur du phénotype « Hirschsprung » chez des malades atteints de SHACC [53,82].

### Tumeurs de la crête neurale

Ces tumeurs sont plus fréquentes chez les sujets porteurs de mutations faux sens, non sens ou décalage du cadre de lecture (50%) que chez les sujets porteurs d'expansions d'alanines (1%) [6,7,65] (Fig. 3, représentant tous les cas de neuroblastome). Toutefois, chez ces derniers, on ne trouve des tumeurs de la crête neurale (ganglioneuromes et ganglioneuroblastomes) qu'associées aux génotypes 20/29 et 20/33 [2,3,6,7].



## Insuffisance cardiaque

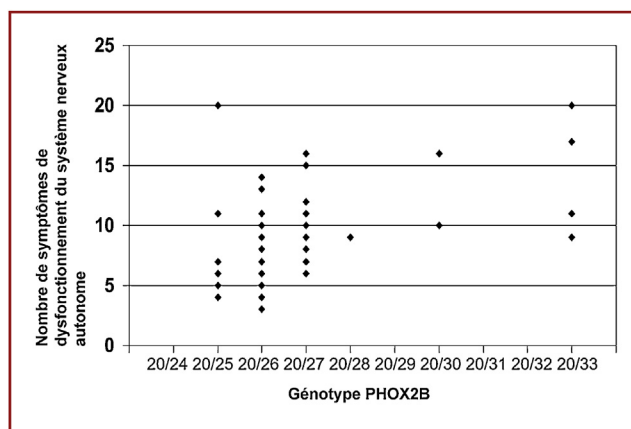
Gronli et al. [9] ont récemment mis en évidence une corrélation entre les expansions d'alanines les plus courantes (génotypes 20/25 à 20/27) et la longueur de l'intervalle R-R mesurée par enregistrement Holter. Par exemple, aucun des enfants de génotype 20/25 n'avaient de pauses sinu-saies égales ou supérieures à trois secondes mais 19 % des enfants de génotype 20/26 et 83 % de ceux de génotype 20/27 présentaient des pauses sinu-saies égales ou supérieures à trois secondes. De même, on n'a pas eu à implanter de stimulateur cardiaque chez les sujets avec génotype 20/25 alors qu'il a fallu le faire chez 25 % des porteurs du génotype 20/26 et chez 67 % des porteurs du génotype 20/27. Chez les porteurs des génotypes 20/26 et 20/27 qui n'ont pas bénéficié de l'implantation de stimulateurs cardiaques, deux sont décédés subitement et un a souffert d'une atteinte neurocognitive grave après un épisode cardiaque. En outre, dans un cas de SHACC diagnostiqué à l'âge adulte chez une personne avec génotype 20/25, on a documenté des pauses sinu-saies égales ou supérieures à huit secondes [11]. Les auteurs de ce document ont été par ailleurs informés d'un autre cas de SHACC à début tardif de génotype 20/25 présentant des asystolies prolongées documentées par Holter. De telles observations peuvent faire penser que les sujets de génotype 20/25 restent indemnes de troubles de la conduction cardiaque pendant l'enfance mais, qu'en l'absence d'une prise en charge appropriée ou d'un diagnostic posé à temps, ils finissent par développer des asystolies prolongées à l'âge adulte. Le niveau de risque que présentent les porteurs de mutations sans expansion d'alanines n'est pas connu à l'heure actuelle.

## Symptômes du dérèglement du système nerveux autonome

Weese-Mayer et al. ainsi que Patwari et al. [3,83] ont démontré que plus les répétitions polyalanine (PA) sont nombreuses, plus les symptômes du DSN sont nombreux (Fig. 4). Les mesures du dysfonctionnement du SNA ont été recueillies à partir des dossiers médicaux, de questionnaires écrits et d'examen-s physiologiques, mais aucune ne provenait de tests spécifiques de la fonction autonome. Toutefois, les médecins et les parents doivent s'attendre à un plus grand nombre de symptômes de DSN chez les patients porteurs du génotype 20/27 à 20/33.

## Dysmorphie faciale

Todd et al. [8] ont décrit le faciès caractéristique des enfants SHACC entre l'âge de 2 ans et l'adolescence (principalement pour les enfants porteurs d'une expansion d'alanines). Les malades ont généralement un visage plus court et aplati et le vermillon de la lèvre supérieure infléchi vers le bas sur les deux tiers externes (caractéristique labiale). Les auteurs notent que les sujets atteints du SHACC ont un visage non dysmorphique mais court par rapport à sa largeur, ce qui lui confère une forme que les anglo-saxons appellent « box-shape ». À l'aide des cinq critères caractéristiques du visage (hauteur de la lèvre supérieure, écartement des yeux, hauteur du tiers supérieur, projection de la pointe du nez et caractéristique labiale), il a été possible d'identifier correctement 86 % des cas de SHACC et 82 % des témoins. En raison



**Figure 4.** Nombre de symptômes de dysfonctionnement du système nerveux autonome (DSNA) dans le syndrome d'hypoventilation alvéolaire congénitale centrale (SHACC) en fonction du génotype de *PHOX2B* chez 65 enfants porteurs d'une expansion d'alanines. Le nombre de symptômes de DSN augmente avec le nombre d'alanines constituant l'expansion. De nombreux sujets avaient un nombre de symptômes de DSN identique malgré la taille de l'expansion d'alanines, c'est pourquoi la figure semble montrer moins de points que ce à quoi on pourrait s'attendre pour la taille de la cohorte. L'analyse par mesure du génotype (consistant à comparer les moyennes génotypiques par analyse de variance) met en évidence une association significative entre la taille de l'expansion d'alanines et le nombre de symptômes de DSN ( $F=2,93$ ,  $df=5$ ,  $P=0,021$ ).

Adapté avec l'autorisation des auteurs de la référence [3].

du petit nombre de cas de porteurs avec un nombre élevé de répétitions (30 à 33 répétitions identifiées dans seulement cinq cas), il n'a pas été possible d'établir une corrélation significative entre le nombre de répétitions PA et les caractéristiques faciales du phénotype SHACC.

## Dermatoglyphes

Todd et al. [84] ont évalué la fréquence de motifs dermatoglyphiques, la symétrie droite/gauche et la corrélation entre le génotype et le phénotype dans le SHACC. On observe une modification de la fréquence des motifs chez les personnes atteintes de SHACC par comparaison aux témoins. On décrit une augmentation du nombre d'arcs chez les femmes et de boucles ulnaires chez les hommes avec des différences plus marquées pour la main gauche et chez les porteurs d'un SHACC associé à la maladie de Hirschsprung. Les scores de dissemblance entre les cas de SHACC et de SHACC/Hirschsprung et entre tous les hommes et toutes les femmes étaient faibles. Dans les groupes de SHACC étudiés, on n'a pas trouvé de relation significative entre le nombre de répétitions PA de *PHOX2B* et la fréquence des motifs dermatoglyphiques.

## Le syndrome d'hypoventilation centrale congénitale : un syndrome qui n'est pas réservé qu'aux bébés

Le terme « congénital » a été historiquement inclus dans la désignation du SHACC en référence à sa manifestation dans la période néonatale. Or, on a décrit des sujets porteurs de SHACC à début tardif ou SHACC-DT chez qui les



premières manifestations de la maladie apparaissent bien après la période néonatale [5,6,10–17,24–26,85]. Dans le contexte d'une meilleure connaissance du syndrome, de la découverte de *PHOX2B* comme gène dont les mutations sont responsables du SHACC et de la mise au point d'un test de diagnostic clinique permettant d'identifier les mutations de *PHOX2B*, on peut s'attendre à observer une augmentation du nombre de cas de SHACC-DT diagnostiqués apparaissant plus tardivement chez le grand nourrisson, l'enfant ou l'adulte.

Le SHACC à début tardif traduit la variabilité de pénétrance des mutations de *PHOX2B* dans les génotypes 20/24 et 20/25. Plus rarement, un SHACC-DT peut survenir chez un patient porteur d'une mutation sans expansion d'alanines en réponse à des cofacteurs environnementaux. Une analyse attentive des antécédents médicaux de sujets ayant « développé » une hypoventilation alvéolaire postérieurement à la période néonatale amène souvent à découvrir une symptomatologie d'hypoventilation alvéolaire passée inaperçue, ainsi que divers troubles compatibles avec un DSNA pouvant être très ancien et avoir de fait débuté pendant la période néonatale. On doit envisager la possibilité d'un SHACC-DT chaque fois que l'on est face à une hypoventilation alvéolaire centrale avec ou sans cyanose ou crises convulsives se manifestant après :

- l'administration d'agents anesthésiants ou d'agents dépresseurs du SNC ;
- une infection pulmonaire récente ;
- ou le traitement d'une apnée obstructive du sommeil.

En cas de forte suspicion de SHACC-DT en raison des signes cliniques, le médecin pourra accélérer le diagnostic en faisant pratiquer rapidement un test de dépistage de mutation du gène *PHOX2B* et ainsi éviter le risque d'une décompensation potentiellement fatale ou d'une atteinte neurocognitive consécutive à une souffrance hypoxique accidentelle. L'évaluation des cas de manifestations tardives nécessite une anamnèse poussée, en portant une attention particulière à tout incident lors d'une anesthésie ou l'administration de sédatifs, à un « rétablissement » lent au décours d'une affection respiratoire grave, à des crises convulsives inexpliquées ou à des troubles neurocognitifs inexpliqués. On examinera également des photographies numériques du visage de face et de profil pour découvrir d'éventuels signes caractéristiques du SHACC (en sachant que les hommes adultes portent souvent une moustache pour cacher la « caractéristique labiale »), des électrocardiogrammes (ou idéalement des enregistrements « Holter ») à la recherche de pauses sinusales prolongées, des enregistrements respiratoires pendant la veille et le sommeil, ou des mesures gazométriques documentant une l'hypercapnie ou une hypoxémie. En outre, il peut être utile de rechercher une élévation de l'hématocrite et du taux de réticulocytes (pour déceler une polycythémie en réponse à l'hypoxémie), une élévation du taux de bicarbonates sanguin (suggestive de la compensation rénale d'épisodes d'acidose respiratoire), ou des signes radiographiques, électrocardiographiques ou échocardiographiques pour déceler des signes éventuels d'hypertrophie ventriculaire droite ou d'hypertension pulmonaire. En cas de constipation, on prescrira un lavement baryté ou une manométrie afin d'exclure une maladie de Hirschsprung. Les patients diagnostiqués après la période néonatale seront considérés

comme appartenant à la catégorie du SHACC à début tardif uniquement en présence d'une mutation de *PHOX2B*, par opposition aux autres syndromes d'hypoventilation alvéolaire.

Le génotype 20/24 est probablement sous-diagnostiqué en raison de la très légère hypoventilation qui lui est associée et de la nécessité, pour son expression phénotypique, de co-facteurs environnementaux [17] ou d'une homozygotie [66]. L'analyse moléculaire de *PHOX2B* dans des cohortes de sujets ayant présenté une hypoventilation profonde après une anesthésie ou une sédation ou à la suite d'une pathologie respiratoire permettra vraisemblablement d'identifier de nouveaux patients présentant les génotypes 20/24 et 20/25. Ce faisant, il est possible que l'on découvre d'autres facteurs environnementaux ou génétiques encore inconnus qui jouent un rôle dans la variabilité de pénétrance des mutations 20/24 et 20/25 ainsi que de nouvelles mutations faux-sens comme celles qui ont été décrites récemment [81].

Il est très important que les praticiens fassent la différence entre un SHACC-DT et le Syndrome d'obésité rapide à début précoce avec dysfonctionnement de l'hypothalamus, hypoventilation et DSNA (« syndrome hypothalamique », ou « ROHHAD ») [86], une maladie rare décrite pour la première fois en 1965 [87]. Ce syndrome, initialement appelé « syndrome d'hypoventilation à début tardif avec dysfonctionnement hypothalamique » [88], a été renommé en 2007 [86] pour attirer l'attention des praticiens sur la séquence typique d'apparition des signes d'appel. Dans cette même publication, Ize-Ludlow et al. ont montré que le syndrome ROHHAD est totalement différent du SHACC comme le révèle une observation attentive et le test génétique de *PHOX2B*. Bien que la littérature décrive moins de 55 cas d'enfants atteints de ROHHAD [86,88,89], il est très important de distinguer ce phénotype de celui du SHACC. En général, les enfants atteints de ROHHAD développent, entre l'âge de un an et demi et sept ans, une obésité précoce à début rapide (gain de poids de 10 à 20 kg sur une période de quatre à six mois) suivie par l'apparition d'autres signes de dysfonctionnement de l'hypothalamus comme, notamment, un déséquilibre hydrique, une hyperprolactinémie, la perturbation du début de la puberté et bien d'autres manifestations. Presque la moitié de ces enfants feront un arrêt cardiorespiratoire à la suite d'une infection virale intercurrente puis on observera une apnée obstructive du sommeil et une hypoventilation. Après quelques temps, on notera l'apparition de signes de dysautonomie avec notamment une température corporelle basse, des extrémités froides, une bradycardie sévère, une atténuation de la perception de la douleur. À un moment indéterminé dans la séquence des événements, un pourcentage élevé d'enfants (40 %) développera une tumeur de la crête neurale souvent associée à une scoliose. Les troubles du comportement, le strabisme et une réponse pupillaire anormale sont autant de manifestations qui ont été décrits dans le ROHHAD. Les enfants atteints de ce syndrome pourront bénéficier d'une assistance ventilatoire au masque administrée pendant la nuit seulement mais un certain nombre d'entre eux nécessitera une ventilation par trachéotomie permanente. Malgré les études en cours pour tenter de comprendre la cause du ROHHAD, celle-ci reste inconnue et en l'absence d'un test génétique spécifique au ROHHAD,

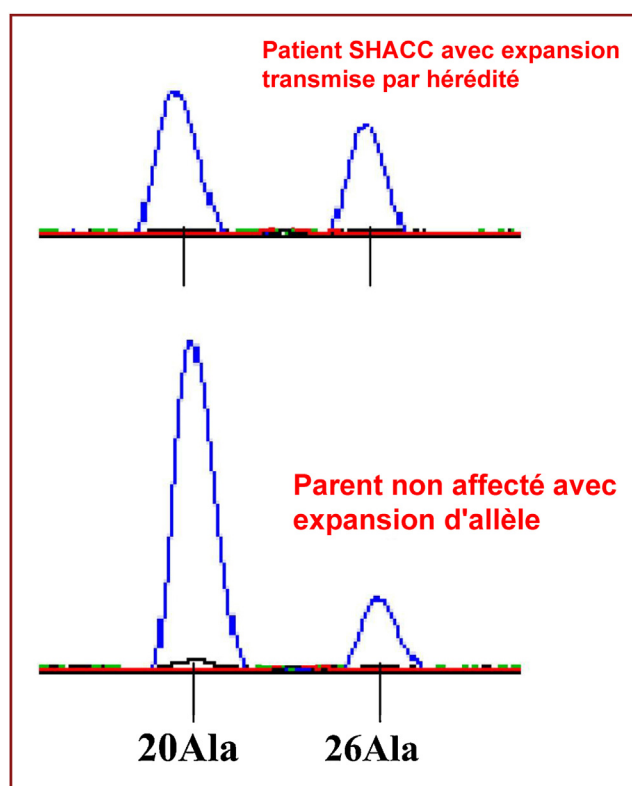
le diagnostic repose sur les signes d'appel et le tableau clinique ainsi que sur le diagnostic différentiel permettant d'écarter d'autres syndrome et, notamment, le SHACC (par le test génétique de *PHOX2B* confirmant l'absence d'expansion d'alanines ou d'autres mutations associées au SHACC).

### Mosaïcisme dans un sous-groupe de parents d'enfants atteints de syndrome d'hypoventilation centrale congénitale

Dans le SHACC, la plupart des mutations du type « expansion d'alanine » sont des mutations de novo, mais dans 5 à 10 % des cas, les mutations sont transmises par l'un des parents porteur d'un mosaïcisme et, le plus souvent, phénotypiquement indemne. Il faut distinguer une transmission héréditaire par lignée germinale de la survenue d'une mutation somatique au sein de *PHOX2B*. On a pu démontrer une pénétrance incomplète lorsque des mutations de *PHOX2B* sont présentes dans toutes les cellules (y compris les cellules reproductrices de la lignée germinale) de sujets reconnus comme étant indemnes. Ces mutations (20/24 et 20/25, mais aussi quelques patients porteurs de mutations sans expansion d'alanines), tout en étant asymptomatiques chez certains sujets, peuvent engendrer des effets phénotypiques moins sévères ou variables chez les enfants atteints de SHACC ou chez d'autres membres de la famille [3,5,17]. En revanche, on a identifié un mosaïcisme somatique causé par des mutations postzygotiques dans un sous-groupe de parents d'enfants atteints d'un SHACC caractérisé, dont le gène *PHOX2B* était porteur d'allèles incluant plus de 25 répétitions de PA ou de mutations sans expansion d'alanines [3,6,7,16].

En 2003, Weese-Mayer et al. ont décrit pour la première fois un mosaïcisme somatique avec expansion d'alanines [3] chez quatre parents appartenant à un groupe de 54 familles (7,4%). En 2005, Trochet et al. [6] ont identifié au sein d'un groupe de dix patients atteints de SHACC un mosaïcisme somatique chez l'un des parents de chaque patient, ce qui confirme que 10 % environ des enfants atteints de SHACC ont hérité de la mutation d'un parent mosaïque. Dans ces deux études, le mosaïcisme a été détectée dans un extrait d'ADN prélevé à partir des leucocytes périphériques des parents; on a observé que l'allèle expansionné émettait un signal plus faible que l'allèle normal, contrairement à ce qu'on remarque chez les sujets atteints de SHACC.

Récemment, deux études ont permis d'estimer quantitativement le mosaïcisme somatique chez des parents non affectés. Les produits d'amplification de l'ADN de sujet asymptomatiques porteurs d'expansion d'alanines de génotypes 20/25 à 20/31 ont été chargés sur un séquenceur d'ADN automatisé pour être expansionnés. Les allèles normaux ont été visualisés sous forme de pics dont la largeur de la base était directement proportionnelle à leurs nombres respectifs (Fig. 5). Bien que l'on s'attende à ce que le pic correspondant à la mutation représente 50 % des allèles du *PHOX2B* chez les sujets qui avaient hérité de la mutation, ce pic, tel qu'observé dans l'ADN des leucocytes des parents, varie dans une fourchette de 9 à 35 %. Ce pourcentage a été confirmé par des études de



**Figure 5.** Différences entre le nombre d'allèles de type sauvage et d'allèles mutés au sein du gène *PHOX2B* chez les porteurs de mutations PA. Les pics de couleur bleue représentent les allèles de *PHOX2B* chez un patient atteint de SHACC (en haut) et ceux d'un parent asymptomatique (en bas). Bien que les positions en abscisse correspondent leurs longueurs (indiquées au-dessous), la hauteur des pics est directement proportionnelle à leur nombre. Par conséquent, le sujet qui correspond au schéma en bas présente un mosaïcisme pour l'allèle à 26 Ala (génotype 20/26), et donc moins de la moitié de l'allèle de type sauvage à 20 Ala (de génotype normal 20/20).

l'ADN de fibroblastes et de salive provenant d'un sous-groupe des parents mosaïques [13]. De même, dans une étude semblable, les sujets mosaïques ont été considérés comme « aberrants » avec un signal atténué correspondant au pic de l'allèle expansionné [16]. Bien que ces études aient démontré un mosaïcisme somatique pour les expansions d'alanines de génotype dépassant 20/25, aucun des rares porteurs apparemment asymptomatiques de ce génotype ne sont révélés porteurs de mosaïcisme; cela confirme que, pour ces cas particuliers, on peut attribuer l'absence du phénotype de la maladie à la faible pénétrance de la mutation dans les lignées germinales [13,16]. Pris dans leur globalité, ces résultats confortent l'hypothèse que pour les génotypes au-delà de 20/25 la pénétrance des expansions d'alanines est complète et que les porteurs asymptomatiques ne se rencontrent qu'en présence de mosaïcisme somatique suffisamment prononcé. Jusqu'à présent, on n'a pas trouvé de phénotype SHACC associé à une mosaïque somatique, quel que soit son degré, ce qui conduit à supposer que la plupart des expansions d'alanines observés chez les patients atteints de SHACC proviennent des lignées germinales.

## Hérédité du syndrome d'hypoventilation centrale congénitale et mutation du gène *PHOX2B*

La détection de la même mutation de *PHOX2B* chez des paires parent-enfant et l'observation, chez certains parents indemnes, d'un mosaïcisme somatique pour la mutation observée chez leur enfant souffrant de SHACC confirment clairement une transmission héréditaire autosomique dominante du SHACC [3,6]. La plupart des parents d'enfants atteints de SHACC ne portent aucune mutation, ce qui indique que la fréquence de mutations de novo est élevée chez les sujets affectés. On peut observer des génotypes « expansion d'alanines » 20/24 et 20/25 et certaines autres mutations dans la lignée germinale des parents asymptomatiques d'enfants atteints de SHACC, et parfois chez d'autres membres de la famille, ce qui fait suspecter que ces mutations sont transmises sur le mode dominant avec pénétrance incomplète [5,7,10,11,13,17,26]. Les membres de la famille qui portent ces mutations sans être atteints de SHACC peuvent présenter un autre phénotype, ciliant des symptômes de DSNA, parfois associés à une maladie de Hirschsprung ou un neuroblastome [7,48] ou bien être pré-symptomatiques et ne déclarer la maladie que plus tard dans l'enfance ou à l'âge adulte.

Le conseil génétique joue un rôle crucial chez les patients souffrants d'un SHACC, chez leurs parents et parfois aussi chez certains membres de la famille. Toute personne atteinte de SHACC a 50 % de risque de transmettre la mutation et donc le phénotype de la maladie à chacun de ses descendants. Si un parent indemne est porteur mosaïque d'une mutation de *PHOX2B* (généralement identifiée au décours du diagnostic chez un enfant), le risque de récurrence chez chacun des enfants naissant par la suite peut aller jusqu'à 50 %. Partant de l'hypothèse que tous les sujets mosaïques sont porteurs d'une mutation de novo (car on ne peut hériter d'une mutation sur un mode mosaïque) seuls les enfants de ces sujets (et non les autres membres de leur famille) pourront être porteurs de la mutation. Si des parents indemnes sont porteurs d'une mutation dans la lignée germinale (c'est-à-dire une expansion d'alanines 20/25), il est possible qu'un grand nombre d'autres membres de la famille soient porteurs la même mutation sans présenter de symptômes évidents. Dans ce cas, il est recommandé de proposer un test génétique à toutes les personnes se trouvant en position d'hériter de cette mutation dans l'arbre généalogique, ce qui peut conduire à devoir remonter jusqu'à ce qu'on puisse identifier le sujet à l'origine de la mutation. Dans le but d'évaluer le risque de récurrence dans une famille, les deux parents d'un enfant avec SHACC devront subir un test afin d'exclure un mosaïcisme [90] (expansions d'alanines de génotypes 20/26 à 20/33 et formes graves des autres mutations) ou un état de porteur non-pénétrant (génotypes expansion d'alanines 20/24 et 20/25 et formes légères des autres mutations). Un test de dépistage prénatal est disponible, qui peut être réalisé chez tout sujet, atteint ou non de SHACC, que l'on sait être porteur d'une mutation de lignée germinale ou d'une mosaïque somatique. Cependant, un résultat négatif chez les parents d'un enfant atteint de SHACC ne permet pas d'exclure un mosaïcisme dans la

lignée germinale et il faudra envisager un test prénatal pour les grossesses qui suivront. Ce diagnostic prénatal permettra aux parents de décider en toute connaissance de la suite à donner à cette grossesse, ce qui pourra aller de l'interruption volontaire de grossesse à un accouchement prévu dans un environnement technique doté de tous les équipements nécessaires afin d'optimiser les chances du bébé de passer de la vie intra-utérine à la vie extra-utérine dans les meilleures conditions.

## Les mécanismes d'action des expansions d'alanines

Les séries d'alanines sont présentes parmi environ 500 protéines humaines, et préférentiellement celles codant des facteurs de transcription et sont considérées comme des éléments intercalaires qui jouent un rôle essentiel dans la conformation, les interactions entre protéines et la liaison à l'ADN. On a trouvé des mutations par expansion d'une série d'alanines dans neuf gènes et responsables de malformations congénitales avec ou sans retard mental [91]. Les expansions d'alanines font donc partie d'une plus large catégorie de mutations liées à une répétition de trinucéotides, parmi lesquelles on peut également citer les expansions de polyglutamines (PQ). Contrairement aux séquences PQ, les expansions d'alanines sont en général stables (elles ne changent pas de dimension en passant d'une génération à l'autre), elles sont généralement codées par des répétitions imparfaites de trinucéotides (l'alanine peut être codée par quatre différents triplets dans l'ADN) et, sauf dans de rares cas de contractions, elles n'existent pas sous forme de séquences polymorphes dans la population humaine (la plupart des gènes sauvages ont tous le même nombre d'alanines). Ces observations ont amené à proposer, comme mécanisme le plus probable pour expliquer la morbidité des expansions de séquences de poly-A, une recombinaison allélique homologue inégale (enjambement) intervenant pendant la méiose ou la mitose (ou le deux) [91].

Cependant, on a montré que chez les individus mosaïques on n'observe que deux allèles (l'allèle sauvage et l'allèle expansé) au lieu des trois (sauvage, expansé et contracté) que l'on s'attend à trouver après un événement somatique d'enjambement inégal; cela démontre qu'un autre mécanisme de mutation doit être envisagé pour expliquer l'origine des expansions de répétitions des trinucéotides [16,92]. En effet, partant du principe que des séquences de répétitions imparfaites de trinucéotides, caractéristiques des séries d'alanines, auraient pour conséquence de diminuer la capacité des répétitions à former des structures mal alignées, il a été suggéré qu'un mécanisme de glissement de réplication était plus à même d'expliquer les expansions de PA qu'un mécanisme d'enjambement inégal [93].

Cette opinion a cependant été récemment remise en cause après l'observation de quatre familles informatrices pour des marqueurs de *PHOX2B* dont la ségrégation était compatible avec la survenue d'un échange inégal entre les chromatides sœurs. Il est probable que l'expansion de novo de répétitions PA dans le SHACC résulte principalement de ce type d'événement chromosomique qui survient soit pendant la gamétogenèse, soit dans les cellules somatiques postzygotiques [94].

On a rapporté une origine paternelle des gamètes transmettant les expansions chez six trios informateurs pour un SHACC de novo [94], alors que dans une plus grande cohorte de 20 trios, 13 mutations se sont produites sur les chromosomes paternels et sept sur les chromosomes maternels. Ainsi, l'occurrence d'expansions de répétitions de PA peut être indépendante de processus inhérents au développement des spermatozoïdes ou des ovocytes ou bien, on peut envisager l'existence d'un biais de sexe faible mais, pour le confirmer, il faudrait un plus échantillon plus grand de trios parents-enfant.

### Mécanisme par lequel des mutations de *PHOX2B* conduisent à un phénotype syndrome d'hypoventilation centrale congénitale

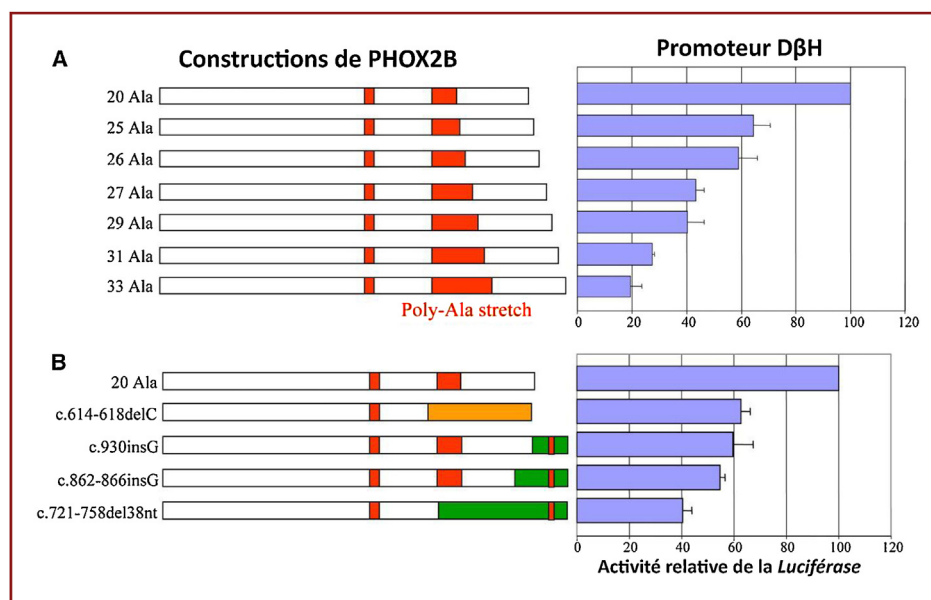
En tant que facteur de transcription tissu-spécifique, *PHOX2B* est responsable de la régulation de l'expression d'une série de gènes cibles impliqués dans le développement du SNA. Après avoir constaté que *PHOX2B* se lie directement aux régions régulatrices des gènes de la dopamine- $\beta$ -hydroxylase (*D $\beta$ 3H*), de *PHOX2A*, et de *TLX-2*, on a pu appliquer une méthode fonctionnelle permettant d'identifier les mécanismes moléculaires qui conduisent à la pathogenèse du SHACC. Des mutations de *PHOX2B* ont été testées pour connaître les effets potentiellement perturbateurs qu'elles exercent sur le fonctionnement normal de la protéine, à savoir :

- la transactivation de différents promoteurs cibles ;
- la liaison à l'ADN ;
- la formation d'agrégats ;
- et leur localisation subcellulaire.

On a ainsi postulé l'existence de mécanismes distincts dans la pathogenèse du SHACC selon que le gène *PHOX2B* présente une mutation par expansion d'alanines ou un autre type de mutation. On a, en outre, étudié la réponse cellulaire aux expansions PA de *PHOX2B* pour déterminer s'il existe des mécanismes cellulaires qui pourraient être ciblés en vue de réduire la cytotoxicité des mutations.

### Mutations par expansion d'alanines du gène *PHOX2B* (expansions d'alanines)

Afin de comprendre comment les expansions d'alanines de *PHOX2B* induisent la pathogenèse du SHACC, deux différents laboratoires ont utilisé des constructions de vecteurs d'expression contenant des mutations de PA afin de comparer leur capacité à réguler la transcription de gènes cibles connus par rapport à celle d'une construction de *PHOX2B* de type sauvage. Comme le montre la Fig. 6A pour le gène cible de la *D $\beta$ 3H*, lorsque des constructions géniques mutantes de *PHOX2B* sont cotransfectées avec les régions régulatrices de *D $\beta$ 3H* et de *PHOX2A* liées au gène de la luciférase, on a observé une corrélation strictement inverse entre l'activité induite par la luciférase et la longueur du domaine PA. Cette expérience semble démontrer que la régulation transcriptionnelle opérée par ces deux gènes dépend directement de la structure correcte du domaine PA de *PHOX2B* et, en particulier, de la structure correcte de la série de 20 alanines de l'exon 3 et que plus les séquences sont longues plus la transcription est perturbée [6,18]. Enfin, dans un essai faisant appel au même gène rapporteur, on a aussi observé une réduction significative de l'activité de transactivation de constructions de *PHOX2B* incluant différentes contractions de PA, s'exerçant sur le promoteur de *D $\beta$ 3H* [72]. Malheureusement, il n'a pas été possible de reproduire cette observation avec un autre récepteur cellulaire [6] ; cela



**Figure 6.** Effet des mutations de *PHOX2B* sur la transactivation de la région régulatrice de *D $\beta$ 3H*. L'activité transcriptionnelle obtenue en cotransfectant des constructions de vecteurs d'expression de *PHOX2B* (représentées à gauche de chaque diagramme) avec une construction contenant le promoteur de *D $\beta$ 3H* cloné en amont du gène rapporteur Luciférase, est illustrée en (A) pour les séquences expansées de poly-Ala, et en (B) pour les effets des mutations de décalage du cadre de lecture sur l'activité relative de la Luciférase. Adapté avec l'autorisation des auteurs de la référence [18].



montre bien que d'autres études sont nécessaires avant de pouvoir affirmer, qu'en dépit de en l'absence de tout effet phénotypique, les contractions de PA ont un effet perturbateur sur la fonction de *PHOX2B*.

L'examen par microscopie à fluorescence de cellules COS-7 exprimant les protéines de *PHOX2B* fusionnées avec une molécule à fluorescence verte a démontré que la protéine sauvage de *PHOX2B* est située presque uniquement dans le noyau. Cependant, l'augmentation de longueur de la répétition de PA se traduit par une augmentation du pourcentage de protéine de *PHOX2B* à l'intérieur des cellules de tel sorte que la protéine est amenée à se localiser de façon erronée dans le cytoplasme (Fig. 7) [18]. Des expériences comparables effectuées avec des cellules HeLa ont donné lieu à la formation d'agrégats de PA de *PHOX2B*, bien que dans des quantités différentes de celles observées dans les cellules COS-7 [6]; cela conduit à supposer que la localisation erronée de la protéine mutante est un mécanisme pathogène fréquent qui perturbe l'activité transcriptionnelle du gène *PHOX2B* mutant contenant les séries expansées de PA qui auront ainsi tendance à s'agréger.

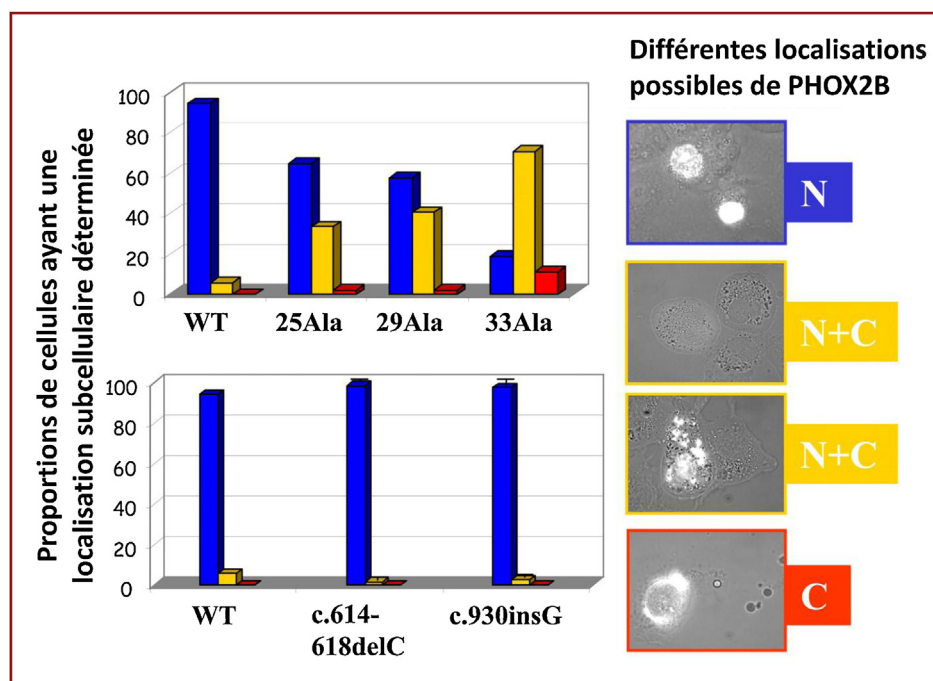
De plus, des tests EMSA («electrophoretic mobility shift assay») ont permis d'observer que des expansions contenant 29 alanines ou plus ont un effet délétère sur la liaison du gène *PHOX2B* à l'ADN probablement en raison du fait que les protéines mutantes agrégées de *PHOX2B* ne sont plus disponibles pour la liaison à l'ADN, hypothèse qui a été confirmée in vitro avec des protéines de *PHOX2B* contenant des expansions de PA qui ont spontanément formé des oligomères [6]. Finalement, l'interaction entre la protéine

sauvage de *PHOX2B* et le mutant contenant 33 répétitions mal repliées semble également indiquer que les mutations de PA empêchent la protéine sauvage de fonctionner normalement en raison de son agrégation anormale avec le mutant [6,18].

En tentant d'évaluer le sort des cellules qui expriment le gène *PHOX2B* porteur d'expansions de PA, des expériences in vitro ont montré que l'activation de la protéine de choc thermique par un antibiotique naturel, la geldanamycine, était efficace, aussi bien pour éviter la formation d'agrégats de PA dans *PHOX2B* que pour éliminer ceux qui s'étaient déjà formés et, finalement, rétablir la capacité de *PHOX2B* à transactiver le promoteur de *Dβ3H*. En outre, on a pu démontrer l'élimination des protéines mutantes de *PHOX2B* par la voie du protéasome et de l'autophagie, deux mécanismes cellulaires impliqués dans l'élimination des protéines contenant des séries expansées de polyglutamines et de PA. Quant à l'apoptose cellulaire, elle n'a été observée qu'en association avec les expansions de PA les plus importantes [19].

### Autres mutations de *PHOX2B*

Les protéines mutantes sans expansions d'alanines de *PHOX2B* étudiées jusqu'à maintenant ont révélé une perturbation de l'activation transcriptionnelle des promoteurs de *Dβ3H* et de *TLX2* d'autant plus grave que la séquence C-terminale ayant subi le décalage du cadre de lecture était longue (Fig. 6B: effets sur la cible *Dβ3H*) [6,18,95]. Contre toute attente, les mutations de déphasage du cadre



**Figure 7.** Localisation subcellulaire des protéines porteuses de différents défauts de *PHOX2B*. Les panneaux de droite illustrent les trois localisations possibles de *PHOX2B* dans la cellule, notées : N. Localisation uniquement dans le noyau. N + C. Localisation nucléaire et cytoplasmique, soit diffuse, soit avec formation d'agrégats siègeant, soit dans le noyau, soit dans le cytoplasme, ou les deux à la fois. C. Localisation cytoplasmique seule. Les histogrammes à gauche indiquent la distribution subcellulaire des protéines *PHOX2B*-GFP après transfection de la cellule par des constructions mutantes portant différentes mutations de *PHOX2B*: 25Ala, 29Ala, 33Ala (en haut) et c.930insG, c.614-618delC (en bas). Adapté avec l'autorisation des auteurs de la référence [18].

de lecture de *PHOX2B* se sont traduites par une augmentation de 10 à 30 % de l'activation de la région régulatrice de *PHOX2A* [18]. En outre, les mutations de décalage du cadre de lecture et de faux-sens ont été principalement associées avec une perte complète de liaison à l'ADN mais, contrairement aux longues expansions d'alanines, à leur localisation correcte dans le noyau (Fig. 7) [6,18].

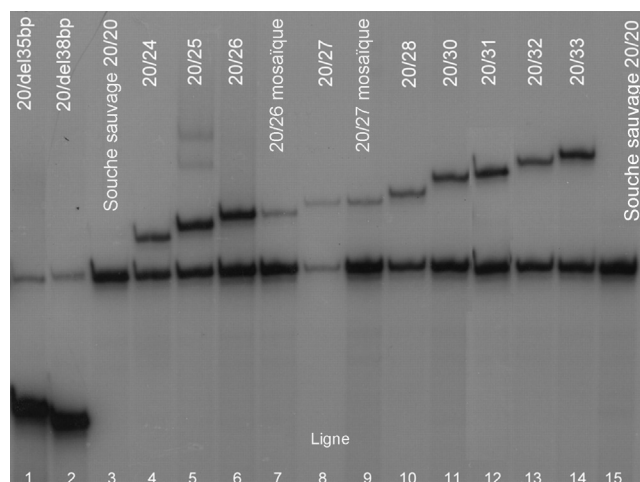
Des régions C-terminales aberrantes peuvent conduire à un dysfonctionnement de la protéine de *PHOX2B* en raison, soit de son incapacité à interagir correctement avec les molécules partenaires, soit parce qu'elle acquiert la capacité d'interagir avec les mauvaises molécules, hypothèse très séduisante à la lumière de l'association des mutations sans expansion d'alanines et du risque d'apparition de neuroblastomes [96]. De la même manière, une étude a montré récemment que des constructions de *PHOX2B* mutant non PA conservaient la capacité de réprimer la prolifération cellulaire sans pour autant être en mesure d'induire la différenciation cellulaire [20], ce qui amène à supposer l'existence d'un mécanisme promouvant le développement des tumeurs de la crête neurale.

En conclusion, ces études ont mis en évidence des différences essentielles entre les expansions d'alanines et les mutations conduisant à un décalage du cadre de lecture en ce qui concerne leurs effets sur la transactivation des promoteurs cibles, la formation d'agrégats et leur localisation subcellulaire. Il faudra entreprendre d'autres études in vitro qui apporteront des informations supplémentaires sur la pathogenèse pour proposer des pistes thérapeutiques.

## Aspects clinique du syndrome d'hypoventilation centrale congénitale

### Diagnostic et évolution clinique

Avant la découverte, en 2003, du gène *PHOX2B* identifié comme étant le gène dont les mutations sont responsables du SHACC, la large gamme phénotypique de la maladie tant en termes de sévérité de l'hypoventilation qu'en termes de sévérité du DSNA a toujours représenté une difficulté pour les cliniciens. Désormais, dès lors que le diagnostic de SHACC est envisagé, il est nécessaire de pratiquer un dépistage des mutations de *PHOX2B* (Fig. 8) à partir d'un prélèvement sanguin. Si le résultat du test est négatif mais que le phénotype fait néanmoins suspecter qu'il s'agit d'un SHACC y compris à début tardif, ou si le médecin ou la famille souhaitent exclure définitivement un SHACC, on pourra pratiquer un test de séquençage de *PHOX2B* (contacter le Children's Memorial Hospital, Chicago, IL ou consulter la liste complète des laboratoires sur le site [www.genetests.org](http://www.genetests.org))<sup>2</sup>. Ce dépistage en deux temps est d'un bon rapport coût-efficacité ; le test de dépistage de *PHOX2B* est peu coûteux et permet de détecter la mutation dans 95 % des cas de SHACC ; seul un sous-groupe cas présentant des mutations sans expansions d'alanines nécessite un test de séquençage de *PHOX2B* pour être identifié. En attendant le résultat du test de dépistage de *PHOX2B* (sensibilité et spécificité élevées),



**Figure 8.** Test de dépistage de *PHOX2B* par électrophorèse sur gel de polyacrylamide. Figure illustrant les mutations par expansion d'alanines classées en fonction de la taille des répétitions de poly-alanine et les autres mutations pour les génotypes les plus courants de *PHOX2B*, responsables du Syndrome d'hypoventilation alvéolaire centrale congénitale (SHACC). Ces mutations ont été identifiées par le test de dépistage de *PHOX2B* et comparées au produit du gène sauvage (lignes 3 et 15). Les lignes 1 et 2 donnent les résultats pour les mutations sans expansion d'alanines portant de grandes délétions : 722del35 et 722del38. Les lignes 4 à 14 sont le résultat de l'analyse de plusieurs expansions d'alanines, y compris ceux de parents mosaïques (génotypes 20/26 et 20/27) et ceux des proposant (génotypes 20/24 à 20/33). Les lignes 7 et 9 représentent les porteurs de mosaïque à l'origine d'expansions d'alanines responsables de SHACC. La ligne 7 représente un parent mosaïque du proposant identifié à la ligne 8. À noter que l'intensité de la bande de l'allèle expansé est beaucoup plus faible que celle de l'allèle sauvage sur les lignes 7 et 9. Noter aussi que, bien que l'intensité globale du signal de la ligne 8 soit faible, les lignes portant les bandes correspondant aux allèles expansés et sauvages sont d'intensités semblables, ce qui indique que le porteur de l'allèle avec expansion de 27 répétitions est un porteur non-mosaïque. Reproduit avec l'autorisation des auteurs de la référence [41].

il est recommandé d'exclure d'autres causes éventuelles d'hypoventilation afin d'accélérer la prise en charge et de faciliter la mise en œuvre des traitements à domicile. On veillera à exclure une pathologie pulmonaire primaire, une faiblesse des muscles respiratoires ou une maladie cardiaque par les examens suivants : cliché thoracique (éventuellement un scanner), bilan neurologique complet accompagné, le cas échéant, d'une biopsie musculaire et d'un échocardiogramme. Une IRM ou un scanner permettront d'exclure d'éventuelles lésions anatomiques macroscopiques du cerveau et du tronc cérébral [97,98]. Un test métabolique permettra aussi d'exclure une maladie métabolique congénitale.

Indépendamment des anomalies de la commande respiratoire, les enfants atteints de SHACC portent d'autres signes d'un dysfonctionnement diffus du SNA [27,28]. Chez les sujets atteints de constipation, il convient de pratiquer un lavement baryté ou une manométrie et éventuellement une biopsie rectale afin de diagnostiquer éventuellement une maladie de Hirschsprung [99]. Chez les enfants porteurs de mutations sans expansions d'alanines et chez ceux porteurs des génotypes 20/29 à 20/33, il est indispensable

<sup>2</sup> Note spécifique à la version française : en France, prendre contact avec le centre de référence maladie rare pour le syndrome d'Ondine, <http://www.ondinefrance.org/>.

d'effectuer une surveillance longitudinale par imagerie thoracique et abdominale, afin de déceler l'apparition de tumeurs de la crête neurale de type neuroblastome (mutations sans expansion d'alanines) ou ganglioneuroblastome et ganglioneurome (expansions d'alanines) [100]. Aucune tumeur de la crête neurale n'a jamais été identifiée chez un enfant porteur du génotype 20/24 à 20/28, par conséquent, la valeur la surveillance de l'imagerie dans ces cas reste inconnue. On a décrit des anomalies du rythme cardiaque, notamment une diminution de la variabilité cycle-à-cycle de l'intervalle RR, une diminution ou une abolition de l'arythmie respiratoire sinusale, et des asystolies transitoires brutales [9,101,102]. Un enregistrement Holter sur 72 heures une fois par an permettra de détecter des anomalies du rythme cardiaque, et en particulier la présence de pauses sinusales faisant poser l'indication d'une stimulation cardiaque [103]. Cet examen permet aussi de mesurer la fréquence de pauses courtes (inférieures à trois secondes) qui peuvent avoir des retentissements physiologiques ou neurocognitifs.

Les enfants atteints de SHACC sont exposés à un risque d'hypertension pulmonaire progressive et de cœur pulmonaire chronique en cas d'épisodes récurrents d'hypoxémie. Ceux-ci peuvent être dus à des réglages inadéquats de l'assistance ventilatoire, à des problèmes de trachéotomie, ou à une mauvaise observance de la ventilation artificielle. Un électrocardiogramme, un hémocrite et une numération des réticulocytes devront, au minimum, être pratiqués une fois par an, ou plus souvent si la situation clinique l'exige, afin de d'identifier cette situation<sup>3</sup>. Il convient de noter qu'une hypoventilation nocturne méconnue, résultant d'une ventilation inadéquate ou mal suivie, peut avoir un retentissement sur l'équilibre physiologique en ventilation spontanée diurne ou lors d'une activité physique trop soutenue<sup>4</sup>.

En raison du rôle de *PHOX2B* sur les nerfs crâniens contrôlant la fonction pupillaire [23,29], les malades atteints de SHACC présentent fréquemment des troubles ophtalmologiques. Un examen ophtalmologique complet permettra de déterminer la nature de l'atteinte ophtalmologique et les stratégies d'intervention appropriées qui permettront d'éviter que des troubles de la vision ne constituent un obstacle scolaire.

On a parfois rapporté chez ces malades une mauvaise tolérance à la chaleur et une tendance à la transpiration abondante [1] mais ces manifestations n'ont pas fait l'objet d'études détaillées.

On ne dispose que de très peu de résultats de bilan systématique de la fonction du SNA et aucun de ces résultats n'a été analysé au regard du génotype de *PHOX2B*. Un bilan des fonctions autonomes réalisé en fonction des signes cliniques

visant à déterminer, par exemple, la cause de syncopes ou étudier de manière plus générale le fonctionnement du SNA pourra inclure un test d'inclinaison sur table basculante, un test en respiration profonde, une manœuvre de Valsalva, un test de réponse aux stressseurs thermiques, une pupillométrie et d'autres tests encore, au fur et à mesure que de nouvelles méthodes d'exploration des fonctions autonomes chez le nouveau-né et l'enfant seront mises au point.

On a parfois décrit chez les malades atteints du SHACC des résultats scolaires suboptimaux associés ou non à un retard intellectuel [23,104–107]. Il est, cependant, difficile de savoir si ces manifestations sont dues à l'hypoxémie résultant d'une assistance ventilatoire inadéquate ou si elles sont la conséquence directe de l'atteinte neurologique primaire associée au SHACC. À mesure que le diagnostic néonatal du SHACC sera plus systématique et que la prise en charge de d'enfants aussi vulnérables et complexes sera mieux standardisée, on pourra mieux préserver les fonctions neurocognitives des malades en faisant la part entre les séquelles de l'hypoxémie (due à l'hypoventilation ou à des épisodes d'asystolie) et les troubles liés à la maladie elle-même. Une évaluation complète des capacités neurocognitives réalisée tous les ans dans un environnement contrôlé permettra de suivre les progrès de l'enfant en fonction des traitements, de la prise en charge et de la coopération du malade et permettra éventuellement de découvrir d'autres champs d'intervention. Les enfants atteints de SHACC peuvent espérer jouir d'une bonne qualité de vie. Parmi les patients souffrant de SHACC dont le diagnostic a été fait en période néonatale et actuellement les plus âgés, certains ont fait des études universitaires, ont trouvé des emplois, se sont mariés. La qualité de l'oxygénation cérébrale est à l'évidence la condition d'un développement neurocognitif et, partant, socioprofessionnel, harmonieux : pour cela, il est capital d'assurer une ventilation adéquate en permanence et d'identifier pour les prévenir les épisodes d'asystolie. Le rôle des familles et des soignants est crucial de ce point de vue, impliquant une sensibilisation toujours renforcée et une éducation thérapeutique rigoureuse<sup>5</sup>.

Idéalement, les malades atteints de SHACC devraient être suivis dans des centres ayant l'expérience de la prise en charge de cette maladie et travaillant en liaison étroite avec pédiatres et pneumopédiatres. Seul un tel dispositif peut garantir la bonne coordination des soins et améliorer devenir des personnes atteintes de SHACC. Il est compréhensible que, pour des raisons variées (dont souvent l'éloignement géographique), les familles<sup>6</sup> puissent être réticentes à avoir recours à un centre spécialisé. À cet égard, les auteurs du présent document soulignent, à partir de leur expérience personnelle, que la plupart des spécialistes en pneumologie pédiatrique, bien qu'extrêmement compétents, ont tendance à prendre en charge les enfants atteints de SHACC à peu près selon les mêmes modalités que d'autres patients trachéotomisés ou sous ventilation assistée. Cependant, il est particulièrement important de voir les patients atteints

<sup>3</sup> Note spécifique à la version française : la réalisation régulière, éventuellement annuelle, d'une échographie-doppler cardiaque, est probablement la façon la plus précise de détecter la constitution d'une hypertension artérielle pulmonaire et d'un retentissement cardiaque droit.

<sup>4</sup> Note spécifique à la version française : ce passage fait allusion à la pratique répandue qui consiste à régler la ventilation nocturne des patients atteints de SHACC de telle sorte que la PaCO<sub>2</sub> matinale soit normale ou basse, quelle que soit la PaCO<sub>2</sub> « de référence ».

<sup>5</sup> Note spécifique à la version française : ce paragraphe est fidèle à l'esprit du paragraphe original, dont la tournure a cependant nécessité une reformulation importante.

<sup>6</sup> Note spécifique de la version française : cette remarque vaut également pour les patients une fois devenus adultes.



de SHACC avec un rythme supérieur à celui d'une visite tous les quatre à 12 mois qui peut se rencontrer dans d'autres cas de dépendance ventilatoire chronique, de vérifier les constantes physiologiques sur des durées prolongées et non pas sur seulement cinq minutes à l'état de veille, d'évaluer le fonctionnement du SNA, de procéder au contrôle technologique des appareils utilisés au domicile du patient, de s'assurer de l'accès à une alimentation électrique de secours et à des soins d'urgence. Il est fréquent de constater que certains praticiens n'ayant pas une expérience suffisante de la gestion des patients atteints de SHACC ne réévaluent pas le calibre de la canule de trachéotomie après la période néonatale, omettent de procéder au changement des tuyaux « néonataux » du ventilateur pour des tuyaux pédiatriques une fois la période néonatale terminée, n'éduquent pas les parents au maniement du respirateur et à l'intérêt d'un monitoring non invasif, ne pensent pas à recommander un test de dépistage du gène *PHOX2B* aux parents pour confirmer ou non la présence d'une mosaïque, et cette liste n'est pas limitative. L'expérience montre ainsi que, quelles que soient l'expérience « générale » et le niveau de compétence de praticiens dont la charge de travail est importante, seul le recours à un centre de référence permet d'accorder une attention suffisante aux détails cruciaux qui conditionnent la prise en charge efficace des enfants atteints de SHACC et de leur famille. Prendre en charge des enfants atteints de SHACC demande une attention au détail qui va bien au-delà de ce qui est requis par le suivi des patients atteints de pathologies pulmonaires plus courantes. Ce caractère particulièrement chronophage de la prise en charge du SHACC n'est pas compatible avec la charge de travail d'un pneumopédiatre devant prendre en charge une patientèle variée comprenant des enfants atteints de mucoviscidose, de maladies pulmonaires chroniques, d'asthme et de bien d'autres pathologies encore<sup>7</sup>. Cette difficulté est accentuée par la large gamme phénotypique déterminée par la spécificité des mutations de *PHOX2B*: seul la prise en charge d'une large cohorte peut conférer à une équipe clinique l'expérience nécessaire pour garantir aux patients atteints de SHACC une prise en charge à la hauteur de leurs besoins.

### Hypoventilation et incidence de la maladie

L'hypoventilation alvéolaire est le signe cardinal du SHACC, elle est aussi la caractéristique phénotypique la plus apparente et potentiellement la plus handicapante. En général, dans le SHACC, la ventilation est diminuée par une réduction du volume courant à fréquence respiratoire conservée; cette diminution est maximale au cours du sommeil lent, mais il existe également une hypoventilation au cours du sommeil paradoxal et à l'éveil [23,108,109]. La gamme de sévérité est variable, avec des formes associant une hypoventilation pendant le sommeil lent et une ventilation suffisante à l'éveil, et des formes associant une apnée complète pendant le sommeil et une hypoventilation sévère à l'éveil. Le phénotype ventilatoire du SHACC (décrit en

termes de dépendance ventilatoire) dépend du génotype. En principe, les enfants porteurs des génotypes 20/27 à 20/33 et de mutations sans expansion d'alanines requièrent une ventilation artificielle 24 heures sur 24. Au contraire, les enfants porteurs des génotypes 20/24 et 20/25 (ainsi qu'un sous-groupe d'enfants porteurs de mutations sans expansion d'alanines) ont rarement besoin d'être ventilés en permanence, à moins d'avoir été insuffisamment ventilés pendant des périodes prolongées au cours de la petite enfance. Les besoins en ventilation assistée à l'éveil des enfants de phénotype 20/26 varient en fonction du niveau d'activité. À ce jour, il n'est pas encore possible de décrire les effets, positifs ou négatifs, de la puberté sur la ventilation spontanée à l'état de veille.

L'incidence du SHACC dans la population générale est inconnue. Sur la base des données actuelles, il est vraisemblable qu'elle varie en fonction des groupes ethniques (l'étude de la littérature suggère qu'environ 90% des patients identifiés sont d'origine caucasienne; les données personnelles des membres du comité vont dans le même sens). Sachant que chez les sujets porteurs des génotypes 20/24 et 20/25 l'expression de la maladie est variable, avec parfois des cas révélés fortuitement au décours d'une anesthésie ou d'une affection respiratoire grave, il appartient à la communauté médicale d'identifier ces patients avant qu'ils ne soient confrontés à une situation engageant le pronostic vital. Il ressort de ces constatations qu'on ne peut plus considérer le SHACC comme une pathologie aussi rare qu'on l'avait anticipé au moment de la première publication de l'ATS sur le SHACC en 1999 [1]. Cependant, sa réelle incidence ne pourra être déterminée qu'à partir d'études en population générale portant sur tous les groupes ethniques.

### Perturbations respiratoires physiologiques

Les résultats des travaux concernant, notamment, la réponse ventilatoire à l'éveil, pendant le sommeil et au réveil [108,110–112], l'effet de la concentration mentale sur la ventilation [34], les sensations respiratoires [35,36], la réponse physiologique à l'exercice et aux mouvements des jambes [32–35,113,114], la présence d'anomalies cérébrales focales en imagerie par résonance magnétique (IRM) anatomique ou fonctionnelle [115–118] doivent être interprétés avec prudence. En effet, ces résultats peuvent être entachés de biais liés à la petite taille des échantillons. Ils peuvent provenir d'observations faites avant la découverte de la responsabilité du gène *PHOX2B* et ainsi concerner des groupes mélangeant des cas de SHACC avec des cas d'hypoventilation d'une autre étiologie [108], ou provenir d'études récentes mais au cours desquelles tous les sujets n'ont pas fait l'objet d'une confirmation génotypique. Certaines études ne portent que sur des enfants ayant des besoins d'assistance ventilatoire limités au sommeil et donc probablement de génotype 20/25. En l'absence d'études portant sur des cohortes constituées d'un nombre élevé d'enfants et d'adultes et représentatives de tout l'éventail des génotypes (du 20/24 au 20/33 ainsi que les mutations sans expansion d'alanines), il conviendra de prendre avec prudence les résultats disponibles qui risquent de ne décrire que l'état physiologique des malades les moins gravement atteints.

<sup>7</sup> Note spécifique de la version française: cette remarque vaut également pour la prise en charge pneumologique des patients adultes.



**Tableau 1** Tests recommandés pour caractériser le phénotype du syndrome d'hypoventilation alvéolaire centrale congénitale (SHACC).

| Génotype de <i>PHOX2B</i>                  | Évaluation physiologique annuelle complète (veille, sommeil), évaluation de la chémosensibilité endogène et exogène, exploration, fonctionnelle du SNA <sup>a</sup> | Dépistage de la maladie de Hirschsprung | Évaluation annuelle des fonctions neurocognitive <sup>a</sup> | Enregistrement Holter 72 h et électrocardiogramme 1 × an <sup>a</sup> | Dépistage annuel de tumeurs de la crête neurale par imagerie |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <i>Expansion d'alanines</i>                |                                                                                                                                                                     |                                         |                                                               |                                                                       |                                                              |
| 20/24 et 20/25                             | X                                                                                                                                                                   |                                         | X                                                             | X                                                                     |                                                              |
| 20/26                                      | X                                                                                                                                                                   | X                                       | X                                                             | X                                                                     |                                                              |
| 20/27                                      | X                                                                                                                                                                   | X                                       | X                                                             | X                                                                     |                                                              |
| 20/28 à 20/33                              | X                                                                                                                                                                   | X                                       | X                                                             | X                                                                     | X <sup>b</sup>                                               |
| <i>Mutations sans expansion d'alanines</i> | X                                                                                                                                                                   | X                                       | X                                                             | X                                                                     | X <sup>c</sup>                                               |

PARM : *polyalanine repetition mutation* (expansion d'alanines) ; NPARM : *non polyalanines repetition mutation* (autres mutations : faux-sens, non-sens, décalage du cadre de lecture).  
<sup>a</sup> Évaluations tous les six mois pour les nourrissons et jusqu'à l'âge de trois ans, ensuite, tous les ans.  
<sup>b</sup> Examen thoracique et abdominal annuel par imagerie pour l'identification de ganglioneurome et de ganglioneuroblastome.  
<sup>c</sup> Imagerie abdominale et dosage des catécholamines urinaires tous les trois mois pendant les deux premières années, puis tous les six mois jusqu'à l'âge de sept ans pour identifier des neuroblastomes.

Seule une évaluation physiologique complète pratiquée à l'hôpital deux fois par an au début, puis une fois par an, à l'éveil et pendant le sommeil, visant à évaluer les besoins ventilatoires à différents niveaux d'activité et de concentration, aux cours de toutes les phases du sommeil, en respiration spontanée et sous assistance ventilatoire, ainsi que la réponse ventilatoire à des stimulus physiologiques endogènes et exogènes à l'éveil et pendant le sommeil, pourra garantir une prise en charge clinique optimale susceptible de répondre aux besoins spécifiques de chaque enfant. Ces examens, qui devront être réalisés au cours d'une hospitalisation de plusieurs jours dans un centre hautement expérimenté dans la prise en charge du SHACC, permettront de définir avec précision les besoins du malade aussi bien en ventilation spontanée que sous assistance ventilatoire. Ces examens physiologiques devront être réalisés sous la supervision continue de personnels hautement qualifiés et sous surveillance audiovisuelle avec enregistrement en continu, au moins des tracés suivants : pléthysmographie respiratoire par inductance (thoracique, abdominale et somme), ECG, oxymétrie transcutanée, forme de l'onde de pouls,  $\text{CO}_2$  expiratoire, détermination des phases du sommeil, valeurs de la pression sanguine et de la température. La liste complète des tests recommandés dans le SHACC confirmé par une mutation de *PHOX2B* est donnée au [Tableau 1](#).

## Prise en charge ventilatoire

Les principaux objectifs de la prise en charge ventilatoire sont de d'assurer la liberté des voies aériennes et de garantir une ventilation (donc, en l'absence d'anomalies des échanges gazeux, une oxygénation optimale). Dans la mesure où le SHACC n'est pas une maladie spontanément résolutive, dans la mesure où ses manifestations cliniques ne semblent pas diminuer avec l'avancée en âge, sauf dans de rares cas anecdotiques, et dans la mesure où il n'a pas été mis en évidence de réponse ventilatoire à des stimulants pharmacologiques [1,22,23,119], il convient de considérer que des mesures d'assistance ventilatoire permanentes sont nécessaires pour la prise en charge de cette maladie. La mise en place d'une assistance respiratoire à domicile, sur une base permanente, est nécessaire pour permettre aux malades de quitter l'hôpital après la prise en charge néonatale et de grandir au sein de leur famille. Les modalités d'assistance respiratoire recommandées pour ces patients sont la ventilation en pression positive sur trachéotomie [1,120–122], la ventilation au masque à deux niveaux de pression (« *bilevel positive airway pressure* » [biPAP]) [1,123–131], la ventilation en pression négative [132,133] ou la stimulation phrénique implantée [134–145]. Même si un apport en oxygène sans ventilation artificielle améliore la  $\text{PaO}_2$  et diminue la cyanose, ce traitement est insuffisant car l'hypoventilation persiste et conduit à l'hypertension pulmonaire.

Tant qu'une assistance par neurostimulation respiratoire implantable et asservie à une mesure continue des gaz du sang n'aura pas été développée, l'objectif de l'assistance ventilatoire au cours du SHACC restera de pallier l'absence ou l'insuffisance de la réponse ventilatoire à l'hypoxémie ou à l'hypercapnie à l'éveil et pendant le sommeil. On ne soulignera jamais assez le fait que les malades atteints

de SHACC peuvent présenter une hypoventilation sévère, voire une arrêt respiratoire complet au cours de la phase d'endormissement. Par conséquent, une surveillance continue (avec ou sans monitoring physiologique) est nécessaire afin de pouvoir mettre en route l'assistance ventilatoire lors de tout endormissement, et idéalement avant même le début de celui-ci. Les systèmes de monitoring reposant sur la mesure de l'impédance transthoracique peuvent détecter apnées et bradycardies, mais ils ne permettent pas de détecter les épisodes d'hypoventilation, ni les apnées obstructives (par exemple par bouchon de canule), en l'absence de mesure du flux respiratoire [146]. Ces appareils ne détectent pas non plus les pauses sinusoïdales auxquels les enfants atteints de SHACC sont prédisposés, car celles-ci surviennent brutalement et peuvent se terminer spontanément avant même que l'algorithme du moniteur n'ait pu les détecter. Par ailleurs, pour les enfants qui dorment avec un stimulateur phrénique, les artefacts de stimulation peuvent majorer artificiellement le nombre de battements cardiaques enregistrés [146], d'où une fréquence cardiaque surestimée et un risque de « faux négatif » quant aux épisodes de bradycardie. Les simples moniteurs d'apnée-bradycardie n'ont donc pas d'utilité chez les enfants atteints de SHACC.

Les enfants indemnes de troubles du contrôle ventilatoire répondent à l'hypoxémie et à l'hypercapnie par une augmentation de l'activité ventilatoire qui se traduit par une accélération de la respiration, une augmentation du volume courant (cycles respiratoires plus fréquents et plus ample), un recrutement de muscles respiratoires expiratoires et inspiratoires avec parfois des signes de lutte (tirage). Dans ces conditions, ils se plaignent de dyspnée et peuvent montrer des signes d'anxiété. Chez les enfants atteints de SHACC, ces manifestations sont absentes, sensations respiratoires comprises. Il en découle qu'il est impératif pour les cliniciens en charge d'enfants atteints de SHACC de disposer d'une surveillance continue d'index objectifs d'oxygénation et de ventilation (oxymétrie de pouls —  $\text{SpO}_2$  — et capteur de pression partielle de  $\text{CO}_2$  dans le gaz expiré —  $\text{PetCO}_2$  —, respectivement) pour pouvoir prévenir la survenue d'une hypoxie sévère et durable et des séquelles physiologiques et neurocognitives correspondantes. Cette surveillance s'intègre à une surveillance continue prodiguée, y compris au domicile, par un personnel infirmier qualifié connaissant le maniement des appareils de ventilation, avec un suivi des données physiologiques pendant toute la durée du sommeil et si possible à l'éveil, et des relevés horaires ou à intervalles déterminés. L'oxymètre de pouls et le moniteur de  $\text{PetCO}_2$  sont, en général, réglés pour déclencher une alarme à une valeur de  $\text{SpO}_2 < 85\%$ , et de  $\text{PetCO}_2 > 55 \text{ mm Hg}$ . Ces valeurs sont relativement élevées (supérieures aux objectifs thérapeutiques de  $\text{SpO}_2$  et de  $\text{PETCO}_2$ ) dans un souci de réduire les nuisances sonores tout en donnant aux soignants assez de temps pour répondre aux situations d'urgence.

Du fait de la déficience, voire de l'absence, des mécanismes normaux du contrôle ventilatoire chez les patients atteints de SHACC respiratoire, il existe un risque de survenue de dommages hypoxiques en l'absence de tout signe de détresse physiologique perceptible par le patient ou son entourage : la seule façon de se prémunir de tels accidents est de mettre en place un monitoring non invasif rigoureux

et permanent. Il convient de souligner que des anomalies métaboliques (alcalose) peuvent dégrader la commande ventilatoire « résiduelle », de même que certains médicaments. Ainsi, il faut autant que possible éviter d'utiliser des médicaments sédatifs et des agents dépresseurs du SNA chez les enfants atteints de SHACC, pour éviter de risquer d'aggraver l'hypoventilation.

La natation est fortement déconseillée aux enfants atteints de SHACC. Elle ne doit être pratiquée que sous une surveillance stricte, trachéotomie ou non. Tout concours de « nage sous l'eau » doit absolument être prohibé : les enfants atteints de SHACC ne perçoivent pas les sensations asphyxiques liées à l'apnée prolongée (ils sont capables de nager sous l'eau plus loin et plus longtemps que leurs camarades sains), ce qui les expose à un risque majeur de noyade.

### Choix de la meilleure technique d'assistance ventilatoire pour chaque malade

Même si certains nourrissons ou enfants atteints de SHACC ont pu bénéficier d'une assistance ventilatoire exclusivement « non invasive », cette approche n'est pas considérée comme optimale. Pour assurer une bonne oxygénation et une bonne ventilation dès les premières années de la vie et préserver au mieux les fonctions neurocognitives, les auteurs du présent document recommandent la ventilation en pression positive par trachéotomie. Une alimentation électrique de secours doit être prévue dans l'éventualité d'une coupure de courant ou d'une catastrophe naturelle et le domicile du malade doit être inscrit sur une liste d'urgence auprès du fournisseur local d'énergie et les pompiers afin de garantir la continuité des soins. Chez les patients atteints de SHACC, la ventilation au masque ne s'envisage pas comme traitement conservateur avant l'âge de six à huit ans et elle ne se conçoit uniquement chez des patients stables ne nécessitant qu'une aide ventilatoire nocturne.

### Philosophie de l'assistance ventilatoire au long cours

Le sevrage de la ventilation n'est pas un objectif réaliste et ne devrait pas être envisagé dans le SHACC. On ne peut pas non plus espérer pouvoir « entraîner » les enfants souffrants de SHACC à respirer correctement. Pour accéder à la meilleure qualité de vie possible, les enfants atteints de SHACC doivent avoir assez d'énergie physique et mentale pour participer aussi normalement que possible à des activités scolaires et extrascolaires (y compris physiques) aussi variées que possible. Dans cet objectif, l'assistance ventilatoire a pour but de satisfaire complètement la demande métabolique des patients, ce qui implique l'obtention d'une  $P_{et}CO_2$  idéalement située entre 35 et 40 mm Hg (avec une fourchette de tolérance allant de 30 à 50 mm Hg). Il est donc recommandé de régler les ventilateurs et les stimulateurs phréniques de façon à obtenir cet ordre de résultat. Certains centres procèdent par réglages échelonnés guidés par la surveillance de la  $SpO_2$  et de la  $P_{et}CO_2$ , de façon à obtenir un contrôle aussi précis que possible des échanges gazeux. Encore une fois, le maintien d'une oxygénation normale au travers d'une ventilation adéquate est indispensable,

pour éviter tout risque d'atteinte cognitive d'origine hypoxique.

### Les méthodes d'assistance ventilatoire au long cours

En général, les enfants atteints de SHACC ont une mécanique respiratoire normale et des échanges gazeux normaux : ils peuvent donc bénéficier d'une large gamme d'options techniques pour l'assistance respiratoire à domicile. Cette gamme inclut, notamment :

- la ventilation en pression positive intermittente sur trachéotomie au moyen de ventilateurs de domicile [1,120–122] ;
- la ventilation à deux niveaux de pression au masque nasal ou facial [123–131] ;
- la ventilation en pression négative par respirateur à cuirasse, poncho ou poumon d'acier portable [132,133] ;
- ou la stimulation phrénique implantée [134–145].

### Ventilation en pression positive intermittente sur trachéotomie, avec ventilateur de domicile

Cette modalité est la plus fréquemment adoptée au cours du SHACC [23,147–150]. Les ventilateurs de domicile du commerce sont relativement légers et peuvent, au besoin, être alimentés par batteries. La ventilation en pression positive requiert une trachéotomie. L'usage d'une canule endotrachéale d'un diamètre inférieur à la trachée permet de diminuer le risque de trachéomalacie et autorise un passage d'air suffisant pour l'utilisation d'une valve de phonation unidirectionnelle de type Passy-Muir quand le patient n'est pas relié au respirateur. Ce choix ménage également une marge de sécurité en cas d'obstruction de la canule. Les valves de phonation permettent aux enfants SHACC d'apprendre à parler relativement normalement dès les premières années de la vie. Toutefois, si la trachéotomie est trop petite, la ventilation artificielle nocturne risque d'être insuffisante du fait de fuites ; il peut alors être nécessaire d'envisager une canule endotrachéale à ballonnet. Il sera très important d'évaluer la dimension correcte de la trachéotomie au moment de la prise en charge initiale ; ce point doit être revu chaque année au moment de l'hospitalisation en centre spécialisé, pour adapter la canule à la croissance de l'enfant.

L'utilisation d'un ventilateur en mode plateau de pression ou en mode contrôle de pression permet de compenser des fuites modérées, mais le recours à une canule à ballonnet étanche (*tight-to-the-shaft* [TTS]) est parfois nécessaire. Il convient de noter que si la même pression inspiratoire de pointe est produite à chaque cycle, le volume courant délivré sera identique — à mécanique respiratoire constante — quelle que soit l'importance de la fuite autour de la canule de trachéotomie. Cela justifie la préférence pour les modes de ventilation en pression contrôlée qui sont par ailleurs faciles à mettre en œuvre à domicile au moyen de ventilateurs à débit continu. Quel que soit le niveau de dépendance ventilatoire, il est recommandé que tout patient atteint de SHACC dispose à son domicile d'un second ventilateur, de secours. Cette précaution simple est susceptible d'éviter le recours en urgence à une assistance médicale, hospitalisation comprise, en cas de défaillance technique du premier appareil.

## Trachéotomie

Depuis la mise au point, en 2003, du test de dépistage du gène *PHOX2B* qui permet de confirmer le diagnostic du SHACC, on peut poser le diagnostic définitif dès les premières semaines de la vie d'un l'enfant et la trachéotomie peut être pratiquée, typiquement, avant l'âge d'un mois. Au fur et à mesure de la croissance du malade, il convient d'augmenter la taille de la canule pour assurer une ventilation suffisante. Les signes qui témoignent de la nécessité d'une augmentation de la taille de la canule sont subtils et parfois difficile à repérer. Il peut s'agir de difficultés à assurer une hématoxe correcte, de la disparition du plateau télé-expiratoire normalement présent sur les tracés de PetCO<sub>2</sub> en fonction du temps, de la nécessité de recourir à des réglages du ventilateur inhabituels par rapport aux valeurs courantes pour les enfants dans la même tranche d'âge, de la survenue d'infections respiratoires à répétition, ou de l'apparition d'une fuite d'air devenant audible. Une canule de rechange doit être disponible en permanence et placée avec les accessoires accompagnant le malade à chacune de ses sorties, qui doivent toujours inclure un ballon de ventilation auto-expansible type « Ambu® ». Une bronchoscopie sera pratiquée tous 12 à 24 mois par un otorhinolaryngologue pédiatre expérimenté afin de garantir le diagnostic précoce d'un éventuel granulome ou de toute autre lésion des voies aériennes.

## Les circuits du ventilateur

Le circuit qui relie le ventilateur au patient par l'intermédiaire d'un raccord rotatif connecté à la canule de trachéotomie doit permettre le réchauffement et l'humidification de l'air insufflé (l'humidification est indispensable chez les nourrissons et les enfants atteints de SHACC ; la température de l'air doit être maintenue entre 26°C et 29°C). Il faut veiller à réduire l'espace mort entre la trachéotomie et la valve d'expiration afin d'éviter les phénomènes de réinspiration qui sont source d'hypercapnie. Les appareils de ventilation à domicile sont généralement fournis avec deux ou trois circuits de rechange, dont il faut effectuer un changement quotidien. La taille des circuits doit être adaptée au poids de l'enfant.

## Ventilation à deux niveaux de pression, au masque ou par sondes nasales

La ventilation en pression positive intermittente dite « non-invasive » peut être administrée par masque facial ou buccal ou par des sondes nasales. Le masque facial n'est pas recommandé en raison de la gêne occasionnée au patient et des risques d'inhalation en cas de vomissements. Les respirateurs à deux niveaux de pression (biPAP) sont moins encombrants, moins coûteux et souvent plus faciles à utiliser que les ventilateurs classiques mais ils ne sont pas conçus en tant qu'instruments de suppléance vitale. Ces ventilateurs produisent un débit continu grâce à une turbine, ils ont une fuite fixe pour éviter la rétention de CO<sub>2</sub>, et ils sont capables de compenser les fuites autour du masque. Les pressions inspiratoire et expiratoire peuvent être réglées indépendamment l'une de l'autre, le volume courant administré étant proportionnel à la différence. Il convient de maintenir un écart suffisant entre les

pressions inspiratoire et expiratoire, 14 cmH<sub>2</sub>O représentant une valeur habituelle. L'assistance ventilatoire doit être délivrée à fréquence fixe, seule façon de garantir la délivrance d'une ventilation effective chez des enfants incapables de déclencher le ventilateur par leur activité ventilatoire spontanée. La ventilation au masque doit autant que possible être évitée en dehors des périodes de sommeil, pour limiter le risque de lésions cutanées, et parce que le masque constitue une gêne dans les activités de la vie quotidienne et les relations sociales.

La ventilation au masque peut provoquer des hypoplasies du tiers moyen du visage lorsqu'elle est utilisée chez le nourrisson ou le petit enfant. Il convient de l'utiliser avec la plus grande prudence chez des patients dont les os de la face sont encore malléables et peuvent être comprimés ou déformés par un masque trop serré. Si ce type d'interface est utilisé, l'enfant devra être suivi par un chirurgien plasticien pédiatrique et par un orthodontiste ou un stomatologue. Si une pathologie respiratoire aiguë se déclare, les enfants devront être intubés et le placés sous une forme d'assistance respiratoire plus sophistiquée. Le principal avantage de la ventilation à deux niveaux de pression est l'absence de trachéotomie. Cette modalité ventilatoire est plus efficace et plus adaptée chez les enfants SHACC plus âgés et chez les adultes atteints des formes de SHACC les moins graves. La ventilation à deux niveaux de pression ne doit pas être utilisée avec une trachéotomie : chez un enfant trachéotomisé, on préférera la ventilation en pression positive intermittente, en raison de sa plus grande efficacité et sa meilleure fiabilité. Un nombre encore limité d'enfants<sup>8</sup> a pu passer avec succès, après l'âge de six ou huit ans, de la ventilation en pression positive sur trachéotomie à la ventilation à deux niveaux de pression au masque ou par sondes nasales.

## Ventilation en pression négative

Les respirateurs fonctionnant selon ce mode exercent une pression négative à l'extérieur du thorax et de l'abdomen au moyen d'une cuirasse, d'un poncho ou d'un caisson rigide (« poumon d'acier ») pour provoquer l'expansion du thorax et de la partie supérieure de l'abdomen. Ces appareils permettent parfois de ventiler efficacement des enfants et des adolescents sans recours à la trachéotomie. Néanmoins, le SHACC étant une affection permanente et non réversible, l'utilité de cette approche ventilatoire typiquement « transitoire » est limitée et ne doit pas faire renoncer à la trachéotomie qui s'impose chez les nourrissons ou les jeunes enfants chez qui le diagnostic est porté<sup>9</sup>. Les autres inconvénients des systèmes de ventilation en pression négative sont leur absence de portabilité (pas d'alimentation par batterie), la difficulté que peuvent éprouver les patients à dormir en décubitus dorsal, les irritations de la peau et la sensation de froid occasionnées par cette approche. Un petit nombre d'enfants a cependant pu passer avec succès, après

<sup>8</sup> Note spécifique à la version française : le sevrage de la trachéotomie pour passer à une ventilation au masque est une demande fréquente des adolescents souffrants de SHACC, qu'il est généralement possible de satisfaire.

<sup>9</sup> Note spécifique à la version française : le passage correspondant de la version originale du document n'est pas absolument clair ; la version française en constitue une version « développée ».



l'âge de six à huit ans, de la ventilation en pression positive sur trachéotomie à la ventilation en pression négative sans trachéotomie.

### Stimulation phrénique implantée

Cette méthode d'assistance ventilatoire utilise le diaphragme de l'enfant pour produire la ventilation [134–145]. Un émetteur externe fonctionnant sur batterie génère une série d'impulsions qui sont transmises à une antenne externe. L'antenne émet un signal radiofréquence qui est envoyé à des récepteurs implantés bilatéralement sous la peau. Les récepteurs convertissent le signal radiofréquence en courant électrique acheminé par des fils en acier inoxydable placés entre les récepteurs et des électrodes en platine implantées autour des nerfs phréniques. La stimulation de ces derniers entraîne la contraction du diaphragme qui produit la ventilation. Une implantation bilatérale est recommandée pour obtenir un effet optimal chez l'enfant. Chez des malades soigneusement sélectionnés (absence d'anomalies pulmonaires intrinsèques ou anomalies modérée; absence d'obésité; axe nerf phrénique-diaphragme intact; présence d'une trachéotomie – au moins en début de stimulation), la stimulation phrénique implantée représente une forme optimale d'assistance ventilatoire à l'état de veille en raison de sa portabilité. Les enfants porteurs de stimulateurs phréniques implantés peuvent participer, sous surveillance, à des activités modérées adaptées à son âge tout en bénéficiant d'une assistance ventilatoire [23,134,137]. La stimulation phrénique implantée convient à des enfants actifs qui l'utiliseront en moyenne 12 à 15 heures par jour. La stimulation diaphragmatique offre l'avantage de libérer le malade de la ventilation artificielle pendant la journée. Pour les patients plus âgés qui n'utilisent la stimulation phrénique que la nuit, l'objectif sera de diminuer le recours au respirateur mécanique et éventuellement d'éliminer la trachéotomie. Néanmoins, les malades qui adopteront la stimulation phrénique en permanence devront recourir à un monitoring continu de la SpO<sub>2</sub> et de la PetCO<sub>2</sub>, ainsi qu'à des soins continus administrés par un personnel infirmier hautement qualifié. Pour les sujets nécessitant une assistance ventilatoire 24 heures sur 24, une autre technique ventilatoire devra prendre le relais quand la stimulation phrénique n'est pas utilisée. La stimulation phrénique pourra être mise en route le jour chez les enfants nécessitant une assistance ventilatoire permanente et on la remplacera par une ventilation en pression positive la nuit [23,134–137].

L'une des complications potentielles de la stimulation phrénique implantée est la survenue d'apnées obstructives pendant le sommeil, qui sont dues à l'absence de synchronisation entre les contractions diaphragmatiques et l'activité phasique inspiratoire des muscles dilatateurs des voies aériennes [143,146]. On peut y remédier en modifiant les réglages du stimulateur de manière à allonger la durée de l'inspiration, à diminuer la force inspiratoire, ou les deux. Les malades atteints de SHACC qui utilisent la stimulation phrénique implantée doivent disposer d'une antenne de rechange car cet élément est particulièrement fragile. Par ailleurs, il est indispensable que les malades qui dépendent totalement de la stimulation phrénique implantée disposent d'un second émetteur de stimulation préalablement réglé

aux valeurs physiologiques qui auront été définies par un centre expérimenté dans cette technique de ventilation. Chez un enfant utilisant la stimulation phrénique pendant la journée, l'intérêt du deuxième émetteur est qu'il peut être réglé différemment du premier (production d'un niveau supérieur de ventilation), de manière à permettre à l'enfant de participer à des activités physiques dans de bonnes conditions. Ainsi, l'enfant pourra utiliser un émetteur réglé pour le travail en classe (réglages prédéfinis lors d'une évaluation physiologique simulant les différents niveaux d'activité et de concentration en classe) et l'autre pour prendre part à des activités physiques ou sportives d'intensité modérées adaptées à son âge (réglages également prédéfinis au cours d'une évaluation physiologique simulant différents niveaux d'effort physique). La ventilation mécanique ne sera alors utilisée que pour dormir. En plus d'un stimulateur phrénique, certaines malades atteints de SHACC doivent recevoir un stimulateur cardiaque; ces deux systèmes peuvent être utilisés conjointement chez le même patient à condition d'utiliser un stimulateur cardiaque bipolaire [134,144,145] pour diminuer les risques d'interférence avec les champs électromagnétiques utilisés pour la stimulation phrénique.

L'avantage de la stimulation phrénique implantée tient au faible encombrement du matériel, qui est léger et alimenté par batterie, donc facilement transportable. Toutefois, l'implantation des composants internes (récepteurs, fils métalliques et électrodes de stimulation du nerf phrénique) nécessite une hospitalisation en vue d'une intervention chirurgicale qui ne devrait être pratiquée que par un chirurgien pédiatrique expérimenté en chirurgie cardiovasculaire et thoracique et possédant en outre une expérience suffisante de la technique. De plus, ce chirurgien devra travailler en étroite collaboration avec un centre spécialisé dans la stimulation phrénique implantée et la prise en charge des enfants atteints de SHACC. Dans la mesure du possible, les stimulateurs devraient être implantés par thoracoscopie. Après implantation, l'appareil devra faire l'objet d'une évaluation complète à l'hôpital, deux fois par an, puis tous les ans par une équipe disposant d'une grande compétence dans ce domaine précis. L'objectif final est d'obtenir une ventilation et une oxygénation optimales tout en maintenant le courant de stimulation électrique au niveau minimum.

### Consommation d'alcool et de drogues

Grace aux progrès technologiques, les malades atteints de SHACC vivent jusqu'à l'adolescence et l'âge adulte. Ils sont exposés à l'adolescence aux mêmes tentations que les autres jeunes gens de leur âge au regard de la consommation d'alcool et de drogues [151]. Chez les malades atteints de SHACC, la consommation de ces produits fait courir un risque majeur de dépression ventilatoire, qui est potentiellement mortelle si une assistance ventilatoire n'est pas mise en place à temps [151]. Pour les malades atteints de SHACC, la consommation d'alcool ou l'expérimentation de drogues peut avoir des conséquences fatales. En conséquence, avant le début de l'adolescence, on doit prévenir les malades et leurs familles des dangers qu'ils encourent et on veillera à répéter ces mises en garde tout au long de leur vie d'adulte.

## Grossesse

De plus en plus de femmes atteintes de SHACC mettent des enfants au monde [46,47] mais la grossesse dans ce contexte présente des risques spécifiques. Ainsi, la grossesse augmente la demande ventilatoire métabolique tout en retentissant négativement sur la fonction du diaphragme (du fait de l'augmentation de volume de l'utérus). Les femmes atteintes de SHACC, dont la ventilation de base est réduite par rapport aux femmes normales et dont la  $\text{PaCO}_2$  est augmentée, ne disposent pas des mécanismes compensateurs qui sont normalement mis en jeu pour répondre à l'accroissement des besoins ventilatoires lié à la grossesse [47]. Cela implique que les femmes atteintes de SHACC qui attendent un enfant doivent faire l'objet d'un suivi physiologique à intervalle rapproché, de façon à vérifier la qualité de l'hématose aussi bien en ventilation spontanée à l'éveil que sous assistance ventilatoire pendant le sommeil. Si un accouchement par césarienne est envisagé chez une patiente atteinte de SHACC qui utilise la stimulation phrénique implantée sans trachéotomie ou si la césarienne est pratiquée en urgence, l'équipe obstétricale devra prévoir après l'accouchement de mettre la mère sous assistance ventilatoire au masque, en raison de la mauvaise tolérance de la stimulation phrénique implantée après une incision abdominale [47]. Pour tout enfant à naître dont l'un des parents est atteint de SHACC, un test prénatal de dépistage du gène *PHOX2B* permettra d'organiser l'accouchement dans un centre de soins tertiaires où une intubation et une ventilation pourront débuter dès la naissance, dans la salle d'accouchement même, si le nouveau-né est porteur du syndrome. Les auteurs du présent document recommandent de soumettre tout fœtus dont le père ou la mère est porteur d'un SHACC à un dépistage prénatal du gène *PHOX2B*, même dans les cas où les parents n'envisagent pas une IVG. Une telle précaution est nécessaire pour une prise en charge appropriée dès la naissance. De même, on prendra toutes les dispositions pour que la mère atteinte de SHACC puisse bénéficier d'une assistance ventilatoire pendant le travail, après l'accouchement ainsi que pendant et après une anesthésie générale si celle-ci est pratiquée.

## Pronostic à long terme

Grâce aux techniques modernes de ventilation à domicile, les enfants atteints de SHACC vivent maintenant plus longtemps et leur qualité de vie est satisfaisante. Chez les malades pris en charge activement et qui bénéficient d'un suivi dans un centre spécialisé, la mortalité directement imputable au SHACC est faible. Cependant, une vigilance de tous les instants est indispensable tant au regard de la surveillance des données physiologiques qu'au regard de la gestion technique des ventilateurs, des stimulateurs phréniques et des stimulateurs cardiaques. À mesure que les enfants atteints de SHACC avancent vers l'âge adulte, la conception et la mise en place de programmes de transition à l'initiative des centres assurant la prise en charge pédiatrique constituera un relais essentiel vers une prise en charge spécialisée en médecine d'adultes.

## Un modèle de médecine translationnelle et transitionnelle du système nerveux autonome

Lorsque le SHACC a été décrit pour la première fois, on pensait qu'il s'agissait principalement d'un désordre de la commande ventilatoire, dans la mesure où les malades atteints de ce syndrome s'avéraient dénués de toute réponse physiologique et perceptuelle à l'hypoxie et à l'hypercapnie. Dans les années 1970, le défi consistant à compenser l'absence d'une fonction physiologique paraissait pratiquement impossible à relever, et les premiers malades porteurs de SHACC décrits dans la littérature n'ont pas survécu. Cependant, au fil du temps, les cliniciens ont énormément investi dans la compréhension du syndrome, et ont pu développer des stratégies efficaces de prise en charge. Dès lors, les enfants atteints de SHACC ont pu non seulement survivre grâce aux progrès technologiques, mais aussi, pour nombre d'entre eux, vivre une enfance normale en suivant une scolarité primaire, secondaire et parfois universitaire tout à fait normale, puis se marier et occuper un emploi stable. Par contraste, les enfants atteints de SHACC qui n'ont pu recevoir des soins appropriés et organisés de manière coordonnée ont grandi avec de graves handicaps les empêchant de progresser et les obligeant à vivre dans un état de dépendance vis-à-vis de leur famille.

La création de centres dédiés à l'évaluation et la prise en charge des malades atteints de SHACC a permis à des médecins-chercheurs d'étudier des cohortes d'enfants atteints de SHACC dont la taille, généralement supérieure à 30 patients ou plus, était suffisante pour que se dessine une meilleure compréhension de la maladie et une meilleure caractérisation de son phénotype. Les recherches effectuées dans la poignée de centres répartis dans le monde ont permis de constater que les enfants atteints du SHACC étaient affectés d'un dérèglement généralisé du SNA et pas uniquement d'un déficit de la commande ventilatoire. De là est née l'idée que le SHACC n'était autre que la manifestation la plus sévère d'une entité plus globale, appelée DSNA. En 2003, deux groupes de chercheurs ont découvert que le SHACC provenait de mutations du gène *PHOX2B*. Ce gène, qui n'avait pas jusqu'alors été associé à des anomalies cliniques, était cependant connu des spécialistes comme jouant un rôle important dans le développement du SNA. On sait maintenant que les différentes mutations du gène *PHOX2B* provoquent des manifestations cliniques de gravité variable. Ainsi, l'étude du génotype et la caractérisation des mutations de *PHOX2B* permettent aux cliniciens d'anticiper les manifestations de la maladie et la gestion de certains des risques correspondants. Le présent document décrit certaines relations entre le génotype de *PHOX2B* et le phénotype du SHACC, mais de nombreux aspects de la maladie restent encore mal compris. En tout état de cause, le SHACC représente un bon exemple de la façon dont des observations cliniques précises peuvent suggérer de nouvelles orientations de recherche fondamentale et, inversement, de la façon dont l'acquisition de nouvelles connaissances fondamentales peut donner un sens à observations cliniques précédemment inexpliquées. On peut prévoir sans risque de se tromper que la collaboration entre les cliniciens et les chercheurs continuera à apporter de nouvelles

connaissances. À mesure que les enfants atteints de SHACC avanceront dans leur âge adulte, l'impact à long terme du DSNA sera décrit. Par ailleurs, l'accroissement du nombre de cas de SHACC n'ayant pas été reconnu précocement permettra, par comparaison, de mieux cerner l'importance d'une attitude thérapeutique énergique débutant le plus tôt possible dans la vie.

Considéré globalement, le SHACC constitue un modèle et un prototype pour la médecine translationnelle et transitionnelle. Il représente une coopération réussie entre cliniciens et chercheurs, pneumologues pédiatriques et pneumologues d'adultes, sans oublier les urgentistes, les cardiologues, les représentants des autres spécialités et les familles. Grâce à eux, des enfants nés avec le SHACC ont pu grandir et devenir des adultes épanouis parce qu'il a été possible de prévoir leur phénotype et de leur offrir une prise en charge adaptée. De même, ces enfants, bien qu'atteints de maladies qu'on appelle « orphelines » [152], nous permettent de progresser dans notre compréhension des fonctions fondamentales du SNA et de ce qui différencie la santé de la maladie. De la même manière, on peut imaginer que le SHACC servira de « pierre angulaire » dans l'étude d'un nombre croissant de troubles mis dans la catégorie des dérèglements du SNA [153] et, plus spécifiquement, de ceux classés dans la rubrique des « troubles respiratoires et du SNA du nouveau-né, de l'enfant et de l'adulte » (RADICA) [41].

## Synthèse

Le diagnostic du SHACC repose sur l'identification d'une mutation du gène *PHOX2B*. La connaissance de la mutation spécifique du gène *PHOX2B* permet de déterminer le phénotype et, en particulier, de prévoir la gravité du trouble de la commande ventilatoire, d'évaluer le risque d'arrêt cardiaque brutal et de pathologies associés comme la maladie de Hirschsprung, les tumeurs de la crête neurale et d'autres conséquences néfastes.

Les parents des sujets atteints de SHACC doivent subir un dépistage génétique pour détecter la présence d'une mutation de *PHOX2B* et déterminer les risques qu'ils ont de transmettre cette mutation et le SHACC à leurs éventuels autres enfants (futurs frères et sœurs d'un patient atteint de SHACC) mais aussi pour permettre d'évaluer les risques qu'ils ont, eux-mêmes, de présenter un DSNA nécessitant qu'il nécessiterait une prise en charge médicale.

L'adoption d'une attitude de suspicion diagnostique systématique dans les cas d'hypoventilation alvéolaire inexplicée, de retard à la reprise de la respiration spontanée après une sédation, une anesthésie, ou une infection respiratoire aiguë ou dans les cas de crises convulsives ou de retard neurocognitif inexplicés permettra vraisemblablement d'identifier un plus grand nombre de SHACC parmi les plus modérés et de mettre en place les traitements adaptés.

Les sujets atteints de SHACC requièrent une assistance ventilatoire tout au long de la vie. Les troubles ne régressent pas en vieillissant et il n'y a pas de possibilité de sevrage de l'aide ventilatoire.

Parce que les sujets atteints de SHACC n'ont pas d'anomalies intrinsèques de l'appareil respiratoire, ou très peu, ils peuvent bénéficier de quasiment toutes les

techniques d'assistance ventilatoire disponibles. Bien qu'il existe un certain désaccord au sujet de la technique la mieux adaptée, les auteurs de ce document recommandent la ventilation en pression positive sur trachéotomie au cours des premières années de la vie car c'est celle qui est susceptible d'offrir la meilleure oxygénation au cerveau pendant la période de son développement.

Bien que de très nombreux indices montrent que la gravité de la maladie dépend de la nature des mutations de *PHOX2B*, seules des études plus approfondies permettront de mieux comprendre le lien entre le génotype et le phénotype du SHACC.

Les mécanismes biologiques du SHACC sont encore mal connus, et il est par conséquent souhaitable que les familles des quelques malades atteints de SHACC qui décèderaient donnent leur accord pour une autopsie car, elle seule, permettrait d'étudier les tissus de manière à mieux cerner les anomalies biologiques associées à la maladie. Les organes qui devraient être prélevés sont le cerveau (tissus congelés mais non fixés), le tronc cérébral, les corps carotidiens et aortiques, les glandes surrénales, les plexus autonomes, de la chaîne sympathique et de la totalité de l'intestin.

## Orientations futures

De grands progrès ont été accomplis dans la compréhension du SHACC mais il reste encore beaucoup à découvrir. Afin d'optimiser le diagnostic et la prise en charge des malades, il sera nécessaire d'améliorer les connaissances au moins dans les domaines énoncés ci-après. En organisant la prise en charge des personnes atteintes de SHACC dans un nombre limité de centres spécialisés répartis dans le monde, on pourra espérer répondre aux questions qui restent en suspens au cours de la vie même des enfants porteurs d'un SHACC aujourd'hui. Un grand nombre de d'études ont déjà commencé sur une cohorte internationale de patients SHACC pilotée par les États-Unis.

Quelle est l'incidence des mutations ou des contractions de *PHOX2B* dans la population générale? Peut-on envisager d'utiliser les bases de données de gènes normaux comme celles qui ont été constituées dans différents pays à partir des prélèvements utilisés pour le dépistage des nouveau-nés ou d'autres types de banques de données génomiques? Quelle est l'incidence des mutations de *PHOX2B* chez les patients orientés vers des cliniques du sommeil de l'adulte, chez les adultes souffrant d'apnées du sommeil, chez les sujets à risque ou ayant eu des accidents d'anesthésie et chez les sujets présentant des apnées du sommeil « complexes »?

Les conséquences pour les individus de la troisième génération sont inconnues, particulièrement concernant les génotypes 20/24 et 20/25 et un sous-groupe de patients porteurs d'autres mutations sans expansion d'alanines. Ainsi, il faut identifier toutes les grossesses des patientes porteuses de SHACC et de parents mosaïques en vue d'un suivi prénatal (échographie et Doppler) et de la confirmation de l'absence d'anticipation pour les générations suivantes.

Quelle est l'incidence du mosaïcisme dans la population générale et dans une large cohorte de parents d'enfants porteurs d'un SHACC confirmé par une mutation de *PHOX2B*? Existe-t-il un phénotype particulier pour les



sujets porteurs d'un mosaïcisme génétique? Si on soumettait ces sujets à une exploration fonctionnelle approfondie du SNA, découvrirait-on chez eux un dysfonctionnement généralisé du SNA?

En fonction des mutations de *PHOX2B*, note-t-on une différence dans le type de gamètes le plus souvent impliqué : gamètes paternelle (le sperme) ou gamètes maternelle (les ovocytes)?

On a décrit des mutations de *PHOX2B* par contraction d'alanines chez des sujets apparemment asymptomatiques. Si on soumettait ces sujets à une exploration fonctionnelle approfondie du SNA, découvrirait-on un dysfonctionnement généralisé du SNA?

À l'avenir, les études cliniques sur le SHACC ne devront inclure que des sujets chez qui la maladie a été confirmée par la mise en évidence d'une mutation de *PHOX2B* (et les résultats présentés par génotype et mutation). Il est clair que les manifestations physiologiques varient considérablement en fonction des mutations. En conséquence, les malades atteints de SHACC ne constituent pas un groupe homogène. Si l'on différencie les malades en fonction des mutations, on pourra comparer les patients de génotypes *PHOX2B* semblables, et ainsi mieux comprendre la relation entre le génotype de *PHOX2B* et le phénotype du SHACC.

Les auteurs de ce document sont d'avis qu'au cours des six à huit premières années de la vie, la ventilation en pression positive avec trachéotomie assure une meilleure oxygénation et favorise un meilleur développement neurologique et un meilleur fonctionnement que les techniques de ventilation non invasives. Toutefois, cette affirmation ne reposant sur aucune preuve scientifique solide, il conviendrait d'étudier spécifiquement cette hypothèse.

Chez les patients atteints de SHACC, il est souhaitable de continuer à réaliser des études de physiologie clinique aussi détaillées que possible. Ces études devront porter, entre autres, sur l'hyperactivité des voies aériennes et l'inflammation (l'asthme) et sur l'activité physique, et inclure une exploration fonctionnelle approfondie de tous les systèmes affectés par le DSNA.

Des tests d'hypoxie et d'hypercapnie exogènes ont été pratiqués chez des malades atteints de SHACC, mais en petit nombre, et souvent sans connaissance du génotype. Ces tests avaient pour objectif d'évaluer la réponse ventilatoire et cardiaque au réveil et pendant l'exercice ; ils ont été complétées par des examens par IRM fonctionnelle de zone cérébrales ciblées. Sachant que les tests d'hypoxie et d'hypercapnie endogènes et exogènes font habituellement partie de la prise en charge clinique, il serait souhaitable que ces résultats soient recueillis au sein de grandes cohortes d'enfants et d'adultes atteints de SHACC et qu'ils soient analysés par rapport au génotype.

Les sujets porteurs d'un SHACC présentent des signes cliniques de dysautonomie de plusieurs organes se traduisant, notamment, par des troubles de la motilité intestinale, du contrôle de la pression artérielle, du rythme cardiaque, de la perception de la douleur et de l'anxiété, de la réaction pupillaire, de la thermorégulation, de la miction, et bien d'autres anomalies. L'étude de ces troubles au sein de grandes cohortes d'enfants et d'adultes atteints de SHACC confirmé par mise en évidence d'une mutation du gène *PHOX2B* et regroupés par génotype aiderait à mieux comprendre les raisons de l'immaturité de ces Systèmes

ainsi que les conditions favorisant le risque d'arrêt cardiaque brutal. Au fur et à mesure de ces études, des essais pharmacologiques de type interventionnel devraient être entrepris afin de déterminer s'il est possible de réduire la gravité du phénotype. Il sera nécessaire d'évaluer au sein de grandes cohortes d'enfants et d'adultes atteints d'un SHACC confirmé par la mise en évidence d'une mutation de *PHOX2B* l'efficacité d'un traitement conservateur incluant : la mesure nocturne continue et diurne intermittente (toutes les heures, par exemple) des valeurs de SpO<sub>2</sub> et de CO<sub>2</sub>, la présence en permanence de personnels infirmiers qualifiés, la recommandation qui consiste à disposer de deux respirateurs et, en cas de recours à la stimulation phrénique, de deux émetteurs. Ces évaluations devront tenir compte du génotype des malades.

## Déclaration d'intérêts

Aucun des membres du Comité ad hoc n'a déclaré entretenir de liens avec des entités commerciales ayant un intérêt pour le sujet du présent document. Les documents officiels ont été présentés à l'ATS.

La présente publication a été rédigée par une sous-commission ad hoc de l'Assemblée de pédiatrie de l'American Thoracic Society, composée de : Debra E. Weese-Mayer, M.D. (Présidente), Elizabeth M. Berry-Kravis, M.D., Ph.D., Isabella Ceccherini, Ph.D., Thomas G. Keens, M.D., Darius A. Loghmanee, M.D. Ha Trang, M.D., Ph.D.

## Références

- [1] Weese-Mayer DE, Shannon DC, Keens TG, et al. Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: diagnosis and management. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:368–73.
- [2] Amiel J, Laudier B, Attie-Bitach T, et al. Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene *PHOX2B* in congenital central hypoventilation syndrome. Nat Genet 2003;33:459–61.
- [3] Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Zhou L, et al. Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: analysis of genes pertinent to early autonomic nervous system embryologic development and identification of mutations in *PHOX2B*. Am J Med Genet A 2003;123A:267–78.
- [4] Sasaki A, Kanai M, Kijima K, et al. Molecular analysis of congenital central hypoventilation syndrome. Hum Genet 2003;114:22–6.
- [5] Matera I, Bachetti T, Puppo F, et al. *PHOX2B* mutations and polyalanine expansions correlate with the severity of the respiratory phenotype and associated symptoms in both congenital and late onset central hypoventilation syndrome. J Med Genet 2004;41:373–80.
- [6] Trochet D, Hong SJ, Lim JK, et al. Molecular consequences of *PHOX2B* missense, frameshift and alanine expansion mutations leading to autonomic dysfunction. Hum Mol Genet 2005;14:3697–708.
- [7] Berry-Kravis EM, Zhou L, Rand CM, et al. Congenital central hypoventilation syndrome: *PHOX2B* mutations and phenotype. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:1139–44.
- [8] Todd ES, Weinberg SM, Berry-Kravis EM, et al. Facial phenotype in children and young adults with *PHOX2B*-determined



- congenital central hypoventilation syndrome: quantitative pattern of dysmorphology. *Pediatr Res* 2006;59:39–45.
- [9] Gronli JO, Santucci BA, Leurgans SE, et al. Congenital central hypoventilation syndrome: *PHOX2B* genotype determines risk for sudden death. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:77–86.
  - [10] Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Zhou L. Adult identified with congenital central hypoventilation syndrome-mutation in *PHOX2B* gene and late-onset CCHS. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:88.
  - [11] Antic NA, Malow BA, Lange N, et al. *PHOX2B* mutation-confirmed congenital central hypoventilation syndrome: presentation in adulthood. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:923–7.
  - [12] Diedrich A, Malow BA, Antic NA, et al. Vagal and sympathetic heart rate and blood pressure control in adult onset *PHOX2B* mutation-confirmed congenital central hypoventilation syndrome. *Clin Auton Res* 2007;17:177–85.
  - [13] Trochet D, de Pontual L, Straus C, et al. *PHOX2B* germline and somatic mutations in late-onset central hypoventilation syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:906–11.
  - [14] Doherty LS, Kiely JL, Deegan PC, et al. Late-onset central hypoventilation syndrome: a family genetic study. *Eur Respir J* 2007;29:312–6.
  - [15] Barratt S, Kendrick AH, Buchanan F, et al. Central hypoventilation with *PHOX2B* expansion mutation presenting in adulthood. *Thorax* 2007;62:919–20.
  - [16] Parodi S, Bachetti T, Lantieri F, et al. Parental origin and somatic mosaicism of *PHOX2B* mutations in congenital central hypoventilation syndrome. *Hum Mutat* 2008;29:206.
  - [17] Repetto GM, Corrales RJ, Abara SG, et al. Later-onset congenital central hypoventilation syndrome due to a heterozygous 24-polyalanine repeat expansion mutation in the *PHOX2B* gene. *Acta Paediatr* 2009;98:192–5.
  - [18] Bachetti T, Matera I, Borghini S, et al. Distinct pathogenetic mechanisms for *PHOX2B* associated polyalanine expansions and frameshift mutations in congenital central hypoventilation syndrome. *Hum Mol Genet* 2005;14:1815–24.
  - [19] Bachetti T, Bocca P, Borghini S, et al. Geldanamycin promotes nuclear localisation and clearance of *PHOX2B* misfolded proteins containing polyalanine expansions. *Int J Biochem Cell Biol* 2007;39:327–30.
  - [20] Prevalence and functional consequence of *PHOX2B* mutations in neuroblastoma. *Oncogene* 2008;27:469–76.
  - [21] Dubreuil V, Ramanantsoa N, Trochet D, et al. A human mutation in *PHOX2B* causes lack of CO<sub>2</sub> chemosensitivity, fatal central apnea, and specific loss of parafacial neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:1067–72.
  - [22] Mellins RB, Balfour Jr HH, Turino GM, et al. Failure of automatic control of ventilation (Ondine's curse). Report of an infant born with this syndrome and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1970;49:487–504.
  - [23] Weese-Mayer DE, Silvestri JM, Menzies LJ, et al. Congenital central hypoventilation syndrome: diagnosis, management, and long-term outcome in thirty-two children. *J Pediatr* 1992;120:381–7.
  - [24] Trang H, Laudier B, Trochet D, et al. *PHOX2B* gene mutation in a patient with late-onset central hypoventilation. *Pediatr Pulmonol* 2004;38:349–51.
  - [25] Fine-Goulden MR, Manna S, Durward A. Cor pulmonale due to congenital central hypoventilation syndrome presenting in adolescence. *Pediatr Crit Care Med* 2009;10:e41–2.
  - [26] Lee P, Su YN, Yu CJ, et al. *PHOX2B* mutation-confirmed congenital central hypoventilation syndrome in a Chinese family: presentation from newborn to adulthood. *Chest* 2009;135:537–44.
  - [27] Weese-Mayer DE, Silvestri JM, Huffman AD, et al. Case/control family study of autonomic nervous system dysfunction in idiopathic congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Med Genet* 2001;100:237–45.
  - [28] Marazita ML, Maher BS, Cooper ME, et al. Genetic segregation analysis of autonomic nervous system dysfunction in families of probands with idiopathic congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Med Genet* 2001;100:229–36.
  - [29] Goldberg DS, Ludwig IH. Congenital central hypoventilation syndrome: ocular findings in 37 children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1996;33:175–80.
  - [30] Faure C, Viarme F, Cargill G, et al. Abnormal esophageal motility in children with congenital central hypoventilation syndrome. *Gastroenterology* 2002;122:1258–63.
  - [31] Pine DS, Weese-Mayer DE, Silvestri JM, et al. Anxiety and congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Psychiatry* 1994;151:864–70.
  - [32] Silvestri JM, Weese-Mayer DE, Flanagan EA. Congenital central hypoventilation syndrome: cardiorespiratory responses to moderate exercise, simulating daily activity. *Pediatr Pulmonol* 1995;20:89–93.
  - [33] Paton JY, Swaminathan S, Sargent CW, et al. Ventilatory response to exercise in children with congenital central hypoventilation syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1185–91.
  - [34] Shea SA, Andres LP, Paydarfar D, et al. Effect of mental activity on breathing in congenital central hypoventilation syndrome. *Respir Physiol* 1993;94:251–63.
  - [35] Spengler CM, Banzett RB, Systrom DM, et al. Respiratory sensations during heavy exercise in subjects without respiratory chemosensitivity. *Respir Physiol* 1998;114:65–74.
  - [36] Shea SA, Andres LP, Shannon DC, et al. Respiratory sensations in subjects who lack a ventilatory response to CO<sub>2</sub>. *Respir Physiol* 1993;93:203–19.
  - [37] Trang H, Girard A, Laude D, et al. Short-term blood pressure and heart rate variability in congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's curse). *Clin Sci (Lond)* 2005;108:225–30.
  - [38] Shea SA, Andres LP, Shannon DC, et al. Ventilatory responses to exercise in humans lacking ventilatory chemosensitivity. *J Physiol* 1993;468:623–40.
  - [39] O'Brien LM, Holbrook CR, Vanderlaan M, et al. Autonomic function in children with congenital central hypoventilation syndrome and their families. *Chest* 2005;128:2478–84.
  - [40] Weese-Mayer DE, Marazita ML, Berry-Kravis EM. Congenital central hypoventilation syndrome. *GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource (database online)* 2008. Accessed Dec 7 2009. Available from: [www.genetests.org](http://www.genetests.org)
  - [41] Weese-Mayer DE, Rand CM, Berry-Kravis E, et al. Congenital central hypoventilation syndrome from past to future: model for translational and transitional autonomic medicine. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:521–35.
  - [42] Khalifa MM, Flavin MA, Wherrett BA. Congenital central hypoventilation syndrome in monozygotic twins. *J Pediatr* 1988;113:853–5.
  - [43] Haddad GG, Mazza NM, Defendini R, et al. Congenital failure of automatic control of ventilation, gastrointestinal motility and heart rate. *Medicine (Baltimore)* 1978;57:517–26.
  - [44] Weese-Mayer DE, Silvestri JM, Marazita ML, et al. Congenital central hypoventilation syndrome: inheritance relation to sudden infant death syndrome. *Am J Med Genet* 1993;47:360–7.
  - [45] Hamilton J, Bodurtha JN. Congenital central hypoventilation syndrome and Hirschsprung's disease in half sibs. *J Med Genet* 1989;26:272–4.
  - [46] Silvestri JM, Chen ML, Weese-Mayer DE, et al. Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: the next generation. *Am J Med Genet* 2002;112:46–50.

- [47] Sritippayawan S, Hamutcu R, Kun SS, et al. Mother-daughter transmission of congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:367–9.
- [48] Devriendt K, Fryns JP, Naulaers G, et al. Neuroblastoma in a mother and congenital central hypoventilation in her daughter: variable expression of the same genetic disorder? *Am J Med Genet* 2000;90:430–1.
- [49] Amiel J, Salomon R, Attie T, et al. Mutations of the *RET-GDNF* signaling pathway in Ondine's curse. *Am J Hum Genet* 1998;62:715–7.
- [50] Fitze G, Paditz E, Schlafke M, et al. Association of germline mutations and polymorphisms of the *RET* proto-oncogene with idiopathic congenital central hypoventilation syndrome in 33 patients. *J Med Genet* 2003;40:E10.
- [51] Sakai T, Wakizaka A, Matsuda H, et al. Point mutation in exon 12 of the receptor tyrosine kinase proto-oncogene *RET* in Ondine-Hirschsprung syndrome. *Pediatrics* 1998;101:924–6.
- [52] Sakai T, Wakizaka A, Nirasawa Y. Congenital central hypoventilation syndrome associated with Hirschsprung's disease: mutation analysis of the *RET* and endothelin-signaling pathways. *Eur J Pediatr Surg* 2001;11:335–7.
- [53] de Pontual L, Pelet A, Trochet D, et al. Mutations of the *RET* gene in isolated and syndromic Hirschsprung's disease in human disclose major and modifier alleles at a single locus. *J Med Genet* 2006;43:419–23.
- [54] Bolk S, Angrist M, Xie J, et al. Endothelin-3 frameshift mutation in congenital central hypoventilation syndrome. *Nat Genet* 1996;13:395–6.
- [55] Weese-Mayer DE, Bolk S, Silvestri JM, et al. Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: evaluation of brain-derived neurotrophic factor genomic DNA sequence variation. *Am J Med Genet* 2002;107:306–10.
- [56] de Pontual L, Nepote V, Attie-Bitach T, et al. Noradrenergic neuronal development is impaired by mutation of the proneural *hash-1* gene in congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's curse). *Hum Mol Genet* 2003;12:3173–80.
- [57] Bolk S, Angrist M, Schwartz S, et al. Congenital central hypoventilation syndrome: mutation analysis of the receptor tyrosine kinase *RET*. *Am J Med Genet* 1996;63:603–9.
- [58] Amiel J, Pelet A, Trang H, et al. Exclusion of *RNX* as a major gene in congenital central hypoventilation syndrome (CCHS, Ondine's curse). *Am J Med Genet A* 2003;117:18–20.
- [59] Matera I, Bachetti T, Cinti R, et al. Mutational analysis of the *RNX* gene in congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Med Genet* 2002;113:178182.
- [60] Pattyn A, Morin X, Cremer H, et al. Expression and interactions of the two closely related homeobox genes *PHOX2A* and *PHOX2B* during neurogenesis. *Development* 1997;124:4065–75.
- [61] Pattyn A, Morin X, Cremer H, et al. The homeobox gene *PHOX2B* is essential for the development of autonomic neural crest derivatives. *Nature* 1999;399:366–70.
- [62] Horiuchi H, Sasaki A, Osawa M, et al. Sensitive detection of polyaniline expansions in *PHOX2B* by polymerase chain reaction using bisulfite-converted DNA. *J Mol Diagn* 2005;7:638–40.
- [63] Trang H, Dehan M, Beauvils F, et al. The French congenital central hypoventilation syndrome registry: general data, phenotype, and genotype. *Chest* 2005;127:72–9.
- [64] Weese-Mayer DE, Rand CM, Loghmanee DA, et al. Congenital central hypoventilation syndrome: distribution of *PHOX2B* mutations in a large cohort. *Clin Auton Res J* 2008;18:241.
- [65] Loghmanee DA, Rand CM, Zhou L, et al. Paired-like homeobox gene 2b (*PHOX2B*) and congenital central hypoventilation syndrome (CCHS): genotype/phenotype correlation in cohort of 347 cases. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:A6341.
- [66] Trochet D, de Pontual L, Estevao MH, et al. Homozygous mutation of the *PHOX2B* gene in congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's curse). *Hum Mutat* 2008;29:770.
- [67] Hung CC, Su YN, Tsao PN, et al. Unequal crossover recombination-population screening for *PHOX2B* gene polyaniline polymorphism using CE. *Electrophoresis* 2007;28:894–9.
- [68] Chen LR, Tsao PN, Su YN, et al. Congenital central hypoventilation syndrome with *PHOX2B* gene mutation in a Taiwanese infant. *J Formos Med Assoc* 2007;106:69–73.
- [69] Fitze G, König IR, Paditz E, et al. Compound effect of *PHOX2B* and *RET* gene variants in congenital central hypoventilation syndrome combined with Hirschsprung disease. *Am J Med Genet A* 2008;146A:1486–9.
- [70] Arai H, Otagiri T, Sasaki A, et al. Polyaniline expansion of *PHOX2B* in congenital central hypoventilation syndrome: Rs17884724:A>C is associated with 7-alanine expansion. *J Hum Genet* 2010;55:4–7.
- [71] Loghmanee DA, Rand CM, Zhou L, et al. Phenotypes of individuals with polyaniline contractions in the *PHOX2B* gene [abstract]. *Pediatr Res E-PAS* 2008;633754.1.
- [72] Toyota T, Yoshitsugu K, Ebihara M, et al. Association between schizophrenia with ocular misalignment and polyaniline length variation in *PMX2B*. *Hum Mol Genet* 2004;13:551–61.
- [73] Rand CM, Weese-Mayer DE, Zhou L, et al. Sudden infant death syndrome: case-control frequency differences in paired like homeobox (*PHOX*) 2B gene. *Am J Med Genet A* 2006;140:1687–91.
- [74] Loghmanee DA, Rand CM, Zhou L, et al. Clinical features of subjects with non-polyaniline repeat mutations (NPARM) in the *PHOX2B* gene. *Pediatr Res* 2008;E-PAS2008:6356.
- [75] Trochet D, Mathieu Y, Pontual L, et al. In vitro studies of non-polyaniline *PHOX2B* mutations argue against a loss-of-function mechanism for congenital central hypoventilation. *Hum Mutat* 2009;30:E421–31.
- [76] Hennewig U, Hadzik B, Vogel M, et al. Congenital central hypoventilation syndrome with hyperinsulinism in a preterm infant. *J Hum Genet* 2008;53:573–7.
- [77] Bajaj R, Smith J, Trochet D, et al. Congenital central hypoventilation syndrome and Hirschsprung's disease in an extremely preterm infant. *Pediatrics* 2005;115:e737–8.
- [78] van Limpt V, Schramm A, van Lakeman A, et al. The *PHOX2B* homeobox gene is mutated in sporadic neuroblastomas. *Oncogene* 2004;23:9280–8.
- [79] Or SF, Tong MF, Lo FM, et al. *PHOX2B* mutations in three Chinese patients with congenital central hypoventilation syndrome. *Chin Med J (Engl)* 2006;119:1749–52.
- [80] Ou-Yang MC, Yang SN, Hsu YM, et al. Concomitant existence of total bowel aganglionosis and congenital central hypoventilation syndrome in a neonate with *PHOX2B* gene mutation. *J Pediatr Surg* 2007;42:e9–11.
- [81] Parodi S, Baglietto MP, Pini Prato A, et al. A novel mis-sense mutation in the *PHOX2B* gene is associated with late onset central hypoventilation syndrome. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:1036–9.
- [82] de Pontual L, Pelet A, Clement-Ziza M, et al. Epistatic interactions with a common hypomorphic *RET* allele in syndromic Hirschsprung disease. *Hum Mutat* 2007;28:790–6.
- [83] Patwari PP, Loghmanee DA, Rand CM, et al. Paired-like homeobox 2B (*PHOX2B*) gene and autonomic nervous system dysregulation (ANS): comprehensive genotype/phenotype correlation in cohort of 98 congenital central hypoventilation syndrome (CCHS) cases. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:A1745.
- [84] Todd ES, Scott NM, Weese-Mayer DE, et al. Characterization of dermatoglyphics in *PHOX2B*-confirmed congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatrics* 2006;118:e408–14.

- [85] Mahmoud M, Bryan Y, Gunter J, et al. Anesthetic implications of undiagnosed late onset central hypoventilation syndrome in a child: from elective tonsillectomy to tracheostomy. *Paediatr Anaesth* 2007;17:1001–5.
- [86] Ize-Ludlow D, Gray JA, Sperling MA, et al. Rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation, and autonomic dysregulation presenting in childhood. *Pediatrics* 2007;120:e179–88.
- [87] Fishman LS, Samson JH, Sperling DR. Primary alveolar hypoventilation syndrome (ondine's curse). *Am J Dis Child* 1965;110:155–61.
- [88] Katz ES, McGrath S, Marcus CL. Late-onset central hypoventilation with hypothalamic dysfunction: a distinct clinical syndrome. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:62–8.
- [89] De Pontual L, Trochet D, Caillat-Zucman S, et al. Delineation of late onset hypoventilation associated with hypothalamic dysfunction syndrome. *Pediatr Res* 2008;64:689–94.
- [90] Jennings LJ, Yu M, Zhou L, et al. Mosaicism in congenital central hypoventilation syndrome (CCHS): comparison of *PHOX2B* screening test with *PHOX2B* sequencing test. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:A6336.
- [91] Amiel J, Trochet D, Clement-Ziza M, et al. Polyalanine expansions in human. *Hum Mol Genet* 2004;13:R235–43.
- [92] Trochet D, de Pontual L, Keren B, et al. Polyalanine expansions might not result from unequal crossing-over. *Hum Mutat* 2007;28:1043–4.
- [93] Chen JM, Chuzhanova N, Stenson PD, et al. Meta-analysis of gross insertions causing human genetic disease: novel mutational mechanisms and the role of replication slippage. *Hum Mutat* 2005;25:207–21.
- [94] Arai H, Otagiri T, Sasaki A, et al. De novo polyalanine expansion of *PHOX2B* in congenital central hypoventilation syndrome: unequal sister chromatid exchange during paternal gametogenesis. *J Hum Genet* 2007;52:921–5.
- [95] Borghini S, Bachetti T, Fava M, et al. The *TLX2* homeobox gene is a transcriptional target of *PHOX2B* in neural-crest-derived cells. *Biochem J* 2006;395:355–61.
- [96] Trochet D, O'Brien LM, Gozal D, et al. *PHOX2B* genotype allows for prediction of tumor risk in congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Hum Genet* 2005;76:421–6.
- [97] Weese-Mayer DE, Brouillette RT, Naidich TP, et al. Magnetic resonance imaging and computerized tomography in central hypoventilation. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:393–8.
- [98] Bachetti T, Robbiano A, Parodi S, et al. Brainstem anomalies in two patients affected by congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:706–9.
- [99] Amiel J, Sproat-Emison E, Garcia-Barcelo M, et al. Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics: a review. *J Med Genet* 2008;45:1–14.
- [100] Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, et al. Neuroblastoma Lancet 2007;369:2106–20.
- [101] Woo MS, Woo MA, Gozal D, et al. Heart rate variability in congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Res* 1992;31:291–6.
- [102] Silvestri JM, Hanna BD, Volgman AS, et al. Cardiac rhythm disturbances among children with idiopathic congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:351–8.
- [103] Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:e1–62.
- [104] Oren J, Kelly DH, Shannon DC. Long-term follow-up of children with congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatrics* 1987;80:375–80.
- [105] Marcus CL, Jansen MT, Poulsen MK, et al. Medical and psychosocial outcome of children with congenital central hypoventilation syndrome. *J Pediatr* 1991;119:888–95.
- [106] Silvestri JM, Weese-Mayer DE, Nelson MN. Neuropsychologic abnormalities in children with congenital central hypoventilation syndrome. *J Pediatr* 1992;120:388–93.
- [107] Zelko FA, Nelson MN, Leurgans SE, et al. Congenital central hypoventilation syndrome: neurocognitive functioning in school age children. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:92–8.
- [108] Huang J, Colrain IM, Panitch HB, et al. Effect of sleep stage on breathing in children with central hypoventilation. *J Appl Physiol* 2008;105:44–53.
- [109] Fleming PJ, Cade D, Bryan MH, et al. Congenital central hypoventilation and sleep state. *Pediatrics* 1980;66:425–8.
- [110] Marcus CL, Bautista DB, Amihyia A, et al. Hypercapnic arousal responses in children with congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatrics* 1991;88:993–8.
- [111] Paton JY, Swaminathan S, Sargent CW, et al. Hypoxic and hypercapnic ventilatory responses in awake children with congenital central hypoventilation syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:368–72.
- [112] Gozal D, Marcus CL, Shoseyov D, et al. Peripheral chemoreceptor function in children with the congenital central hypoventilation syndrome. *J Appl Physiol* 1993;74:379–87.
- [113] Gozal D, Marcus CL, Ward SL, et al. Ventilatory responses to passive leg motion in children with congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:761–8.
- [114] Gozal D, Simakajornboon N. Passive motion of the extremities modifies alveolar ventilation during sleep in patients with congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1747–51.
- [115] Macey PM, Woo MA, Macey KE, et al. Hypoxia reveals posterior thalamic, cerebellar, midbrain, and limbic deficits in congenital central hypoventilation syndrome. *J Appl Physiol* 2005;98:958–69.
- [116] Harper RM, Macey PM, Woo MA, et al. Hypercapnic exposure in congenital central hypoventilation syndrome reveals CNS respiratory control mechanisms. *J Neurophysiol* 2005;93:1647–58.
- [117] Woo MA, Macey PM, Macey KE, et al. fMRI responses to hyperoxia in congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Res* 2005;57:510–8.
- [118] Kumar R, Macey PM, Woo MA, et al. Diffusion tensor imaging demonstrates brainstem and cerebellar abnormalities in congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Res* 2008;64:275–80.
- [119] Oren J, Newth CJ, Hunt CE, et al. Ventilatory effects of almitrine bismesylate in congenital central hypoventilation syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:917–9.
- [120] Keens TGD, editor. Syndromes affecting respiratory control during sleep. New York: Marcel Dekker, Inc; 2000.
- [121] Witmans MB, Chen ML, Davidson Ward SL, et al. Congenital syndromes affecting respiratory control during sleep. Hoboken: John Wiley and Sons; 2006.
- [122] Beckerman RC. Home positive pressure ventilation in congenital central hypoventilation syndrome: more than twenty years of experience. *Pediatr Pulmonol* 1997;23:154–5.
- [123] Marcus CL. Ventilator management of abnormal breathing during sleep: continuous positive airway pressure and nocturnal noninvasive intermittent positive pressure ventilation. New York: Marcel Dekker, Inc; 2000.
- [124] Kerbl R, Litscher H, Grubbauer HM, et al. Congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's curse syndrome) in two siblings: delayed diagnosis and successful noninvasive treatment. *Eur J Pediatr* 1996;155:977–80.



- [125] Costa Orvay JA, Pons Odena M, Jordan Garcia I, et al. Non-invasive ventilation in neonates with Ondine syndrome: a real indication? *An Pediatr (Barc)* 2005;63:441–3.
- [126] Fauroux B, Boffa C, Desguerre I, et al. Long-term noninvasive mechanical ventilation for children at home: a national survey. *Pediatr Pulmonol* 2003;35:119–25.
- [127] Paditz E. Nocturnal nasal mask ventilation in childhood. *Pneumologie* 1994;48:744–9.
- [128] Simonds AK, Ward S, Heather S, et al. Outcome of paediatric domiciliary mask ventilation in neuromuscular and skeletal disease. *Eur Respir J* 2000;16:476–81.
- [129] Teague WG. Non-invasive positive pressure ventilation: current status in paediatric patients. *Paediatr Respir Rev* 2005;6:52–60.
- [130] Tibballs J, Henning RD. Noninvasive ventilatory strategies in the management of a newborn infant and three children with congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Pulmonol* 2003;36:544–8.
- [131] Villa MP, Dotta A, Castello D, et al. Bilevel positive airway pressure (BIPAP) ventilation in an infant with central hypoventilation syndrome. *Pediatr Pulmonol* 1997;24:66–9.
- [132] Kajiura Y, Maeda H, Nishimura Y, et al. A case of primary alveolar hypoventilation syndrome with a good response to nocturnal low-flow oxygen inhalation and negative pressure ventilation. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1992;30:2151–7.
- [133] Hartmann H, Jawad MH, Noyes J, et al. Negative extrathoracic pressure ventilation in central hypoventilation syndrome. *Arch Dis Child* 1994;70:418–23.
- [134] Weese-Mayer DE, Hunt CE, Brouillette RT, et al. Diaphragm pacing in infants and children. *J Pediatr* 1992;120:1–8.
- [135] Weese-Mayer DE, Silvestri JM, Kenny AS, et al. Diaphragm pacing with a quadripolar phrenic nerve electrode: an international study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19:1311–9.
- [136] Weese-Mayer DE, Morrow AS, Brouillette RT, et al. Diaphragm pacing in infants and children. A life-table analysis of implanted components. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:974–9.
- [137] Chen ML, Tablizo MA, Kun S, et al. Diaphragm pacers as a treatment for congenital central hypoventilation syndrome. *Expert Rev Med Devices* 2005;2:577–85.
- [138] Glenn WW, Phelps ML. Diaphragm pacing by electrical stimulation of the phrenic nerve. *Neurosurgery* 1985;17:974–84.
- [139] Glenn WW, Brouillette RT, Dentz B, et al. Fundamental considerations in pacing of the diaphragm for chronic ventilatory insufficiency: a multi-center study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988;11:2121–7.
- [140] Hunt CE, Brouillette RT, Weese-Mayer DE, et al. Diaphragm pacing in infants and children. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988;11:2135–41.
- [141] Alonso Calderon JL, Garrido Garcia H, Perez Dominguez T, et al. Simultaneous, bilateral and permanent ventilation with a diaphragm pacing in childhood: The implantation technique and indications. *Cir Pediatr* 1994;7:3–7.
- [142] Shaul DB, Danielson PD, McComb JG, et al. Thoracoscopic placement of phrenic nerve electrodes for diaphragmatic pacing in children. *J Pediatr Surg* 2002;37:974–8 [discussion 974–978].
- [143] Hyland RH, Hutcheon MA, Perl A, et al. Upper airway occlusion induced by diaphragm pacing for primary alveolar hypoventilation: implications for the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:180–5.
- [144] Movahed MR, Jalili M, Kiciman N. Absence of device-device interaction (DDI) in a patient with cardiac and diaphragmatic pacemakers for congenital central hypoventilation syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:1238–9.
- [145] Kolb C, Eicken A, Zrenner B, et al. Cardiac pacing in a patient with diaphragm pacing for congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's curse). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:789–91.
- [146] Marzocchi M, Brouillette RT, Weese-Mayer DE, et al. Comparison of transthoracic impedance/heart rate monitoring and pulse oximetry for patients using diaphragm pacemakers. *Pediatr Pulmonol* 1990;8:29–32.
- [147] Davidson Ward SL. Home mechanical ventilators and equipment. Evanston, IL: American Academy of Pediatrics; 2002.
- [148] Vanderlaan M, Holbrook CR, Wang M, et al. Epidemiologic survey of 196 patients with congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Pulmonol* 2004;37:217–29.
- [149] Make BJ, Hill NS, Goldberg AI, et al. Mechanical ventilation beyond the intensive care unit. Report of a consensus conference of the American College of Chest Physicians Chest 1998;113:289S–344S.
- [150] Gilgoff IS, Peng RC, Keens TG. Hypoventilation and apnea in children during mechanically assisted ventilation. *Chest* 1992;101:1500–6.
- [151] Chen ML, Turkel SB, Jacobson JR, et al. Alcohol use in congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:283–5.
- [152] Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM. Genetics of congenital central hypoventilation syndrome: lessons from a seemingly orphan disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:16–21.
- [153] Axelrod FB, Chelimsky GG, Weese-Mayer DE. Pediatric autonomic disorders. *Pediatrics* 2006;118:309–21.