

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndrome d'Ondine

[Synthèse à destination du médecin traitant](#)

[Texte du PNDS](#)

[Argumentaire](#)

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndrome d'Ondine

Texte du PNDS

**CENTRE DE REFERENCE DES
MALADIES RESPIRATOIRES RARES DE L'ENFANT
HOPITAL ROBERT DEBRE, PARIS**

&

**CENTRE DE REFERENCE DES
MALADIES PULMONAIRES RARES DE L'ADULTE
HOPITAL PITIE-SALPETRIERE, PARIS**

Février 2018

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	4
SYNTHESE A DESTINATION DU MEDECIN TRAITANT	5
GUIDE	7
1 INTRODUCTION	7
2 OBJECTIFS DU PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS	7
3 DIAGNOSTIC ET EVALUATION INITIALE	8
3.1 Objectifs	8
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	8
3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic	9
3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel	10
3.5 Evaluation de la sévérité /extension de la maladie/recherche de comorbidités /évaluation du pronostic.....	10
3.6 Recherche de contre-indications au traitement.....	11
3.7 Annonce du diagnostic et information du patient.....	12
3.8 Conseil génétique.....	12
4 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	13
4.1 Objectifs	13
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	13
4.3 Prise en charge thérapeutique	14
4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas).....	16
4.5 Recours aux associations de patients.....	16
5 SUIVI : CONSULTATIONS ET EXAMENS PARACLINIQUES	17
5.1 Objectifs	17
5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	17
5.3 Rythme et contenu des consultations	17
5.4 Examens complémentaires.....	20
5.5 Autres situations	21
ANNEXE 1. LISTE DES PARTICIPANTS	24
ANNEXE 2. COORDONNEES DES CENTRES DE REFERENCE, DE COMPETENCES ET DES ASSOCIATIONS DE PATIENTS	25
ANNEXE 3A-3B. ARBRE DECISIONNEL AVANT DIAGNOSTIC GENETIQUE	26
ANNEXE 4. TABLEAU DE SUIVI	28
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	29

LISTE DES ABREVIATIONS

AAH	Allocation aux adultes handicapés
AEEH	Allocation d'éducation de l'enfant handicapé
AFSO	Association Française du Syndrome d'Ondine
ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
HTA	Hypertension artérielle
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
HVAC	Hypoventilation alvéolaire centrale
MDPH	Maison départementale des personnes handicapées
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PHOX-2B	Paired like homeobox-2b
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RGO	Reflux gastro-oesophagien
SNA	Système Nerveux Autonome

SYNTHESE A DESTINATION DU MEDECIN TRAITANT

CARACTERISTIQUES DE LA MALADIE

Le syndrome d'Ondine est une maladie génétique rare due à une atteinte du système nerveux autonome. Il est caractérisé principalement par une hypoventilation alvéolaire sévère (hypercapnie associée éventuellement à une hypoxémie) due à une anomalie du contrôle autonome de la respiration. La dysautonomie touche également d'autres organes/fonctions, responsable de troubles digestifs (constipation, reflux gastro-oesphagien), de troubles cardiovasculaires (troubles de conduction cardiaque, hypotension artérielle), de troubles oculaires, endocriniens, métaboliques, neurosensoriels ou neurocognitifs, etc... Une maladie de Hirschsprung est associée dans 20% des cas ; une tumeur des crêtes neurales est associée dans 5% des cas ; un déficit en hormone de croissance associé a été rapporté.

La maladie est à révélation le plus souvent néonatale, plus rarement dans la petite enfance ou à l'âge adulte. Des formes familiales existent.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic du syndrome d'Ondine est confirmé par l'association d'une hypoventilation alvéolaire ou d'apnées par anomalies du contrôle central de la respiration, avec la présence d'une mutation du gène PHOX-2B.

PRISE EN CHARGE

Le syndrome d'Ondine est une maladie sévère, handicapante et à haut risque vital pour le patient. Il bouleverse la vie de toute la famille.

La prise en charge globale pluridisciplinaire inclut :

- la prise en charge ventilatoire VITALE et systématique chez tous les patients. L'assistance ventilatoire est menée à vie. Elle est obligatoire pendant le sommeil et parfois nécessaire à l'éveil, en cas d'infection, de fatigue, etc. Elle est réalisée le plus souvent par un ventilateur mécanique via une trachéotomie ou un masque, et dans de rares indications, par un stimulateur respiratoire implanté.
- la prévention, le dépistage et le traitement des conséquences non ventilatoires de la dysautonomie, et des troubles neuro-sensoriels et neurocognitifs,
- la facilitation de l'intégration sociale, scolaire, professionnelle et psychologique du patient.

Plusieurs caractéristiques de la maladie sont importantes à savoir :

- la désaturation constatée par oxymètre (< 90%), même en l'absence de symptôme clinique, est un signe majeur révélant un événement médical dont il faut déterminer et traiter la cause en toute urgence.
- La fièvre, les symptômes respiratoires (dyspnée, toux, efforts respiratoires, etc...) peuvent manquer lors des épisodes infectieux.
- la prescription d'une antibiothérapie doit être précoce et quasi-systématique en cas d'infections

- en cas de désaturation, il faut placer le patient sous ventilation mécanique. **Attention : Il ne faut jamais délivrer une oxygénothérapie seule sans ventilation mécanique ! (risque de coma hypercapnique !)**
- la délivrance de certificats médicaux pour la pratique d'activités physiques ou sportives relève du médecin hospitalier référent et peut nécessiter un bilan auprès d'un médecin du sport.

ROLES DU GENERALISTE

- Assurer le suivi habituel de tout enfant (croissance, vaccinations, etc..) ou patient
- Veiller à ce que le suivi du syndrome d'Ondine soit réalisé par une équipe habilitée en lien avec le centre de référence ou de compétence
- Détecter les complications de la maladie et en assurer la surveillance en coordination avec les équipes référentes
- Assurer le diagnostic et le traitement d'évènements aigus type infections
- Mettre en lien les acteurs favorisant l'intégration sociale, scolaire, professionnelle et psychologique du patient

CONTACTS UTILES

- Centre de référence des Maladies Respiratoires Rares, Hôpital Universitaire Robert Debré, 48 boulevard Serurier 75019 Paris
 - Urgence vitale **01.40.03.22.87** (Service de Réanimation pédiatrique)
 - Secrétariat 01.86.46.82.70
 - Site web du Centre de référence du syndrome d'Ondine
<http://www.ondinefrance.org/>
 - Site web du Groupe européen du syndrome d'Ondine (EUCHS)
<http://www.ichsnetwork.eu/>
- Centre de référence des Maladies Pulmonaires Rares, Hôpital Universitaire Pitié-Salpêtrière, 47-83 boulevard de l'Hôpital 75013 Paris
 - Urgence vitale **01.42.17.85.79** (Service de Réanimation adulte)
 - Secrétariat 01.42.17.78.59 / 01.42.17.85.74
- Orphanet <http://www.orpha.net/>
- Associations de patients :
 - Association Française du Syndrome d'Ondine
 - Site web: <http://www.afsondine.org>
 - Contact : contact@afsondine.org
 - Association internationale du syndrome d'Ondine (CCHS Network)
 - Site web : <http://cchsnetwork.org/>

TEXTE DU PNDS

1. INTRODUCTION

Le syndrome d'Ondine est une maladie génétique rare (prévalence 1/550000, incidence estimée à 1/200000 naissances). Il est du à une atteinte diffuse du système nerveux autonome. La majorité des cas surviennent à la période néonatale. Des formes moins sévères peuvent se révéler dans la petite enfance, à l'adolescence ou à l'âge adulte.

Le syndrome d'Ondine est caractérisé principalement par une hypoventilation alvéolaire sévère due à l'atteinte du contrôle autonome de la respiration. Cette hypoventilation est sévère pendant le sommeil et requiert une assistance ventilatoire qui est vitale chez tous les patients. L'assistance ventilatoire est également nécessaire à l'éveil dans les premiers mois de vie, ou en cas de surinfections, de fatigue....

La dysautonomie touche également de multiples organes ou fonctions, responsable de troubles digestifs (constipation, reflux gastro-oesphagien), de troubles cardiovasculaires (troubles de conduction cardiaque, hypotension artérielle), de troubles oculaires, endocriniens, métaboliques, neurosensoriels ou neurocognitifs, etc.. Une maladie de Hirschsprung est associée dans 20% des cas ; une tumeur des crêtes neurales (neuroblastome, ganglioneurome, ganglioneuroblastome) est associée dans 5% des cas ; un déficit en hormone de croissance associé a été rapporté.

Une mutation hétérozygote du gène PHOX-2B est retrouvée chez les patients, le plus souvent à type d'expansion d'alanines dans l'exon 3 du gène. La mutation est de novo à la première génération pour la plupart des patients. La transmission est autosomale dominante. Le gène PHOX-2B code un facteur de transcription qui est essentiel au développement du système nerveux autonome central et périphérique dans les phases précoces de la gestation.

La prise en charge est globale pluridisciplinaire, centrée sur :

- une prise en charge ventilatoire hautement technique,
- la prévention et le traitement des troubles non ventilatoires
- et l'intégration sociale du patient.

Elle est coordonnée de façon à favoriser le maintien du patient au domicile et sa mobilité dans la vie de tous les jours, en maintenant la continuité des soins :

- entre l'hôpital et la médecine de ville,
- entre les différentes équipes médicales réparties sur le territoire
- et entre les équipes pédiatriques et adultes.

2. OBJECTIFS DU PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint du syndrome d'Ondine. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de cette maladie rare sur

l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste ou autre aide médico-sociale.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc.

Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint du syndrome d'Ondine. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence www.ondinefrance.org.

3. DIAGNOSTIC ET EVALUATION INITIALE

3.1 OBJECTIFS

- Détecter la maladie
- Confirmer le diagnostic
- Apprécier la sévérité et identifier les comorbidités
- Préciser la prise en charge globale
- Délivrer une information génétique

3.2 PROFESSIONNELS IMPLIQUES (ET MODALITES DE COORDINATION)

Le diagnostic de la maladie relève du médecin spécialiste (néonatalogiste, pédiatre, réanimateur, chirurgien, pneumologue, généticien clinique, médecin du sommeil).

Le diagnostic, l'évaluation initiale et la prise en charge globale du patient reposent sur une collaboration pluridisciplinaire et font intervenir – selon l'âge du patient, des pédiatres ou des médecins adultes:

- Médecins : néonatalogistes, pédiatres, réanimateurs pédiatres et adultes, pneumopédiatres et pneumologues adultes compétents en techniques de ventilation,

cardiopédiatres et cardiologues adultes, neuropédiatres et neurologues adultes, gastroentérologues pédiatres et adultes, endocrinologues pédiatres et adultes, somnologues, généticiens cliniques, physiologistes, radiologues pédiatres et adultes, ORL, ophtalmologistes, chirurgiens viscéraux,

- Autres professionnels et paramédicaux : infirmier, technicien de ventilation, psychologue, psychomotricien, orthophoniste, diététicien, assistant social

La coordination est assurée par le médecin référent du service où le patient est hospitalisé, en lien étroit avec l'équipe médicale du centre de référence ou de compétence.

3.3 CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE/ SUSPICION DU DIAGNOSTIC

➤ **La grande majorité des cas surviennent en période néonatale**

- Mauvaise adaptation respiratoire à la naissance
- Désaturation ou/et hypercapnie avec bradypnée et sans signes de lutte respiratoire
- Cyanose majeure inexpliquée et récidivante
- Malaises graves du nourrisson
- Apnées centrales sévères
- Nécessité de ventilation assistée inexpliquée

C'est la persistance des difficultés respiratoires entraînant une hypoventilation alvéolaire ou la nécessité d'une ventilation assistée sans cause cardiaque, neurologique ou musculaire qui fait évoquer le diagnostic.

- La découverte d'une maladie de Hirschsprung, surtout dans une forme longue (colique droite ou pancolique) doit conduire à des investigations pour éliminer ou confirmer un syndrome d'Ondine associé.

➤ **Chez le nourrisson, le jeune enfant, l'adolescent ou l'adulte**, le diagnostic est évoqué devant les symptômes suivants:

- Coma ou troubles de conscience à l'occasion d'un épisode infectieux ou à la prise de sédatifs,
- Retard à l'éveil ou hypoventilation alvéolaire persistante au décours d'une anesthésie,
- Hypoventilation alvéolaire persistante au-delà de la guérison d'une infection pulmonaire,
- Hypercapnie chronique ou hypertension artérielle pulmonaire non entièrement expliquée par une cause cardiaque ou respiratoire
- Malaise ou perte de connaissance lors de séance de natation en apnée, de séjour en altitude, ou survenant sans cause cardiaque ou neurologique

Les tableaux cliniques révélateurs à ces âges sont souvent trompeurs et nécessitent une investigation extensive pour confirmer le diagnostic.

➤ **Le diagnostic peut être fait au décours d'une enquête familiale** chez un patient porteur de la mutation de PHOX-2B. L'interrogatoire dirigé relève parfois des symptômes respiratoires ou des malaises jusqu'alors passés inaperçus ou sous-estimés. Les investigations doivent être extensives pour confirmer le diagnostic.

3.4 CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC / DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

➤ **Le diagnostic du syndrome d'Ondine repose sur l'association de deux critères majeurs :**

- Hypoventilation d'origine centrale ou apnées pendant le sommeil ou/et à l'éveil
- Et présence d'une mutation du gène PHOX-2B.

Il existe de rares formes atténuées de syndrome d'Ondine où l'hypercapnie est modérée. Un enregistrement polysomnographique de longue durée par un centre spécialisé de référence est indispensable lors du diagnostic.

➤ **Diagnostic différentiel**

- Devant une hypoventilation chronique, il convient d'éliminer une maladie bronchopulmonaire, cardiaque, neuromusculaire, neurologique ou métabolique avant de prescrire le test génétique (voir Annexes 3A et 3B).
- Des hypoventilations centrales sans mutation génétique identifiée, sans anomalies structurales du cerveau à l'IRM existent. Elles relèvent d'une prise en charge thérapeutique similaire.
- Le ROHHAD (Rapid-onset Obesity, Hypothalamic dysfunction, Hypoventilation and Autonomic Dysfunction) est une maladie très rare (estimée à moins de mille cas mondiaux) qui associe une hypoventilation centrale, une insuffisance endocrinienne hypothalamo-hypophysaire, une obésité rapide et sévère et des tumeurs des crêtes neurales type ganglioneurome ou ganglioneuroblastome. La prise en charge est pluridisciplinaire, le pronostic sévère, le taux de mortalité élevé.

3.5 EVALUATION DE LA SEVERITE/EXTENSION DE LA MALADIE/RECHERCHE DE COMORBIDITES/EVALUATION DU PRONOSTIC

3.5.1 EVALUATION INITIALE

- Examen clinique : examen général, examen neurologique, hypotonie, troubles de déglutition,
- Bilan neurologique
- Bilan pneumologique
- Bilan cardiologique
- Bilan digestif et chirurgical (en cas de suspicion de maladie de Hirschsprung)
- Polysomnographie de longue durée (avec test de réponse ventilatoire à l'hypercapnie si disponible)
- IRM cérébrale
- Test génétique

3.5.2 ESTIMATION DE LA GRAVITE

L'objectif est d'évaluer les complications et comorbidités pour guider la prise en charge.

➤ **Diagnostic à la période néonatale**

Les éléments de gravité sont :

1) la sévérité de la dysautonomie :

- Holter cardiaque de longue durée
- Impédancemétrie ou pHmétrie oesophagienne, manométrie oesophagienne si disponible,
- Cycle glycémique à la recherche de dysrégulation glycémique

2) et la présence de comorbidités :

- Présence d'une maladie de Hirschsprung associée,
- Risque de tumeur des crêtes neurales en cas de mutation de type non-expansion en alanines, ou d'expansion longues
- Présence de lésions cérébrales associées à l'IRM cérébrale

➤ **Diagnostic dans la petite enfance ou à l'âge adulte :**

- Outre les critères déjà décrits,
- Gaz du sang, exploration fonctionnelle respiratoire,
- Holter cardiaque, holter tensionnel, échographie cardiaque,
- Endoscopie digestive haute si signes de reflux résistant au traitement médical
- Evaluation ophtalmologique pour détecter un éventuel strabisme, rechercher des troubles de la convergence
- Evaluation neurologique et neuropsychologique
- Evaluation endocrinienne et métabolique
- Evaluation en orthophonie et psychomotricité
- Recherche de lésions cérébrales associées à l'IRM cérébrale
- Autres examens selon signes d'appel

3.6 RECHERCHE DE CONTRE-INDICATIONS AU TRAITEMENT

Une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) est indispensable au terme du diagnostic et du bilan d'évaluation initiale. Cette réunion a pour objectifs :

- de faire le point sur la sévérité de la maladie,
- d'évaluer le pronostic vital et fonctionnel du patient
- et de discuter d'un projet de prise en charge thérapeutique

La sévérité du syndrome d'Ondine est évaluée par le nombre et la sévérité des défaillances autonomiques associées

L'association à une maladie de Hirschsprung avec atteinte colique longue ou atteinte pancolique, témoigne d'une forme très sévère de la maladie avec un risque élevé de mortalité et de handicaps. Elle soulève dans certains cas la discussion de la poursuite ou de l'arrêt de la prise en charge.

L'association à des complications neurologiques survenant en période néonatale (lésions ou hémorragie intracérébrale) est un signe de mauvais pronostic.

3.7 ANNONCE DU DIAGNOSTIC ET INFORMATION DU PATIENT

L'annonce du diagnostic doit être faite, dans un environnement préservé, en prenant suffisamment de temps, de préférence en présence des deux parents pour les mineurs. Elle peut associer le prescripteur de l'examen moléculaire, un expert de la pathologie si le prescripteur ne l'est pas lui-même et en fonction du contexte, une autre personne de l'équipe (psychologue, conseiller en génétique, infirmier, etc.).

Elle comprend :

- l'explication du diagnostic et des différents résultats de consultations et d'exams,
- l'information sur la maladie, son mode de transmission pour la fratrie actuelle et future (cf. chapitre 3.8 conseil génétique), ses complications associées, le traitement et ses modalités, ses effets indésirables potentiels,
- l'information sur la nécessité d'une prise en charge pluridisciplinaire et d'un suivi régulier,
- l'élaboration avec le patient et sa famille du projet de soins
- les demandes de consentement pour le génotypage,
- la demande de consentement pour l'inclusion du patient dans le registre national et international de la maladie,
- la demande de consentement pour la participation à la collection biologique nationale,
- l'information de l'existence des associations des patients

L'intervention d'un psychologue est recommandée, souvent au décours de la consultation d'annonce du diagnostic et au cours du suivi.

3.8 CONSEIL GENETIQUE

Il peut être évoqué dès l'annonce du diagnostic. Cependant, selon le contexte et notamment chez l'enfant, il peut être préférable qu'une consultation dédiée à la question du conseil génétique, en présence des parents mais sans l'enfant, soit proposée à distance.

L'analyse génétique des parents est toujours proposée et recommandée.

L'absence de la mutation chez les parents permet de confirmer le caractère de novo de la mutation.

La mise en évidence de la mutation ou de mosaïque somatique chez un parent de patient atteint du syndrome d'Ondine a des conséquences sur le conseil génétique (risque de récurrence élevé chez un autre enfant, voisin de 50 %).

Le risque de récurrence lié au risque de mosaïque germinale (moins de 10%) doit être évoqué et peut justifier la proposition d'un diagnostic prénatal pour les grossesses suivantes.

Le risque de transmission de la mutation d'un patient Ondine à sa descendance est voisin de 50% et justifie la prise en charge du patient avant même le projet d'enfant.

4. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Les recommandations pour la prise en charge thérapeutique se fondent essentiellement sur la « déclaration de politique clinique de l'American Thoracic Society sur le syndrome d'Ondine » [Weese-Mayer et al 2010].

4.1 OBJECTIFS

- La défaillance majeure est l'hypoventilation alvéolaire centrale car elle affecte tous les patients. Sa prise en charge est VITALE sous peine de risque de décès brutal ou de complications sévères, neurologique ou cardio-vasculaire. La dysautonomie est globale et peut toucher plusieurs organes ou fonctions. Enfin, une maladie de Hirschsprung ou des tumeurs de la crête neurale peuvent être associées au syndrome d'Ondine.

L'ensemble des atteintes observées est susceptible d'induire un retentissement important sur la vie sociale du patient et de la famille.

- Les objectifs de la prise en charge globale sont de :
 - Traiter l'hypoventilation alvéolaire et ses conséquences éventuelles,
 - Prévenir, dépister et traiter les atteintes non ventilatoires associées,
 - Limiter les conséquences sur la vie sociale, scolaire, et professionnelle du patient ainsi que sur celle de la famille.

4.2 PROFESSIONNELS IMPLIQUES (ET MODALITES DE COORDINATION)

La prise en charge est organisée de façon à favoriser le maintien du patient au domicile et sa mobilité dans la vie de tous les jours. Elle s'appuie sur la continuité des soins entre l'hôpital et la médecine de ville, entre les différentes équipes médicales réparties sur le territoire, et entre les équipes pédiatriques et adultes.

- **Elle est coordonnée** par un médecin hospitalier (habituellement réanimateur ou/et pneumologue) en lien avec le centre de référence ou de compétence d'une part et le médecin généraliste d'autre part
- **Le réseau s'organise en 4 niveaux :**
 - Le centre de référence (hôpital Robert Debré, Paris pour les enfants, et hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris pour les adultes).
 - Le centre de compétences (actuellement au nombre de 7 : Bordeaux, Dijon, Lille, Lyon, Montpellier, Nantes, Strasbourg), ou l'hôpital régional,
 - Le réseau de proximité qui peut se déplacer au domicile du patient (au minimum : médecin généraliste ou pédiatre de ville, techniciens de ventilation, kinésithérapeutes)
 - La famille experte, qui est au coeur du système.
- **De nombreux professionnels de santé** sont impliqués dans la prise en charge pluridisciplinaire des patients porteurs du syndrome d'Ondine. Selon l'âge des patients, ces professionnels devront être pédiatres, ou familiers de la pédiatrie lorsqu'ils ne sont pas des médecins.

Les professionnels sont :

- Des médecins : néonatalogistes, pédiatres, réanimateurs pédiatres et adultes, pneumopédiatres et pneumologues adultes compétents en techniques de ventilation, cardiopédiatres et cardiologues adultes, neuropédiatres et neurologues adultes, gastroentérologues pédiatres et adultes, endocrinologues pédiatres et adultes, somnologues, généticiens cliniques, physiologistes, radiologues, ORL, ophtalmologistes, pédopsychiatres et psychiatres adultes, chirurgiens viscéraux, chirurgiens thoraciques, chirurgiens maxillo-faciaux, anesthésistes, oncologues, gynécologues-obstétriciens
- Des stomatologistes, orthodontistes, infirmiers, techniciens de ventilation et de nutrition, kinésithérapeutes, psychologues, neuro-psychologues, orthophonistes, orthoptistes, assistants sociaux.

4.3 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

➤ **La prise en charge ventilatoire est VITALE** [Weese-Mayer et al 2010].

Il n'existe pas de thérapeutique médicamenteuse de la défaillance respiratoire du Syndrome d'Ondine. Les autres prescriptions thérapeutiques sont possibles dans le cadre de l'AMM.

L'assistance ventilatoire est systématique pendant le sommeil à tout âge et à vie. Chez les nourrissons et petits enfants, elle est aussi délivrée en sommeil de sieste. Chez tous les patients, elle est délivrée en sommeil nocturne, toutes les nuits et pendant toute la nuit. L'observance de la ventilation doit être de 100% chez le patient atteint du syndrome d'Ondine, sous peine de risque de décès brutal, ou d'accidents neurologiques sévères.

Elle est également nécessaire dans toutes les situations de la vie où la vigilance est réduite (par exemple : fatigue, état fébrile, somnolence post-prandiale, perte de connaissance quelle qu'en soit la cause, ivresse aiguë, etc..). Quelques patients nécessitent que cette assistance ventilatoire soit maintenue en permanence, pendant le sommeil mais aussi à l'éveil.

Dans tous les cas, l'assistance ventilatoire doit imposer la fréquence et le volume courant (les patients ne déclenchent pas les systèmes de ventilation).

L'assistance ventilatoire repose sur deux techniques : la ventilation mécanique et la stimulation phrénique implantée. Celles-ci peuvent être associées chez certains patients (par exemple, ventilateur mécanique la nuit pendant le sommeil et stimulateur phrénique implanté le jour à l'éveil).

- **La ventilation mécanique.** Le ventilateur doit être un ventilateur support de vie, doté de batteries internes et externes, et des alarmes avec sonnerie. Les patients relèvent au moins d'une prestation dite « de niveau 3 », réservée à ceux ayant une autonomie respiratoire inférieure à 8 h et/ou ayant un risque vital en cas d'arrêt de la ventilation mécanique. Ils bénéficient de deux ventilateurs support de vie. L'équipement de surveillance au domicile comporte au moins un saturomètre avec alarmes et mémoire, un saturomètre portatif et le matériel d'urgence. L'interface entre le patient et le ventilateur mécanique peut être un masque nasal, un masque facial ou une canule de trachéotomie.

- **La stimulation phrénique implantée.** Les conditions à respecter pour recourir à ce dispositif ont été définies par un arrêté du ministère de la santé¹.

La perméabilité et la fonctionnalité des voies aériennes supérieures ou de la trachéotomie (selon les cas) doivent être surveillées régulièrement.

➤ **Cardiologie**

- L'implantation d'un stimulateur cardiaque peut être indiquée chez certains patients présentant des troubles de la conduction [Antic et al 2006 ; Gronli et al 2008 ; Weese-Mayer et al 2010]. La présence d'une pause supérieure ou égale à 3 secondes doit entraîner une surveillance rapprochée par un cardiologue [Gronli et al 2008 ; Weese-Mayer et al 2010]. Le choix du stimulateur cardiaque doit porter sur un dispositif compatible avec un éventuel stimulateur phrénique respiratoire.
- Un traitement de l'hypotension orthostatique [Trang et al 2005] peut être indiqué. Il comportera le port de bas de contention et/ou une supplémentation en Chlorure de Sodium et/ou des médicaments alpha-adrénergiques sympathomimétiques périphériques.

➤ **Gastro-entérologie**

- La maladie de Hirschsprung est traitée chirurgicalement par résection des parties atteintes du colon et rétablissement de la continuité digestive. La cure chirurgicale a lieu le plus souvent en période néonatale et repose sur différentes techniques chirurgicales. Les séquelles seront prises en charge par des médicaments permettant de réguler le transit intestinal.
- Le transit digestif peut être ralenti, responsable de constipation voire d'obstruction par fécalomes. Un suivi digestif est indispensable.
- Le reflux gastro-oesophagien [Faure et al 2002] doit être traité selon les recommandations les plus récentes. Le traitement est médicamenteux le plus souvent, voire chirurgical dans certains cas.

➤ **Ophtalmologie**

- Les patients souffrant de troubles de l'oculomotricité devront pouvoir bénéficier de rééducation orthoptique et de chirurgie. Les troubles de la réfraction devront être corrigés par verres correcteurs.
- Le traitement du strabisme est le plus souvent médical dans les premières années de vie. Il est exceptionnellement chirurgical

➤ **ORL et maxillo-facial**

- Les patients trachéotomisés devront pouvoir bénéficier du traitement des granulomes trachéaux.
- Les patients ventilés au moyens d'un masque devront pouvoir bénéficier des traitements médicamenteux (incluant vasoconstricteurs locaux et corticoïdes) et chirurgicaux de l'obstruction nasale (incluant adénoïdectomie et amygdalectomie, voire turbinectomie).
- Le suivi de la croissance maxillo-faciale et la correction des déformations sont indispensables chez les patients en ventilation non invasive sur masque, notamment les enfants.
- L'hygiène dentaire doit être assurée par un brossage régulier et des soins dentaires des caries.

¹ Arrêté du 23 février 2010 relatif à l'inscription du stimulateur phrénique intradiaphragmatique NEURX DPS RA/4 de la société Synapse Biomedical Europe au chapitre 4 du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale. NOR : SASS1005191A

➤ **Neurologie et psychiatrie**

- La prise en charge neuropsychologique doit être précoce, avec rééducation en orthophonie, psychomotricité, intégration « sensorielle » spécifique et programme d'éducation spécialisée.
- Les crises convulsives peuvent être secondaires à des épisodes hypoxémiques/hypoglycémiques, lesquels nécessitent un traitement spécifique. Les crises convulsives doivent être évaluées et traitées par médicaments anti-convulsivants si nécessaire. Les patients concernés devront donc pouvoir bénéficier de tous les traitements de l'épilepsie.
- Un accompagnement psychologique voir une prise en charge psychiatrique du patient et des proches peut être proposé.

➤ **Endocrinologie**

- Traitement par hormone de croissance en cas de déficit
- Des troubles glycémiques peuvent nécessiter une prise en charge diététique adaptée, voire un traitement médicamenteux.
- Les patients devront pouvoir bénéficier des traitements des dysthyroïdies, de l'hyperprolactinémie
- Le suivi de la contraception sera proposé.

- **Le traitement des tumeurs neuro-endocrines** nécessite la collaboration avec des oncologues, de chirurgiens et des radiologues.

4.4 ÉDUCATION THERAPEUTIQUE ET MODIFICATION DU MODE DE VIE (AU CAS PAR CAS)

Les actions d'éducation thérapeutiques concernent :

- l'activité physique au cours de laquelle l'hypoventilation peut survenir et être délétère. Les patients devront alors être formés à surveiller leur saturation en oxygène par oxymètre. A défaut, la fréquence cardiaque pour laquelle les patients désaturent à l'effort pourra être évaluée lors d'une épreuve d'exercice. Puis les patients devront être formés à la surveiller grâce à un cardiofréquence-mètre.
- les activités demandant une concentration importante, susceptible d'aggraver l'hypoventilation et nécessitant le recours à l'assistance ventilatoire
- l'éviction de la consommation d'alcool [Chen et al 2006] et de stupéfiants, susceptible d'altérer la vigilance et donc la ventilation
- l'éviction du tabagisme

Le mode de vie des patients est impacté par la nécessité d'avoir toujours et partout avec eux un dispositif d'assistance ventilatoire, que ce soit sur leur lieu de scolarité, d'étude ou de travail, à domicile ou en voyage.

La conduite à tenir dans les situations particulières doit être passée en revue avec le patient et la famille (chapitre 5.5).

4.5 RECOURS AUX ASSOCIATIONS DE PATIENTS

L'Association Française du Syndrome d'Ondine (AFSOndine) est un réseau de solidarité qui réunit et soutient les personnes concernées par le syndrome d'Ondine et les syndromes d'hypoventilation centrale rares.

Site web: <http://www.afsondine.org>
Contact : contact@afsondine.org

L'association internationale du syndrome d'Ondine dispose d'un site internet
Site web : <http://cchsnetwork.org>

5. SUIVI

Les recommandations de ce PNDS pour le suivi se fondent essentiellement sur la « déclaration de politique clinique de l'American Thoracic Society sur le syndrome d'Ondine » [Weese-Mayer et al 2010].

5.1 OBJECTIFS

- Vérifier l'efficacité de la prise en charge médico-sociale
- Détecter des améliorations éventuelles qui permettraient d'alléger la prise en charge thérapeutique,
- Détecter l'apparition de complications de la maladie, dont certaines peuvent être liées à un traitement insuffisamment efficace ou observé,
- Détecter l'apparition de nouvelles défaillances, soit connues dans le cadre du syndrome d'Ondine, soit encore inconnues du fait de la très grande rareté de la maladie.

5.2 PROFESSIONNELS IMPLIQUES (ET MODALITES DE COORDINATION)

La coordination de la prise en charge globale et la liste des professionnels de santé impliqués restent les mêmes (chapitre 4.2)

5.3 RYTHME ET CONTENU DES CONSULTATIONS

5.3.1 RYTHME DU SUIVI

La littérature internationale [Weese-Mayer et al 2010] recommande d'effectuer une évaluation complète à l'hôpital, deux fois par an jusqu'à l'âge de trois ans, puis une fois par an. En cas de complication, le rythme de consultations devra être augmenté.

➤ **Nourrissons de 0 à 3 ans**

- Suivi pédiatrique rapproché. Reporter les mensurations, les vaccinations
- Suivi ventilatoire :
 - consultation médicale de suivi de l'assistance ventilatoire en pneumologie ou en réanimation à 1 mois après la sortie, puis tous 3-6 mois jusqu'à l'âge de 3 ans.
 - visite du technicien de ventilation au domicile du patient pour suivi de l'équipement, relevé d'observance et enregistrement de capnographie au domicile en ventilation mécanique une fois tous les 4 mois jusqu'à l'âge de 1 an, puis tous les 6 mois jusqu'à l'âge de 3 ans.

- Suivi cardio-vasculaire annuel avec échographie cardiaque, holter cardiaque de 48-72h
- Suivi digestif :
 - interrogatoire sur troubles alimentaires éventuels.
 - rechercher et traiter un RGO
 - traiter une constipation souvent présente
 - consultation de chirurgie (en cas de maladie de Hirschsprung)
- Suivi ophtalmologique entre 6 mois et 12 mois, puis annuel
- Consultation ORL annuelle en cas de ventilation avec trachéotomie
- Suivi dentaire et maxillo-facial (dès l'âge de 6 mois si ventilation non invasive)
- Bilan biologique annuel : bilan martial (recherche de déficit en fer qui peut accentuer les troubles respiratoires), bilan hormonal (cycle glycémique, T3 libre T4 libre TSH, IgF1, prolactinémie et autres selon besoin),
- Hospitalisation pour évaluation globale recommandée une fois tous les 6 mois jusqu'à l'âge de 3 ans
- IRM corps entier, ou échographie abdominale et pelvienne associée à une radiographie thoracique en cas de mutation du gène PHOX-2B de type non-expansion en alanines ou d'expansion longue (à partir de 20/28).

➤ **Enfance et adolescence de 3 à 18 ans**

- Suivi médical habituel
- Croissance et puberté : mesure au minimum annuelle des poids, taille, PC. Reporter les mensurations sur les courbes de croissance
- Suivi ventilatoire :
 - consultation médicale de suivi de l'assistance ventilatoire en pneumologie ou en réanimation une fois tous les 6 mois.
 - visite du technicien de ventilation au domicile du patient pour suivi de l'équipement, relevé d'observance et entregistrement de capnographie au domicile en ventilation mécanique une fois tous les 6 mois.
- Suivi cardio-vasculaire annuel avec échographie cardiaque, holter cardiaque de 48-72h et holter tensionnel de 24h
- Suivi digestif :
 - interrogatoire sur troubles alimentaires éventuels
 - traiter une RGO
 - traiter une constipation si présente
- Suivi ophtalmologique une fois par an
- Suivi ORL en cas de ventilation avec trachéotomie
- Suivi dentaire et maxillo-facial (obligatoire en cas de ventilation non invasive)
- Bilan neuropsychologique recommandé avant l'entrée à l'école primaire et avant l'entrée au collège
- Bilan biologique annuel : bilan martial (recherche de déficit en fer qui peut accentuer les troubles respiratoires), bilan hormonal (cycle glycémique, T3 libre T4 libre TSH, IgF1, prolactinémie et autres selon besoin),
- Hospitalisation pour évaluation globale recommandée une fois par an
- IRM corps entier, ou échographie abdominale et pelvienne associée à une radiographie thoracique en cas de mutation du gène PHOX-2B de type non-expansion en alanines ou d'expansion longue (à partir de 20/28).

➤ **Au-delà de 18 ans et adultes**

- Suivi ventilatoire :
 - consultation médicale de suivi de l'assistance ventilatoire en pneumologie ou en réanimation une fois tous les 6 mois.

- visite du technicien de ventilation au domicile du patient pour suivi de l'équipement, relevé d'observance et entregistrement de capnographie au domicile en ventilation mécanique une fois tous les 6 mois.
- Suivi cardio-vasculaire annuel avec échographie cardiaque, holter cardiaque de 48-72h et holter tensionnel de 24h
- Suivi digestif :
 - interrogatoire sur troubles alimentaires éventuels
 - traiter une RGO
 - traiter une constipation si présente
- Suivi ophtalmologique annuel
- Suivi ORL
- Suivi dentaire et maxillo-facial si nécessaire
- Bilan biologique annuel
- Hospitalisation pour évaluation globale recommandée une fois par an
- IRM corps entier, ou échographie abdominale et pelvienne associée à une radiographie thoracique en cas de mutation du gène PHOX-2B de type non-expansion en alanines ou d'expansion longue (à partir de 20/28).

5.3.2 CONTENU DU SUIVI

Les consultations doivent comporter :

- une consultation de pneumologie et/ou réanimation qui vise à suivre la qualité de l'assistance ventilatoire mécanique, à détecter des complications pulmonaires,
- une consultation de cardiologie qui vise à vérifier l'absence de cardiopathie droite (hypertension artérielle pulmonaire en particulier) qui serait secondaire à une assistance ventilatoire insuffisante, à détecter l'apparition éventuelle de troubles de la conduction ou du rythme cardiaque, à traiter une éventuelle hypotension orthostatique
- une consultation de gastro-entérologie qui vise à détecter ou traiter un RGO, une constipation, des séquelles de maladie de Hirschsprung, une atteinte hépatique en rapport avec des épisodes d'hypoxie
- une consultation d'ophtalmologie qui vise à détecter et prendre en charge les anomalies de l'oculomotricité intrinsèque et extrinsèque, fréquentes dans le syndrome d'Ondine, ainsi que les troubles de la réfraction
- une consultation d'ORL qui vise à vérifier l'audition, la bonne perméabilité des voies aériennes supérieures (que la ventilation soit faite par trachéotomie ou par masque),
- une consultation dentaire ou maxillo-faciale qui vise à vérifier l'état dentaire (risque de caries en raison de RGO ou troubles de déglutition), détecter et prendre en charge les anomalies maxillo-faciales (surtout si ventilation non invasive)
- une consultation de neurologie qui vise à détecter ou prendre en charge une épilepsie par exemple, souvent liées à des épisodes d'hypoxie
- une consultation d'endocrinologie qui vise à détecter des troubles de croissance, à traiter des troubles glycémiques, d'éventuelles dysthyroïdies ou d'éventuelles anomalies endocriniennes. Elle pourrait également suivre une contraception.
- une consultation de psychologie qui vise à évaluer la qualité de vie et aider les patients à assumer le handicap
- une consultation de neuropsychologie couplée à des tests neuropsychologiques. Il est suggéré que la ventilation spontanée des patients porteurs du syndrome d'Ondine consomme des ressources cognitives [Sharman et al 2014 : Tremoureux et al 2014]. Il est donc nécessaire d'évaluer cette consommation et ses répercussions pour adapter l'assistance ventilatoire à l'éveil
- une consultation de conseil génétique justifiée en cas de projet de grossesse

- une consultation avec une assistance sociale qui assiste les patients dans l'obtention des droits et aides auxquelles ils peuvent prétendre

5.4 EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Les examens complémentaires sont fonction de l'âge et de l'état du patient [Weese-Mayer et al 2010]. Ils peuvent être réalisés en ambulatoire ou regroupés lors du bilan d'hospitalisation.

➤ A visée respiratoire

- enregistrement nocturne de saturation en oxygène et de PCO₂ transcutanée en ventilation assistée pour vérifier l'adéquation des paramètres de ventilation
- polysomnographie en hospitalisation pour vérifier la qualité du sommeil et de la ventilation sur 24 h
- évaluation de la réponse ventilatoire au dioxyde de carbone pour suivre l'anomalie cardinale de la maladie, si disponible
- test de marche de 6 minutes pour évaluer les risques de désaturation dans la vie quotidienne
- épreuve cardio-ventilatoire d'exercice pour guider les patients dans l'intensité de leurs activités physiques, éventuellement sportives
- explorations fonctionnelles respiratoires pour comprendre les résultats des deux tests précédents
- radio de thorax
- chez l'adulte, gaz du sang à plusieurs moments de la journée (ils se dégradent souvent au cours de la journée) et sous assistance ventilatoire
- ionogramme sanguin avec dosage des bicarbonates qui peuvent permettre de détecter une acidose respiratoire occulte (pendant le sommeil par exemple)

➤ A visée cardio-vasculaire

- échocardiographie pour rechercher l'absence d'hypertension artérielle pulmonaire, témoin d'une hypoventilation non corrigée
- holter cardiaque de longue durée (recommandée sur 72 heures) pour détecter des troubles de la conduction
- holter tensionnel sur 24 heures pour détecter des épisodes d'hypotension ou d'hypertension artérielle

➤ A visée digestive

- impédancemétrie ou pHmétrie pour recherche un RGO persistant

➤ A visée neurologique et sensorielle

- bilan neuropsychologique avec évaluation du quotient intellectuel, des capacités d'attention et de mémoire
- bilan ophtalmologique et orthoptique avec au moins fond d'œil, champ visuel, test de Lancaster
- audiogramme
- panoramique dentaire et radiographies du massif facial en occlusion

➤ A visée métabolique/hormonal

- glycémie à jeun ou cycle glycémique
- numération formule sanguine,
- bilan martial

D'autres examens complémentaires peuvent être réalisés en fonction des cas, comme le dosage des hormones thyroïdiennes, d'hormone de croissance, de la prolactine, une échographie de la thyroïde

➤ **Recherche de tumeur des crêtes neurales**

- IRM corps entier, ou échographie abdominale et pelvienne associée à une radiographie thoracique pour détecter un ganglioneurome ou un ganglioneuroblastome dans le cas des patients avec mutation du gène PHOX-2B de type non-expansion en alanines ou longue expansion (à partir de 20/28).

5.5 AUTRES SITUATIONS

5.5.1 VACCINATIONS

Les vaccinations habituellement recommandées ne sont pas contraindiquées. La prescription du Synagis est conseillée les deux premières années de vie. La vaccination anti-grippe annuelle et anti-pneumocoque est recommandée au patient. La vaccination anti-grippe est à recommander à toute la famille.

5.5.2 VIE EN CRECHE, A L'ECOLE

L'intégration sociale est recommandée dès les premiers âges. Elle peut se faire de façon progressive pour éviter la fatigue de l'enfant et en fonction des possibilités de surveillance sur place.

La préparation de cette intégration est facilitée par la collaboration entre les professionnels de l'institution (directeur administratif, pédiatre de secteur ou de la crèche ou de l'école), l'équipe médicale du centre de référence ou de compétence et la famille. Un projet d'accueil individualisé (PAI) est établi et mis à jour tous les ans. Un ventilateur mécanique prêt à l'emploi peut être disponible sur le lieu de la crèche ou de l'école après avis des professionnels de l'établissement.

5.5.3 ACTIVITES PHYSIQUES, VOYAGES

Les activités physiques et sportives sont encouragées dans l'enfance. Il importe de favoriser les activités à efforts longs pratiquées sur une durée courte ou moyenne.

Il est possible de prévoir une dispense partielle des activités sportives scolaires

Les séjours et sports en altitude ne sont recommandés qu'à moins de 1500m d'altitude (au-delà, la pression en oxygène dans le gaz inspiré est significativement plus faible que par rapport le niveau de la mer).

La nage en apnée et la plongée avec bouteilles sont interdites.

Les voyages en avion (existence d'une dépressurisation dans les cabines des vols commerciaux) doivent être organisés à l'avance en relation avec la compagnie aérienne et les médecins référents. Un appareil de ventilation et les accessoires (batteries internes et externes), le saturomètre et le petit matériel doivent être disponibles dans la cabine pendant le vol. Il faudra aussi prévoir les démarches avec les compagnies aériennes, les douanes et les polices des frontières en rédigeant les certificats médicaux nécessaires. En cas de

voyage à l'étranger, il faudra s'assurer de la compatibilité des systèmes électriques avec l'alimentation des ventilateurs mécaniques et prévoir d'éventuelles coupures d'électricité.

5.5.4 PRISE DE MEDICAMENTS

La prise de médicaments ou de drogues pouvant diminuer la vigilance est interdite. La conduite de voiture est possible sous réserve de correction d'éventuelles anomalies visuelles.

5.5.5 ANESTHESIE GENERALE OU LOCO-REGIONALE D'UN PATIENT PORTEUR DU SYNDROME D'ONDINE.

L'anesthésie générale ou loco-régionale est possible en milieu hospitalier, sous réserve de la présence d'une salle de réveil ou d'une unité de surveillance continue ou d'une réanimation. Dans tous les cas, l'anesthésiste en charge doit être prévenu de l'existence du syndrome d'Ondine et de ses conséquences avant l'acte. La surveillance doit être accrue dès la prémédication et jusqu'au réveil complet et définitif. Une bonne ventilation du patient doit être assurée tout au long de l'acte.

Chez le patient atteint du syndrome d'Ondine, les effets dépresseurs respiratoires de substances utilisées tels que les morphiniques ou hypnotiques peuvent être de durée plus longue chez ceux observés chez le sujet sain par ailleurs. L'anesthésie générale sera réalisée en privilégiant des substances anesthésiques d'action brève et de demi-vie courte. A cet égard, la phase de réveil est particulièrement critique. Elle devra être réalisée sous une assistance ventilatoire complète qui ne pourra être levée, chez les patients habituellement autonomes au plan ventilatoire à l'éveil, qu'après avoir vérifié que le retour à la vigilance était total et sans risque de détérioration secondaire, par exemple à la suite de la recirculation d'une substance anesthésique. Il est habituel que le patient reste en surveillance hospitalière au moins pendant la nuit suivant l'acte

La réalisation d'anesthésie loco-régionale ne pose théoriquement pas de problème chez les patients porteurs du syndrome d'Ondine (à titre d'illustration, voir [Visser et al 2013]). Il faudra toutefois veiller à la survenue d'une somnolence, notamment dans le cas d'un acte chirurgical prolongé, qui pourrait d'accompagner d'hypoventilation. La même surveillance vigilante et les mêmes précautions doivent être respectées

5.5.6 GROSSESSE ET ACCOUCHEMENT D'UNE PATIENTE PORTEUSE DU SYNDROME D'ONDINE.

Le projet de grossesse est discuté et préparé en amont avec le médecin référent et le généticien clinique. Le suivi de la grossesse doit être pluridisciplinaire, associant le médecin référent pneumologue, l'obstétricien et l'anesthésiste. Ces derniers sont informés des particularités du syndrome d'Ondine et de ses conséquences. Le cadre doit être une structure hospitalière disposant d'un service d'obstétrique, d'un service de néonatalogie et de réanimation.

Il est important pendant la grossesse d'assurer la meilleure ventilation possible de la mère et donc du fœtus, évitant les désaturations et l'hypercapnie. La qualité de l'assistance ventilatoire est évaluée au minimum tous les mois, idéalement par polysomnographie, souvent par enregistrement au domicile de capnographie couplée à une oxymétrie en périodes nocturnes et diurnes.

L'accouchement correspond à une situation inhabituelle qui implique un effort physique et, potentiellement, une mobilisation de ressources cognitives. Pour ces deux raisons, les patientes avec syndrome d'Ondine sont susceptibles d'hypoventiler pendant l'accouchement. La saturation en oxygène de la patiente est donc surveillée tout au long du travail et de l'accouchement. En cas de désaturation, la patiente est placée sous assistance ventilatoire adaptée, surveillée par le médecin référent habituel ou par l'anesthésiste. En cas de césarienne, il conviendra de suivre les recommandations applicables en cas d'anesthésie.

A sa naissance, le nouveau-né est pris en charge par l'équipe pédiatrique sur place et transféré dans le service de néonatalogie pour évaluation et surveillance.

5.5.7 SUIVI D'UNE GROSSESSE DANS LE CAS OU L'UN DES DEUX PARENTS EST PORTEUR DU SYNDROME D'ONDINE.

Si l'un des parents est atteint du syndrome d'Ondine, le risque pour l'enfant à naître d'être atteint est de 50%.

Des possibilités de diagnostic prénatal sont proposées aux parents : biopsie de trophoblaste entre la 12^{ème} et la 14^{ème} semaine d'aménorrhée, amniocentèse après la 14^{ème} semaine d'aménorrhée. Le risque de fausse-couche secondaire à ce geste est évalué à 1%. Le résultat de l'analyse du prélèvement permet de déterminer si l'enfant à naître est atteint. Si c'est le cas, une interruption de grossesse pour raison médicale, pourrait être réalisée. Si les parents décident de ne pas interrompre la grossesse alors que l'enfant est atteint, un réanimateur néonatal devra être présent lors de l'accouchement pour prendre en charge le nouveau-né et lui fournir immédiatement une assistance ventilatoire.

ANNEXE 1

Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Ha TRANG, Centre de référence des Maladies respiratoires rares (Hôpital Universitaire Robert Debré, Paris).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

REDACTEURS

- Dr Ha TRANG, pédiatre, pneumologue, physiologiste, centre de référence Robert Debré, Paris
- Pr Christian STRAUS, pneumologue adulte, physiologiste, centre de référence Pitié-Salpêtrière, Paris
- Mr Philippe IMOUCHA, ex-président de l'association AFSONdine

GROUPE DE TRAVAIL PLURIDISCIPLINAIRE

- Dr Ha TRANG, pédiatre, pneumologue, centre de référence Robert Debré, Paris
- Dr Fawzia HERAUT, neurophysiologiste, centre de référence Robert Debré, Paris
- Dr Jérôme NAUDIN, réanimateur pédiatre, centre de référence Robert Debré, Paris
- Dr Imène BOUJEMLA, ORL, centre de référence Robert Debré, Paris
- Pr Christian STRAUS, pneumologue adulte, centre de référence Pitié-Salpêtrière, Paris
- Dr Claudia LLONTOP, pneumologue adulte, centre de référence Pitié-Salpêtrière, Paris
- Mme Irina GORIOUNOV, psychologue, centre de référence Pitié-Salpêtrière, Paris
- Dr Audrey BREINING, réanimatrice pédiatre, centre de compétences de Strasbourg
- Dr Emmanuelle FLEURENCE, pédiatre, centre de compétences de Nantes
- Dr Marjolaine GEORGES, pneumologue adulte, centre de compétences de Dijon
- Dr Marie LAMPIN, réanimatrice pédiatre, centre de compétences de Lille
- Dr Bruno MASSENAVETTE, réanimateur pédiatre, centre de compétences de Lyon
- Dr Elisabeth QUINTARD, généraliste, en exercice libéral
- Mr Karl LEROUX, directeur, société prestataire de ventilation au domicile ASV Santé
- Mme Xénia PROTON DE LA CHAPELLE, présidente de l'association AFSONdine
- Mme Nathalie FRANCKHAUSER, membre de l'association AFSONdine

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du centre de référence www.ondinefrance.org.

ANNEXE 2

COORDONNEES DES CENTRES DE REFERENCE ET DE COMPETENCES DU SYNDROME D'ONDINE ET DES ASSOCIATIONS DE PATIENTS

CENTRES DE REFERENCE

- Centre de référence des Maladies respiratoires rares, Hôpital Universitaire Robert Debré, 48 boulevard Serurier 75019 Paris
Coordonnateur : Dr Ha TRANG
Urgence vitale **01.40.03.22.87** (Service de Réanimation pédiatrique)
Secrétariat 01.86.46.82.70
Site web du Centre de référence du syndrome d'Ondine
<http://www.ondinefrance.org/>
Site web du Groupe européen du syndrome d'Ondine (EUCHS)
<http://www.ichsnetwork.eu/>
- Centre de référence des Maladies pulmonaires rares, Hôpital Universitaire Pitié-Salpêtrière, 47-83 boulevard de l'Hôpital 75013 Paris
Coordonnateur : Pr Christian STRAUS
Urgence vitale **01.42.17.85.79** (Service de Réanimation adulte)
Secrétariat 01.42.17.78.59 / 01.42.17.85.74

CENTRES DE COMPETENCES

REGION	COORDONNATEUR	SERVICE	VILLE
Sud-Ouest	Pr Olivier BRISSAUD	Réanimation pédiatrique	CHU Bordeaux
Nord-Ouest	Dr Jean-Francois LIET	Réanimation pédiatrique	Nantes
Est	Dr Stéphanie PEREZ-MARTIN	Pédiatrie	Dijon
Nord-Est	Dr Marie-Emilie LAMPIN	Réanimation pédiatrique	Lille
Est	Dr Bruno MASSENAVETTE	Réanimation pédiatrique	Lyon
Sud	Pr Gilles CAMBOULIVES	Réanimation pédiatrique	Montpellier
Nord-Est	Dr Audrey BREINING	Réanimation pédiatrique	Strasbourg

ASSOCIATIONS DES PATIENTS

- Association Française du Syndrome d'Ondine
Site web: <http://www.afsondine.org>
Contact : contact@afsondine.org
- Association internationale du syndrome d'Ondine (CCHS Network)
Site web : <http://cchsnetwork.org/>

ANNEXE 3A

ARBRE DECISIONNEL EN VUE DU DIAGNOSTIC GENETIQUE EN PERIODE NEONATALE

Hypoventilation alvéolaire
Désaturation ou/et hypercapnie avec bradypnée
Cyanose majeure inexpliquée et récidivante
Malaises graves du nourrisson
Apnées centrales sévères



Eliminer une infection néonatale
Eliminer une cause respiratoire bronchopulmonaire
Eliminer une cause cardiaque
Pas d'argument clinique en faveur d'une atteinte musculaire ou métabolique
IRM cérébrale ne montrant pas de lésion pouvant expliquer les symptômes



Bébé transportable
Polysomnographie complète
de longue durée avec PCO_2
si disponible

Bébé intubé ventilé
Enregistrement de saturation
en oxygène et de PCO_2
transcutanée de longue
durée



Etude génétique

ANNEXE 3B

ARBRE DECISIONNEL EN VUE DU DIAGNOSTIC GENETIQUE DANS L'ENFANCE OU AGE ADULTE

Troubles de conscience ou coma inexplicés
Retard à l'éveil ou hypoventilation persistante au décours d'une anesthésie
Hypoventilation persistante au-delà de la guérison d'une infection pulmonaire
Hypercapnie chronique ou HTAP
Malaise ou perte de connaissance lors d'une séance de natation ou séjour en altitude



- Eliminer une cause respiratoire bronchopulmonaire
- Eliminer une cause cardiaque
- Pas d'argument clinique en faveur d'une atteinte musculaire ou métabolique
- IRM cérébrale ne montrant pas de lésion pouvant expliquer les symptômes
- Polysomnographie complète de longue durée avec PCO₂, avec test de réponse ventilatoire au CO₂ si disponible



Etude génétique

ANNEXE 4

Tableau de Suivi (A ADAPTER SELON CHAQUE CAS)

TYPE D'ACTES	0 – 3 ANS	3 – 18 ANS	18 ANS ET +
CONSULTATIONS			
Réanimateur /Pneumologue	1fois/mois avant âge 1an, puis 1fois/6mois	1fois/6mois	1fois/6mois
Cardiologue	1fois/an	1fois/an	1fois/an
Gastro-entérologue	1fois/an	Si besoin	Si besoin
Chirurgien viscéral	1fois/an si besoin	Si besoin	Si besoin
Ophthalmologiste	1fois/an	1fois/an	1fois/an
ORL	Selon besoin	Selon besoin	Selon besoin
Dentiste	1fois/an	1fois/an	1fois/an
Maxillo-faciale	1fois/6mois après âge 6mois	1fois/an	1fois/an
Neurologue	Selon besoins	Selon besoins	Selon besoins

Visite au domicile par le technicien de ventilation	1fois/3mois avant âge 1an puis 1fois/6mois	1fois/6mois	1fois/6mois
---	--	-------------	-------------

EXAMENS			
Enregistrement de PCO ₂ tc	1fois/3mois avant âge 1an puis 1fois/6mois	1fois/6mois	1fois/an
Polysomnographie	1fois/an	1fois/an	1fois/an
Echographie cardiaque	1fois/an	1fois/an	1fois/an
Holter cardiaque 48-72h	1fois/an	1fois/an	1fois/an
Holter tensionnel 24h	1fois/an	1fois/an	1fois/an
IRM cérébrale	1 fois	Selon besoin	Selon besoin
IRM corps total ou Echographie abdominale/pelvienne + radio thoracique (pour certaines mutations)	1fois/an	1 fois/2-3 ans	

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Antic NA, Malow BA, Lange N, McEvoy RD, Olson AL, Turkington P, Windisch W, Samuels M, Stevens CA, Berry-Kravis EM, et al. PHOX2B mutation-confirmed congenital central hypoventilation syndrome: presentation in adulthood. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:923–927
2. Chen ML, Turkel SB, Jacobson JR, Keens TG. Alcohol use in congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:283–285
3. Faure C, Viarme F, Cargill G, Navarro J, Gaultier C, Trang H. Abnormal esophageal motility in children with congenital central hypoventilation syndrome. *Gastroenterology* 2002;122:1258–1263
4. Gronli JO, Santucci BA, Leurgans SE, Berry-Kravis EM, Weese-Mayer DE. Congenital central hypoventilation syndrome: PHOX2B genotype determines risk for sudden death. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:77–86
5. Sharman M., Gallea C., Lehongre K., Galanaud D., Nicolas N., Similowski T., Cohen L., Straus C., L. Naccache L. The cerebral cost of breathing: An fMRI case-study in congenital central hypoventilation syndrome. *PLoS One*, 2014, 9(9) : e107850
6. Straus C., Trang H., Becquemin M-H., Touraine P., Similowski T.. Chemosensitivity recovery in Ondine's curse syndrome under treatment with desogestrel. *Respir Physiol Neurobiol* 2010;171:171-174
7. Trang H, Girard A, Laude D, Elghozi JL. Short-term blood pressure and heart rate variability in congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's curse). *Clin Sci (Lond)* 2005;108:225–230
8. Tremoureux L., Raux M., Hudson A. L., Ranohavimparany A., Straus C., Similowski T. Does the supplementary motor area keep patients with Ondine's curse syndrome breathing while awake? *PLoS One*, 2014, 9(1) : e84534
9. Visser, W. A., Z. Fanyar and E. J. Luiten (2013). "Thoracic paravertebral block for awake breast surgery in a patient with congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's Curse)." *J Clin Anesth* 25(7): 604-605
10. 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: 626-44

PROTCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS (PNDS)

SYNDROME D'ONDINE

ARGUMENTAIRE

**CENTRE DE REFERENCE DES
MALADIES RESPIRATOIRES RARES DE L'ENFANT
HOPITAL ROBERT DEBRE, PARIS**

&

**CENTRE DE REFERENCE DES
MALADIES PULMONAIRES RARES DE L'ADULTE
HOPITAL PITIE-SALPETRIERE, PARIS**

Février 2018

Cet argumentaire a été élaboré par les Centres de Référence
des Maladies Respiratoires Rares de l'Enfant
et des Maladies Pulmonaires Rares de l'Adulte.

Il a servi de base à l'élaboration du PNDS du syndrome d'Ondine.

Le PNDS est téléchargeable
sur les sites du centre de référence

www.ondinefrance.org

www.respirare.fr

sur le site de la filière

www.respifil.fr

et sur le site de la HAS

www.has-sante.fr

SOMMAIRE

Liste des abréviations	3
Préambule	4
Argumentaire	4
1. Stratégie bibliographique pour l'élaboration du PNDS.....	4
2. Séries de patients	5
3. Cas Cliniques.....	8
4. Revues générales et/ou Editoriaux	9
5. Etudes de physiopathologie	9
6. Stimulation phrénique implantée	9
7. Autres publications	10
8. Conclusion	10
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles.....	11
Annexe 2. Liste des participants	12
Annexe 3. Autre	13
Références bibliographiques.....	14

LISTE DES ABREVIATIONS

AAH	Allocation aux adultes handicapés
AEEH	Allocation d'éducation de l'enfant handicapé
AFSO	Association Française du Syndrome d'Ondine
ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
HTA	Hypertension artérielle
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
HVAC	Hypoventilation alvéolaire centrale
MDPH	Maison départementale des personnes handicapées
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PHOX-2B	Paired like homeobox-2B
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RGO	Reflux gastro-oesophagien
SNA	Système Nerveux Autonome

PREAMBULE

Le PNDS sur le syndrome d'Ondine a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

ARGUMENTAIRE

Le syndrome d'Ondine est une maladie très rare. En 2009, environ 1000 patients étaient recensés dans le monde, même si ce nombre était probablement sous estimé (Weese-Mayer, Berry-Kravis et al. 2010). En 2016, la France comptait 119 patients. La conséquence de l'extrême rareté de la maladie est qu'il n'existe que très peu d'études portant sur un nombre substantiel de patients.

La première publication d'une série de patients remonte à 1992 et portait sur 32 cas (Weese-Mayer, Silvestri et al. 1992). Le nombre le plus important de cas de syndrome d'Ondine rassemblés dans une publication semble être de 92. Il s'agissait d'une étude récente de 2015 portant sur la sur lien entre le génotype et le phénotype chez des patients japonais (Shimokaze, Sasaki et al. 2015). En pratique, il n'existe pas d'essai clinique randomisé portant sur le syndrome d'Ondine. Les publications concernent la génétique de la maladie et sa transmission, son épidémiologie, sa physiopathologie, sa clinique et des observations conduites sur quelques cas visant à suggérer quelques modalités de traitements. Les recommandations pour la prise en charge du syndrome d'Ondine n'appartiennent donc qu'à la catégorie des « avis d'expert ».

Il n'existe qu'un seul document de synthèse ayant rassemblé les avis d'expert, d'une manière consensuelle, sous l'égide et selon les méthodologies conseillées de l'American Thoracic Society. Il s'agit de la publication: « ATS clinical policy statement: congenital central hypoventilation syndrome. Genetic basis, diagnosis and management » (Weese-Mayer, Berry-Kravis et al. 2010). Cette déclaration publiée en anglais en 2010 a été traduite en français et publiée dans la Revue des Maladies Respiratoires en 2013 (Weese-Mayer, Berry-Kravis et al. 2013) sous le titre « 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 ». Ce document remplit les critères d'un argumentaire scientifique de PNDS. Il est en ligne, en accès libre, à l'adresse suivante :

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0761842513000922>

1. STRATEGIE BIBLIOGRAPHIQUE POUR L'ELABORATION DU PNDS

Dans la perspective d'une possible mise à jour de cette déclaration de politique clinique, une recherche bibliographique a été conduite, sur PubMed, entre 2010 et 2017 avec « central congenital hypoventilation syndrome » comme requête. 211 références ont été identifiées. N'ont été retenues que les publications en français, en anglais et en espagnol. Les publications de science fondamentale ne mentionnant le syndrome d'Ondine que comme possible application de leurs découvertes ont été écartées. L'analyse de la bibliographie a finalement porté sur 149 références.

Ces 149 références ont été classées selon le niveau de crédibilité qui peut leur être accordé. La première catégorie a été celle des séries de patients. Le nombre de patients recrutés dans chaque étude a néanmoins été très variable et les enseignements à en tirer aussi. La deuxième catégorie a été celle des cas cliniques portant sur un patient. Le niveau d'enseignement qui peut en être tiré est mineur. La troisième catégorie a été celle des revues générales. Elles n'apportent rien par rapport à la déclaration de politique clinique de l'ATS en 2010. La quatrième catégorie a correspondu aux études de physiopathologie. La cinquième a été celle des publications qui concernent la stimulation phrénique implantée, possible traitement de l'hypoventilation du syndrome d'Ondine. La sixième catégorie a concerné d'autres références non classables dans les rubriques précédentes.

2. SERIES DE PATIENTS

27 publications ont porté sur des séries de patients. Ces publications sont classées en fonction de leur domaine d'étude.

2.1 EPIDEMIOLOGIE, DESCRIPTION CLINIQUE

- [Amin et al. Can J Respir 2013 \(Amin, Moraes et al. 2013\)](#). Cette étude a évalué comment 303 pédiatres canadiens respectaient la déclaration de politique clinique de l'ATS pour la prise en charge des patients Ondine.
- [Garcia Teresa et al. An Pediatr \(Barc\) 2015 \(Garcia Teresa, Porto Abal et al. 2017\)](#). Cette étude a recensé les caractéristiques et le devenir des 38 patients espagnols nés entre 1987 et 2013
- [Hasegawa et al. Pediatr Int 2012 \(Hasegawa, Kawasaki et al. 2012\)](#). Cette étude a recensé 37 patients atteints du syndrome d'Ondine entre 2006 et 2007 au Japon. Les auteurs constatent l'absence d'homogénéité dans la prise en charge des patients.
- [Straus et al. Respir Physiol Neurobiol 2010 \(Straus, Trang et al. 2010\)](#). Cette publication rapporte deux cas cliniques de restauration de la chémosensibilité sous traitement contraceptif par desogestrel. Elle suggère que les anomalies du contrôle de la respiration pourraient être réversibles et accessibles à un traitement pharmacologique.

2.2 GENETIQUE

- [Bachetti et al. J Mol Med \(Berl\) 2011 \(Bachetti, Parodi et al. 2011\)](#). Cette étude a évalué 44 couples parents d'enfants Ondine et non symptomatiques de la maladie. Elle a montré qu'une nouvelle technique d'analyse moléculaire permettait d'identifier une mosaïque chez cinq parents, laquelle n'avait pas été diagnostiquée auparavant. Cette étude souligne l'importance du diagnostic génétique des parents d'enfants Ondine avec les techniques les plus performantes.
- [Bygarski et al. J Med Case Rep 2013 \(Bygarski, Paterson et al. 2013\)](#). Cette étude a porté sur l'identification tardive de 10 membres d'une même famille porteurs d'une mutation NPARM du gène PHOX-2B. L'étude souligne l'extrême variabilité du phénotype dans le cas de cette mutation.
- [Kasi et al. J Clin Sleep Med 2017 \(Kasi, Jurgensen et al. 2017\)](#). Cette étude rapporte le cas de 4 individus d'une même famille porteur d'une mutation NPARM du gène PHOX-2B. Elle souligne la variabilité phénotypique pour une même mutation.
- [Klaskova et al. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2016 \(Klaskova, Drabek et al. 2016\)](#). Cette étude fait état de trois générations atteintes par une mutation 20/25 du gène PHOX-2B : une fille, sa mère et son grand père. Elle souligne la variabilité du phénotype.
- [Kwon et al. Eur J Pediatr 2011 \(Kwon, Lee et al. 2011\)](#). La publication rapporte le cas de deux enfants coréens chez qui le diagnostic de syndrome d'Ondine a été porté. L'un présentait une mutation 20/24 du gène PHOX-2B, l'autre une mutation 20/27.
- [Lombardo et al. Am J Med Genet 2017 \(Lombardo, Kramer et al. 2017\)](#). La publication rapporte les cas d'une mère et de deux de ses enfants porteurs d'une mutation NPARM du gène PHOX-2B et présentant un phénotype variable de syndrome d'Ondine.
- [Low et al. Pediatr Pulmonol 2014 \(Low, Turnbull et al. 2014\)](#). L'étude rapporte les cas de 3 membres de 3 générations d'une même famille porteur d'une mutation NPARM du gène PHOX-2B avec un phénotype variable de syndrome d'Ondine. Les auteurs rapportent aussi une fausse couche dans cette famille qui serait en rapport avec une possible atteinte du fœtus.
- [Marsh et al. Neonatal Netw 2012 \(Marsh and Ehrhardt 2012\)](#). Cette publication décrit deux cas de syndrome d'Ondine
- [Parodi et al. Clin Genet 2010 \(Parodi, Di Zanni et al. 2012\)](#). L'étude a porté sur trois parents d'enfants Ondine, eux-mêmes porteur de la mutation du gène PHOX-2B mais asymptomatiques. Ils ont bénéficié d'une polysomnographie ainsi qu'une recherche de mosaïque. L'étude conclut que le degré de mosaïque devrait être évalué car il pourrait conditionner les anomalies cliniques.
- [Rand et al. Am J Med Genet 2012 \(Rand, Yu et al. 2012\)](#). Cette publication rapporte le cas d'une famille avec récurrence de syndrome d'Ondine chez les enfants en rapport avec une mutation du gène PHOX-2B à type de mosaïque de lignée germinale.
- [Shimokaze et al. J Hum Genet 2015 \(Shimokaze, Sasaki et al. 2015\)](#). Cette étude décrit les phénotypes d'une population de 92 patients japonais porteurs d'une mutation du gène PHOX 2B
- [Spielmann et al. J Med Genet 2017 \(Spielmann, Hernandez-Miranda et al. 2017\)](#). Cette étude rapporte les cas de trois enfants d'une même famille affectés par le syndrome d'Ondine lié à une mutation MYO1H et pas du gène PHOX 2B.

2.3 OPHTALMOLOGIE

- Boulanger-Scemama et al. *Ophthalmic Genet* 2014 (Boulanger-Scemama, Fardeau et al. 2014). Cette étude a porté sur une série de 9 patients adultes. La prévalence des lésions de la pupille et de l'iris y était inférieure à celle retrouvée précédemment chez des enfants Ondine.

2.4 STIMULATION PHRENIQUE IMPLANTEE

- Diep et al. *Respiration* 2015 (Diep, Wang et al. 2015). Il s'agit d'une étude rétrospective de 18 patients ondine, ventilés pendant leur sommeil exclusivement par stimulation phrénique implantée. 13 d'entre eux ont pu être ventilé avec succès par ce dispositif alors même qu'il n'était pas trachéotomisés. L'étude souligne que l'obésité a été une cause d'échec dans un cas.
- D'autres informations sont disponibles dans le chapitre 6. Stimulation phrénique implantée, page 9.

2.5 VENTILATION MECANIQUE

- Khayat et al. *Sleep Breath* 2017 (Khayat, Medin et al. 2017). Il s'agit d'une étude rétrospective chez 8 enfants Ondine. Ils ont bénéficié d'un mode ventilatoire iVAPS. Les auteurs concluent que ce mode ventilatoire a amélioré la PCO₂ nocturne mais qu'une étude prospective et longitudinale reste nécessaire.
- Preutthipan et al. *J Med Case Rep* 2015 (Preutthipan, Kuptanon et al. 2015). Cette publication illustre par deux cas cliniques qu'il est possible d'utiliser sur une trachéotomie un ventilateur mécanique initialement prévu pour une ventilation non-invasive.
- Trivedi et al. *Sleep Breath* 2011 (Trivedi, Waters et al. 2011). Cette publication rapporte les cas de 5 individus issus de 4 familles atteints du syndrome d'Ondine. Elle souligne la variabilité phénotypique. Elle illustre que la ventilation non-invasive par masque nasal est possible dès la naissance.

2.6 REGULATION DE LA GLYCEMIE

- Farina et al. *Acta Paediatr* 2012 (Farina, Scarani et al. 2012). Cette publication rapporte le cas de trois enfants Ondine ayant présenté une hypoglycémie sévère avec hyperinsulinisme.
- Gelwane et al. *J Pediatr* 2013 (Gelwane, Trang et al. 2013). Cette étude a mis en évidence une hyperglycémie chez 6 patients parmi 14 enfants de moins de 10 ans. Le dépistage des troubles de la régulation glycémique est conseillé dans le syndrome d'Ondine.

2.7 ACHALASIE

- Hallal et al. *Pediatr Surg Int* 2012 (Hallal, Kieling et al. 2012). Les auteurs ont étudié 13 patients présentant une achalasie. Un seul était atteint du syndrome d'Ondine

2.8 QUALITE DE VIE

- Paddeu et al. *Sleep Breath* 2015 (Paddeu, Giganti et al. 2015). Cette étude a porté sur la qualité du sommeil des parents de 23 patients. Elle comportait un groupe témoin de 23 sujets sains. Les résultats ont montré qu'un enfant atteint du syndrome d'Ondine avait un impact sur la qualité du sommeil des parents. La qualité du sommeil et l'humeur des mères étaient altérées. Chez les pères, le niveau de somnolence était augmenté.
- Verkaeren et al. *Respir Res* 2015 (Verkaeren, Brion et al. 2015). Cette publication a étudié la qualité de vie de 12 patients adultes. Elle conclut que leur qualité de vie est peu altérée.

2.9 CONCLUSION

Les séries de cas cliniques publiées depuis 2010 ne sont pas de natures à modifier les approches recommandées dans la « Déclaration de Politique Clinique de l'ATS » (Weese-Mayer, Berry-Kravis et al. 2010). L'étude par Amin et al (Amin, Moraes et al. 2013) illustre même que cette déclaration fait office de référence au Canada pour la prise en charge des patients ondine.

Le seul point notable parmi ces publications est constitué par une nouvelle mutation identifiée comme étant à l'origine d'un syndrome d'Ondine (Spielmann, Hernandez-Miranda et al. 2017).

3. CAS CLINIQUES

Parmi les 162 publications prises en compte pour cet argumentaire, 56 étaient des cas cliniques ne portant que sur un seul patient (Cohen-Cyberknoh, Shoseyov et al. 2010, Kwon, Park et al. 2010, Lee, Liu et al. 2010, Lovell, Bullock et al. 2010, Onal and Ersen 2010, Vagiakis, Koutsourelakis et al. 2010, Al Saadi 2011, Amin, Riekstins et al. 2011, Crowell, Bissinger et al. 2011, Duty, Wozniak et al. 2011, Joseph, Goldberg et al. 2011, Listernick 2011, Mahfouz, Rashid et al. 2011, Bittencourt, Pedrazzoli et al. 2012, Butin, Labbe et al. 2012, Chung, Lim et al. 2012, Domanski and Preciado 2012, Huang, Chang et al. 2012, Jones, Pivnick et al. 2012, Kameyama, Wagatsuma et al. 2012, Kaymakci, Narter et al. 2012, Lamon, Pontier et al. 2012, Lingappa, Panigrahi et al. 2012, Lawicka, Sawicka et al. 2013, Marics, Amiel et al. 2013, Morelot-Panzini, Gonzalez-Bermejo et al. 2013, Nirupam, Sharma et al. 2013, Rahmani, Ur Rehman et al. 2013, Szczapa, Beck et al. 2013, Visser, Fanyar et al. 2013, Almutairi 2014, Amimoto, Okada et al. 2014, Bachetti, Di Duca et al. 2014, Chuen-im, Marwan et al. 2014, De Montpellier, Sznajer et al. 2014, Kam, Bjornson et al. 2014, Prottengeier, Munster et al. 2014, Reverdin, Mosquera et al. 2014, Rossor, Soe et al. 2014, Wang, Su et al. 2014, Williams, Wegner et al. 2014, Armstrong, Weese-Mayer et al. 2015, Fox, Weese-Mayer et al. 2015, Jaiyeola, El-Metwally et al. 2015, Magalhaes, Madureira et al. 2015, Szymonska, Borgenvik et al. 2015, Boka, Lefkelidou et al. 2016, Griffon, Amaddeo et al. 2016, Hong, Hsin et al. 2016, Sandoval, Zaconeta et al. 2016, Tsoutsinos, Karanasios et al. 2016, Estes Orduna, Seijas Gomez et al. 2017, Souza, Campanharo et al. 2017, Unger, Guillot et al. 2017).

Dans leur ensemble, ces cas cliniques offrent une meilleure connaissance de la maladie, mais ils ne viennent pas modifier les recommandations émises dans la déclaration de politique clinique de l'ATS (Weese-Mayer, Berry-Kravis et al. 2010).

4. REVUES GENERALES ET/OU EDITORIAUX

22 Publications étaient des revues générales (Goridis, Dubreuil et al. 2010, Patwari, Carroll et al. 2010, Sivan 2010, Healy and Marcus 2011, Marion and Bradshaw 2011, Gallego 2012, Perez and Keens 2013, Ramanantsoa and Gallego 2013, Rand, Patwari et al. 2013, Trang, Amiel et al. 2013, Carroll, Patwari et al. 2014, Hayasaka and Sasaki 2014, Rand, Carroll et al. 2014, Trang, Brunet et al. 2014, Harper, Kumar et al. 2015, Massie and Gillam 2015, Nattie 2015, Basu, Chung et al. 2017, Hopkins, Stark et al. 2017, Loiseau, Cayetanot et al. 2017, Weese-Mayer, Rand et al. 2017).

Aucun article n'était de nature à modifier les recommandations de la déclaration de politique clinique de l'ATS (Weese-Mayer, Berry-Kravis et al. 2010).

5. ETUDES DE PHYSIOPATHOLOGIE

Depuis 2010, le syndrome d'Ondine a donné lieu à plus de 40 études de physiopathologie (Jennings, Yu et al. 2010, Kumar, Macey et al. 2010, Macey, Kumar et al. 2010, Ogren, Macey et al. 2010, Serra, Gorgens et al. 2010, Bachetti, Parodi et al. 2011, Di Zanni, Ceccherini et al. 2011, Kumar, Macey et al. 2011, Kwon, Lee et al. 2011, Basu, Bellis et al. 2012, Di Zanni, Bachetti et al. 2012, Harper, Kumar et al. 2012, Jennings, Yu et al. 2012, Kumar, Woo et al. 2012, Meguro, Yoshida et al. 2012, Nagashimada, Ohta et al. 2012, Parodi, Di Zanni et al. 2012, Patwari, Stewart et al. 2012, Rand, Yu et al. 2012, Di Lascio, Bachetti et al. 2013, Fernandez, Mathieu et al. 2013, Lavezzi, Casale et al. 2013, Carroll, Patwari et al. 2014, Harper, Kumar et al. 2014, Liebrechts-Akkerman, Liu et al. 2014, Sharman, Gallea et al. 2014, Tremoureux, Raux et al. 2014, Wang, Zhong et al. 2014, Nobuta, Cilio et al. 2015, Trang, Masri Zada et al. 2015, Charnay, Antisdell-Lomaglio et al. 2016, Di Lascio, Belperio et al. 2016, Heide, Masliah-Planchon et al. 2016, Joubert, Perrin-Terrin et al. 2016, Mehta, Ling et al. 2016, Moreira, Takakura et al. 2016, Saiyed, Rand et al. 2016, Attali, Straus et al. 2017, Cain, Kim et al. 2017, Di Zanni, Adamo et al. 2017, Li, Ng et al. 2017).

Elles permettent de mieux comprendre la maladie mais elles ne changent pas les recommandations de pratique clinique de la déclaration de politique clinique de l'ATS (Weese-Mayer, Berry-Kravis et al. 2010).

6. STIMULATION PHRENIQUE IMPLANTEE

Dix publications ayant trait à la stimulation phrénique implantée mentionnent le syndrome d'Ondine (Khong, Lazzaro et al. 2010, Ducko 2011, Duty, Wozniak et al. 2011, Le Pimpec-Barthes, Gonzalez-Bermejo et al. 2011, Domanski and Preciado 2012, Abdunnur and Kim 2015, Diep, Wang et al. 2015, Gonzalez-Bermejo, C et al. 2015, Nicholson, Nosanov et al. 2015, Perez, Kun et al. 2016)

Aucune de ces publications ne rapporte d'essai clinique. Il s'agit de revues générales ou de séries de cas. Certaines publications ont des portées générales, incluant d'autres indications de la stimulation phrénique implantée que le syndrome d'Ondine. D'autres ne portent que sur le syndrome d'Ondine. Elles illustrent toutes que la stimulation phrénique implantée est une technique dont les patients souffrant du syndrome d'Ondine peuvent bénéficier. L'une d'elle illustre que cette technique peut être associée à la stimulation implantée des nerfs vagues réalisée comme traitement de l'épilepsie (Duty, Wozniak et al.

2011). Une autre illustre le risque d'obstruction inspiratoire des voies aériennes pendant le sommeil chez les patients non-trachéotomisés (Diep, Wang et al. 2015).

En pratique, ces publications ne sont pas de nature modifier les conclusions sur ce sujet de la déclaration de politique clinique de l'ATS (Weese-Mayer, Berry-Kravis et al. 2010).

7. AUTRES PUBLICATIONS

Ces publications concernent des dispositifs de surveillance des patients pendant leur sommeil, sous assistance respiratoire (Cavalleri, Carcano et al. 2013, Biffi, Piazza et al. 2014).

Elles ne sont pas de nature à modifier les recommandations de la déclaration de politique clinique de l'ATS (Weese-Mayer, Berry-Kravis et al. 2010).

8. CONCLUSION

La seule publication émettant des recommandations pour la prise en charge du Syndrome d'Ondine à partir d'une démarche collégiale est, encore à ce jour, la déclaration de politique clinique de l'ATS (Weese-Mayer, Berry-Kravis et al. 2010) publiée en 2010.

Une recherche PubMed avec « central congenital hypoventilation syndrome » comme requête a donc été effectuée entre 2010 et 2017. L'analyse des résultats de cette recherche ne retrouve pas de publication susceptible de remettre en cause les recommandations de 2010.

Le PNDS se fonde donc sur cette dernière publication qui est en accès libre en ligne et en français à l'adresse suivante :

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0761842513000922>

ANNEXE 1.

RECHERCHE DOCUMENTAIRE ET SELECTION DES ARTICLES

Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : PubMed https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ Sites internet : aucun
Période de recherche	2010 à 2017
Langues retenues	Anglais, Français, Espagnol
Mots clés utilisés	Central congenital hypoventilation syndrome
Nombre d'études recensées	211
Nombre d'études retenues	149

Critères de sélection des articles

Selon le type de la publication et le thème traité.

ANNEXE 2.

Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Ha TRANG, Centre de Référence des Maladies Respiratoires Rares (Hôpital Universitaire Robert Debré, Paris).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Redacteurs

- Dr Ha TRANG, pédiatre, pneumologue, physiologiste, centre de référence Robert Debré, Paris
- Pr Christian STRAUS, pneumologue adulte, physiologiste, centre de référence Pitié-Salpêtrière, Paris
- Mr Philippe IMOUCHA, ex-président de l'association AFSONdine

Groupe de travail pluridisciplinaire

- Dr Ha TRANG, pédiatre, pneumologue, centre de référence Robert Debré, Paris
- Dr Fawzia HERAUT, neurophysiologiste, centre de référence Robert Debré, Paris
- Dr Jérôme NAUDIN, réanimateur pédiatre, centre de référence Robert Debré, Paris
- Dr Imène BOUJEMLA, ORL, centre de référence Robert Debré, Paris
- Pr Christian STRAUS, pneumologue adulte, centre de référence Pitié-Salpêtrière, Paris
- Dr Claudia LLONTOP, pneumologue adulte, centre de référence Pitié-Salpêtrière, Paris
- Mme Irina GORIOUNOV, psychologue, centre de référence Pitié-Salpêtrière, Paris
- Dr Audrey BREINING, réanimatrice pédiatre, centre de compétences de Strasbourg
- Dr Emmanuelle FLEURENCE, pédiatre, centre de compétences de Nantes
- Dr Marjolaine GEORGES, pneumologue adulte, centre de compétences de Dijon
- Dr Marie LAMPIN, réanimatrice pédiatre, centre de compétences de Lille
- Dr Bruno MASSENAVETTE, réanimateur pédiatre, centre de compétences de Lyon
- Dr Elisabeth QUINTARD, généraliste, en exercice libéral
- Mr Karl LEROUX, directeur, société prestataire de ventilation au domicile ASV Santé
- Mme Xénia PROTON DE LA CHAPELLE, présidente de l'association AFSONdine
- Mme Nathalie FRANCKHAUSER, membre de l'association AFSONdine

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du centre de référence www.ondinefrance.org

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Réunion physique du 15 Novembre 2017

ANNEXE 3.

AUTRE

L'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 » remplit les critères d'un argumentaire de PNDS.

Ce document est téléchargeable à l'adresse suivante :

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0761842513000922>

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Norme Vancouver

Auteur 1, Auteur 2, Auteur 3. Titre article année publication.volume (numéro) : page début-page fin.

Waddell G., Burton AK. Occupational Health guidelines for the management of low back pain at work: evidence review. *Occup Med* 2001; 51 (2):124-35

Abdunnur, S. V. and D. H. Kim (2015). "Phrenic Nerve Stimulation: Technology and Clinical Applications." *Prog Neurol Surg* 29: 64-75.

Al Saadi, M. M. (2011). "Congenital central hypoventilation syndrome due to PHOX2B mutation in a Saudi child: a case report." *Sleep Breath* 15(4): 875-878.

Almutairi, A. (2014). "Congenital central hypoventilation syndrome with PHOX2B mutation in Saudi Arabia: a single center experience." *Int J Health Sci (Qassim)* 8(3): 311-314.

Amimoto, Y., K. Okada, H. Nakano, A. Sasaki, K. Hayasaka and H. Odajima (2014). "A case of congenital central hypoventilation syndrome with a novel mutation of the PHOX2B gene presenting as central sleep apnea." *J Clin Sleep Med* 10(3): 327-329.

Amin, R., T. J. Moraes, A. Skitch, M. S. Irwin, S. Meyn and M. Witmans (2013). "Diagnostic practices and disease surveillance in Canadian children with congenital central hypoventilation syndrome." *Can Respir J* 20(3): 165-170.

Amin, R., A. Riekstins, S. Al-Saleh, C. Massicotte, A. L. Coates and I. MacLusky (2011). "Presentation and treatment of monozygotic twins with congenital central hypoventilation syndrome." *Can Respir J* 18(2): 87-89.

Armstrong, A. E., D. E. Weese-Mayer, A. Mian, J. M. Maris, V. Batra, Y. Gosiengfiao, J. Reichek, M. B. Madonna, J. W. Bush, R. M. Shore and D. O. Walterhouse (2015). "Treatment of neuroblastoma in congenital central hypoventilation syndrome with a PHOX2B polyalanine repeat expansion mutation: New twist on a neurocristopathy syndrome." *Pediatr Blood Cancer* 62(11): 2007-2010.

Attali, V., C. Straus, M. Pottier, M. A. Buzare, C. Morelot-Panzini, I. Arnulf and T. Similowski (2017). "Normal sleep on mechanical ventilation in adult patients with congenital central alveolar hypoventilation (Ondine's curse syndrome)." *Orphanet J Rare Dis* 12(1): 18.

Bachetti, T., M. Di Duca, M. Della Monica, L. Grappone, G. Scarano and I. Ceccherini (2014). "Recurrence of CCHS associated PHOX2B poly-alanine expansion mutation due to maternal mosaicism." *Pediatr Pulmonol* 49(3): E45-47.

Bachetti, T., S. Parodi, M. Di Duca, G. Santamaria, R. Ravazzolo and I. Ceccherini (2011). "Low amounts of PHOX2B expanded alleles in asymptomatic parents suggest unsuspected recurrence risk in congenital central hypoventilation syndrome." *J Mol Med (Berl)* 89(5): 505-513.

Basu, A. P., P. Bellis, R. G. Whittaker, M. C. McKean and A. M. Devlin (2012). "Teaching NeuroImages: alternating ptosis and Marcus Gunn jaw-winking phenomenon with PHOX2B mutation." *Neurology* 79(17): e153.

Basu, S. M., F. F. Chung, S. F. AbdelHakim and J. Wong (2017). "Anesthetic Considerations for Patients With Congenital Central Hypoventilation Syndrome: A Systematic Review of the

Literature." Anesth Analg **124**(1): 169-178.

Biffi, E., C. Piazza, M. Cavalleri, P. Taddeo, A. Carcano, F. Morandi and G. Reni (2014). "An assistive device for congenital central hypoventilation syndrome outpatients during sleep." Ann Biomed Eng **42**(10): 2106-2116.

Bittencourt, L. R., M. Pedrazzoli, F. Yagihara, G. P. Luz, S. Garbuio, G. A. Moreira, J. A. Perfeito and S. Tufik (2012). "Late-onset, insidious course and invasive treatment of congenital central hypoventilation syndrome in a case with the Phox2B mutation: case report." Sleep Breath **16**(4): 951-955.

Boka, V., A. Lefkelidou and E. Athanasiadou (2016). "Dental treatment of a child with congenital central hypoventilation syndrome." Eur Arch Paediatr Dent **17**(3): 211-214.

Boulanger-Scemama, E., C. Fardeau, C. Straus, C. Simon, V. Touitou, S. Touhami, M. Amini, T. Similowski and P. LeHoang (2014). "Ophthalmologic impairment during adulthood in central congenital hypoventilation syndrome: a longitudinal cohort analysis of nine patients." Ophthalmic Genet **35**(4): 229-234.

Butin, M., G. Labbe, S. Vrielynck, P. Franco, B. Massenavette, G. Bellon and P. Reix (2012). "[Late onset Ondine syndrome: literature review on a case report]." Arch Pediatr **19**(11): 1205-1207.

Bygarski, E., M. Paterson and E. G. Lemire (2013). "Extreme intra-familial variability of congenital central hypoventilation syndrome: a case series." J Med Case Rep **7**: 117.

Cain, J. T., D. I. Kim, M. Quast, W. G. Shivega, R. J. Patrick, C. Moser, S. Reuter, M. Perez, A. Myers, J. M. Weimer, K. J. Roux and M. Landsverk (2017). "Nonsense pathogenic variants in exon 1 of PHOX2B lead to translational reinitiation in congenital central hypoventilation

syndrome." Am J Med Genet A **173**(5): 1200-1207.

Carroll, M. S., P. P. Patwari, A. S. Kenny, C. D. Brogadir, T. M. Stewart and D. E. Weese-Mayer (2014). "Residual chemosensitivity to ventilatory challenges in genotyped congenital central hypoventilation syndrome." J Appl Physiol (1985) **116**(4): 439-450.

Cavalleri, M., A. Carcano, F. Morandi, C. Piazza, E. Maggioni and G. Reni (2013). "A new device for the care of Congenital Central Hypoventilation Syndrome patients during sleep." Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc **2013**: 2445-2448.

Charnay, A. J., J. E. Antisdell-Lomaglio, F. A. Zelko, C. M. Rand, M. Le, S. C. Gordon, S. F. Vitez, J. W. Tse, C. D. Brogadir, M. N. Nelson, E. M. Berry-Kravis and D. E. Weese-Mayer (2016). "Congenital Central Hypoventilation Syndrome: Neurocognition Already Reduced in Preschool-Aged Children." Chest **149**(3): 809-815.

Chuen-im, P., S. Marwan, J. Carter, J. Kemp and K. Rivera-Spoljaric (2014). "Heterozygous 24-polyalanine repeats in the PHOX2B gene with different manifestations across three generations." Pediatr Pulmonol **49**(2): E13-16.

Chung, W. D., G. Y. Lim, S. Y. Kim, J. H. Chung and S. J. Kim (2012). "Haddad syndrome presenting with abdominal distension associated with long-segment aganglionosis." Clin Imaging **36**(2): 149-152.

Cohen-Cyberknoh, M., D. Shoseyov, S. Goldberg, E. Gross, J. Amiel and E. Kerem (2010). "Late-onset central hypoventilation presenting as extubation failure." Isr Med Assoc J **12**(4): 249-250.

Crowell, B. A., R. L. Bissinger and M. Conway-Orgel (2011). "Congenital central hypoventilation syndrome: a case

report." Adv Neonatal Care **11**(3): 167-172.

De Montpellier, S., Y. Sznajder, J. Amiel, G. Francois, M. C. Nassogne, C. Debauche and I. Scheers (2014). "An unusual cause of fetal hypomobility: congenital central hypoventilation syndrome associated with hirschsprung disease." Eur J Pediatr **173**(12): 1607-1609.

Di Lascio, S., T. Bachetti, E. Saba, I. Ceccherini, R. Benfante and D. Fornasari (2013). "Transcriptional dysregulation and impairment of PHOX2B auto-regulatory mechanism induced by polyalanine expansion mutations associated with congenital central hypoventilation syndrome." Neurobiol Dis **50**: 187-200.

Di Lascio, S., D. Belperio, R. Benfante and D. Fornasari (2016). "Alanine Expansions Associated with Congenital Central Hypoventilation Syndrome Impair PHOX2B Homeodomain-mediated Dimerization and Nuclear Import." J Biol Chem **291**(25): 13375-13393.

Di Zanni, E., A. Adamo, E. Belligni, M. Lerone, G. Martucciello, G. Mattioli, A. Pini Prato, R. Ravazzolo, M. Silengo, T. Bachetti and I. Ceccherini (2017). "Common PHOX2B polyalanine contractions impair RET gene transcription, predisposing to Hirschsprung disease." Biochim Biophys Acta **1863**(7): 1770-1777.

Di Zanni, E., T. Bachetti, S. Parodi, P. Bocca, I. Prigione, S. Di Lascio, D. Fornasari, R. Ravazzolo and I. Ceccherini (2012). "In vitro drug treatments reduce the deleterious effects of aggregates containing polyAla expanded PHOX2B proteins." Neurobiol Dis **45**(1): 508-518.

Di Zanni, E., I. Ceccherini and T. Bachetti (2011). "Toward a therapeutic strategy for polyalanine expansions disorders: in vivo and in vitro models for drugs analysis." Eur J Paediatr Neurol **15**(5): 449-452.

Diep, B., A. Wang, S. Kun, J. G. McComb, D. B. Shaul, C. E. Shin, T. G. Keens and I. A. Perez (2015). "Diaphragm Pacing without Tracheostomy in Congenital Central Hypoventilation Syndrome Patients." Respiration **89**(6): 534-538.

Domanski, M. C. and D. A. Preciado (2012). "Vocal cord collapse during phrenic nerve-paced respiration in congenital central hypoventilation syndrome." F1000Res **1**: 42.

Ducko, C. T. (2011). "Clinical advances in diaphragm pacing." Innovations (Phila) **6**(5): 289-297.

Duty, B. D., S. E. Wozniak and N. R. Selden (2011). "Vagal nerve stimulator placement for medically refractory seizures in a child treated with phrenic nerve pacing for congenital central hypoventilation syndrome." J Neurosurg Pediatr **7**(4): 413-415.

Esteso Orduna, B., R. Seijas Gomez, E. Garcia Esparza, E. M. Briceno, J. Melero Llorente and M. C. Fournier Del Castillo (2017). "Neuropsychological profile and social cognition in congenital central hypoventilation syndrome (CCHS): Correlation with neuroimaging in a clinical case." J Clin Exp Neuropsychol: 1-9.

Farina, M. I., R. Scarani, C. Po, C. Agosto, G. Ottonello and F. Benini (2012). "Congenital central hypoventilation syndrome and hypoglycaemia." Acta Paediatr **101**(2): e92-96.

Fernandez, R. M., Y. Mathieu, B. Luzon-Toro, R. Nunez-Torres, A. Gonzalez-Meneses, G. Antinolo, J. Amiel and S. Borrego (2013). "Contributions of PHOX2B in the pathogenesis of Hirschsprung disease." PLoS One **8**(1): e54043.

Fox, D. A., D. E. Weese-Mayer, D. F. Wensley and L. L. Stewart (2015). "Hyperthyroidism hidden by congenital central hypoventilation syndrome." J

Pediatr Endocrinol Metab **28**(5-6): 705-708.

Gallego, J. (2012). "Genetic diseases: congenital central hypoventilation, Rett, and Prader-Willi syndromes." Compr Physiol **2**(3): 2255-2279.

Garcia Teresa, M. A., R. Porto Abal, S. Rodriguez Torres, D. Garcia Urabayen, S. Garcia Martinez, H. Trang, A. Campos Barros, S. Grupo Espanol de Trabajo del, A. Llorente de la Fuente, A. Hernandez Gonzalez, A. Bustinza Arriortua, J. de la Cruz Moreno, M. Pons Odena, P. Ventura Faci, L. Rubio Ortega, E. Perez Ruiz, A. Aguilar Fernandez, A. Perez Ocon, B. Osona, I. Delgado Pecellin, I. Arroyo Carrera, J. Sayas Catalan, E. Gonzalez Salas and C. M. de Vicente (2017). "[Spanish patients with central hypoventilation syndrome included in the European Registry. The 2015 data]." An Pediatr (Barc) **86**(5): 255-263.

Gelwane, G., H. Trang, J. C. Carel, S. Dauger and J. Leger (2013). "Intermittent hyperglycemia due to autonomic nervous system dysfunction: a new feature in patients with congenital central hypoventilation syndrome." J Pediatr **162**(1): 171-176 e172.

Gonzalez-Bermejo, J., L. L. C, T. Similowski and C. Morelot-Panzini (2015). "Respiratory neuromodulation in patients with neurological pathologies: for whom and how?" Ann Phys Rehabil Med **58**(4): 238-244.

Goridis, C., V. Dubreuil, M. Thoby-Brisson, G. Fortin and J. F. Brunet (2010). "Phox2b, congenital central hypoventilation syndrome and the control of respiration." Semin Cell Dev Biol **21**(8): 814-822.

Griffon, L., A. Amaddeo, G. Mortamet, C. Barnerias, V. Abadie, J. Olmo Arroyo, L. de Sanctis, S. Renolleau and B. Fauroux (2016). "Sleep study as a diagnostic tool for unexplained

respiratory failure in infants hospitalized in the PICU." J Crit Care **42**: 317-323.

Hallal, C., C. O. Kieling, D. L. Nunes, C. T. Ferreira, G. Peterson, S. G. Barros, C. A. Arruda, J. C. Fraga and H. A. Goldani (2012). "Diagnosis, misdiagnosis, and associated diseases of achalasia in children and adolescents: a twelve-year single center experience." Pediatr Surg Int **28**(12): 1211-1217.

Harper, R. M., R. Kumar, P. M. Macey, R. K. Harper and J. A. Ogren (2015). "Impaired neural structure and function contributing to autonomic symptoms in congenital central hypoventilation syndrome." Front Neurosci **9**: 415.

Harper, R. M., R. Kumar, P. M. Macey, J. A. Ogren and H. L. Richardson (2012). "Functional neuroanatomy and sleep-disordered breathing: implications for autonomic regulation." Anat Rec (Hoboken) **295**(9): 1385-1395.

Harper, R. M., R. Kumar, P. M. Macey, M. A. Woo and J. A. Ogren (2014). "Affective brain areas and sleep-disordered breathing." Prog Brain Res **209**: 275-293.

Hasegawa, H., K. Kawasaki, H. Inoue, M. Umehara, M. Takase and G. Japanese Society of Pediatric Pulmonology Working (2012). "Epidemiologic survey of patients with congenital central hypoventilation syndrome in Japan." Pediatr Int **54**(1): 123-126.

Hayasaka, K. and A. Sasaki (2014). "[Congenital central hypoventilation syndrome: paradigm shifts and future prospects]." Nihon Rinsho **72**(2): 363-370.

Healy, F. and C. L. Marcus (2011). "Congenital central hypoventilation syndrome in children." Paediatr Respir Rev **12**(4): 253-263.

- Heide, S., J. Masliah-Planchon, B. Isidor, A. Guimier, D. Bodet, C. Coze, A. Deville, E. Thebault, C. J. Pasquier, E. Cassagnau, G. Pierron, N. Clement, G. Schleiermacher, J. Amiel, O. Delattre, M. Peuchmaur and F. Bourdeaut (2016). "Oncologic Phenotype of Peripheral Neuroblastic Tumors Associated With PHOX2B Non-Polyalanine Repeat Expansion Mutations." Pediatr Blood Cancer **63**(1): 71-77.
- Hong, S. Y., Y. L. Hsin and I. C. Lee (2016). "An Infant with Congenital Central Hypoventilation Syndrome: Transient Burst Suppression Electroencephalogram." Pediatr Neonatol **57**(4): 357-358.
- Hopkins, E., J. Stark and R. A. Mosquera (2017). "Central Congenital Hypoventilation Syndrome associated with hypoglycemia and seizure." Respir Med Case Rep **20**: 75-76.
- Huang, L. C., J. H. Chang and N. L. Wang (2012). "Congenital central hypoventilation syndrome in a full-term baby presenting with repeated extubation failure." Pediatr Neonatol **53**(1): 72-74.
- Jaiyeola, P., D. El-Metwally, R. Viscardi, C. Greene and H. Woo (2015). "Congenital hypoventilation syndrome and Hirschsprung's disease - Haddad syndrome: A neonatal case presentation." J Neonatal Perinatal Med **8**(2): 165-168.
- Jennings, L. J., M. Yu, C. M. Rand, N. Kravis, E. M. Berry-Kravis, P. P. Patwari and D. E. Weese-Mayer (2012). "Variable human phenotype associated with novel deletions of the PHOX2B gene." Pediatr Pulmonol **47**(2): 153-161.
- Jennings, L. J., M. Yu, L. Zhou, C. M. Rand, E. M. Berry-Kravis and D. E. Weese-Mayer (2010). "Comparison of PHOX2B testing methods in the diagnosis of congenital central hypoventilation syndrome and mosaic carriers." Diagn Mol Pathol **19**(4): 224-231.
- Jones, K. L., E. K. Pivnick, S. Hines-Dowell, D. E. Weese-Mayer, E. M. Berry-Kravis, T. Santiago, C. Nnorom and M. Pourcyrous (2012). "A triple threat: Down syndrome, congenital central hypoventilation syndrome, and Hirschsprung disease." Pediatrics **130**(5): e1382-1384.
- Joseph, L., S. Goldberg, S. Shahroor, M. Gomori, F. B. Mimouni and E. Picard (2011). "Sinus vein thrombosis as presenting finding in the congenital central hypoventilation syndrome: an insight on the pathophysiology of the association." Pediatr Pulmonol **46**(8): 826-828.
- Joubert, F., A. S. Perrin-Terrin, E. Verkaeren, P. Cardot, M. N. Fiamma, A. Frugiere, I. Rivals, T. Similowski, C. Straus and L. Bodineau (2016). "Desogestrel enhances ventilation in Ondine patients: Animal data involving serotonergic systems." Neuropharmacology **107**: 339-350.
- Kam, K., C. Bjornson and I. Mitchell (2014). "Congenital central hypoventilation syndrome; safety of early transition to non-invasive ventilation." Pediatr Pulmonol **49**(4): 410-413.
- Kameyama, Y., T. Wagatsuma, M. Nakamura, S. Kurosawa, K. Saito and K. Hoshi (2012). "A case of congenital central hypoventilation syndrome." J Anesth **26**(6): 922-924.
- Kasi, A. S., T. J. Jurgensen, S. Yen, S. S. Kun, T. G. Keens and I. A. Perez (2017). "Three-Generation Family With Congenital Central Hypoventilation Syndrome and Novel PHOX2B Gene Non-Polyalanine Repeat Mutation." J Clin Sleep Med **13**(7): 925-927.
- Kaymakci, A., F. Narter, A. S. Yazar and M. S. Yilmaz (2012). "Congenital central hypoventilation syndrome with hirschsprung's disease due to

PHOX2B gene mutation in a Turkish infant." Turk J Pediatr **54**(5): 519-522.

Khayat, A., D. Medin, F. Syed, T. J. Moraes, S. Bin-Hasan, I. Narang, S. Al-Saleh and R. Amin (2017). "Intelligent volume-assured pressured support (iVAPS) for the treatment of congenital central hypoventilation syndrome." Sleep Breath **21**(2): 513-519.

Khong, P., A. Lazzaro and R. Mobbs (2010). "Phrenic nerve stimulation: the Australian experience." J Clin Neurosci **17**(2): 205-208.

Klaskova, E., J. Drabek, M. Hobzova, V. Smolka, M. Seda, J. Hyjanek, R. Slavkovsky, J. Stranska and M. Prochazka (2016). "Significant phenotype variability of congenital central hypoventilation syndrome in a family with polyalanine expansion mutation of the PHOX2B gene." Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub **160**(4): 495-498.

Kumar, R., P. M. Macey, M. A. Woo and R. M. Harper (2010). "Rostral brain axonal injury in congenital central hypoventilation syndrome." J Neurosci Res **88**(10): 2146-2154.

Kumar, R., P. M. Macey, M. A. Woo and R. M. Harper (2011). "Selectively diminished corpus callosum fibers in congenital central hypoventilation syndrome." Neuroscience **178**: 261-269.

Kumar, R., M. S. Woo, P. M. Macey, M. A. Woo and R. M. Harper (2012). "Progressive gray matter changes in patients with congenital central hypoventilation syndrome." Pediatr Res **71**(6): 701-706.

Kwon, K. A., S. E. Park, S. Y. Byun, S. Y. Kim and S. H. Hwang (2010). "A case of congenital central hypoventilation syndrome with PHOX2B gene mutation in a Korean neonate." J Korean Med Sci **25**(8): 1237-1240.

Kwon, M. J., G. H. Lee, M. K. Lee, J. Y. Kim, H. S. Yoo, C. S. Ki, Y. S. Chang, J. W. Kim and W. S. Park (2011). "PHOX2B mutations in patients with Ondine-Hirschsprung disease and a review of the literature." Eur J Pediatr **170**(10): 1267-1271.

Lamon, T., S. Pontier, L. Tetu, D. Riviere and A. Didier (2012). "[The congenital central hypoventilation syndrome (CCHS): a late presentation]." Rev Mal Respir **29**(3): 426-429.

Lavezzi, A. M., V. Casale, R. Oneda, S. Gioventu, L. Maturri and G. Farronato (2013). "Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) in children with Class III malocclusion: involvement of the PHOX2B gene." Sleep Breath **17**(4): 1275-1280.

Lawicka, M., J. Sawicka and G. Bakowska (2013). "Haddad syndrome." Anaesthesiol Intensive Ther **45**(1): 30-32.

Le Pimpec-Barthes, F., J. Gonzalez-Bermejo, J. P. Hubsch, A. Duguet, C. Morelot-Panzini, M. Riquet and T. Similowski (2011). "Intrathoracic phrenic pacing: a 10-year experience in France." J Thorac Cardiovasc Surg **142**(2): 378-383.

Lee, J. T., C. Liu, H. L. Tsai, T. Chin and C. F. Wei (2010). "Successful redo pull-through for Hirschsprung's disease in a Haddad syndrome patient." J Chin Med Assoc **73**(8): 438-440.

Li, L., N. K. Ng, A. C. Koon and H. Y. Chan (2017). "Expanded polyalanine tracts function as nuclear export signals and promote protein mislocalization via eEF1A1 factor." J Biol Chem **292**(14): 5784-5800.

Liebrechts-Akkerman, G., F. Liu, O. Lao, A. H. Ooms, K. van Duijn, M. Vermeulen, V. W. Jaddoe, A. Hofman, A. C. Engelberts and M. Kayser (2014). "PHOX2B polyalanine repeat length is associated with sudden infant

death syndrome and unclassified sudden infant death in the Dutch population." Int J Legal Med **128**(4): 621-629.

Lingappa, L., N. K. Panigrahi, D. K. Chirla, S. Burton-Jones and M. M. Williams (2012). "Congenital central hypoventilation syndrome with PHOX2B gene mutation." Indian J Pediatr **79**(11): 1526-1528.

Listernick, R. (2011). "Male infant with shallow respirations." Pediatr Ann **40**(10): 476-479.

Loiseau, C., F. Cayetanot, F. Joubert, A. S. Perrin-Terrin, P. Cardot, M. N. Fiamma, A. Frugiere, C. Straus and L. Bodineau (2017). "Current perspectives for the use of gonane progesteronergic drugs in the treatment of central hypoventilation syndromes." Curr Neuropharmacol.

Lombardo, R. C., E. Kramer, J. F. Cnota, H. Sawnani and R. J. Hopkin (2017). "Variable phenotype in a novel mutation in PHOX2B." Am J Med Genet A **173**(6): 1705-1709.

Lovell, B. L., R. E. Bullock and K. N. Anderson (2010). "An unusual presentation of congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's Curse)." Emerg Med J **27**(3): 237-238.

Low, K. J., A. R. Turnbull, K. R. Smith, T. N. Hilliard, L. J. Hole, D. J. Meecham Jones, M. M. Williams and A. Donaldson (2014). "A case of congenital central hypoventilation syndrome in a three-generation family with non-polyalanine repeat PHOX2B mutation." Pediatr Pulmonol **49**(10): E140-143.

Macey, P. M., R. Kumar, J. A. Ogren, M. A. Woo and R. M. Harper (2010). "Images in sleep medicine. Altered cerebral blood flow in a patient with congenital central hypoventilation syndrome." Sleep Med **11**(6): 589-590.

Magalhaes, J., N. Madureira, R. Medeiros, P. C. Fernandes, M. Oufadem, J. Amiel, M. H. Estevo and M. G. Reis (2015). "Late-onset congenital central hypoventilation syndrome and a rare PHOX2B gene mutation." Sleep Breath **19**(1): 55-60.

Mahfouz, A. K., M. Rashid, M. S. Khan and P. Reddy (2011). "Late onset congenital central hypoventilation syndrome after exposure to general anesthesia." Can J Anaesth **58**(12): 1105-1109.

Marics, G., J. Amiel, B. Vatai, C. Lodi, B. Mikos and P. Toth-Heyn (2013). "Autonomic dysfunction of glucose homeostasis in congenital central hypoventilation syndrome." Acta Paediatr **102**(4): e178-180.

Marion, T. L. and W. T. Bradshaw (2011). "Congenital central hypoventilation syndrome and the PHOX2B gene mutation." Neonatal Netw **30**(6): 397-401.

Marsh, K. and E. Ehrhardt (2012). "Case reports of congenital central hypoventilation syndrome." Neonatal Netw **31**(3): 157-161.

Massie, J. and L. Gillam (2015). "Ethical considerations with the management of congenital central hypoventilation syndrome." Pediatr Pulmonol **50**(5): 503-510.

Meguro, T., Y. Yoshida, M. Hayashi, K. Toyota, T. Otagiri, N. Mochizuki, Y. Kishikawa, A. Sasaki and K. Hayasaka (2012). "Inheritance of polyalanine expansion mutation of PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome." J Hum Genet **57**(5): 335-337.

Mehta, V. J., J. J. Ling, E. G. Martinez, A. C. Reddy and S. P. Donahue (2016). "Congenital Tonic Pupils Associated With Congenital Central Hypoventilation Syndrome and Hirschsprung Disease." J Neuroophthalmol **36**(4): 414-416.

- Moreira, T. S., A. C. Takakura, C. Czeisler and J. J. Otero (2016). "Respiratory and autonomic dysfunction in congenital central hypoventilation syndrome." J Neurophysiol **116**(2): 742-752.
- Morelot-Panzini, C., J. Gonzalez-Bermejo, C. Straus and T. Similowski (2013). "Reversal of pulmonary hypertension after diaphragm pacing in an adult patient with congenital central hypoventilation syndrome." Int J Artif Organs **36**(6): 434-438.
- Nagashimada, M., H. Ohta, C. Li, K. Nakao, T. Uesaka, J. F. Brunet, J. Amiel, D. Trochet, T. Wakayama and H. Enomoto (2012). "Autonomic neurocristopathy-associated mutations in PHOX2B dysregulate Sox10 expression." J Clin Invest **122**(9): 3145-3158.
- Nattie, E. (2015). "Ondine Undone." N Engl J Med **373**(6): 573-575.
- Nicholson, K. J., L. B. Nosanov, K. A. Bowen, S. S. Kun, I. A. Perez, T. G. Keens and C. E. Shin (2015). "Thoracoscopic placement of phrenic nerve pacers for diaphragm pacing in congenital central hypoventilation syndrome." J Pediatr Surg **50**(1): 78-81.
- Nirupam, N., R. Sharma, V. Chhapola, S. K. Kanwal, E. M. Berry-Kravis and V. Kumar (2013). "Congenital central hypoventilation syndrome with PHOX2B gene mutation: are we missing the diagnosis?" Indian J Pediatr **80**(8): 688-690.
- Nobuta, H., M. R. Cilio, O. Danhaive, H. H. Tsai, S. Tupal, S. M. Chang, A. Murnen, F. Kreitzer, V. Bravo, C. Czeisler, H. N. Gokozan, P. Gygli, S. Bush, D. E. Weese-Mayer, B. Conklin, S. P. Yee, E. J. Huang, P. A. Gray, D. Rowitch and J. J. Otero (2015). "Dysregulation of locus coeruleus development in congenital central hypoventilation syndrome." Acta Neuropathol **130**(2): 171-183.
- Ogren, J. A., P. M. Macey, R. Kumar, M. A. Woo and R. M. Harper (2010). "Central autonomic regulation in congenital central hypoventilation syndrome." Neuroscience **167**(4): 1249-1256.
- Onal, H. and A. Ersen (2010). "A case of late-onset central hypoventilation syndrome with hypothalamic dysfunction: through a new phenotype." Turk J Pediatr **52**(2): 198-202.
- Paddeu, E. M., F. Giganti, R. Piumelli, S. De Masi, L. Filippi, M. P. Viggiano and G. Donzelli (2015). "Sleeping problems in mothers and fathers of patients suffering from congenital central hypoventilation syndrome." Sleep Breath **19**(3): 1057-1064.
- Parodi, S., E. Di Zanni, S. Di Lascio, P. Bocca, I. Prigione, D. Fornasari, M. Pennuto, T. Bachetti and I. Ceccherini (2012). "The E3 ubiquitin ligase TRIM11 mediates the degradation of congenital central hypoventilation syndrome-associated polyalanine-expanded PHOX2B." J Mol Med (Berl) **90**(9): 1025-1035.
- Patwari, P. P., M. S. Carroll, C. M. Rand, R. Kumar, R. Harper and D. E. Weese-Mayer (2010). "Congenital central hypoventilation syndrome and the PHOX2B gene: a model of respiratory and autonomic dysregulation." Respir Physiol Neurobiol **173**(3): 322-335.
- Patwari, P. P., T. M. Stewart, C. M. Rand, M. S. Carroll, N. L. Kuntz, A. S. Kenny, C. D. Brogadir and D. E. Weese-Mayer (2012). "Pupillometry in congenital central hypoventilation syndrome (CCHS): quantitative evidence of autonomic nervous system dysregulation." Pediatr Res **71**(3): 280-285.
- Perez, I. A. and T. G. Keens (2013). "Peripheral chemoreceptors in congenital central hypoventilation syndrome." Respir Physiol Neurobiol **185**(1): 186-193.

- Perez, I. A., S. Kun and T. G. Keens (2016). "PATIENT EDUCATION | INFORMATION SERIES. Diaphragm Pacing by Phrenic Nerve Stimulation." Am J Respir Crit Care Med **193**(8): P13-14.
- Preuththipan, A., T. Kuptanon, H. Kamalaporn, A. Leejakpai, M. Nugboon and D. Wattanasirichaigoon (2015). "Using non-invasive bi-level positive airway pressure ventilator via tracheostomy in children with congenital central hypoventilation syndrome: two case reports." J Med Case Rep **9**: 149.
- Pröttengeier, J., T. Munster, P. Wintermeyer and J. Schmidt (2014). "Anaesthesia for orphan disease: Haddad syndrome (Ondine-Hirschsprung disease)." Eur J Anaesthesiol **31**(6): 338-340.
- Rahmani, A., N. Ur Rehman and F. Chedid (2013). "Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) mode as an adjunct diagnostic tool in congenital central hypoventilation syndrome." J Coll Physicians Surg Pak **23**(2): 154-156.
- Ramanantsoa, N. and J. Gallego (2013). "Congenital central hypoventilation syndrome." Respir Physiol Neurobiol **189**(2): 272-279.
- Rand, C. M., M. S. Carroll and D. E. Weese-Mayer (2014). "Congenital central hypoventilation syndrome: a neurocristopathy with disordered respiratory control and autonomic regulation." Clin Chest Med **35**(3): 535-545.
- Rand, C. M., P. P. Patwari, M. S. Carroll and D. E. Weese-Mayer (2013). "Congenital central hypoventilation syndrome and sudden infant death syndrome: disorders of autonomic regulation." Semin Pediatr Neurol **20**(1): 44-55.
- Rand, C. M., M. Yu, L. J. Jennings, K. Panesar, E. M. Berry-Kravis, L. Zhou and D. E. Weese-Mayer (2012). "Germline mosaicism of PHOX2B mutation accounts for familial recurrence of congenital central hypoventilation syndrome (CCHS)." Am J Med Genet A **158A**(9): 2297-2301.
- Reverdin, A. K., R. Mosquera, G. N. Colasurdo, C. K. Jon and R. M. Clements (2014). "Airway obstruction in congenital central hypoventilation syndrome." BMJ Case Rep **2014**.
- Rossor, T., A. Soe, R. Bhat and A. Greenough (2014). "Congenital central hypoventilation syndrome and carbon dioxide sensitivity." Eur J Pediatr **173**(12): 1727-1730.
- Saiyed, R., C. M. Rand, M. S. Carroll, C. M. Koliboski, T. M. Stewart, C. D. Brogadir, A. S. Kenny, E. K. Petersen, D. W. Carley and D. E. Weese-Mayer (2016). "Congenital central hypoventilation syndrome (CCHS): Circadian temperature variation." Pediatr Pulmonol **51**(3): 300-307.
- Sandoval, R. L., C. M. Zaconeta, P. R. Margotto, M. T. Cardoso, E. M. Franca, C. T. Medina, T. M. Cano and A. S. Faria (2016). "Congenital central hypoventilation syndrome associated with Hirschsprung's Disease: case report and literature review." Rev Paul Pediatr **34**(3): 374-378.
- Serra, A., H. Gorgens, K. Alhadad, G. Fitze and H. K. Schackert (2010). "Analysis of RET, ZEB2, EDN3 and GDNF genomic rearrangements in central congenital hyperventilation syndrome patients by multiplex ligation-dependent probe amplification." Ann Hum Genet **74**(4): 369-374.
- Sharman, M., C. Gallea, K. Lehongre, D. Galanaud, N. Nicolas, T. Similowski, L. Cohen, C. Straus and L. Naccache (2014). "The cerebral cost of breathing: an fMRI case-study in congenital central hypoventilation syndrome." PLoS One **9**(9): e107850.

- Shimokaze, T., A. Sasaki, T. Meguro, H. Hasegawa, Y. Hiraku, T. Yoshikawa, Y. Kishikawa and K. Hayasaka (2015). "Genotype-phenotype relationship in Japanese patients with congenital central hypoventilation syndrome." J Hum Genet **60**(9): 473-477.
- Sivan, Y. (2010). "Ondine's curse-never too late." Isr Med Assoc J **12**(4): 234-236.
- Souza, R. T., F. F. Campanharo, E. Araujo Junior, G. A. Moreira, D. R. Mazzotti, R. Mattar, A. F. Moron and F. M. Coelho (2017). "Challenges in congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's curse) on pregnancy: a case report." J Obstet Gynaecol **37**(1): 107-108.
- Spielmann, M., L. R. Hernandez-Miranda, I. Ceccherini, D. E. Weese-Mayer, B. K. Kragesteen, I. Harabula, P. Krawitz, C. Birchmeier, N. Leonard and S. Mundlos (2017). "Mutations in MYO1H cause a recessive form of central hypoventilation with autonomic dysfunction." J Med Genet.
- Straus, C., H. Trang, M. H. Becquemain, P. Touraine and T. Similowski (2010). "Chemosensitivity recovery in Ondine's curse syndrome under treatment with desogestrel." Respir Physiol Neurobiol **171**(2): 171-174.
- Szczapa, T., J. Beck, M. Migdal and J. Gadzinowski (2013). "Monitoring diaphragm electrical activity and the detection of congenital central hypoventilation syndrome in a newborn." J Perinatol **33**(11): 905-907.
- Szymonska, I., T. L. Borgenvik, T. M. Karlsvik, A. Halsen, B. K. Malecki, S. E. Saetre, M. Jagla, P. Kruczek, A. M. Talowska, G. Drabik, M. Zasada and M. Malecki (2015). "Novel mutation-deletion in the PHOX2B gene of the patient diagnosed with Neuroblastoma, Hirschsprung's Disease, and Congenital Central Hypoventilation Syndrome (NB-HSCR-CCHS) Cluster." J Genet Syndr Gene Ther **6**(3).
- Trang, H., J. Amiel and C. Straus (2013). "[Spotlight on the congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's curse) and its management]." Rev Mal Respir **30**(8): 609-612.
- Trang, H., J. F. Brunet, H. Rohrer, J. Gallego, J. Amiel, T. Bachetti, K. H. Fischbeck, T. Similowski, C. Straus, I. Ceccherini, D. E. Weese-Mayer, M. Frerick, K. Bieganowska, L. Middleton, F. Morandi, G. Ottonello and C. European Central Hypoventilation Syndrome (2014). "Proceedings of the fourth international conference on central hypoventilation." Orphanet J Rare Dis **9**: 194.
- Trang, H., T. Masri Zada and F. Heraut (2015). "Abnormal auditory pathways in PHOX2B mutation positive congenital central hypoventilation syndrome." BMC Neurol **15**: 41.
- Tremoureaux, L., M. Raux, A. L. Hudson, A. Ranohavimparany, C. Straus and T. Similowski (2014). "Does the supplementary motor area keep patients with Ondine's curse syndrome breathing while awake?" PLoS One **9**(1): e84534.
- Trivedi, A., K. Waters, S. Suresh and R. Nair (2011). "Congenital central hypoventilation syndrome: four families." Sleep Breath **15**(4): 785-789.
- Tsoutsinos, A., E. Karanasios and A. C. Chatzis (2016). "Haddad Syndrome." Hellenic J Cardiol **57**(1): 45-47.
- Unger, S. A., M. Guillot and D. S. Urquhart (2017). "A Case of "Abnormally Abnormal" Hypoxic Ventilatory Responses: A Novel NPARM PHOX 2B Gene Mutation." J Clin Sleep Med **13**(8): 1013-1015.
- Vagiakis, E., I. Koutsourelakis, E. Perraki, C. Roussos, Z. Mastora, S. Zakyntinos and A. Kotanidou (2010). "Average volume-assured pressure support in a 16-year-old

girl with congenital central hypoventilation syndrome." J Clin Sleep Med **6**(6): 609-612.

Verkaeren, E., A. Brion, A. Hurbault, C. Chenivresse, C. Morelot-Panzini, J. Gonzalez-Bermejo, V. Attali, T. Similowski and C. Straus (2015). "Health-related quality of life in young adults with congenital central hypoventilation syndrome due to PHOX2B mutations: a cross-sectional study." Respir Res **16**: 80.

Visser, W. A., Z. Fanyar and E. J. Luiten (2013). "Thoracic paravertebral block for awake breast surgery in a patient with congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's Curse)." J Clin Anesth **25**(7): 604-605.

Wang, T. C., Y. N. Su and M. C. Lai (2014). "PHOX2B mutation in a Taiwanese newborn with congenital central hypoventilation syndrome." Pediatr Neonatol **55**(1): 68-70.

Wang, W., Q. Zhong, L. Teng, N. Bhatnagar, B. Sharma, X. Zhang, W. Luther, 2nd, L. P. Haynes, R. D. Burgoyne, M. Vidal, S. Volchenboum, D. E. Hill and R. E. George (2014). "Mutations that disrupt PHOXB interaction with the neuronal calcium sensor HPCAL1 impede cellular differentiation in neuroblastoma." Oncogene **33**(25): 3316-3324.

Weese-Mayer, D. E., E. M. Berry-Kravis, I. Ceccherini, T. G. Keens, D. A. Loghmanee, H. Trang and S. sous-commission de l'American Thoracic (2013). "[ATS clinical policy statement: congenital central hypoventilation syndrome. Genetic basis, diagnosis and management]." Rev Mal Respir **30**(8): 706-733.

Weese-Mayer, D. E., E. M. Berry-Kravis, I. Ceccherini, T. G. Keens, D. A. Loghmanee, H. Trang and A. T. S. C. C. H. S. Subcommittee (2010). "An official ATS clinical policy statement: Congenital central hypoventilation syndrome: genetic basis, diagnosis, and

management." Am J Respir Crit Care Med **181**(6): 626-644.

Weese-Mayer, D. E., C. M. Rand, A. Zhou, M. S. Carroll and C. E. Hunt (2017). "Congenital central hypoventilation syndrome: a bedside-to-bench success story for advancing early diagnosis and treatment and improved survival and quality of life." Pediatr Res **81**(1-2): 192-201.

Weese-Mayer, D. E., J. M. Silvestri, L. J. Menzies, A. S. Morrow-Kenny, C. E. Hunt and S. A. Hauptman (1992). "Congenital central hypoventilation syndrome: diagnosis, management, and long-term outcome in thirty-two children." J Pediatr **120**(3): 381-387.

Williams, P., E. Wegner and D. S. Ziegler (2014). "Outcomes in multifocal neuroblastoma as part of the neurocristopathy syndrome." Pediatrics **134**(2): e611-616.