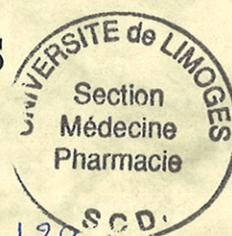


UNIVERSITE DE LIMOGES
Faculté de Médecine



ANNEE 2002

THESE N°

139/1

**HYPOVENTILATION ALVEOLAIRE
CONGENITALE CENTRALE
A PROPOS DE TROIS CAS**

T H E S E



Pour le
DIPLOME D'ETAT
De
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 13 septembre 2002

PAR

CEDRIC MENARD
né le 30 janvier 1972 à MORLAIX (Finistère)

EXAMINATEUR DE LA THESE

M. le Professeur	L. DE LUMLEY WOODYEAR.....	Président
M. le Professeur	B. MELLONI	Juge
Mme. le Professeur	N. NATHAN-DENIZOT	Juge
M. le Professeur	P. VIGNON	Juge
Mme. le Docteur	V. BELIN	Membre invité
M. le Docteur	D. CAILLOCE	Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES
Faculté de Médecine



ANNEE 2002

THESE N° 139.

**HYPOVENTILATION ALVEOLAIRE
CONGENITALE CENTRALE
A PROPOS DE TROIS CAS**

T H E S E

Pour le
DIPLOME D'ETAT
De
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 13 septembre 2002

PAR

CEDRIC MENARD
né le 30 janvier 1972 à MORLAIX (Finistère)

EXAMINATEUR DE LA THESE

- | | | |
|--------------------|----------------------------|---------------|
| M. le Professeur | L. DE LUMLEY WOODYEAR..... | Président |
| M. le Professeur | B. MELLONI | Juge |
| Mme. le Professeur | N. NATHAN-DENIZOT | Juge |
| M. le Professeur | P. VIGNON | Juge |
| Mme. le Docteur | V. BELIN | Membre invité |
| M. le Docteur | D. CAILLOCE | Membre invité |

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSESEURS :

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis
Monsieur le Professeur COGNE Michel

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS :

*C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOUTROS-TONI Fernand	BIostatistique ET Informatique MEDICALE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE - HYGIENE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel (C.S)	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul ((C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE

LEGER Jean-Marie
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)
LIENHARDT-ROUSSIE Anne
MABIT Christian
MARQUET Pierre
MAUBON Antoine
MELLONI Boris
MENIER Robert (C.S)
MERLE Louis
MOREAU Jean-Jacques (C.S)
MOULIES Dominique
NATHAN-DENIZOT Nathalie
PARAF François
PHILIPPE Henri-Jean (C.S)
PILLEGAND Bernard (C.S)
PIVA Claude (C.S)
PREUX Jean-Marie
RIGAUD Michel (C.S)
ROUSSEAU Jacques
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
TREVES Richard (C.S)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel (C.S)
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNEGRE Alain
VIDALE Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)

PSYCHIATRIE D'ADULTES
 NEPHROLOGIE
 PEDIATRIE
 ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
 PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE
 RADIOLOGIE
 PNEUMOLOGIE
 PHYSIOLOGIE
 PHARMACOLOGIE
 NEUROCHIRURGIE
 CHIRURGIE INFANTILE
 ANESTHESIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
 ANATOMIE PATHOLOGIQUE
 GYNECOLOGIE - OBSTETRIQUE
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
 MEDECINE LEGALE
 INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION
 BICHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
 MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
 OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
 RHUMATOLOGIE
 CANCEROLOGIE
 NEUROLOGIE
 ANATOMIE
 BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
 EPIDEMIOLOGIE - ECONOMIE DE LA SANTE
 MEDECINE INTERNE
 REANIMATION MEDICALE
 CARDIOLOGIE
 MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI – TEMPS

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERALE DE LA FACULTE – CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

ROCHE Doriane

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

ALAIN Sophie
 ANTONINI Marie-Thérèse
 BOUTEILLE Bernard
 CHABLE Hélène
 GILBERT Brigitte
 JULIA Annie
 LAPLAUD Paul
 LEBOUTET Marie-Jo
 MOUNIER Marcelle
 PETIT Barbara
 PLOY Marie-Cécile
 RONDELAUD Daniel
 YARDIN Catherine

BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE – HYGIENE
 PHYSIOLOGIE
 PARASITOLOGIE
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 GENETIQUE
 HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
 BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE – HYGIENE
 ANATOMIE PATHOLOGIQUE
 BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE – HYGIENE
 HISTOLOGIE – EMBRYOLOGIE – CYTOGENETIQUE
 BIOLOGIE CELLULAIRE

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

DESMASLES LOMBIN Laurence
 TERRO Faradj
 BACLET Marie-Claire
 BARRIERE Guislaine
 CUVILLON Eric
 DAVID Emmanuelle
 DONNARD Magali
 DURAND – FONTANIER Sylvaine
 BISSER Sylvie
 PEYCLIT Agnès
 POMMEPUY Isabelle
 VANDROUX David
 VERBEKE Sandrine

ANATOMIE
 BIOLOGIE CELLULAIRE
 HISTOLOGIE – EMBRYOLOGIE – CYTOGENETIQUE
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
 ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
 HEMATOLOGIE
 ANATOMIE
 HEMATOLOGIE
 ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
 ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
 ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
 BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE

CHEFS DE CLINIQUE – ASSISTANTS DES HOPITAUX

ABOYANS Victor
 HOTTELART-ACHARD Carine
 ARIBIT Frédéric
 MENETREY Céline
 BELLET Laurent
 DUTREUIL-DAVID Nathalie
 BEROUD Valérie
 CANTALOUBE Muriel
 DAVIET Jean-Christophe
 DEBETTE-GRATIEN Marylène
 DESNOYERS Vincent
 MARTAILLE Jean-François
 EYRAUD Jean-Luc

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
 NEPHROLOGIE
 CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
 PEDIATRIE
 CHIRURGIE DIGESTIVE
 CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
 MEDECINE INTERNE
 GYNECOLOGIE – OBSTETRIQUE
 REEDUCATION FONCTIONNELLE
 HEPATOLOGIE – GASTRO – ENTEROLOGIE
 CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
 CARDIOLOGIE
 GYNECOLOGIE ET OBSTETRIQUE

DARTHOUT Nicolas
 PECH DE LA CLAUSE Brigitte
 GALINAT Frédéric
 GALINAT Sophie
 LY Kim
 PECH Jean-Christophe
 LAGARRIGUE Jean-François
 LAGRANGE Anahita
 LAOKPESSI Aklesso
 VENAT Laurence
 LEBRUN Valérie
 DENES Eric
 SCOLAN Virginie
 MAGY Laurent
 MANDOSSE Pascal
 THOUVENY Franck
 RULFI Jean-Yves
 BENGHORBAL Yassine
 CALY Hugues
 PESTEIL Francis
 PEUGNET Christophe
 PUYRAUD Stéphane
 BERTRAN Marion
 ROUSTAN Jérôme
 VIDAL-CAMEZIND Marie-Alexandra
 VINCENT François
 KETTERER Sophie
 SCOTTO DI FAZANO Claire

PSYCHIATRIE D'ADULTES
 CHIRURGIE INFANTILE
 CARDIOLOGIE ET MALADIES VASCULAIRES
 ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
 MEDECINE INTERNE
 MEDECINE INTERNE
 NEUROCHIRURGIE
 CARDIOLOGIE
 HEPATO – GASTRO –ENTEROLOGIE
 CANCEROLOGIE – RADIOTHERAPIE
 DERMATOLOGIE – VENEROLOGIE
 MALADIES INFECTIEUSES
 MEDECINE LEGALE
 NEUROLOGIE
 UROLOGIE
 CANCEROLOGIE – RADIOTHERAPIE
 OPHTALMOLOGIE
 RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
 GYNECOLOGIE – OBSTETRIQUE
 CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
 PEDO – PSYCHIATRIE
 OTO – RHINO – LARYNGOLOGIE
 CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
 REANIMATION MEDICALE
 RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
 PNEUMOLOGIE
 PEDIATRIE
 RHUMATOLOGIE

ASSISTANT ASSOCIE :

M. RIAH DEHKORDI Homayoun
 LEPRIVEY – LORGEOT Valérie
 DOMOUA Koua
 DIAGANA Mouhamadou Boubakar
 DUCLOUX Thierry

Scce de Melle le Prof. DARDE
 Scce de M. le Prof. MENIER
 Scce de M. le Prof. BONNAUD
 Scce de M. le Prof. DUMAS
 Scce de M. le Prof. VANDROUX

P.R.A.G:

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

A Monsieur le Professeur L. DE LUMLEY WOODYEAR

Professeur de Pédiatrie

Médecin des Hôpitaux

Chef de Service

Sans réellement nous connaître, vous nous avez fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Nous vous en sommes très reconnaissants.

Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre plus profond respect.

A Madame le Professeur N. NATHAN-DENIZOT

Professeur en Anesthésie et Réanimation Chirurgicale
Médecin des Hôpitaux

Vous nous avez fait apercevoir les multiples facettes de votre spécialité au cours d'un trop court stage d'externat.

Votre pétillance, votre disponibilité et vos réponses toujours adaptées à des questions sans doute déroutantes m'ont laissé un agréable souvenir.

Vous avez accepté avec beaucoup de gentillesse de juger ce travail et nous vous en remercions chaleureusement.

A Monsieur le Professeur P. VIGNON

Professeur en Réanimation Médicale
Médecin des Hôpitaux

Vous nous aviez accueillis dans votre service durant un stage d'externat.

Votre passion pour votre spécialité et votre ouverture d'esprit nous avaient frappé.

Nous vous sommes très reconnaissants d'accepter de siéger au jury de notre thèse et nous vous en remercions.

A Monsieur le Professeur B. MELLONI

Professeur de Pneumologie

En acceptant de juger ce travail avec autant de spontanéité et d'intérêt, à l'image de l'enthousiasme présent à vos cours, puisse ce travail vous rendre un modeste témoignage de mon admiration.

A Madame le Docteur V. BELIN

Par ta gentillesse et ta disponibilité, malgré un emploi du temps que je sais chargé, tu as su rapidement me rassurer et m'orienter pour l'élaboration de ce travail.

Puissé-je te faire honneur en te proposant de siéger au jury de ma thèse.

A Monsieur le Docteur D. CAILLOCE

C'est essentiellement « à cause » de vous et de votre parcours exemplaire que je vis aujourd'hui pour la Médecine Pré-hospitalière.

Votre accueil chaleureux il y quelques années, vos conseils incomparables et notre passion pour les mêmes horizons maritimes ont su rendre mon trop bref passage au SAMU 87 un instant de pur bonheur.

Vous nous avez fait l'immense honneur de me proposer ce travail et d'accepter de le juger.

Que cette thèse soit pour moi l'occasion de vous exprimer mon admiration.

A Stéphanie ...

*Nos chemins se sont croisés il y a maintenant dix ans,
Pendant toutes nos études tu es restée à mes cotés,
Et maintenant que nous abordons un grand tournant,
Je sais que la vie ne pourra jamais nous séparer.*

*Ta spontanéité, ton caractère bien trempé
Ont fini par modeler cet esprit égaré,
Jamais cependant je ne pourrai autant t'apporter
Que tous les bienfaits que ma Princesse m'a donnés.*

*Les poètes et les romanciers,
Pendant des siècles et des années,
Ont donné à ce drôle de parcours
Le joli nom de Grand Amour.*

A toute l'équipe du SAMU 87,

Aux manœuvres tactiques de Jean-Richard,
Aux horizons stratosphériques de Jean-Pierre,
A Christian, véritable « Doc² Hélico »,
Aux paysages terrestres filants des ambulanciers,
A la présence rassurante et bienfaisante des infirmières,
Aux joyeux caquètements et brouhaha des permanencières,
A la disponibilité si discrète de Corinne,
A la seule présence de la surveillante,
A l'humour saisissant et surprenant d'Ali,
Et à tous les autres....

Soyez tous sur de mon amitié et d'un souvenir idyllique du passage dans votre joli petit univers.

Au Docteur PIHAN *pour ses explications brumeuses,*
Au Docteur MAGRET, *véritable enseignant patriarche,*
Au Docteur PETIT-COLIN, *lecteur insatiable,*
Et au Docteur BOURDEAU, *pédagogue hors pair,*

j'ai essayé de retenir la somme astronomique des connaissances théoriques et surtout pratiques que vous avez si naturellement voulu me dispenser. Malheureusement, j'en ai laissé filer entre les mailles de mes synapses, mais je saurai dans quel vivier me resservir ...

A mes parents et à mes sœurs,

*Même si les kilomètres nous séparent depuis quelques années,
Même si mon caractère « breton » vient filtrer mes attitudes,
Même si je semble ne pas avoir de racines,
Je sais que sans vous tous, sans l'éducation que vous m'avez
donnée et sans le goût du travail bien mené que vous m'avez
enseigné, je n'en serai pas là aujourd'hui.*

Puisse cette thèse vous apporter satisfaction et grande fierté.

A Michel,

*On dit que l'amitié est un bien précieux
On dit aussi que la rareté fait la cherté,
On dit enfin que l'homme à besoin de s'exprimer,
Merci tout simplement d'exister...*

Et enfin merci à tous les anonymes ou les gens que j'ai rencontré ne serait-ce que fugacement, vous m'avez obligatoirement apporté quelque chose de bon ou de mauvais, mais qui fait que j'avance constamment...

SOMMAIRE

1. HISTORIQUE

2. RAPPELS ANATOMIQUE DU TRONC CEREBRAL

3. RAPPELS PHYSIOLOGIQUES

4. OBSERVATIONS CLINIQUES

5. PHYSIOPATHOLOGIE

6. ETIOPATHOGENIE

7. THERAPEUTIQUE

8. LA VIE D'UN PATIENT ATTEINT DE LA MALADIE

INTRODUCTION

Le syndrome d'hypoventilation alvéolaire centrale (HACC), plus communément appelé « syndrome d'Ondine », est une maladie d'une très grande rareté et d'identification récente. C'est principalement à cause de ces deux caractéristiques que la fréquence de cette affection est sous-estimée et que le diagnostic est posé tardivement voire ignoré dans certains cas.

Celui-ci est rarement évoqué d'emblée puisque d'autres pathologies, plus courantes en période néonatale (détresse respiratoire, infections néonatales, méningite, souffrance fœtale et maladies métaboliques) sont initialement et légitimement supposées. En réalité, une observation attentive amène à constater que, dans les cas les plus typiques, ces enfants ont une ventilation normale à l'éveil mais une hypoventilation à l'endormissement. Malheureusement, non seulement, ce profil caractéristique n'est pas toujours présent dans les premiers jours ou les premières semaines de la vie mais en plus, il est des cas où l'hypoventilation est présente aussi à l'éveil.

Elle est due à un trouble de la commande centrale de la respiration se traduisant essentiellement par une hypoventilation, de degré variable, survenant au moment du sommeil, particulièrement en sommeil lent profond, période au cours de laquelle la ventilation est sous la dépendance quasi exclusive de la régulation automatique. La nature exacte des lésions n'est pas connue, mais l'hypothèse la plus vraisemblable actuellement est celle d'une anomalie de

l'intégration centrale par les neurones respiratoires situés dans le tronc cérébral des informations reçues par les chémorécepteurs.

Son association fréquente avec d'autres affections, notamment la maladie de Hirschprung, a permis de classer l'HACC dans les neurocristopathies, par là-même, d'évoquer une origine génétique et d'espérer un traitement étiologique dans les années prochaines, la ventilation en pression positive à domicile pendant le sommeil restant pour l'instant la thérapeutique symptomatique efficace que l'on peut proposer aux patients, malgré une lourde contrainte pour la famille.

1. Historique

Friedrich de la Motte Fouqué a écrit près d'une cinquantaine de pièces de théâtre, des dizaines de romans et de contes, mais il ne doit sa notoriété, aujourd'hui comme hier, qu'à un seul livre, au conte *Ondine* qu'il publie en 1811 (43). Réédité dès l'année de sa parution, traduit rapidement dans la plupart des langues européennes, ce récit reçut un accueil extraordinairement favorable de la part des ses contemporains, lecteurs avertis ou pas.

C'est en étudiant les croyances concernant les êtres fabuleux comme les salamandres, les nymphes ou les ondins qu'il a puisé « dans les pages d'un vieux livre », dans le *Liber de nymphis, sylphis, pygmaeis et salamandris et de caeteris spiritibus* de **Paracelse** en l'occurrence mais aussi dans la *Bibliothek des Romantisch-Wunderbaren* de **Ch. A. Vulpius** (en 1805) et dans *Des Knaben Wunderhorn* de **Achim von Arnim** (en 1806), la trame de son récit. En effet, c'est chez ce naturaliste du XVIème siècle qui influença la conception mystique de la nature des Romantiques Allemands qu'il trouve « l'histoire authentique de la nymphe *Staufenberg* » que Paracelse ne cite lui-même qu'à titre d'illustration de la puissance et de la bienveillance divines dans le cadre d'une démonstration sur les différences entre les humains et les esprits élémentaires, susceptibles d'acquérir une âme, quand ils sont féminins, par le mariage avec un homme.

En dotant notamment Ondine du tempérament fantasque d'une enfant qui va sur ses dix-huit ans au début de l'ouvrage et dont ni l'apparence ni le caractère n'évoquent trop fortement son appartenance à un autre monde, il conférait à celle-ci des contours réels qui lui faisaient quitter les sphères immatérielles du merveilleux. Sous sa plume, le drame d'Ondine devenait l'histoire d'un être dont les tourments étaient à même de toucher l'âme de ces « aimables belles jeunes allemandes ».

Ondine, fille du peuple des Ondins, est un « esprit issu de l'eau » : c'est à dire qu'elle a le pouvoir de se transformer en créature humaine et acquérir une âme en épousant un mortel. Elle est recueillie par un couple de pêcheurs qui l'élèvent jusque l'âge de dix-huit ans où elle rencontre sir Huldbrand de Gingstetten, égaré dans la forêt enchantée voisine. Il tombe follement amoureux de la jeune femme et dans son cœur, l'image de sa fiancée Bertalda s'éclipse bien vite. Très épris l'un de l'autre, Ondine et le chevalier retournent à la cour où ils ne tardent pas à se marier. Malheureusement, Ondine a du mal à évoluer parmi les humains et Bertalda redevient la favorite de sir Huldbrand. Le chevalier, averti en rêve du châtement qui lui est réservé en cas de séparation (perte de toutes ses fonctions automatiques), n'en tient pas compte se remarie et meurt en étreignant Ondine ruisselant de larmes.

S'inspirant de ce conte, **Jean Giraudoux** écrit « Ondine » pièce en trois actes (36) dans laquelle Huldbrand s'appelle Hans, bertalda devient Bertha et ce n'est pas Ondine qui punit son époux infidèle mais le Roi des Ondins qui prive Hans de ses fonctions automatiques et Ondine de sa mémoire humaine :

ONDINE

Tâche de vivre... Tu oublieras aussi.

HANS

Tâche de vivre ! C'est facile à dire. Si cela seulement m'intéressait de vivre ! Depuis que tu es partie, tout ce que mon corps faisait de lui-même, il faut que je lui ordonne. Je ne vois que si je dis à mes yeux de voir. Je ne vois le gazon vert que si je dis à mes yeux de le voir vert. Si tu crois que c'est gai, le gazon noir !... C'est une intendance exténuante. J'ai à commander à mes cinq sens, à trente muscles, à mes os eux-mêmes. Un moment d'inattention, et j'oublierais d'entendre, de respirer... Il est mort parce que respirer l'embêtait, dira-t-on...

Giraudoux Jean : « Ondine », acte III, scène 6.

Par la suite, la légende d'Ondine a inspiré les cliniciens pour désigner l'hypoventilation d'origine centrale.

Tout d'abord, **SEVERINGHAUS et al** introduisent en 1962 le terme de malédiction d'Ondine dans la littérature médicale à l'occasion de l'observation de trois patients présentant des troubles du fonctionnement des centres respiratoires bulbaires à la suite d'une intervention chirurgicale sur la moelle

cervicale haute ou le tronc cérébral. Tous nécessiteront une ventilation assistée pendant le sommeil et présenteront une baisse de la sensibilité au CO₂.

Puis l'usage réservera ce terme aux formes primitives de ce syndrome et c'est en 1970 que **MELLINS et al** (67) rapporteront le premier cas à révélation néonatale.

Enfin, pour clore ce rappel historique, quelques auteurs, dont **COMROE** (17) rejettent ce terme et dénoncent une erreur à la fois littéraire et scientifique :

- il semblerait en effet que dans la littérature et ce, quel que soit l'auteur ou l'époque, jamais aucune Ondine n'ait prononcé une malédiction envers son époux infidèle. Elle ne fait que subir la loi du peuple des Ondins (23) contre son gré ou elle plaide en sa faveur en s'accusant elle-même de l'infidélité (36).
- Du point de vue scientifique, le terme de malédiction d'Ondine est censé désigner la seule perte du contrôle de la ventilation, ce qui contraste avec ce que présente Hans (36) dans la pièce. En effet, n'oublions pas que, non seulement, il se trouve dépourvu de la régulation de sa respiration mais aussi souffre de la perte de sa vue, sa vision en couleur, son audition, sa fonction cardiaque, etc... en réalité de toutes ses fonctions automatiques !

2. Rappels anatomiques (10 – 77)

2.1. Embryologie

2.1.1. Morphogenèse

Le système nerveux central se compose de deux segments principaux : un segment supérieur, l'encéphale, contenu dans la boîte crânienne, et un segment inférieur, la moelle épinière, située dans le canal rachidien.

Il apparaît comme un épaississement de l'ectoderme, appelé *plaque médullaire*, qui, localisé sur la face dorsale de la tache embryonnaire, se transforme d'abord en *gouttière médullaire* puis en *canal médullaire* ou *canal neural*, par rapprochement et soudure des deux bords de cette gouttière médullaire. (fig. 1)

Le tube médullaire ne présente pas partout le même calibre : trois renflements se succèdent d'avant en arrière, les *vésicules cérébrales*, communicantes entre elles et correspondant à des dilatations du *canal épendymaire*. On les nomme cerveau antérieur ou *proscncéphale*, cerveau moyen ou *mésencéphale*, et cerveau postérieur ou *rhombencéphale*.

Par la suite, seul le cerveau moyen ne se divise pas, mais les deux autres se scindent pour aboutir à la formation de cinq vésicules : (fig. 2)

- La vésicule 1 ou télencéphale qui formera les deux hémisphères
- La vésicule 2 ou diencéphale
- La vésicule 3 ou mésencéphale, inchangée
- La vésicule 4 ou métencéphale qui donnera la protubérance

- La vésicule 5 ou myélencéphale qui constituera le bulbe rachidien.

Le tronc cérébral (TC) va dériver des trois dernières vésicules qui s'infléchissent en avant (fig. 3), si bien que le mésencéphale se trouve au sommet de cette courbe à convexité postérieure.

Les lames fondamentales et alaires, en continuité avec la moelle, remontent le long des faces antéro-latérales du canal épendymaire en synergie avec le développement du *tectum* en position arrière. A la face postérieure des vésicules 4 et 5 apparaît une fosse losangique : c'est la fosse rhomboïde qui deviendra le quatrième ventricule cérébral.

Chez un embryon de 23 mm, deux ébauches symétriques, se développant à la face postérieure de la membrane tectoria, se rejoignent sur la ligne médiane pour former le cervelet. Celles-ci séparent la membrana tectoria en deux étages :

- l'étage inférieur va correspondre à la cinquième vésicule et formera une partie de la face postérieure du bulbe rachidien
- l'étage supérieur, correspondant à la quatrième vésicule, formera le couvercle de la protubérance.

Enfin, au niveau de la face postérieure de la troisième vésicule (mésencéphale), le tectum continue à se développer, réduisant le canal épendymaire à un conduit de petit calibre, le futur *aqueduc de Sylvius*. (fig. 4)

2.1.2. Histogénèse

On peut schématiser l'histogénèse du T.C de la manière suivante : au stade initial, la substance grise s'étale sur le plancher de la fosse rhomboïde, où deux sillons séparent les lames fondamentales motrices somatiques, alaires sensibles somatiques et la ligula tectale. (fig. 5)

A l'intérieur de ces secteurs fonctionnels ainsi individualisés apparaissent des noyaux, se superposant pour former de véritables colonnes.

On trouve alors : (fig. 6)

- **dans la lame fondamentale**, une colonne sur le plancher du ventricule destinée aux nerfs crâniens exclusivement moteurs : c'est la *colonne dorsale*.
- **Dans le sillon limitant**, une colonne interne de la motricité viscérale et une externe de la sensibilité viscérale.
- **Dans la lame alaire**, deux colonnes de sensibilité somatique au niveau du bulbe et de la protubérance, mais une seule à l'étage mésencéphalique.
- **Au niveau du tectum**, des neurones vont migrer vers la région postérieure pour former cervelet et lame quadrijumelle et vers la région ventrale pour constituer les noyaux propres du tronc cérébral (olive bulbaire, noyaux du pont, noyau rouge et locus niger).

2.2. Morphologie du tronc cérébral

Le tronc cérébral a la forme d'un tronc de cône de 9 à 10 cm de hauteur qui s'élargit au fur et à mesure que l'on s'élève vers le cerveau.

Schématiquement, on peut résumer sa disposition dans l'espace comme ceci :

- un axe vertical se jette dans chaque hémisphère par les pédoncules cérébraux
- un pont de fibres horizontales entoure sa portion moyenne, correspondant à la quatrième vésicule, que l'on nomme protubérance ou pont de Varole
- des centres tectaux plaqués à la face postérieure formant les pédoncules cérébelleux supérieurs, moyens et inférieurs.

2.2.1. L'étage bulbaire

On y retrouve la *décussation pyramidale* correspondant à l'entrecroisement des fibres pyramidales, la *pyramide bulbaire* qui se termine en haut sous le sillon bulbo-protubérantiel, l'*olive bulbaire* en position latérale, en arrière de laquelle émergent les racines du nerf *grand hypoglosse* (XIIème paire crânienne) et le sillon des nerfs mixtes : le *spinal* (XIème paire crânienne), le *pneumogastrique* (Xème paire crânienne) et le *glosso-pharyngien* (IXème paire crânienne). En arrière, la *pyramide postérieure* et le *corps restiforme* occupent le secteur extra-ventriculaire alors que la *toile choroïdienne* du quatrième ventricule, percée en sa partie médiane du *trou de Magendie* et aux angles de celui de *Luschka*, détermine le secteur ventriculaire.

2.2.2. *Le sillon bulbo-protubériantiel*

Il donne émergence aux nerfs *moteur oculaire externe* (VIème paire crânienne), *facial et intermédiaire de Wrisberg* (VIIème et VIIème bis paires crâniennes) ainsi qu'au nerf *auditif* (VIIIème paire crânienne).

2.2.3. *L'étage protubériantiel*

On peut y décrire la *gouttière basilaire* en avant, le *bourrelet pyramidal* et les racines du nerf *trijumeau* (Vème paire crânienne) de chaque côté et les pédoncules cérébelleux moyens et supérieurs sur la face postérieure.

2.2.4. *L'étage mésencéphalique*

Il est formé en avant par les deux pédoncules qui plongent dans chaque hémisphère cérébral. Il est limité en haut par la bandelette optique et en arrière par la lame quadrijumelle. En émergent le nerf *moteur oculaire commun* (IIIème paire crânienne) et le nerf *pathétique* (IVème paire crânienne).

Enfin, une fois la toile choroïdienne réclinée, on voit apparaître le plancher du quatrième ventricule, élément essentiel de cette face postérieure.

2.2.5. *La substance réticulée* (Fig. 9)

Il s'agit d'un vaste réseau de fibres nerveuses et de groupes cellulaires, interconnectés par des liaisons longitudinales et verticales aux différents noyaux,

en particulier des nerfs crâniens, et aux faisceaux ascendants ou descendants transitant dans cette région.

Elle s'étend depuis la base des noyaux gris centraux diencephaliques jusqu'à la moelle épinière et se présente sous la forme de cinq colonnes distinctes :

- Une colonne médiane ascendante se projetant sur l'hypothalamus et le cortex. Elle reçoit des afférences des noyaux sensitifs et sensoriels du tronc cérébral ainsi que des noyaux végétatifs. Elle a un rôle dans la régulation de la vigilance et du sommeil.
- Deux colonnes centrales à deux étages distinctes, encadrant la précédente : un étage ponto-mésencéphalique incluant le noyau rouge et le locus niger, descendant vers les nerfs crâniens et la moelle en empruntant les faisceaux réticulo-spinaux dorsaux et ventraux et un étage bulbaire qui utilise la même voie. Elles interviennent dans le contrôle du tonus musculaire.
- Deux colonnes latérales qui entrent en liaison avec le cervelet par un circuit en boucle réticulo-cérébelleux et avec les centres végétatifs du tronc cérébral. Elles sont indispensables à la coordination entre les systèmes somatiques et végétatifs.

2.3. Localisation des neurones respiratoires

Avant tout, précisons que deux principaux types de neurones ont été décrits (13) :

- des unités qui ne déchargent que pendant l'une des phases respiratoires, soit pendant l'inspiration, soit pendant l'expiration, et restent silencieuses pendant l'autre phase. Ce sont les *neurones dits phasiques*.

- d'autres neurones dont la décharge n'est pas confinée à une phase :

- les uns sont *toniques*, c'est à dire qu'ils déchargent pendant une phase mais ne restent pas silencieux pendant l'autre (cellules all-I ou cellules all-E).

- D'autres neurones sont phasiques, mais présentent leur maximum d'activité électrique pendant la phase de transition (phase-spanning neurones).

2.3.1. Au niveau bulbaire

Les neurones respiratoires sont groupés en deux ensembles :

- l'un est une colonne longitudinale ventrolatérale (*groupe respiratoire ventral* ou VRG). Elle s'étend du pont de Varole aux premières vertèbres cervicales et est limitée en avant par les noyaux moteurs du facial et du trijumeau. On y distingue plusieurs groupes cellulaires : les noyaux ambigu, para-ambigu et rétro-ambigu, rétro-facial et de Bötzing (les deux derniers formant le groupe rétrofacial).

- l'autre, *groupe respiratoire dorsal* ou DRG, est situé dans la région ventro-latérale du tractus solitaire.

2.3.2. Au niveau pontique

Le centre pneumotaxique (PXC) se situe juste en arrière du colliculus inférieur, regroupe les noyaux *parabrachialis medialis*, de *Kölliker-Fuse* et la partie ventrale du *brachium conjunctivum*.

2.3.3. Au sein de la formation réticulée

Elle contient également des neurones respiratoires mais en densité moyenne voire faible. Ceux responsables de l'inspiration semblent prédominer dans la région latérale, alors qu'elle abrite les neurones expiratoires dans sa partie ventromédiane.

3. Rappels physiologiques

3.1. Le sommeil normal chez l'enfant (6 – 7 – 8 – 18 – 19 – 25)

Les caractères du sommeil du nouveau-né, du nourrisson et de l'enfant évoluent considérablement au cours de la maturation : qu'il s'agisse des rythmes ultradiens et circadiens veille/sommeil, des rythmes ultradiens des stades du sommeil, des caractéristiques électroencéphalographiques (EEG) des différents stades et des variables en relation avec le sommeil telles que la ventilation, l'activité cardiovasculaire, la thermorégulation ...

Le sommeil de l'enfant est l'objet de travaux depuis la première moitié du XXème siècle, époque à laquelle on décrivait déjà des mouvements et de la face chez le nouveau-né endormi. Par la suite, l'utilisation des techniques d'enregistrement polygraphique, d'abord simplifiées et maintenant plus complexes avec l'adjonction de la vidéo, de la mesure de paramètres comme les fréquences cardiaque (ECG) et respiratoire, l'électromyogramme du muscle mentonnier (EMG), les mouvements oculaires rapides par l'électro-oculogramme (EOG) et surtout grâce à l'avènement de l'enregistrement EEG, a permis à différentes équipes de jeter les bases de description des cycles du sommeil.

Bien que la terminologie soit encore discutée par certains, la majorité des auteurs ont précisé les termes de *sommeil calme* (SC) et *sommeil actif* (SA) ou paradoxal (SP).

Nous allons donc exposer brièvement les caractéristiques du sommeil chez l'enfant durant trois périodes distinctes : la période néonatale pour un nouveau-né à terme, l'évolution au cours de la première année et ses caractéristiques après un an.

3.1.1. A la période néonatale

3.1.1.1. Caractéristiques des stades de sommeil (Fig. 10)

Les diverses classifications des états de veille et de sommeil s'accordent sur les définitions du SA et SC, mais divergent concernant les états transitionnels :

- le sommeil actif est marqué par des mouvements oculaires, des activités phasiques des membres, de la face et du corps, entrecoupant une atonie musculaire globale, une respiration irrégulière avec quelques courtes pauses et une fréquence cardiaque instable. L'EEG montre une activité thêta rythmique continue, d'amplitude modérée et de localisation centrale.

- le sommeil calme se caractérise par une activité EMG tonique, une respiration régulière, une fréquence cardiaque régulière plus lente qu'en état de veille. L'EEG comporte des bouffées lentes à prédominance antérieure, entrecoupée d'éléments thêta et séparées par des phases de durée variable d'activité irrégulière de faible amplitude (on parle d'activité alternante).

- le sommeil transitionnel (ST) précède ou suit le SA. Il correspond à un stade pour lequel les caractéristiques de SA ou SC ne sont retrouvées au complet.

3.1.1.2. Organisation veille – sommeil (Fig. 11)

La **quantité de sommeil** est élevée (16 heures) avec une proportion de SA estimée à 40 à 50% du temps de sommeil ; le ST occupant probablement 10 à 15% du temps total.

L'**organisation circadienne** de ce sommeil serait caractérisée par une distribution quasi-similaire des périodes de veille et de sommeil le jour et la nuit pendant les deux, trois premières semaines de vie, avec toutefois des phases de sommeil non interrompu par la veille un peu plus longue la nuit que pendant la journée. Par ailleurs, des observations plus précises ont permis de montrer des variations de ce rythme en fonction de la présence maternelle ou l'absence de celle-ci.

En revanche, l'**organisation ultradienne** de l'alternance veille-sommeil est nette chez le nouveau-né à terme : les phases de sommeil sont interrompues par de brèves périodes de veille au cours desquelles l'enfant crie, tète ou boit le biberon ; il a de rares périodes de veille calme.

L'**endormissement** se fait habituellement en sommeil actif que ce soit le jour ou la nuit. Enfin, l'**éveil**, qui survient spontanément ou à l'occasion d'un bruit, ne semble pas être secondaire à une modification caractéristique annonciatrice de l'EEG.

3.1.2. Evolution au cours de la première année

3.1.2.1. Caractéristiques de l'EEG

Vers **trois semaines**, l'activité alternante EEG du sommeil calme disparaît pour faire place à des rythmes delta très lents et continus (fig. 12), prédominants nettement sur les régions antérieures.

A six semaines apparaissent dans le sommeil calme les premiers rythmes en fuseau : bouffées brèves de 12 à 14 Hz prédominant sur les régions fronto-centrales (fig. 13), véritables marqueurs de maturation. Ces spindles semblent être concomitants avec le remaniement des structures thalamo-corticales et la maturation des dendrites. Il devient donc possible de différencier le sommeil calme (SC2) avec ses rythmes en fuseau et une abondance modérée en delta, du sommeil lent plus profond (SC3) plus pauvre en fuseaux mais plus riche en delta (fig. 14).

Le deuxième mois de la vie correspond à une phase capitale de la maturation du système nerveux central avec des modifications d'un paramètre EEG défini par l'amplitude et la fréquence des ondes.

A partir de six ou sept mois, on voit apparaître progressivement un sommeil lent très profond (SC4) avec une quantité de delta et une amplitude supérieure à celle que l'on observe dans le même stade chez l'adulte (fig. 15). Cette augmentation de l'énergie du delta est proportionnelle à l'activité métabolique cérébrale et la densité synaptique.

Remarque : Les enregistrements de nuit de longue durée ont montré que le passage d'un stade II à un stade III ou IV se faisait parfois avec un tel ralentissement que l'on pouvait penser que l'enfant était sur le point de se réveiller alors qu'en réalité, il passait dans un stade plus profond.

Enfin, l'EEG du sommeil profond (SP) proprement dit est particulier (fig. 16) : activité delta d'amplitude élevée et d'aspect monomorphe, non sans rappeler des dents de scie arrondies. On constate aussi une activité phasique musculaire sur un fond inactif électromyographique (permettant bien de ne pas le confondre avec une réaction d'éveil) au niveau du menton et, au contraire, des mouvements oculaires nombreux et rapides.

3.1.2.2. Organisation veille - sommeil

Quantitativement, **la durée du sommeil** quotidien diminue, d'abord rapidement les premières semaines puis plus progressivement les mois suivants, certes au dépend de la première moitié de la matinée mais surtout de la seconde partie de l'après-midi ; la durée de sommeil nocturne s'écourtant peu.

Du point de vue qualitatif, la proportion de sommeil calme augmente et atteint 20 à 50% du temps en moyenne, alors que celle du sommeil profond diminue pour représenter 35% vers six mois et seulement 25% vers l'âge de huit à douze mois.

L'organisation circadienne, très discutée à la naissance, apparaît incontestablement au cours du deuxième mois : l'alternance veille – sommeil ne sera plus la même la nuit et le jour avec des périodes de veilles de plus en plus courtes et rares la nuit conduisant à l'instauration d'un vrai sommeil nocturne entre trois et quatre mois. L'enfant pourra donc dormir plusieurs heures de suite la nuit tout en conservant d'autres périodes de repos en journées (11 heures, 14 heures). Par contre, la fin d'après-midi est souvent une période d'agitation au cours de laquelle il n'est guère possible d'essayer d'endormir bébé.

Cette évolution progressive aboutit à une organisation telle à l'âge de douze mois: un sommeil de nuit pratiquement continu pendant 10 à 11 heures, et deux siestes, une vers 11 heures 30 min et l'autre vers 14 heures, d'une durée totale de 2 à 4 heures. (fig. 17)

3.1.3. Après un an

3.1.3.1. Modifications EEG

Dans le **sommeil lent**, le nombre et l'amplitude des ondes delta augmentent jusque vers six à dix ans, pour diminuer ensuite jusqu'à l'âge adulte,

ce qui explique la proportion élevée de SC4 dans l'enfance, quant au **sommeil lent profond** (SC3), il continue à diminuer jusqu'à la puberté. Comme précisé plus haut (vers six ou sept mois), cette augmentation du sommeil delta pourrait être à nouveau corrélée aux très hauts niveaux de métabolisme qui ont été mesurés par le Pet-scan.

Vers 18 mois, les pointes du vertex ont tendance à se regrouper en « train de pointes » parfois très aiguës (fig. 18) mais parfaitement physiologiques. Enfin, vers trois ans, les complexes K apparaissent de façon claire avec des rythmes en fuseau centraux à 14 Hz, constituant la microstructure EEG du sommeil de l'adulte.

Une dernière remarque concerne l'amplitude de l'EEG de l'**endormissement** chez l'enfant qui peut revêtir un aspect pathologique et conduire à des interprétations erronées : il peut être classique avec diminution d'amplitude, ou comporter un thêta hypersynchrone diffus et prolongé, ou ne montrer que des bouffées de thêta amples.

3.1.3.2. Organisation veille – sommeil

Au-delà d'un an, le sommeil nocturne est consolidé et sa durée est d'environ 12 heures ; cependant, de nombreux facteurs individuels, parentaux, régionaux voire nationaux concourent à influencer considérablement cette durée moyenne.

Vers l'âge de deux ans, les deux siestes quotidiennes se trouvent remplacées par une seule période de repos post-prandiale qui disparaîtra ensuite tout à fait à des âges extrêmement variables : entre trois et six ou sept ans.

3.1.3.3. Organisation intrinsèque du sommeil

Plusieurs constatations sont à présenter : le nombre et la durée de veille intrasommeil diminuent significativement jusqu'à l'âge de onze ans. La diminution du temps de sommeil, présentée au paragraphe précédent, se fait au détriment du sommeil calme, alors que la quantité de sommeil profond reste stable en représentant 20 à 22% de la durée total de sommeil.

Enfin, à partir de six ans, le sommeil lent profond prédomine en première moitié de nuit et le sommeil profond se retrouve surtout en seconde partie, comme chez l'adulte.

3.1.4. Conclusion (fig. 19)

Au cours de l'enfance, les étapes des organisations circadienne veille – sommeil et ultradienne et de la maturation électroencéphalographique expliquent l'évolution du vocabulaire caractérisant la description des stades du sommeil.

Le terme de **sommeil actif**, utilisé chez le nouveau-né, recouvre en fait **sommeil paradoxal** et **sommeil transitionnel**, distinction qui sera faite dès l'âge de six semaines. Parallèlement, la notion de **sommeil calme** suit la même logique jusqu'au même âge à partir duquel on introduit celles de SC2 et SC3.

Enfin, les termes d'**endormissement** et d'**éveil** sont utilisés à partir du cinquième mois et le **sommeil calme profond** (SC4) entre huit et dix mois.

3.2. Neurog n se et commande des rythmes respiratoires (13)

La respiration occupe une place très particulière dans le chapitre de l'homéostasie puisqu'il s'agit d'une régulation de constantes humorales qui est assurée par des muscles striés. Elle n'est donc pas sous la dépendance d'une activité motrice autonome uniquement mais plutôt le fruit d'une régulation semi-volontaire : cela signifie qu'elle se déroule automatiquement et qu'elle peut être contrôlée dans son amplitude et son rythme par la volonté ou s'adapter à de multiples contraintes comportementales (rire, phonation, déglutition, effort musculaire, locomotion...)

3.2.1. Evaluation des phases de l'activité respiratoire

La connaissance globale des  v nements qui accompagnent les deux phases, inspiration et expiration, peut être acquise par différents procédés :

- les enregistrements électromyographiques des muscles costaux
- les neurogrammes, ou potentiels d'action nerveux, recueillis sur les nerfs moteurs des muscles

Les muscles mis en jeu dans la respiration sont de deux types :

- les muscles intercostaux représentés par l'intercostal externe et l'intercostal interne, l'interchondral et le triangularis sterni
- et le diaphragme

En situation de repos, nommée aussi eupnée, l'inspiration est caractérisée par une activité électromyographique dans les muscles intercostaux externes, accompagnant l'action principale du diaphragme, réalisant la phase active de la fonction respiratoire. En effet, dans cette situation, l'expiration reste un temps passif, les muscles intercostaux internes et certains muscles abdominaux n'intervenant qu'en cas d'expiration forcée.

Le tracé typique d'eupnée comporte donc :

- un début abrupt de l'activité phrénique sur un fond de silence caractérisant la fin de l'expiration précédente
- une augmentation progressive de l'activité phrénique totale, avec un maximum à la fin de l'inspiration
- une décroissance initialement rapide de la même activité phrénique au début de l'expiration puis un retour au silence au début de la seconde partie de l'expiration

D'ailleurs, on obtiendrait le même type de tracé électromyographique avec l'enregistrement du muscle intercostal externe ainsi que du muscle intercostal interne, lorsqu'elle existe, mais plus tardivement en fin d'expiration avec une modalité de type augmentant.

3.2.2. Récepteurs impliqués dans la respiration

3.2.2.1. Mécanorécepteurs des poumons et des voies aériennes

Ces récepteurs, nombreux et variés, sont desservis pour la majorité d'entre eux par des voies afférentes qui empruntent soit le nerf trijumeau pour les zones supérieures, soit le nerf vague. Il s'agit principalement de tenciorécepteurs à

adaptation lente, déchargeant lors de l'inflation pulmonaire et agissant sur le noyau respiratoire dorsal bulbaire par l'intermédiaire du nerf vague.

Par ailleurs, la régulation proprioceptive de la ventilation dépend également des informations provenant des muscles, tendons et articulations de la cage thoracique : les récepteurs en jeu sont les fuseaux et les récepteurs tendineux de Golgi.

Tous ces récepteurs sont à l'origine d'un certain nombre de réflexes caractéristiques que nous avons regroupé dans un tableau (fig. 20).

3.2.2.2. Chémorécepteurs

Parallèlement aux mécanorécepteurs décrits précédemment, il existe des récepteurs sensibles aux variations chimiques du sang, de la pression partielle artérielle en CO₂ (PaCO₂), de la pression partielle artérielle en O₂ (PaO₂) et du pH. Certains, encore mal connus, seraient localisés dans la paroi pulmonaire, d'autres, bien identifiés, se situent au niveau carotidien et aortique ; enfin, une chémoréception centrale a été démontrée dans le tronc cérébral.

3.2.2.2.1. Chémorécepteurs carotidiens et aortiques

Ces récepteurs artériels sensibles aux paramètres d'oxygénation du sang sont localisés dans les glomus (petites structures lobulées riches en anastomoses entre artérioles et veinules sans réseau capillaire interposé) de la crosse aortique et de la bifurcation carotidienne.

On y distingue deux catégories de cellules :

- des cellules épithélioïdes, de type chromaffine, innervées par les terminaisons du nerf carotidien et sécrétant des catécholamines

- et des cellules schwanniennes délimitant l'équivalent d'un tissu de soutien, entourant les premières.

Elle se trouveront finalement au contact du sang à la faveur d'une irrigation abondante.

A partir des dérivations sur les fibres afférentes, on peut résumer les modalités de la réponse glomérique ainsi : la décharge dépend des deux variables sanguines, PaO_2 et $PaCO_2$. Elle est inversement proportionnelle à la PaO_2 avec une variation grossièrement hyperbolique, mais de faible sensibilité, particulièrement pour des valeurs de PaO_2 élevées (150 à 200 mm de Hg), situation dans laquelle la décharge tend à s'annuler quelle que soit la valeur de la $PaCO_2$.

Par contre, dans les conditions normales (PaO_2 entre 80 et 100 mm Hg, $PaCO_2$ entre 20 et 50 mm Hg), nous nous situons dans une zone de sensibilité élevée, ce qui donne aux récepteurs concernés tout leur potentiel dans la régulation de la ventilation.

Au niveau du mécanisme transducteur lui-même, c'est la dopamine qui est actuellement considérée comme le médiateur probable ; sa libération serait proportionnelle à l'intensité du stimulus d'hypoxie ou d'acidité, et sa concentration inter-synaptique déterminerait la fréquence des messages afférents :

- en cas d'hypoxie, une inhibition des canaux K^+ situés dans la membrane de la cellule épithélioïde entraînerait sa dépolarisation, elle-même responsable d'une ouverture de canaux membranaires calciques, d'où une entrée de Ca^{2+} dans la cellule et l'amorçage du processus d'exocytose de dopamine.

- Par contre, dans une situation acide (augmentation de PaCO₂ ou baisse du pH), la pénétration du Ca²⁺ serait due à la mise en jeu d'autres systèmes échangeurs d'ions (Na⁺/H⁺ et Na⁺/Ca²⁺).

3.2.2.2. Chémoréception centrale

Cette notion s'est imposée dès lors que l'on a montré que des animaux complètement privés d'afférences chémoreceptives périphériques conservaient une réponse ventilatoire au CO₂.

Cependant, ils avaient quasiment perdu leur sensibilité à l'hypoxie, si celle-ci est très profonde). La localisation précise de cette chémoréception a migré au gré des recherches : initialement, on la situait au niveau des neurones respiratoires (hypothèse écartée devant les effets des anesthésiques qui dépriment cette sensibilité sans toutefois affecter fondamentalement la mécanique respiratoire), puis immédiatement sous le plancher du quatrième ventricule (donc au contact du liquide céphalo-rachidien) et enfin à proximité de la surface ventrale du bulbe (c'est à dire au contact du liquide interstitiel extracellulaire).

Secondairement, Loeschke (61) a montré que cette région chémosensible était en réalité constituée de trois zones, une antérieure, une postérieure et une intermédiaire, et que certains prolongements dendritiques des neurones expiratoires y seraient présents.

3.2.2.3. Autres récepteurs

On pourra citer aussi les récepteurs de la région nasale situés dans la muqueuse, ceux du nasopharynx et du larynx et enfin, ceux de l'épithélium bronchique et alvéolaire.

Leurs différents effets réflexes se trouvent résumés dans le tableau ci-joint (fig. 21)

3.2.3. Régulation du rythme respiratoire

3.2.3.1. Régulation mécanique

Il s'agit, dans sa forme expérimentale, non seulement d'une inhibition de l'inspiration mais aussi d'une réponse expiratoire active sous l'effet d'une inflation pulmonaire imposée, connue sous le nom du réflexe de Hering-Breuer. Cependant, chez l'animal vigile ainsi que chez l'homme, ce rôle semble assez minime : l'augmentation du débit respiratoire, qui accroît en principe la décharge des tensorécepteurs, ne raccourcit pas la durée et donc n'accélère pas le rythme respiratoire.

Ceci posé, on peut s'intéresser aux effets de la mise en jeu des tensorécepteurs pulmonaires sur les cellules bulbaires inspiratoires et expiratoires, dans le cas d'une manipulation expérimentale de l'inflation pulmonaire chez l'animal paralysé sous une ventilation assistée particulière en ce sens qu'elle est instrumentalement commandée par la décharge du nerf phrénique :

- concernant les neurones inspiratoires, l'expérience aboutit au fait que dans la majorité des cas, les influx des

tensiorécepteurs ont une action globalement inhibitrice des neurones bulbopontiques respiratoires.

- Inversement, une inflation mécanique pendant la phase expiratoire prolonge cette phase en cours en facilitant l'activité électrique des neurones expiratoires.

3.2.3.2. Régulation chémoréceptive des centres respiratoires

Physiologiquement, une hypercapnie (accroissement de la PaCO₂ et diminution du pH) a tendance à déterminer une polypnée réflexe, tandis que l'hypocapnie provoque une bradypnée voire une apnée temporaire, responsable d'une hypoventilation alvéolaire.

Le problème est de démontrer formellement la part de l'action des chémorécepteurs périphériques de celle de la chémoréception centrale dans la régulation homéostatique de l'oxygénation du sang.

Un argument en faveur d'une régulation périphérique est que l'on constate une accélération de la fréquence respiratoire, lorsque l'on perfuse des corpuscules carotidiens d'un animal intact avec du sang dont la PaCO₂ a été augmentée (3). Cette réponse est particulièrement rapide et sensible.

Cependant, la même perfusion chez un animal aux corpuscules isolés (énervation) (3) suscite certes une tachypnée, mais beaucoup moins sensible dans cette situation : on doit en conclure que le stimulus CO₂ agit d'abord ailleurs que sur ces récepteurs périphériques, c'est à dire sur la chémoréception centrale. Aussi, celle-ci est sensible aux variations de pH et de la concentration en H⁺ du liquide céphalo-rachidien et représente une réponse retardée (20 à 40 secondes), puissante (70% de la réponse totale) mais particulièrement sensible, c'est à dire se manifestant pour des variations très faibles de la PaCO₂.

3.3. La régulation de la ventilation durant le sommeil (8-14-20)

3.3.1. Introduction

Dans les chapitres précédents, il a été rappelé que la régulation de la ventilation était sous la dépendance d'un double mécanisme : le premier, métabolique, assurant l'homéostasie de la concentration du sang artériel en O₂ et CO₂, et le second volontaire, impliquant des structures corticales, notamment frontales, permettant une adaptation de la ventilation à l'activité du sujet et à d'autres fonctions telles que la phonation, la toux ou le rire.

Cependant, une troisième composante paraît intervenir dans ce contrôle mais uniquement en situation d'éveil : en effet, des neurones réticulaires non respiratoires entretiennent au niveau des motoneurones respiratoires médullaires une dépolarisation membranaire subliminaire, jouant un rôle facilitateur dans la genèse des potentiels d'action.

D'ailleurs, à l'état d'éveil, les pressions partielles en O₂ et CO₂ sont maintenues à des niveaux inférieurs à ceux nécessaires à la stimulation de leurs chémorécepteurs respectifs ; cela permet de comprendre pourquoi une défaillance du mécanisme respiratoire métabolique survenant à l'éveil ne conduit pas à un arrêt respiratoire, ce qui n'est pas le cas dans la situation de sommeil, particulièrement en sommeil lent.

3.3.2. Au cours du sommeil lent

L'analyse des modifications ventilatoires fait clairement ressortir deux périodes différentes :

- le sommeil lent instable, prédominant à l'installation du sommeil et constitué d'une alternance de courtes séquences de veille et de stade 1 ou 2,
- et le sommeil lent stable constitué de stade 2 stable et de sommeil lent profond (c'est à dire stades 3 et 4).

3.3.2.1. Au cours du sommeil lent instable

A l'endormissement la ventilation est instable et adopte une allure rythmique faite d'alternance de diminutions et d'augmentations de l'amplitude ventilatoire, dénommée par Mosso « respiration périodique ». Tantôt elle ressemble à un rythme de Cheyne-Stokes (diminution progressive de l'amplitude respiratoire aboutissant à une apnée centrale de 10 à 40 secondes et suivie d'une augmentation progressive de l'amplitude à la reprise de la respiration), tantôt elle s'approche d'une respiration de Biot (caractérisée par une reprise ventilatoire postapnéique d'emblée maximale).

Plusieurs hypothèses ont été énoncées pour expliquer cette respiration rythmique. On retiendra celle formulée par Phillipson qui tient compte du contrôle métabolique et des influences de l'état d'éveil sur la ventilation : en effet, le point d'équilibre de la PaCO₂ est différent durant ces deux états, plus élevé pendant le sommeil et plus bas en état d'éveil. Comme cette phase d'endormissement est caractérisée par des réveils fréquents durant lesquels les niveaux de PaCO₂ sont trop élevés par rapport au point d'équilibre, l'organisme réagit en provoquant une hyperventilation afin de ramener la PaCO₂ à sa valeur de veille.

3.3.2.2. Au cours du sommeil lent stable

La ventilation est régulière tant en ce qui concerne son amplitude ou sa fréquence. Toutefois, la ventilation minute (VE) est inférieure de 13 à 15 % à celle constatée à l'état de veille, résultat d'une diminution du volume courant (Vt) d'environ 16 à 18 % insuffisamment compensée par une légère accélération de la fréquence respiratoire (35).

Par ailleurs, la contribution thoracique à la ventilation augmente : on constate une activité accrue des muscles intercostaux, contrastant avec une stabilité de l'activité diaphragmatique, conduisant à une augmentation des pressions négatives intrathoraciques inspiratoires. Cela peut paraître surprenant devant la diminution du volume courant, mais ces variations de pressions traduisent une augmentation importante de la résistance des voies aériennes supérieures (+ 230 %), par hypotonie des muscles laryngés, du génioglosse, du muscle tenseur du voile du palais et du crico-aryténoïdien postérieur.

Enfin, on ne peut pas exclure la possibilité d'une diminution de la commande centrale, puisque la réponse ventilatoire à l'hypercapnie chute d'environ 50 % par rapport aux valeurs de veille et que celle à l'hypoxie n'atteint que les 2/3 de la réponse en veille.

3.3.3. Au cours du sommeil paradoxal

Tous les auteurs ayant publiés sur ce thème s'accordent à conclure que la respiration est irrégulière avec de brusques variations de fréquence et

d'amplitude, et qu'elle s'accompagne d'apnées centrales de 10 à 30 secondes à l'occasion de salve de mouvements oculaires rapides.

Par contre, l'analyse quantitative de la ventilation aboutit à des résultats contradictoires selon les équipes : tantôt diminution de la ventilation minute par rapport à la veille ou au cours du sommeil lent stable, tantôt augmentation de celle-ci. Des conclusions opposées quant au volume courant, à la fréquence respiratoire et au débit respiratoire ont aussi été rapportées.

Enfin, toutes les études se rejoignent pour juger de l'importance et du sens des modifications de la cinétique costo-diaphragmatique : elles relèvent une importante réduction de l'activité des muscles intercostaux entraînant une diminution de la contribution thoracique à la ventilation, contrastant avec une augmentation de l'activité diaphragmatique tonique et phasique.

3.3.4. Conséquences sur les gaz du sang

Toutes les modifications physiologiques des rythmes respiratoires lors des différentes phases de sommeil ont évidemment une traduction biologique. MARTIN et al, dans deux publications distinctes, ont mesuré les valeurs de la pression artérielle en oxygène ou PaO₂ (65) et la pression transcutanée en dioxyde de carbone ou PtcCO₂ (64) chez des nouveau-nés à terme :

- Au cours du sommeil paradoxal, la PtcCO₂ est plus basse que durant le sommeil lent stable, probablement dû au fait que les brusques variations de fréquence et d'amplitude de la respiration caractéristiques de cette phase sont responsables d'une

augmentation des échanges gazeux alvéolaires (hypothèse acceptée par certaines équipes et rejetée par d'autres).

- De même, la PaO₂ est significativement plus basse et surtout plus irrégulière en sommeil paradoxal qu'en sommeil lent. Cela peut paraître complètement paradoxal à cause de ce que nous venons juste d'écrire ; l'explication avancée par les auteurs est que le sommeil lent est aussi caractérisé par une fréquence accrue des apnées, une augmentation globale de la consommation en oxygène et surtout une diminution très importante de la compliance thoracique. Un dernier facteur interviendrait pour expliquer ces résultats : des perturbations possibles des rapports ventilation / perfusion au cours du sommeil paradoxal (35).

4. Observations cliniques

De manière à simplifier le travail du lecteur voire à éviter que celui-ci ne s'assoupisse à la découverte de cette partie de notre travail, nous avons décidé de le présenter sous la forme d'une description chronologique où seules les dates les plus importantes apparaissent.

Nous allons donc vous narrer sommairement le début de deux histoires, celles de Mickaël et de Romane, qui, nous l'espérons, comporteront encore de nombreux chapitres, et le récit de la trop courte vie du petit Enzo qui s'est achevé prématurément après 12 journées d'une vaine lutte.

4.1. Le cas de Mickaël M...

14 mai 1988 : naissance de Mickaël à l'hôpital de Périgueux au terme de 9 mois de grossesse dont le seul élément à retenir est une diminution des mouvements actifs fœtaux à partir du 8^{ème} mois nécessitant une simple surveillance clinique. Il s'agit du premier enfant de ce couple non consanguin et sans antécédents particuliers.

Il pèse à sa naissance 3200 g, mesure 50 cm et à un périmètre crânien de 35 cm. Dès l'expulsion, des inquiétudes apparaissent devant une certaine hypotonie généralisée, une faiblesse du cri et des pauses respiratoires. Rapidement la situation se dégrade considérablement et le pédiatre décide de le faire transférer par le SAMU 24 dans le service de réanimation néonatale du CHRU de Bordeaux pour détresse respiratoire aiguë nécessitant une ventilation

assistée, état de mal convulsif, détresse neurologique, et paralysie faciale gauche.

Les explorations complémentaires initiales apportent quelques éléments d'information quant à l'étiologie des troubles constatés :

- La ponction lombaire, l'échographie transfontanellaire et la biopsie neuromusculaire restent normales,
- Les potentiels évoqués auditifs et visuels montrent un ralentissement asymétrique des conduction,
- Un trouble de la commande respiratoire, sans parler de paralysie vraie du phrénique, est détectée.

Tout ceci permet alors de suspecter une atteinte du tronc cérébral.

Juin 1988 : Devant la nécessité absolue de ventiler Mickaël durant son sommeil, on propose à ses parents de lui faire bénéficier d'une trachéotomie.

Juillet 1988 : Mickaël est maintenant âgé de 2 mois et le tableau neurologique qu'il présente (hypotonie axiale, strabisme, développement psychomoteur inquiétant) motive la réalisation d'une tomodensitométrie cérébrale : celle-ci retrouve une leuco-encéphalite péri-ventriculaire post-anoxique.

Le diagnostic de séquelles d'anoxie cérébrale accompagnant une pathologie anté-natale du tronc cérébral est retenu après la confirmation du trouble de la régulation de la respiration par l'enregistrement polysomnographique.

Durant les deux années suivantes, Mickaël demande une attention de tous les instants et ébauche un développement psychomoteur très en retrait par

rapport à son âge chronologique. Sur le plan pulmonaire, on notera ça et là quelques épisodes de surinfection pulmonaire et une bonne adaptation à la ventilation sur la canule de trachéotomie. Enfin, du point de vue digestif, l'alimentation correcte autorise une prise de poids sub-normale malgré un évident reflux gastro-oesophagien.

Mars 90 : A l'aube de ses 2 ans, Mickaël passe une IRM qui confirme l'atrophie cortico-souscorticale majeure et l'encéphalopathie péri-ventriculaire. Elle affirme dans le même temps l'absence d'anomalie morphologique du tronc cérébral.

Octobre 90 : Mickaël, âgé de 2 ans ½, est hospitalisé à l'hôpital Raymond Poincaré pour un bilan complet clinique et complémentaire. Il pèse 11,260 kg, mesure 85,5 cm et a un périmètre crânien de 47,5 cm. Son médecin constate avec plaisir de gros progrès au niveau du développement psychomoteur : il sourit, joue, manipule, explore, tient debout sans aide, ébauche même quelques pas avec une aide et prononce de rares syllabes en bouchant lui-même sa canule.

Sur le plan cardiaque, on note un réflexe oculo-cardiaque négatif, un ralentissement discret de la fréquence durant le sommeil et le holter est interprété comme exempt de signe d'hyper-réactivité vagale.

Du point de vue respiratoire, il se laisse bien ventiler et les épreuves fonctionnelles respiratoires objectivent une baisse légère de la capacité vitale en position assise (51,8%). La laryngo-trachéoscopie est sans particularité en ce qui concerne la trachée, la carène, les éperons bronchiques et le larynx mais retrouve un éperon sus-canalair obstructif et une hypertrophie des végétations.

Sur le digestif, un reflux franc, avec multiples chutes de pH à la pHmanométrie, est diagnostiqué. Celui-ci est dû à une hypotonie et malposition du SIO, une dyskinésie de l'œsophage et une hernie hiatale à la fibroscopie. Les conseils hygiéno-diététiques sont donc rappelés et la position assise est à maintenir pour l'instant.

Du point de vue orthopédique, la marche se fait avec aide en fauchant à gauche, une rétraction des tenseurs du fascia lata est notée. Les amplitudes de la hanche gauche sont limitées, s'expliquant par une coxa valga radiologique motivant le maintien de l'attelle plâtrée de nuit à 30° d'abduction.

Enfin, les signes pyramidaux aux deux membres inférieurs sont toujours présents (syndrome de Little) avec une spasticité particulièrement marquée pour les droits antérieurs.

Janvier 91 : Hospitalisation pour une anorexie totale rapidement régressive mais on profitera de ce passage à l'hôpital pour réaliser l'ablation des végétations adénoïdes.

Juin 91 : Mickaël est à nouveau hospitalisé pour un bilan complet clinique et complémentaire. Il est âgé de 3 ans et pèse alors 13,250 kg, mesure 91,5 cm et a un périmètre crânien à 48 cm. Il est dorénavant capable de se décanuler 4 à 6 fois /j en présence de ses parents et refuse de se laisser ventiler de plus en plus fréquemment : il s'endort donc relativement souvent en ventilation spontanée et ses parents le mettent sous machine secondairement.

Aux épreuves fonctionnelles, la capacité vitale assise est mesurée à 77% et seulement à 40% en position couchée. Le reste des examens paracliniques est sans particularité (holter cardiaque, biologie...)

Sur le plan psychomoteur, Mickaël ne parle pas encore mais émet seulement quelques sons et, enfin, marche de manière stable depuis 3 semaines.

Mai 92 : il bénéficie d'un bilan psychomoteur approfondi duquel ressort qu'il atteint le niveau d'un enfant de 18 mois et que son graphisme est au stade de gribouillage.

Septembre 92 : Un examen polygraphique de sommeil est programmé et retrouve une hypoventilation alvéolaire franche avec 44% du temps de sommeil passé avec SaO₂ inférieure à 90%.

Octobre 93 : Mickaël est âgé de 3 ans ½ et un nouveau bilan psychomoteur complet est réalisé et objective une amélioration notable par rapport au précédent : le niveau global est celui d'un enfant de 2 ans ½, un graphisme au stade de trait circulaire mais une latéralité encore incomplètement déterminée. En ce qui concerne la parole et le langage, la phonologie sur dénomination d'images commence à se différencier, il apparaît quelques expressions ; par contre, il n'utilise pas le « je » et ne répète pas les phrases.

Au niveau du raisonnement, il n'accède toujours pas au mode opératoire concret, c'est à dire « classification avec changement de critère ».

Enfin, son comportement retrouve le jeu avec des objets et reconnaît leur usage. Il aime l'encouragement et les applaudissements plus que tout.

En conclusion, le maintien de la fréquentation scolaire à temps partiel est tout à fait conseillé pour continuer son développement.

Avril 96 : Mickaël est à nouveau hospitalisé à la suite de plusieurs épisodes de malaises avec cyanose. Le développement staturo-pondéral est satisfaisant

Sur le plan neurologique persiste l'hypotonie axiale et le syndrome de Little aux membres inférieurs.

Du point de vue moteur, la coxa valga est fixée, la scoliose dorsale ne semble pas s'aggraver et Mickaël marche sur la pointe des pieds.

La ventilation mécanique nocturne est évidemment poursuivie sur sa trachéotomie qu'il tolère bien. La capacité vitale est mesurée aujourd'hui à 54% de la valeur théorique en position assise, ce qui correspond à une diminution par rapport aux résultats précédents (77% en juin 91).

Le reflux gastro-oesophagien est toujours aussi important ce qui motive une nouvelle augmentation du traitement médical.

Enfin, le développement du langage retrouve un système phonétique peu élaboré avec une expression verbale quasi inexistante. La compréhension et le raisonnement correspondent à celui d'un enfant de moins de 3 ans. Il n'existe pas encore de repères spatiaux ni de représentation mentale de son schéma corporel ; la prise en charge à l'IME d'Antonne est donc à poursuivre mais le plus souhaitable serait que ce soutien se fasse dorénavant à « plein temps ».

Août 98 à août 01 : Devant l'état clinique tout à fait rassurant de Mickaël, sa bonne compliance aux soins pluri-quotidiens et la compétence de ses parents, une surveillance simple par l'ALAIR et son médecin traitant est mise en place pour gérer les tracas de la vie courante. Aucun épisode marquant ne sera à relever durant cette longue période, permettant au petit garçon de prendre un peu de distance avec le milieu hospitalier.

Septembre 01 : Une consultation simple avec le Dr Ronayette (CHRUL) est programmée. Il pèse maintenant 55,8 kg pour une stature de 145 cm ce qui correspond à une surcharge pondérale modérée (+4 DS) . L'examen clinique est sans particularité et il est décidé de reprendre contact avec l'hôpital R. Poincarré à Garches pour discuter de la mise en place éventuelle d'une ventilation nocturne non invasive du type masque nasal.

4.2. Le cas de Romane P...

17 Mai 1998 : Naissance de Romane au CHRU de Limoges à 35 semaines d'aménorrhée dans un contexte de grossesse sans anomalie jusqu'à la 33^{ème} semaine. En effet, à cette date, on découvre un hydramnios, une pauvreté des mouvements actifs fœtaux, un rythme cardiaque fœtal peu oscillant et surtout une menace d'accouchement prématuré. Devant ce tableau clinique, une surveillance en milieu hospitalier est décidée avec perfusion de tocolytiques. L'accouchement aura lieu à 35 semaines, par voie basse et sous péridurale avec un liquide amniotique en grande abondance et teinté à la rupture.

La maman, 1^{ère} geste et 1^{ère} pare, âgée de 22 ans, est d'origine française.

Son père, lui aussi d'origine française, a 27 ans et n'a pas d'antécédents personnels et familiaux particuliers.

A sa naissance, Romane ne nécessite qu'une désobstruction simple au terme de laquelle des cris vigoureux sont audibles accompagnant une gesticulation normale. On notera alors un score d'Apgar à 9, 9, 10. Malheureusement, 30 min plus tard, une hypotonie brutale très importante et une cyanose majeure sont constatées motivant son transfert immédiat en secteur de réanimation néonatale pour la suite de la prise en charge.

Du 17 mai 98 au 03 juillet 98 : hospitalisation en réanimation néonatale au CHRU de Limoges.

A son entrée, Romane pèse 2310 g, mesure 45,5 cm et a un périmètre crânien de 31,5 cm. Sa température est de 35°C, sa glycémie capillaire atteint 0,58 g/l, sa fréquence cardiaque est notée à 135 bat/min. Cliniquement, l'enfant est cyanosé, hypotonique spontanément, sans réactivité à la stimulation et ne présente pas de mouvements respiratoires. Le pédiatre lui pose donc une sonde naso-trachéale pour une ventilation mécanique et Romane est perfusée (cathéter veineux ombilical) afin de rétablir rapidement une hémodynamique satisfaisante. En quelques minutes, l'enfant se recoloré ce qui autorise un examen clinique plus soigneux.

L'auscultation cardiaque retrouve des bruits du cœur en place et réguliers, sans souffle aux foyers. La palpation permet de s'assurer de la symétrie des pouls périphériques et objective un abdomen souple sans déformation, des fosses lombaires libres et des organes génitaux externes normaux. Enfin, il est précisé que les deux hanches sont stables et que ses pieds sont tout à fait normaux.

Le cliché pulmonaire initial de face se caractérise par une silhouette cardiaque normale, un parenchyme pulmonaire sans anomalie et un cathéter veineux ombilical en position intracardiaque.

Sur le plan respiratoire, l'évolution est particulièrement chaotique :

- A J+1 : une hypocapnie importante et persistante ($\text{PaCO}_2 = 11$ mm de Hg) sous ventilation contrôlée, malgré une ventilation à minima, oblige à une extubation à 5h30 de vie. Trente min plus

tard, un nouvel épisode de malaise avec apnée se produit, motivant une ventilation nasale et une perfusion de Caféine.

- Durant la 2^{ème} journée, Romane présente de nombreux malaises avec apnée, désaturation importante et bradycardie sévère régressant systématiquement après une stimulation externe.
- A J+3, il est donc légitimement décidé de la réintuber et de la ventiler à l'air ambiant (FiO2 à 21%).
- De J+4 à S+5 : Plusieurs épisodes d'extubations accidentelles se soldent par des réintubations systématiques entre 2 et 12 heures devant des tableaux d'acidose respiratoire SANS signe clinique de détresse malgré des désaturations profondes à l'oxymètre et une hypercapnie majeure aux gaz du sang.

Du point de vue neurologique, le tonus satisfaisant présent à la naissance a rapidement fait place à une hypotonie majeure axiale et périphérique, une hypoactivité spontanée et une hyporéactivité à la stimulation. C'est seulement à partir de la 5^{ème} semaine de vie que l'on pourra parler d'une nette amélioration neurologique avec un examen clinique dorénavant compatible avec l'âge : le contact est facile, la poursuite oculaire efficace, et les réflexes archaïques présents. Cependant, on note une succion de mauvaise qualité puisque sans aspiration.

En ce qui concerne l'appareil digestif, l'examen clinique sommaire est normal à l'admission dans le service et on assiste à l'émission du méconium à la 14^{ème} heure de vie. A partir de J+6, plusieurs épisodes de distension gastrique aiguë et de vomissements attirent l'attention d'autant plus qu'ils seront impossibles à juguler avec les thérapeutiques conventionnelles ; on procède donc un épaississement du Prégestimil avec Gélopectose 4% en plus du

Prépuksid* et du Gaviscon*. Malgré tout, il persistera des vomissements pluriquotidiens relativement bien tolérés.

Au plan infectieux, Romane présentera une pneumopathie d'inhalation à J+10 à cause de ses vomissements, rendant indispensable une tri-antibiothérapie et des aspirations trachéales fréquentes, puis deux épisodes de surinfection pulmonaires par la suite, toujours durant cette première hospitalisation.

Enfin, un ictère physiologique sera traité par photothérapie pendant 48h.

Au cours de cette longue hospitalisation, de nombreuses explorations complémentaires ont été réalisées afin de porter un diagnostic de certitude pouvant éventuellement relier les anomalies que Romane a déjà présentées malgré son jeune âge :

- Les bilans hépatiques, phosphocalciques, lipidiques et des ionogrammes sanguin et urinaire sont normaux.
- L'électromyogramme (EMG) retrouve des vitesses de conduction motrice au niveau du nerf péronier profond droit dans les limites de la normale. De plus, il ne relève pas d'activité de dénervation ni de salve myotonique en détection.
- La biopsie neuromusculaire ne montre pas d'anomalie significative des fibres myélinisées ni du tissu interstitiel mais constate une discrète irrégularité de taille des fibres musculaires.
- Les potentiels évoqués auditifs (PEA) du tronc cérébral sont dans les limites de la normale
- L'échographie transfontanellaire est rassurante
- L'imagerie par résonance magnétique (IRM) du cerveau et du tronc cérébral affirme l'absence de lésion malformative ou de leucomalacie périventriculaire.

- Par contre, l'enregistrement polygraphique met en évidence des épisodes de désaturation avec SaO₂ entre 65% et 88% en respiration spontanée pour des valeurs de PaCO₂ comprises entre 55 et 82 mm de Hg. Evidemment, en ventilation assistée, les résultats sont beaucoup plus satisfaisants. L'électroencéphalogramme (EEG) dessine une électrogénèse cérébrale assez continue dans la première partie de nuit puis un tracé franchement alternant en 2^{ème} partie traduisant deux vigilances différentes.
- Un second EEG retrouve un tracé compatible avec un enfant proche du terme avec persistance, cependant, de quelques éléments pointus bilatéraux.
- L'échographie cardiaque est normale pour l'âge avec un foramen oval perméable et aucun signe de cardiomyopathie
- Le fond d'œil est normal.

Romane est maintenant à 52 jours de vie, c'est à dire âgée de 42 semaines et 3 jours en corrigé. Elle pèse 3620 g, mesure 51 cm et a un périmètre crânien à 35 cm. Elle nécessite malheureusement toujours une ventilation assistée avec un apport modéré d'oxygène (FiO₂ à 25%), et l'examen neurologique reste en rapport avec le terme. On notera la persistance d'une succion de mauvaise qualité.

Elle est donc transférée le 04 juillet 1998 dans le service de réanimation infantile de l'hôpital Robert Debré à Paris pour poursuivre les investigations.

Du 04 juillet 98 au 08 juillet 98 : hospitalisation Hôpital Robert Debré – service de réanimation infantile.

Un nouvel enregistrement polysomnographique est réalisé et il retrouve tous les critères existants d'un trouble de la commande centrale de la respiration : hématoxe normale à l'éveil, hypoventilation alvéolaire franche pendant le sommeil sans apnée vraie mais nette diminution du volume courant et de la fréquence respiratoire, cette symptomatologie étant plus marquée en sommeil calme qu'aux autres stades. Enfin, la réponse ventilatoire à l'hypercapnie est nulle à cette phase du sommeil avec des valeurs inférieures à 6,5 ml/kg/min/mm de Hg.

Enfin, la biopsie rectale, le holter cardiaque et l'analyse génétique (recherche de délétion homozygote de l'exon 7 du gène SMN) sont normaux.

Le diagnostic évoqué est donc celui d'un syndrome d'« Ondine » ou hypoventilation alvéolaire congénitale centrale (HACC) sans association avec une maladie de Hirschprung.

Les conseils donnés par les médecins du service sont de maintenir la ventilation assistée, pour éviter à tout prix des épisodes d'hypoxémie méconnue. Par contre, ils pensent que la trachéotomie peut être dorénavant proposée afin de favoriser l'éveil de l'enfant et assurer son retour à domicile dans des délais raisonnables.

Romane est confié à nouveau à l'équipe médical du CHRU pour mettre en place toutes ces modifications et assurer la formation de ses parents..

Du 08 juillet 98 au 10 novembre 98 : hospitalisation au CHRU de Limoges dans le service de réanimation pédiatrique.

La ventilation assistée nocturne sur tube est continuée jusqu'au 29 juillet, date à laquelle Romane bénéficie d'une trachéotomie sous anesthésie générale. Malgré l'omniprésence des machines et la mise sous anti-épileptique (Tégréto1*) à cause d'une souffrance cérébrale diffuse importante et un foyer paroxystique épileptogène à l'EEG faisant suite à un épisode hypoxique, le développement psychomoteur est satisfaisant. L'alimentation normale et une supplémentation vitaminique autorise une prise pondérale harmonieuse en dépit de vomissements réguliers, parfois accompagnés de fausse-route.

A la grande joie des parents, à peine ternie par les inquiétudes liées à la logistique, décision est prise du « retour à domicile » de Romane (c'est la première fois qu'elle quitte le milieu hospitalier) après organisation soigneuse des soins, prise en charge par l'ALAIR et éducation des parents aux changements des canules de trachéotomie, aux aspirations trachéales et à la manipulation du respirateur.

Du 17 novembre 98 au 02 décembre 98 : hospitalisation au CHRU Limoges dans le service de pédiatrie II

A peine huit jours à son domicile viennent de s'écouler que Romane doit revenir dans le service pour le bilan d'une diarrhée et d'important vomissements entraînant conjointement une déshydratation.

A l'entrée dans l'unité, on constate une perte de poids évaluée à 200 g en 48h, la température est à 38,6°C ; elle présente effectivement un aspect de dénutrition et un encombrement pulmonaire majoré. Par ailleurs, l'enfant est

agité avec un comportement d'évitement au contact. Ses parents relatent à l'équipe que leur fille provoque ses vomissements en se mettant les doigts dans la bouche et ce, de manière systématique, après des repas que l'on peut considérer comme normaux en quantité, variété et durée.

Un transit oeso-gastro-duodéal est programmé : il objective des reflux spontanés en fin d'examen entraînant des vomissements. On assiste alors à une amélioration de la symptomatologie par la reprise du traitement anti-reflux et la prescription ponctuelle de Tranxène*.

De plus, les mesures anthropomorphiques retrouvent une stagnation du périmètre crânien à 41 cm associée à une hypotrophie staturo-pondérale (poids inférieur au 3^{ème} percentile, taille inférieure à -2DS).

Ce qui semble le plus ennuyeux lors de ce passage à l'hôpital, c'est qu'il fasse suspecter, non seulement, un comportement d'hospitalisme chez Romane mais aussi une encéphalopathie post-hypoxique débutante jusqu'alors relativement silencieuse cliniquement.

Du 04 décembre 98 au 11 décembre 98 : hospitalisation CHRU Limoges – service de pédiatrie II

Après un bref retour à la maison, voilà notre patiente dans ce qui ressemble de plus en plus à son univers pour de nouveaux épisodes de vomissements avec une perte de poids importante. En effet, elle a perdu 240g en deux journées, son teint est gris, ses yeux cernés et creux ; manifestement, il s'agit d'une enfant dénutrie avec masses musculaires grêles. On notera, par ailleurs, une tristesse importante, un refus du contact visuel complet et des efforts de vomissements quasi permanents.

Son état nécessite au départ une réhydratation et nutrition par gavages gastriques continus puis autorise un relais oral dès la 48^{ème} heure. Un arrêt du Tégrétol*, remplacé par du Gardéнал*, est décidé afin de supprimer toute participation iatrogénique aux vomissements, ainsi qu'une nouvelle augmentation des doses de Prépulsid*.

Heureusement le reste de l'examen clinique est rassurant et on profite de cette nouvelle hospitalisation pour changer le canule de trachéotomie. Enfin, une prise en charge urgente pédo-psychiatrique de Romane et de sa maman est proposée.

Du 05 janvier 99 au 01 février 99 : hospitalisation CHRU Limoges – service de pédiatrie II

A nouveau, Romane nous revient pour une dénutrition majeure dans un contexte de vomissements incoercibles imposant la pose d'une voie centrale pour une alimentation parentérale.

La fibroscopie oeso-gastro-duodénale normale et la pHmétrie retrouvant un reflux acide majeur évident avec station prolongée de la ligne de base en dessous de pH à 4 motive le transfert de notre jeune patiente à Robert Debré pour la réalisation d'une manométrie oesophagienne.

Du 01 février 99 au 06 février 99 : hospitalisation Hôpital Robert Debré – service de réanimation infantile

La manométrie oesophagienne confirme :

- un SIO en place de tonus normal avec une relaxation présente normale

- des ondes péristaltiques d'amplitude diminuée non propagée sur tout l'œsophage
- et un sphincter supérieur de tonus un peu élevé mais de motricité normale.

Cette dysmotricité oesophagienne semble donc modérée et ne paraît pas expliquer entièrement ces vomissements. Cependant, essentiellement devant le retentissement clinique non négligeable, un avis chirurgical (Pr Aigrain et Dr Faure) est pris. Celui-ci plaide en faveur d'une intervention de type Niessen ainsi qu'une gastrostomie de décharge sous coelioscopie, intervention envisageable dès que Romane fera plus de 6 kg.

Quant au développement psychomoteur, le suivi pédo-psychiatrique est à renforcer et la prise en charge par une orthophoniste peut se révéler particulièrement importante à ce stade.

Du 22 février 99 au 12 mars 99 : hospitalisation CHRU Limoges – service de pédiatrie II

Romane bénéficie de sa gastrostomie sous coelioscopie avec reprise rapide de poids puisque parallèlement aux gavages gastriques, il existe une alimentation orale conséquente ; son hospitalisation n'en sera que plus courte.

26 mars 99 : hospitalisation de jour en pédiatrie II (CHRU Limoges)

Romane pèse maintenant 6950 g pour une taille à 68 cm et un périmètre crânien à 44 cm.

Sur le plan respiratoire, elle est complètement autonome à l'éveil et ne nécessite une ventilation que pendant son sommeil ; à noter l'émission de quelques sons autour de sa canule de trachéotomie.

Au plan neurologique, l'éveil est satisfaisant, la station assise de bonne qualité et debout acquise. Une troisième IRM confirme la présence de séquelles d'hypoxie avec une atrophie corticale importante.

Du 30 avril 99 au 10 juin 99 : hospitalisation CHRU Limoges – service de pédiatrie II

Une fois de plus, l'état respiratoire de Romane oblige à une autre hospitalisation puisqu'elle présente un épisode de surinfection pulmonaire traité par de l'amoxicilline et des séances de kinésithérapies intensives pour lutter contre l'encombrement majeur.

Quant au plan digestif, la nutrition entérale est poursuivie avec 4 gavages par jour à cause d'une alimentation orale présente mais insuffisante, à cause de préférences gustatives bien revendiquées !!! On notera aussi la persistance de vomissements en fin de gavage heureusement sans conséquence sur la croissance staturo-pondérale.

Durant cette hospitalisation, Romane présentera des convulsions à 4 reprises donc il est décidé d'adjoindre du Gardéнал* au Tégrétol*.

Le 19 juillet 99 : hospitalisation de jour en pédiatrie II – CHRU Limoges

Romane est vue en consultation pour un contrôle global de son état de santé. Nous relèverons simplement une adaptation du respirateur avec

diminution de la fréquence respiratoire devant des PaCO₂ entre 25 et 39 mm Hg à la capnographie de sommeil, un arrêt complet de l'alimentation entérale sur une seule semaine grâce à des apports oraux diversifiés et une disparition quasi miraculeuse des vomissements. Enfin, une nouvelle crise convulsive nécessitera, après un contrôle biologique, une adaptation posologique du Tégrétol*.

Mars 2000 : Un épisode de décanulation volontaire de Romane se traduit immédiatement par une hospitalisation en réanimation pour remise en place de celle-ci au moyen d'un guide.

Une fibroscopie bronchique est effectuée (Pr Melloni) devant une hyperclarté de l'hémichamps droit à la radiographie pulmonaire: heureusement, l'examen infirme la suspicion initiale de granulome.

Neuf épisodes d'otites moyennes aiguës depuis son dernier passage à l'hôpital font discuter la pose d'aérateur trans-tympanique et éventuellement une adénoïdectomie. Cependant, il est décidé de temporiser le geste selon l'évolution durant l'été à venir.

Le 22 septembre 00 : hospitalisation CHRU Limoges – service de pédiatrie II

Un contrôle capnographique de sommeil est réalisé : celui-ci retrouve une hypocapnie, entraînant une modification des paramètres du respirateur.

Du 25 février 01 au 02 mars 01 : hospitalisation CHRU Limoges – service de pédiatrie II

Et voici de nouveau Romane dans nos murs à cause de pics fébriles avec encombrement bronchique rendant une oxygénothérapie indispensable et une

fibroscopie bronchique pour un examen bactériologique des sécrétions profondes ; situation régressive après une antibiothérapie adaptée aux prélèvements.

Par ailleurs, on profitera de cette occasion pour lui faire bénéficier d'une échographie cardiaque à la recherche d'une éventuelle hypertension artérielle pulmonaire ; celle-ci s'avèrera normale.

Du 11 septembre 01 au 12 septembre 01 : hospitalisation CHRU Limoges – service de pédiatrie II.

Romane vient faire un bref passage pour l'exploration d'une hypersomnolence conduisant à un endormissement le matin à l'école. Le bilan effectué restant négatif, il est conseillé d'effectuer une surveillance simple et un nouveau contrôle 6 semaines plus tard.

Du 01 octobre 01 au 02 octobre 01 : hospitalisation CHRU Limoges – service de pédiatrie II

Romane est admise pour un traumatisme crânien avec perte de connaissance (4 min) suite à une chute de 1 mètre. L'examen neurologique étant tout à fait rassurant, aucune investigation complémentaire n'est réalisée et elle quitte le service après 24h de surveillance.

Du 01 décembre 01 au 03 décembre 01 : hospitalisation CHRU Limoges – service de pédiatrie II

Un nouvel épisode de surinfection bronchique sévère avec encombrement important vient émailler la vie de Romane, nécessitant une oxygénothérapie certes transitoire mais indispensable. Le cliché pulmonaire retrouve une opacité du lobe moyen droit, régressive partiellement au contrôle quelques jours plus tard.

Du 13 janvier 02 au 22 janvier 02 : hospitalisation CHRU Limoges – service de pédiatrie II

Une fois de plus, c'est sur le plan respiratoire que Romane est la plus fragile, mais là, elle présente une désaturation en air ambiant avec parfois sécrétions sanguinolentes, le tout dans un contexte d'apyrexie. La radio pulmonaire met à nouveau en évidence une accentuation de la trame bronchique avec opacité du lobe moyen droit. La fibroscopie bronchique, réalisée sur ses entre faits, montre un encombrement des deux bases et les prélèvements protégés retrouveront un *Haemophilus influenzae* B. lactamase +. Heureusement, l'amélioration clinique et iconographique est rapide sous antibiothérapie. Cependant, Romane devra être revue un mois plus tard pour un scanner thoracique afin de suivre l'évolution des lésions pulmonaires.

Le 21 février 02 : consultation CHRU Limoges – service de pédiatrie II

La tomodensitométrie thoracique sous anesthésie générale met en évidence une pneumopathie postéro-basale du lobe inférieur gauche, étendue de la bifurcation trachéale à la base gauche, avec un segment presque collabé. Elle notera aussi des adénopathies hilaires bilatérales. Un nouveau traitement par bi-

antibiothérapie pendant 3 semaines suivi d'une aérosol-thérapie de la même durée ramèneront vers une situation normale.

Le 04 avril 02 : consultation CHRU Limoges – service de pédiatrie II

Le contrôle clinique régulier est tout à fait satisfaisant.

4.3. Le cas de d'Enzo M...

Le 22 février 2001 : Naissance d'Enzo dans le Centre Hospitalier de Saint-Junien (Haute-Vienne) au terme d'une grossesse de 39 semaines et 5 jours par voie basse avec présentation du sommet ; l'obstétricien utilisera les ventouses devant des efforts expulsifs insuffisants et des anomalies du réflexe cardiaque foetal.

Sa mère, primipare et primigeste, est âgée de 19 ans. Sa grossesse, non déclarée jusqu'au 5^{ème} mois n'a pas été suivie jusqu'à la 28^{ème} semaine, date à laquelle elle fut contrainte à l'hospitalisation pour menace d'accouchement prématuré, renouvelée à 33 semaines.

A la naissance, l'Apgar est coté à 6,10,10 et son état nécessite une désobstruction initiale et une ventilation au masque de courte durée. Enzo pèse 3220 g, mesure 50 cm et a un périmètre crânien à 36 cm.

A la 7^{ème} heure, il apparaît des trémulations du membre inférieur gauche s'étendant rapidement au coté opposé, motivant 0,5 mg/kg de Valium* en intrarectal. Ce traitement apporte alors une amélioration clinique transitoire d'environ une heure.

Devant la récurrence, décision est prise d'organiser un transfert rapide vers le service de réanimation néo-natologique du CHRU Limoges par le SAMU 87 (Dr Petitcolin).

A l'arrivée dans le service, la glycémie capillaire est mesurée à 0,66 g/l et sa température rectale à 35,6°C. l'examen clinique montre une coloration normale en air ambiant, de discrets battements des ailes du nez sans autre signe de détresse respiratoire. Enfin, l'auscultation cardio-pulmonaire normale. Sur le plan neurologique, un tonus périphérique et axial normal sont, dans un premier temps, constatés, puis, rapidement, s'installe une situation de longues apnées s'accompagnant de passage en bradycardie et de désaturation ; par la suite, apparaissent des mouvements anormaux des bras correspondant à des équivalents convulsifs. Devant ce tableau catastrophique, il est décidé d'entreprendre une ventilation mécanique sous sédation.

L'électroencéphalogramme, réalisé ce même jour, confirme la suspicion clinique en montrant un tracé pathologique très irritatif asymétrique avec des rythmes moins riches à gauche et de véritables crises électriques sans symptomatologie clinique du fait de la sédation. Un traitement par Gardéнал*, Rivotril* et Prodilantin* est institué.

De plus, la tomographie cérébrale retrouve une hyperdensité de la fosse postérieure et de la tente du cervelet faisant évoquer la possibilité d'un hématorne sous-dural dans cette région.

De J+1 à J+3 : on assiste à un état de mal épileptique malgré l'ascension thérapeutique avec un tracé très pauvre voire nul à certains moments, traduisant une très grande souffrance cérébrale.

A J+4, un 2^{ème} scanner cérébral retrouve un aspect hyperdense au niveau des sinus latéraux et du sinus droit faisant discuter une thrombose veineuse cérébrale et élimine la suspicion initiale d'hématome sous-dural de la tente du cervelet.

A J+6, l'électroencéphalogramme montre toujours des petites crises électriques accompagnées d'une grande souffrance cérébrale (tracé de fond très altéré et très pauvre).

A J+8, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) confirme la présence d'une thrombose veineuse avec un ramollissement veineux hémorragique occipital gauche. Enfin, la bosse sérosanguine a disparu et fait place à un céphalématome pariétal postérieur droit important.

Devant cet état de mal convulsif sévère disproportionné par rapport à la souffrance fœtale et aux petites lésions cérébrales, une origine métabolique est recherchée sans succès : dosages de l'acide lactique, de l'ammoniémie, de l'acide pyruvique, et chromatographie des acides aminés sanguins et urinaires.

A J+12, malgré une ventilation mécanique existante, un accès de cyanose suivi rapidement d'une bradycardie extrême se solde par un arrêt cardiaque. En raison du très mauvais pronostic neurologique, il a été décidé de ne pas poursuivre l'acharnement thérapeutique.

5. Physiopathologie de la maladie

L'hypoventilation alvéolaire centrale congénitale (HACC) est une maladie rare caractérisée par un déficit du contrôle central de la ventilation. Plusieurs études physiopathologiques et génétiques plaident en faveur de l'hypothèse selon laquelle elle pourrait être en rapport avec un développement anormal des crêtes neurales, expliquant un dysfonctionnement du système nerveux autonome (SNA) est présent dans la maladie.

5.1. anomalie de l'adaptation de la ventilation à la capnie

Même si actuellement l'origine exacte de cette maladie recèle encore bien des interrogations, il est établi qu'il s'agit d'une anomalie, à expression variable, du contrôle de la ventilation au cours du sommeil.

En effet, les différentes explorations respiratoires à notre disposition couplées à l'enregistrement polysomnographique mettent en évidence l'hypoventilation alvéolaire dans le sommeil calme mais aussi et surtout dans le sommeil lent profond où la diminution des débits respiratoires est particulièrement marquée.

Comme nous l'avons décrit dans le chapitre concernant la régulation des rythmes respiratoires aux états de veille et de sommeil (8), la respiration est sous la dépendance de facteurs « corticaux » ou « comportementaux » et métaboliques aux stades de veille et de sommeil paradoxal. Cependant, lorsque le patient atteint le sommeil calme, seule l'intervention métabolique peut permettre le

maintien de l'homéostasie. C'est pour cette raison que l'on suppose que l'anomalie se situe à ce niveau de contrôle, par l'intermédiaire d'une certaine hyposensibilité voire d'une insensibilité complète des chémorécepteurs centraux à l'augmentation de la capnie résultant logiquement de la diminution des échanges gazeux respiratoires. Par contre, les récepteurs en situation périphériques paraissent maintenir une activité normale.

Ce défaut de fonctionnement, apparaissant dès les premières heures de vie de l'enfant, a permis de suspecter une cause congénitale donc non acquise de cette anomalie. De plus, rendu les autopsies des nouveau-nés décédés, bien que difficilement acceptées par des parents traumatisés, mais particulièrement riches d'enseignements, permettent de conclure à une étiologie primitive et non secondaire de la maladie. En effet, la plupart des cas étudiés révélaient une histologie normale (11, 44, 46, 80, 88) ou la présence de lésions non spécifiques, secondaires à l'hypoxie profonde et prolongée des tissus, lesquelles se présentaient sous la forme d'une raréfaction neuronale du tronc cérébral et de la moelle cervicale haute (53), d'une gliose du tronc cérébral (3), d'une atrophie des corpuscules carotidiens (3) et d'une altération plus ou moins importante de la myélinisation des deux nerfs vagues (3).

Cependant, deux auteurs décrivent des anomalies autres que celles évoquées précédemment considérant qu'elles peuvent être admises comme spécifiques :

- **FOLGERING et al** (33) rapportent dans leur observation l'absence de noyau arqué externe chez un enfant présentant ce syndrome, probablement due à une agénésie congénitale devant la notion qu'aucun processus dégénératif ou inflammatoire récent n'ait été constaté lors de l'autopsie. Rappelons à cette occasion

que les chémorécepteurs centraux ont été localisés à la face ventro-latérale du bulbe rachidien, à proximité des nerfs grands hypoglosses, région où migrent les neurones du noyau arqué au cours de l'embryogenèse. Cette constatation leur permet de conclure que ce noyau est au moins topographiquement et peut-être fonctionnellement associé aux chémorécepteurs centraux.

Malheureusement pour ses auteurs, si l'HACC était due à l'absence de cette structure, l'anomalie décrite aurait du être beaucoup plus fréquemment retrouvée lors des examens anatomopathologiques (44).

- **LIU et al** (60) ont réalisé la nécropsie d'un des trois nouveau-nés relatés dans l'observation de **HUNT et al** (53), décédé après l'utilisation prolongée du pacemaker diaphragmatique bilatéral. Ils constatent un appauvrissement diffus, important et non expliqué (du fait de la très haute résistance des neurones médullaires à l'hypoxie et l'absence de lésions indirectes d'une hypoxie sévère) de la densité neuronale et des fibres nerveuses myélinisées de la calotte médullaire moyenne et basse. Ils en concluent donc que ces anomalies histologiques ne sont pas la conséquence de l'hypoventilation alvéolaire mais plutôt en seraient la cause.

Enfin, en étudiant la littérature parue sur le syndrome d'Ondine, on peut relever certains points qui méritent d'être évoqués à ce stade de l'exposé puisque responsables de nouvelles interrogations.

- **HUILLEMINAULT et al (51)** décrivent le cas d'une fillette particulièrement intéressant. Au décours d'une surinfection pulmonaire, situation fréquente chez ces enfants, le contrôle de la ventilation devient tellement précaire qu'elle ne peut plus se passer du respirateur même en situation d'éveil, non pas parce que l'encombrement aggrave l'état d'oxygénation sanguin mais à cause d'une certaine « intégration centrale » de ce passage délicat qui va prendre l'ascendant sur le seul contrôle métabolique précédemment décrit. Les auteurs évoquent alors l'hypothèse d'un réajustement des seuils de sensibilité des chémorécepteurs, dont le mécanisme est encore mal compris, comme cela se produit avec les barorécepteurs dans certaines conditions. Progressivement, conjointement avec la diminution des sécrétions bronchiques et leur tendance à la stérilisation, cette anomalie s'amende pour ne persister alors que dans la réalisation d'actes qui nécessitent une intense concentration intellectuelle. Rappelons que la ventilation demeure normale à l'éveil simple ou lors d'activités physiques.

Ces faits peuvent-ils alors suggérer que le contrôle comportemental serait supplanté par la régulation métabolique en situation d'éveil lors de certains épisodes délétères pour la fonction respiratoire ?

- **MILERAD et al (68)** parlent de plusieurs cas pour lesquels la réactivité des chémorécepteurs à l'hypercapnie n'est pas complètement nulle mais seulement abaissée à des valeurs variables. Cela permet d'expliquer pourquoi la maladie ne peut s'exprimer véritablement que « tardivement » chez ces enfants, c'est-à-dire à la période du développement où les stades 3 et 4 du

sommeil commencent à s'organiser véritablement, correspondant aux 3^{ème} voire 4^{ème} mois de vie.

D'ailleurs, on pourra citer des cas où l'hypoventilation est non seulement présente à ces stades de sommeil mais aussi, progressivement, apparaît lors de l'éveil (55 – 60 – 88) avec une évolution vers l'aggravation et la découverte d'une hypertension artérielle pulmonaire secondaire à l'hypercapnie chronique.

Nous ne pouvons donc clore ce chapitre sur ces anomalies de réponses à l'hypercapnie sans citer une observation de **LUGARESI et al** (62) qui suggère un véritable anti-syndrome d'Ondine : il s'agit de deux jeunes patientes, âgées de 7 et 8 ans, suivies pour une détérioration intellectuelle progressive et motrice, apparue respectivement à 7 et 20 mois. Elles présentent toutes les deux une anomalie de contrôle de la ventilation uniquement à l'éveil avec épisodes de cyanose aiguë et de malaises avec perte de connaissance ; paradoxe complet avec le sujet de notre étude d'autant plus que la situation est strictement normale en sommeil calme alors que le contrôle métabolique est le seul garant du maintien d'une capnie normale.

Tous ces faits soulignent bien la complexité des mécanismes qui interviennent dans la régulation centrale de la respiration.

5.2. Modification des sensations respiratoires

Physiologiquement, la perception consciente de suffocation (urge to breathe) survient lors de l'augmentation de l'effort respiratoire, comme au cours d'un exercice ou en situation d'hypoxie quelque en soit la cause, et au cours de

l'apnée volontaire. De même, **BANZETT et al** (4) ont montré que la stimulation des chémorécepteurs au repos, afin d'induire une hypercapnie avec maintien d'une ventilation minute constante, s'accompagnait d'une sensation semblable appelée « manque d'air »(*air hunger*). Ils supposent que des projections afférentes vers les aires corticales sensorielles peuvent être responsables de ces sensations par l'intermédiaire de trois origines distinctes :

- projections directes venant des chémorécepteurs dont l'activité est augmentée,
- projections venant de neurones chémosensibles au CO₂, différents de ceux qui activent les centres respiratoires bulbaires,
- et projections venant des centres respiratoires eux-même dont l'activité est augmentée.

De plus, un quatrième groupe de projections (4) est suspecté d'intervenir dans la sensation de « souffle court »(*shortness of breath*) apparaissant au cours d'un exercice avec hyperventilation et hypocapnie : il s'agirait de projections directes, venant des afférences musculaires des membres ou des aires locomotrices, se dirigeant vers les aires corticales sensorielles.

Evidemment, chez les patients atteints de l'HACC, les sensations respiratoires ressenties diffèrent de celles des sujets sains. **SPENGLER et al** (86) collige dans une publication toutes les anomalies constatées au cours de ces quinze dernières années : ces patients ne perçoivent pas la sensation de « manque d'air » durant les tests hypoxiques ou hypercapniques (**PATON et al**) (74) ou durant une apnée volontaire prolongée (**SHAE et al**) (82). Ceci suggère que l'augmentation de l'activité des centres respiratoires soit nécessaire pour cette perception (3^{ème} projection afférente). Au cours d'un exercice modéré, ils observent une augmentation quasi normale de la ventilation mais, au cours de l'exercice

maximal, l'essoufflement provoqué semble moins important que chez le sujet sain, constatation faite aussi par SPENGLER (87) lui-même sur une étude propre.

Ces constatations posent logiquement une première question sur le potentiel de dangerosité de cette diminution des sensations, agissant comme un frein à la détection des signes d'alarmes de détresse respiratoire au cours d'infections respiratoires ou d'épisodes d'hypoxémie et/ou d'hypercapnie. SHEA et al (83), grâce à un questionnaire envoyé à 120 familles de patients atteints d'HACC, découvrent que plus de la moitié des enfants ont détecté eux-mêmes des signes d'alarme à l'occasion de maladies intercurrentes (maux de tête, certaines léthargie voire tendance à la somnolence) et ont demandé l'assistance ventilatoire diurne.

La deuxième question est celle de la contre-indication au sport. D'après SPENGLER (87), théoriquement, les activités d'endurance sont tout à fait praticables mais, comme il existe des variabilités inter-individuelles importantes dans la sévérité de la maladie, une évaluation soigneuse des capacités est à effectuer avant tout. Par contre, l'exercice maximal est tout de même à éviter, sauf si une hyperventilation volontaire avant et après l'effort est réalisée.

Une conséquence directe de ces modifications de sensations respiratoires est une diminution statistiquement significative du niveau d'anxiété à l'augmentation de la PaCO₂. Ceci a été démontré par PINE et al (75) à l'occasion d'une comparaison entre un groupe de patient atteint d'HACC (13 individus) et un autre groupe de patients (292 au total dont 15 asthmatiques et 66 sujets atteints d'autres pathologies chroniques), les critères d'angoisse provenant des définitions du DSM-III-R.

5.3. Affections associées au syndrome d'Ondine

Au fur et à mesure de la lecture de la littérature, on ne peut qu'être frappé par la fréquente coexistence avec une maladie de Hirschprung, l'incidence relativement élevée des ganglioneuroblastomes (tumeurs des crêtes neurales) et l'association avec d'autres anomalies cardiaques, oculaires, digestives, neuropsychiatriques ou autres... Cette situation d'association de maladies diverses évoque l'existence d'un dysfonctionnement généralisé du système nerveux autonome pour lequel la cause commune semble être une anomalie de la migration des cellules de la crête neurale durant les premières semaines de la vie fœtale ; cela suppose une étiologie complexe du type neurocristopathie.

5.3.1. Ondine et maladie de Hirschprung

La maladie de Hirschprung (29 - 49) ou mégacôlon aganglionnaire est un trouble congénital à type de distension abdominale marquée, d'absence de mouvements intestinaux et de la nutrition dus à l'occlusion chronique du côlon qui devient symptomatique dans la petite enfance. Il s'agit d'une absence de cellules ganglionnaires (plexus de Meissner et d'Auerbach) sur un court segment du côlon distal, habituellement proche de l'anus. Le diagnostic est porté par le lavement baryté qui montre un rétrécissement segmentaire du recto-sigmoïde avec une distension majeure sus-jacente et surtout par la biopsie chirurgicale avec examen anatomopathologique de la pièce qui montre l'absence de plexus. Le traitement de choix est alors chirurgical, restaurant une défécation normale, par une technique dans laquelle le colon normalement innervé est anastomosé au rectum distal, court-circuitant ainsi le segment aganglionnaire.

L'hypothèse retenue est un trouble de la migration des neuroblastes le long du tractus intestinal entre la 7^{ème} et 12^{ème} semaine fœtale (73) mais l'origine exacte de l'arrêt de cette migration reste inconnue.

Dans la littérature, on retrouve bon nombre d'articles qui relatent cette douloureuse association, les difficultés de l'une venant s'ajouter aux soucis occasionnés par la seconde : retentissement nutritionnel et retard de croissance dans les formes étendues : **HADDAD et al** (46) sont les premiers en 1978 à rapporter cette situation chez trois jeunes enfants dont deux d'une même fratrie, comme pour **HAMILTON et al** (47) qui discutent d'une cause génétique dans leur article à propos de deux enfants ayant le même père mais des mères différentes. **BOWER et al** (11) en 1980 et **STERN et al** (88) en 1981 publient deux nouveaux cas, puis **GUILLEMINAULT et al** (44) dans une revue de la littérature retrouve cette association 10 fois sur 32 cas et décrivent 2 fois sur 6 cas d'une série personnelle (51) cette coexistence. Enfin, **GRANIER** (40) rapporte quatre nouvelles observations françaises et en mentionne trois dans sa revue ; dans 4 cas sur 7, l'association est présente. Actuellement, environ 25% des patients HACC sont porteurs de la maladie de Hirschprung, association connue sous le nom du syndrome d'Haddad.

Etant donnée la fréquence de cette association, il est particulièrement aisé de comprendre que la maladie de Hirschprung doit être recherchée systématiquement chez un enfant atteint d'hypoventilation alvéolaire centrale.

5.3.2. Ondine et ganglioneuroblastome

Les neuroblastomes (50) sont des tumeurs malignes solides de type embryonnaires dérivant des crêtes neurales. Parmi les tumeurs malignes

spécifiques à l'enfant, ce sont les plus fréquentes après les tumeurs cérébrales. Le ganglioneuroblastome représente la forme intermédiaire entre le neuroblastome immature indifférencié et le ganglioneurome bénin mature. Il peut se développer en tout point du système nerveux sympathique constitué des chaînes sympathiques para-vertébrales et des deux glandes médullosurrénales.

Le diagnostic est porté généralement suite à la découverte d'un syndrome de masse abdominal ou cervical, de signes de compression souvent tardifs des organes de voisinage, ou de métastases osseuses. L'imagerie pourra apporter des arguments de grande valeur en faveur du diagnostic en orientant les différents examens selon la symptomatologie d'appel (échographie, radiographies tissus mous et osseuses, scintigraphie, tomодensitométrie et imagerie par résonance magnétique). N'oublions pas de citer l'intérêt majeur de la biologie avec le dosage des catécholamines urinaires sur 24h: acide vanylmandélique (VMA), acide homovanilique (HVA) et dopamine. Evidemment, le diagnostic de certitude reste l'examen histologique de cellules tumorales recueillies par biopsie à l'aiguille guidée par échographie ou ponction de la moëlle osseuse dans ses formes métastatiques.

L'association hypoventilation et ganglioneuroblastome est retrouvée dans la littérature à plusieurs reprises (11 – 46 – 53) ce qui permet de constater que l'incidence de ces tumeurs est plus grande en cas d'hypoventilation alvéolaire centrale que dans la population générale. A l'instar des précautions de dépistage de la maladie de Hirschprung, la même attitude prudente voudrait que chaque patient bénéficie d'une recherche systématique d'éventuel(s) ganglioneuroblastome(s). Cependant, cela semble un peu excessif et donc une simple vigilance peut être une solution intermédiaire satisfaisante.

Enfin, on citera les cas dramatiques d'une triple association de ces maladies pour deux enfants issus des séries de **BOWER** (11) et **HADDAD** (46) dont l'issue sera fatale.

5.3.3. troubles du rythme cardiaque

Ils sont bien mis en évidence par la réalisation d'un holter cardiaque, c'est à dire par l'enregistrement sur 24h de l'activité électrique myocardique : sont notifiés les fréquences minimum et maximum, les variations brutales du rythme, les modifications éventuelles des ondes P et des complexes QRS.

Dans sa publication, **HADDAD et al** (46) comparent la distribution de l'intervalle R-R pendant les deux stades de sommeil chez un enfant porteur de la maladie avec le même intervalle chez sept enfants sains du même âge : il constate non seulement que cet écart est beaucoup plus petit chez le sujet malade que sur l'enregistrement des autres enfants mais surtout que celui-ci ne présente pas de fluctuation significative de la fréquence cardiaque pendant le sommeil comme tel est le cas physiologiquement. Il rappelle d'ailleurs qu'un animal dénervé, c'est à dire chez qui on a supprimé l'action de la Xème paire crânienne, présente lui aussi cette anomalie.

Par contre, **GUILLEMINAULT et al** (51), dans leur publication concernant six enfants, mettent en évidence un phénomène complètement différent : ils constatent de brusques tachycardies ou bradycardies survenant pendant les deux stades du sommeil. Paradoxalement, ses variations ne s'accompagnent pas de modifications des paramètres respiratoires ou du niveau de saturation en oxygène du sang.

Beaucoup plus récemment, **HARPER et al** (48) ont vérifié une hypothèse selon laquelle un défaut de l'intégration des afférences respiratoires (qui transmettent normalement des informations provenant de récepteurs sensoriels thoraciques et cardiovasculaires, et des chémorécepteurs) pourrait expliquer les anomalies du contrôle du rythme cardiaque, ainsi que celles de la pression artérielle. Pour cela, ils ont utilisé l'imagerie fonctionnelle cérébrale (résonance magnétique) au cours d'une stimulation périphérique respiratoire ou cardiaque (effort respiratoire, test au froid, ...). Un résultat important est l'absence de variabilité instantanée du signal en conditions basales et au cours des tests de stimulation chez les patients atteints de l'HACC, à l'opposé de ce qui est observé chez les sujets sains.

L'hypothèse d'une dysrégulation du contrôle automatique cardiaque est donc parfaitement évocable par absence d'informations provenant de la périphérie, mais également d'informations d'origine centrale.

5.3.4. Anomalies de la cinétique oesophagienne

Dans un cas observé par **HADDAD** (46), la fibroscopie oesogastroduodénale (FOGD) objective un œsophage dilaté et le transit oesogastroduodénal (TOGD) un péristaltisme parfaitement inefficace et un reflux gastro-oesophagien modéré. Par ailleurs, l'examen anatomopathologique de biopsie de cet œsophage est tout à fait rassurant.

Dans un autre cas, **GRANIER** (40) est en présence d'un enfant pour qui la manométrie oesophagienne objective des contractions anarchiques sur toute sa hauteur responsables d'une très mauvaise propagation des aliments.

Enfin, dans nos propres observations, Mickaël présente un reflux gastro-oesophagien franc avec multiples chutes de pH (pH-manométrie), une hypotonie avec malposition du sphincter inférieur de l'oesophage (SIO) et une hernie hiatale (FOGD). Cette situation nécessite le maintien d'une position demi-assise après les prises alimentaires et durant le sommeil.

De même, Romane souffre d'un reflux acide majeur évident avec station prolongée de la ligne de base en dessous de pH à 4 durant l'examen de pH-métrie et la manométrie oesophagienne retrouve un SIO en place, de tonus normal avec une relaxation présente normale ; les ondes péristaltiques, d'amplitude diminuée, ne sont pas propagées sur tout l'oesophage et le sphincter supérieur (SSO) est de tonus un peu élevé mais de motricité normale.

Enfin, **FAURE et al** (28) supposent que le mécanisme des anomalies constatées est un dysfonctionnement de la commande centrale à la vue des résultats suivants : ils ont comparé sept enfants atteints d'hypoventilation alvéolaire centrale mais qui ne présentaient pas de signes patents de dysphagie par RGO avec sept enfants sains de même âge en leur faisant bénéficier d'une manométrie oesophagienne. Ils constatent que les pressions du péristaltisme oesophagien sont anormales chez tous les enfants malades, et que 5 enfants sur sept présentent une pression de relaxation du SIO abaissée.

5.3.5. Anomalies oculaires

LIU et al (60) et **MEISNER et al** (66) décrivent tous deux dans leurs observations un cas de ptôsis unilatéral avec co-existence d'un strabisme. De même, **GRANIER** (40) présente un enfant atteint de strabisme et d'une anisocorie.

Ensuite, **GOLDBERG et al** (38) présentent les résultats de leur étude sur une grande série d'enfants atteints du syndrome : 37 cas. Ils constatent ce qui suit :

- 27 enfants ont des pupilles anormales avec une réactivité limitée à la lumière
- 18 enfants sont porteurs d'irrégularités dans la courbure de leurs iris
- 20 enfants sont atteints de strabisme convergent ou divergent
- 18 enfants montrent avec évidence une insuffisance de convergence

A l'époque, ils concluent que devant cette incidence importante de strabisme et d'anomalies pupillaires, une cause neurologique centrale est tout à fait plausible.

Enfin, **BREMOND-GIGNAC et al** (12) ont réalisé systématiquement un examen oculaire annuel chez 24 enfants HACC dont 3 atteints du syndrome d'Haddad :

- deux enfants avaient un examen strictement normal.
- Chez les 22 autres, les anomalies consistaient essentiellement en des troubles de l'oculomotricité, extrinsèque et/ou intrinsèque. Anisocorie, strabisme et atteinte de l'iris ont été observés.
- L'atteinte la plus sévère a été retrouvée chez une patiente qui présentait à la fois un ptosis et un strabisme avec paralysie du troisième nerf crânien, et un syndrome de Brown (rétraction de la gaine du muscle grand oblique de l'œil, simulant une paralysie du petit oblique avec limitation des mouvements dans le regard en haut et en dedans).

Ils concluent alors que l'oculo-dysmotricité dans l'HACC pourrait résulter de l'atteinte de nerfs oculomoteurs dérivant des crêtes neurales. Le suivi oculaire systématique est donc recommandé pour ces enfants de manière à détecter et prendre en charge précocement d'éventuels troubles oculaires afin de garantir de bons résultats fonctionnels et de limiter certaines difficultés scolaires.

Toutes ses associations, précédemment décrites, avec l'HACC lèvent une interrogation bien légitime : l'anomalie responsable de la mauvaise adaptation à l'hypercapnie durant le sommeil est-elle due au seul dysfonctionnement des chémorécepteurs centraux ou bien est-elle la conséquence d'un trouble du système nerveux autonome tant au niveau de l'intégration de l'information ou, plus en amont, au niveau de la transmission des informations reçues par les chémorécepteurs qui pourraient alors être tout à fait sains ?

5.4. HACC et mort subite du nourrisson

Commençons par un rappel épidémiologique (76) : la mort subite inexplicée du nourrisson (MSIN) représente la première cause de mortalité infantile dans les pays industrialisés. En 1990, sa fréquence était de 1 à 3 pour 1000, puis, grâce une campagne de sensibilisation nationale, elle a chuté de quasiment 50% pour atteindre en 1995 une fréquence de 0,58 pour 1000 ; en valeur absolue, cela correspond à quelques 600 décès par an dont le 2/3 sont représentés par des garçons et 80% surviennent pendant le sommeil (15) Habituellement il s'agit d'un épisode dramatique survenant dans la première année de vie avec un pic de fréquence entre le 2^{ème} et le 4^{ème} mois.

La MSIN peut se rencontrer dans des circonstances très variables et les hypothèses ou les facteurs favorisant sont nombreux sans pour autant qu'un ou

une ne soit désignée sûrement : on citera l'existence d'un reflux gastro-oesophagien pouvant être responsable d'un déclenchement d'un réflexe vagal avec bradycardie extrême (15), la constatation d'un trouble du rythme cardiaque ou d'un syndrome du QT long (9), la notion d'un voyage en avion responsable d'un appauvrissement non négligeable de l'air en oxygène (27) ou encore de la survenue d'un bronchospasme ou laryngospasme d'étiologie variable.

Bien évidemment, l'HACC a été évoqué comme l'une des causes possibles de mort subite suite à la parution de plusieurs publications allant dans ce sens :

- Tout d'abord, **SHANNON et al (79)** ont étudié le cas de trois nourrissons ayant présenté plusieurs malaises graves ayant nécessité une réanimation énergique à chaque épisode. Au décours des investigations effectuées dans le cadre du diagnostic étiologique, ils ont mis en évidence une hypoventilation alvéolaire durant le sommeil calme et une anomalie de la réponse centrale à l'hypercapnie chez les trois enfants. Malheureusement, ces nourrissons sont tous décédés de mort subite dans les semaines et mois suivants. Ces observations interrogent alors sur l'étiologie de la MSIN, d'autant plus que leur HACC était jusqu'alors passée inaperçue sans doute à cause d'une expression clinique plutôt pauvre.
- De même, **MILERAD et al (68)** et **GUILLEMINAULT et al (51)** publient plusieurs cas d'enfants pour qui le syndrome d'Ondine a été porté dans des conditions similaires, c'est à dire après être considérés comme des « rescapés » d'une MSIN.

- Enfin, certains points communs entre HACC et MSIN ont été relevés tant sur le point de vue clinique qu'anatomopathologique : **NAEYRE (71)**, dans son article sur la mort subite constate que l'hypotonie axiale et périphérique est présente de façon significative dans la population des enfants ayant présenté une MSIN ; or nous savons qu'elle est aussi fréquemment présente dans la présentation clinique des enfants atteints de HACC. **ARMSTRONG et al (3)** retrouvent des similitudes lors d'examens histologiques dans le cadre d'autopsie : gliose du tronc cérébral, anomalies quantitatives dans la distribution des fibres nerveuses myélinisées des dixièmes paires crâniennes, existence d'une hématoïèse extra-médullaire et persistance de cellules de graisse brune.

En conclusion, il est tout à fait possible que certaines MSIN soient en réalité des complications gravissimes d'une HACC.

Cependant, dans l'état actuel des connaissances, il semble tout de même possible d'affirmer que l'HACC est la résultante d'une anomalie durable et irréversible du contrôle central de la respiration alors que la MSIN ne correspond « qu'à » un retard de maturation du tronc cérébral et de ses fonctions que les mois de vie viennent combler progressivement ; cela explique le pic de fréquence rappelé en introduction et surtout la disparition quasi complète de cas après 12 mois.

6. *Etiopathogénie*

A ce stade de l'exposé, les aspects cliniques et physiopathologiques décrits, il est licite d'évoquer les causes profondes de ce trouble de la régulation de la respiration. Malgré les progrès sur la connaissance de la maladie, il persiste encore de nombreux mystères qui empêchent de répondre totalement à ces interrogations. La transmission génétique de l'anomalie ne semble plus trop remise en question, mais avant de la détailler pour l'HACC, il est indispensable de faire un parallèle avec la maladie de Hirschprung et d'étudier les modèles animaux riches d'enseignement facilitant la compréhension de cette situation chez l'homme.

6.1. *Une origine génétique*

Progressivement, avec l'avancée des connaissances des dernières années sur l'HACC, grâce au développement des techniques d'imagerie fonctionnelle et à la création du registre Ondine International colligeant toutes les données des patients (estimés en 2002 à environ 200 cas), plusieurs arguments suggèrent une origine génétique à cette pathologie :

- des cas familiaux ont été rapportés : deux jumelles et, un frère et une sœur (dans une autre fratrie) sont décrits dans le **Registre Ondine Français** (90).

- Des anomalies du système nerveux autonome ont été observées dans les familles de patients atteints d'HACC. Tout d'abord, **WEESE-MAYER et al** (95) supposent que ce syndrome « n'est que » la forme la plus sévère d'un dysfonctionnement global du système nerveux

autonome (SNA). Pour vérifier cette hypothèse, ils comparent les symptômes évocateurs d'anomalies du SNA de 52 enfants atteints de la maladie et leur famille avec 52 autres enfants sains et leur famille de même race, âge et sexe. Au final, ils trouvent une plus grande fréquence de signe d'anomalie du SNA dans le groupe malade (enfants et famille) que dans le groupe témoin.

Enfin, toujours **WEESE-MAYER et al (94)**, dans une autre étude, comparent les fonctions du SNA des parents de sujets atteints d'HACC et celles de parents d'enfants contrôles. Trente-cinq symptômes d'atteinte du SNA sont inclus dans l'analyse et leur échantillon est composé de 2 353 individus dont 56 sujets atteints d'HACC, 56 sujets contrôles appariés. Les résultats sont édifiants et corroborent clairement l'hypothèse soulevée: les sujets atteints d'HACC et leurs parents sont plus « affectés » que les sujets contrôles et leurs parents ; 16% des frères et des sœurs des enfants HACC ont une atteinte supérieure à 2 symptômes contre 4% dans le groupe témoin ; les tantes et oncles de patients HACC présentent plus souvent plus de 2 symptômes que ceux des sujets contrôles.

6.2. le modèle génétique de la maladie de Hirschprung

Comme nous l'avons rappelé plus haut dans notre travail, la maladie de Hirschprung résulte de l'absence des neurones entériques dérivés des crêtes neurales (d'où le terme de neurocristopathie).

Actuellement, les études de cartographie génétique humaine et de souris ont permis d'incriminer 6 gènes de susceptibilité dans ce phénotype : la

majorité interviennent dans les deux voies de différenciation des cellules de la crête neurale :

- celle de signalisation du récepteur tyrosine kinase RET
- et celle de la signalisation des endothélines. Cependant, ces mutations ne semblent ni nécessaires ni suffisantes pour déterminer l'expression de la maladie, même si le locus RET est bien le locus majeur.

AMIEL et al (2) ont montré que la pénétrance incomplète des mutations de RET dans des familles à plus d'une génération atteinte résulte de l'action d'un locus modificateur localisé sur le chromosome 9q, et dont l'implication dépend de la nature de la mutation au locus majeur RET.

Parallèlement, une vaste étude sur 67 paires de germains atteints a permis de localiser deux autres loci supplémentaires requis pour expliquer l'expression de la malformation et le risque de récurrence chez les apparentés : on les retrouve sur les chromosomes 3p21 et 19q12. Cette étude note que 55/67 paires de germains partagent au moins un allèle en commun à chacun des trois loci, et que 10/67 d'entre elles partagent RET et 3p21 ou RET et 19q12.

La question qui se pose évidemment est alors celle de l'extension de ces données à d'autres neurocristopathies comme l'HACC, d'autant plus que des mutations des même voies de signalisation ont été identifiées, certes occasionnellement, dans des malformations associant la maladie de Hirschprung. De plus, il est intéressant de rappeler que 25% des patients porteurs d'HACC sont aussi atteints de la maladie de Hirschprung.

6.3. les modèles animaux de pathologies du contrôle respiratoire

Trois gènes (Ret, Gndf et Mash1) sont dorénavant considérés comme candidats dans l'HACC, ceci pour plusieurs raisons :

- ils ont un rôle à des étapes précoces et communes de la différenciation neuronale
- ils s'expriment dans les systèmes nerveux périphériques et centraux de la souris au stade embryonnaire
- ils ont un rôle clé dans la voie de signalisation de Ret dans la maladie de Hirschprung
- ils sont responsables de la mort précoce de souris homozygotes Ret-/Ret-.

Ces données proviennent d'une interprétation de DAUGER et al (21) qui ont étudié le phénotype respiratoire de souris présentant une perte de fonction de gènes des deux voies de différenciation de la crête neurale (Ret et endothélines).

Pour une simplification de l'exposé, les résultats sont présentés par catégorie :

- les souriceaux homozygotes Ret-/Ret-, Mash1-/Mash1-, Gndf-/Gndf-, Et1-/Et1- meurent dans les heures qui suivent leur naissance, vraisemblablement de cause respiratoire.
- les souriceaux hétérozygotes Ret+/Ret- et Mash1+/Mash1- survivent malgré une anomalie de la fréquence respiratoire pour Mash1 et une instabilité respiratoire caractérisée par des apnées pour Ret.
- les souriceaux survivants homozygotes Et1-/Et1- et les adultes hétérozygotes Et1+/Et1- ont des réponses à l'hypoxie et l'hypercapnie diminuées.

AL HALABIAH et al (1), ainsi que GOZAL et al (39), apportent des informations complémentaires concernant les gènes dépendant des endothélines. L'endothelin converting enzyme-1 (ECE-1) est une protéase qui permet la formation des endothélines 1 (Et1), récepteurs ETA, et des endothélines 3 (Et3), récepteurs ETB. Ils constatent que des souris ayant le gène ECE-1 invalidé présentent des anomalies des dérivés de la crête neurale, correspondant à la fois aux voies Et1 et Et3 : anomalies cranio-faciales, cardiaques, des mélanocytes et des neurones entériques. Ils font donc l'hypothèse que des mutations du gène ECE-1 peuvent entraîner des anomalies du développement comme la maladie d'Hirschprung ou des neurocristopathies comme l'HACC.

Cependant, aucune des mutations isolées étudiées à ce jour ne produit intégralement le phénotype d'HACC, dont l'origine est probablement multigénique. Seule la mutation combinée de plusieurs gènes des voies Mash1/Ret et endothélines pourrait approcher ce phénotype.

Enfin, la recherche s'oriente aussi vers d'autres familles de gènes pour qui les connaissances ne sont pas aussi avancées: c'est en particulier le cas du gène homéoboite Rnx et celui du facteur neurotrophique Bdnf.

6.4. Les mutations suspectées dans l'HACC

Comme nous le savons déjà, de grandes similitudes génétiques nous lient à la souris de laboratoire. C'est pour cette raison que les gènes Ret, Gndf et Hash 1 (correspondance à l'homme du gène Mash 1 du rongeur), sont aussi considérés comme candidats dans l'HACC chez l'humain.

A nouveau, AMIEL et al (2) nous apportent quelques éclaircissements. Dans leur étude, 30 patients ont été testés pour des mutations de ces trois gènes ; 23 étaient porteurs d'une HACC et 7 du syndrome d'Haddad. Ils ont identifié une variation nucléotidique hétérozygote dans l'un des 3 gènes chez 6 patients :

- une mutation P1039L du gène Ret (1 syndrome d'Haddad)
- une mutation récurrente R93W du gène Gdnf (2 cas d'HACC)
- deux contractions hétérozygotes de la répétition poly-alanine du gène Hash1 (2 cas d'HACC)
- une mutation faux-sens P18T du gène Hash1 (1 syndrome d'Haddad)

A ce jour, de telles contractions n'ont pas été rapportées, à l'exception d'expansions poly-alanine, et toutes ces variations d'ADN n'ont pas été trouvées chez 180 chromosomes témoins. A noter que dans nos 30 cas étudiés, ces mêmes variations concernent des sites protéiques hautement conservés chez les mammifères.

Enfin, par hybridation in situ, il a été possible de mettre en évidence (2) une expression du gène Hash 1 dans le système nerveux central (du mésencéphale à la moelle), le système nerveux périphérique (ganglions para-aortiques), le système nerveux entérique, la médullosurrénale et les poumons : distribution qui expliquerait correctement les troubles associés à l'inadaptation respiratoire de l'HACC. Des études in vitro sont actuellement en cours pour préciser le rôle de ces mutations sur la fonction d'Hash1.

Malheureusement, même si la ou les mutations sont un jour précisément définies, la possibilité d'un diagnostic prénatal reste encore utopique.

7. Thérapeutique

Nous arrivons maintenant au chapitre de notre exposé où l'on peut envisager de détailler les moyens thérapeutiques que nous avons actuellement à notre disposition afin de garantir aux patients atteints d'HACC une vie possible en limitant au maximum les complications au long cours qu'ils pourraient de présenter. Cependant, il est évident que ces traitements ne sont que symptomatiques pour l'instant et que leur objectif secondaire est de proposer une qualité de vie acceptable pour le patient et son entourage.

7.1. Les moyens thérapeutiques

Comme nous l'avons exposé dans les chapitres précédents de ce travail, l'HACC est une pathologie chronique qui, par définition, ne peut pas s'amender spontanément ; aussi est-il indispensable de mettre en œuvre des traitements au long cours. Celui qui donne le plus de « satisfaction » actuellement, certes symptomatique, reste la ventilation assistée dont les modalités précises vont être détaillées. D'autres thérapeutiques, adjuvantes uniquement puisque la ventilation mécanique reste obligatoire, ont été proposées avec plus ou moins de succès comme des moyens médicamenteux et l'utilisation du Pace-maker diaphragmatique.

7.1.1. La ventilation mécanique

La ventilation mécanique en pression positive par l'intermédiaire d'une canule de trachéotomie est la méthode traditionnellement utilisée au domicile. Les techniques de ventilation non invasive ayant connues des progrès considérables ces dernières années et les équipes médicales acquérant une expérience croissante, elles sont proposées de plus en plus précocement à nos jeunes patients. Cependant, nous retrouvons dans la littérature quelques essais de ventilation en pression négative dont nous parlerons dans ce chapitre.

7.1.1.1. Ventilation en pression positive via une canule de trachéotomie

Comme nous l'avons écrit en introduction, elle intervient relativement tôt dans la vie des patients atteints d'HACC, en règle générale dès que le diagnostic de certitude est posé, puisque cette assistance ventilatoire sera indispensable durant tout le cours de leur existence, au moins la nuit voire sur tout le nyctémère selon la sévérité de la maladie et à l'occasion de pathologies intercurrentes dégradant transitoirement la fonction respiratoire déjà bien altérée.

La trachéotomie est pratiquée sous anesthésie générale vers le 4^{ème} mois initialement et maintenant avant cette date. On prendra soins d'installer une canule de taille appropriée (d'où des changements réguliers en fonction de la croissance du patient) afin d'éviter une HTAP pouvant évoluer vers la décompensation cardiaque droite à l'extrême. De plus, celle-ci devra être obturée par une valve de phonation pendant la journée pour permettre un développement le plus normal possible du langage et une sociabilisation adéquate.

7.1.1.2. Ventilation non invasive par masque nasal ou facial

Cette méthode est dorénavant la technique de référence pour plusieurs raisons :

- elle limite notablement les risques infectieux fréquents avec la trachéotomie
- elle permet à l'enfant une scolarisation plus facile et une sociabilisation simplifiée.

Elle intervient en relais de la précédente méthode (VPP via canule de trachéotomie) vers l'âge de 6 – 8 ans chez des enfants motivés par la suppression de la trachéotomie, condition indispensable à la réussite de cette transition.

LAUGEL et al (59) rapportent le cas d'un garçon porteur d'HACC : celui-ci reste ventilé sur trachéotomie jusqu'à l'âge de 8 ans puis il bénéficie de cette technique de ventilation. L'efficacité de cette méthode est contrôlée par la surveillance de la SaO₂ transcutanée, la PO₂ et la PCO₂ durant les premières nuits. L'acceptation fût difficile à cause de l'inconfort initial du masque et l'angoisse relative à ce changement de technique d'autant plus qu'un retard psychomoteur présent chez ce patient rend l'apprentissage compliqué. Dans un deuxième temps, la canule de trachéotomie est enlevée devant des résultats de ventilation tout à fait satisfaisant. Depuis cette période, le patient s'est bien adapté au nouveau mode de ventilation et ne présente presque plus de surinfections bronchiques ; de plus, il va sans dire qu'il a gagné une autonomie non négligeable.

Dans la littérature, sur ces quinze dernières années, nombre de publications dressent un bilan plutôt positif de la ventilation non invasive. Une des premières communications est celle de **ELLIS et al** (26) et permet de bien mettre en évidence la difficulté de la mise en place de la technique : en effet, la surveillance durant les premières nuits d'utilisation doit être particulièrement rigoureuse et les paramètres gazométriques sanguins vérifiés afin d'adapter des valeurs de ventilation les plus optimales. Dans le cas de leur observation clinique (une jeune fille de 6 ans) une première phase, d'une durée de 4 semaines, s'est caractérisée par une aggravation sensible de l'état d'oxygénation nocturne. Secondairement, grâce à l'institution d'une PEEP de 5 cm d'eau, les taux de PaCO₂ ont rejoint des valeurs normales.

Une observation similaire, 10 ans plus tard, concernant un garçon de 3 ans, est publié par **VILLA et al** (93). Celui-ci bénéficie du masque nasal dès l'âge de 9 mois, avec une PEEP initiale de 6 cm d'eau. Cependant, c'est uniquement quand ils atteignent 16 cm d'eau que l'on obtient des paramètres ventilatoires satisfaisants. De plus, après six mois d'utilisation nocturne, une diminution objective de l'hypertrophie ventriculaire droite est mesurée.

Devant le nombre de patients croissants bénéficiant de ce type de ventilation relativement récente dans la pathologie qui nous intéresse, le désir légitime de la mettre en place précocement dans la vie de l'enfant se fait sentir. **KERBL et al** (57) décrivent les cas de deux frères jumeaux hétérozygotes pour qui la technique a été appliquée dès l'âge de huit mois avec un masque spécialement adapté. **TAKAHASHI et al** (89) relatent de leur expérience chez un enfant atteint d'HACC : le diagnostic posé à l'âge de trois mois, ils décident de passer directement de la ventilation sur tube d'intubation trachéale au masque facial en pression positive.

Cependant, une communication de **MORANDI et al** (69) émet des réserves quant à la précocité de l'utilisation du masque nasal ou facial. Ils rapportent le suivi à long terme d'une fillette souffrant d'HACC. Au 21^{ème} jour de sa vie, ils utilisent un masque nasal pour une ventilation non-invasive. Vers l'âge d'un an, a été noté une anomalie crânio-faciale, ce qui a motivé l'avis d'un spécialiste ; celui-ci décide de la voir régulièrement (au moins tous les ans) devant la suspicion diagnostique d'hypoplasie de la partie médiane de la face. A deux ans, cette hypoplasie se confirme cliniquement et radiologiquement avec la mesure objective des mensurations du crâne : l'explication avancée est alors d'un retard du développement de la partie médiane de la face directement en rapport avec l'utilisation du masque nasal, principalement à cause de l'élastique qui le plaque sur le visage. Les auteurs conseillent alors d'évaluer les mesures anthropomorphiques de la face et du crâne régulièrement chez les enfants à risque bénéficiant de ce type de ventilation.

Depuis, **VILLA** (93) a mis au point un masque facial qui doit éviter cette complication puisque celui-ci prend appui sur le front et sur le menton et non plus sur la partie médiane du massif facial.

7.1.1.3. Ventilation en pression négative péithoracique

Cette méthode de ventilation non invasive est très peu utilisée par rapport aux autres techniques : il s'agit d'une « coquille » en forme de dôme (56), qui s'adapte à la cage thoracique et à l'abdomen de l'enfant. La ventilation en pression négative est assurée par une « veste » enserrée autour du cou, des poignets et des chevilles afin de limiter les fuites. Une « cage » métallique située à l'extérieur de la « veste » crée un espace où la dépression est générée pendant l'inspiration. Cette technique est alors efficace chez les enfants et adolescents

non porteurs de trachéotomie, mais une obstruction des voies aériennes supérieures (VAS) peut survenir durant le sommeil ; aussi, est-il conseillé de réaliser l'adénoïdo-amygdalectomie au préalable afin d'optimiser le calibre des VAS et de diminuer le risque de collapsus à l'inspiration.

La seule publication retrouvée (42) date de 1996 et concerne une jeune femme, à l'époque âgée de 22 ans, qui bénéficie de cette méthode depuis sa plus jeune enfance. Evidemment, comme pour les autres méthodes de ventilation, elle est surveillée par un oxymètre au doigt durant son sommeil. Durant cette longue période, un seul épisode de surinfection bronchique a nécessité l'utilisation d'une ventilation en pression positive sur une courte période.

7.1.1.4. Le pace-maker diaphragmatique

7.1.1.4.1. La technique

Ce système est composé de quatre éléments (45 - 55) :

- un émetteur radio-électrique
- une antenne externe de transmission
- un récepteur
- une électrode sur le nerf phrénique

Les signaux radioélectriques sont transmis par l'antenne externe au récepteur, situé dans une poche sous-cutanée, qui les convertit en impulsions électriques délivrées au(x) nerf(s) phrénique(s) par l'intermédiaire de l'électrode. L'antenne de transmission est située sur la peau en regard du récepteur sous-cutané.

L'implantation de la stimulation phrénique implantée (SPI) ne se fait habituellement qu'à partir de l'âge de 12 mois (22). Seul un chirurgien cardiovasculaire pédiatrique (55), expert en implantation, devrait procéder au geste chirurgical :

- le choix du site d'implantation de l'électrode sera thoracique plus que cervical de manière à éviter le voisinage de la trachéotomie avec le risque infectieux que cela comporte.
- L'isolement avec le nerf phrénique d'un fragment de plèvre médiastinale préservant la vascularisation périnerveuse sera réalisé, ce qui préviendra les lésions ischémiques locales.
- La pratique d'une seule incision sous-mammaire, permettant l'implantation de l'électrode et du récepteur dans sa « poche » sous-cutanée, diminuera le risque d'infection et d'érosions sous-cutanées.

La mise en route de la stimulation (22) doit se faire dans un service de physiologie respiratoire pédiatrique, à environ J+10 – J+15 post-opératoire, l'objectif étant de permettre une ventilation et une oxygénation adéquates avec une stimulation réduite au minimum. Le réglage des différents paramètres (seuil et volume courant électrique pour chaque électrode, pente, intervalle en deux pulsations, temps inspiratoire et fréquence respiratoire) est fait au mieux avec un oscilloscope et des électrodes d'électromyogramme de surface. Evidemment, tout ceci doit être réévalué régulièrement : tous les 6 mois pendant les deux premières années et tous les ans par la suite.

Enfin, la surveillance quotidienne par la famille de la saturation en oxygène et de la pression en CO₂ en fin d'expiration, l'éviction des champs électromagnétiques sont des règles indispensables à suivre.

7.1.1.4.2. Les résultats

La SPI a débuté il y a plus de 200 ans comme méthode de respiration artificielle. En 1948, il est utilisé chez des patients atteints de poliomyélite sous le nom de respiration électrophrénique (45). Ensuite, LANGOU et al (58), à partir de 1964, l'expérimentent sur des adultes présentant une hypoventilation alvéolaire chronique, primitive ou secondaire, sans lésions notables des poumons, des nerfs phréniques ou du diaphragme.

C'est d'ailleurs cette équipe qui lui donne le nom de stimulation diaphragmatique. Jusqu'en 1980, quelques tentatives chez des enfants aux pathologies diverses sont colligées par ILBAWIM et al (55), dont certains patients atteints d'HACC : les résultats sont plutôt mitigés :

- MELLINS et al (67) réalisent l'implantation d'une électrode phrénique cervicale droite. De nombreuses complications surviennent en post-opératoire et deux mois après celle-ci, l'exploration du nerf phrénique droit met en évidence un encapsulement fibreux de l'électrode gênant la stimulation externe. La ventilation ne sera pas de meilleure qualité après une implantation controlatérale.
- HUNT et al (53) apportent leur avis sur 3 nouveau-nés ayant bénéficiés chacun d'une implantation bilatérale mais sur la portion inférieure thoracique de chaque nerf phrénique. Le premier patient décèdera des conséquences d'un cœur pulmonaire chronique présent avant l'implantation et le second, après 19 jours de stimulation continue, d'une défaillance du contrôle de sa ventilation s'étendant progressivement également à l'éveil : son autopsie révélera une dégénérescence neuronale

des nerfs phréniques prédominant dans les zones les plus distales et une atrophie neurogène focale dans le muscle diaphragmatique. Quant au troisième patient, premier véritable succès, stimulé depuis l'âge de neuf mois est encore vivant à 3 ans.

En 1980, **COLEMAN et al** (16) publient le cas d'un petit garçon pour lequel la SPI bilatérale se solde par un succès : on lui implante le système à l'âge de 18 mois alors qu'il présente de fréquentes surinfections pulmonaires et une cardiomégalie au profit d'une hypertrophie ventriculaire droite. Les électrodes sont placées sur la portion thoracique de chaque nerf phrénique et le récepteur en position sous-cutanée au niveau de la partie antérieure de l'abdomen. L'émetteur diffère des précédents puisque les paramètres d'amplitude et de fréquence sont réglables séparément. La stimulation est débutée à J+10 post-opératoire avec une fréquence de 20/min, un rapport inspiration/expiration de $\frac{1}{2}$ et une amplitude correspondant à des volumes de 10 à 12 ml/kg ; la surveillance initiale est assurée par une oxymétrie au doigt et une mesure de la PaCO₂ par infrarouge. A S+3 post-opératoire, le jeune patient peut rejoindre son domicile.

Ensuite, **MEISSNER et al** (66) ainsi que **RUTH et al** (78) publient, en 1983, deux cas européens traités par SPI bilatérale depuis deux ans avec de bons résultats.

A cette époque, la série la plus importante (8 cas de 2 à 8 mois dont 7 HACC) est publiée en 1985 par **ILBAWI et al** (55) :

- trois enfants décèdent à leur sortie de l'hôpital : un d'une méningite, le deuxième d'une inhalation 5 mois après sa sortie et le troisième des conséquences d'une surveillance parentale insuffisante (deux ans après l'implantation)

- un patient nécessitera ultérieurement une ventilation assistée nocturne en plus de la stimulation diurne du fait d'une aggravation de son contrôle ventilatoire et un autre du fait d'un dysfonctionnement de l'électrode
- le sixième patient est toujours vivant à l'âge de 8 ans avec pour seul problème une défaillance du récepteur au bout de 4 ans ½ de stimulation
- aucun problème majeur n'est venu perturber l'évolution du dernier patient.

D'après les auteurs, aucun décès ne peut être imputable à la technique de SPI puisque l'évaluation régulière des vitesses de conduction des nerfs phréniques et des potentiels d'action diaphragmatiques n'a jamais mis en évidence de signe de fatigue du diaphragme ou de lésions des nerfs phréniques, y compris chez les patients qui se sont aggravés.

VANDERLINDEN et al (92) résument les complications rencontrées chez 24 patients implantés dont 5 cas d'HACC. Ils retrouvent essentiellement les décès par pneumopathie ou surinfection bronchique et reconnaissent des cas uniquement dus à la défaillance du système de stimulation. Cependant, ils rappellent que la décision d'utiliser cette méthode pour la ventilation de ces enfants est une avancée non négligeable dans le retour à une qualité de vie acceptable, tant sur le plan du développement psychomoteur que sur le plan de la sociabilisation grandement améliorée.

FLAGEOLE et son équipe de Montréal (30) nous donnent en 1995 leur propre expérience et surtout un recul de 10 ans sur la SPI dans l'HACC. Trois patients atteints de la maladie ont bénéficié de l'implantation d'un stimulateur bilatéral aux âges respectifs de 1, 2 et 5 ans et la mise en route est effectuée à

J+8 post-opératoire. Le premier, porteur du stimulateur depuis 4 ans, et le second, porteur depuis 6 mois, n'ont présenté aucun problème ou dysfonctionnement du SPI. Le troisième patient est d'autant plus intéressant puisqu'il est stimulé depuis 10 ans : durant cette décennie, il a présenté deux épisodes distincts de dysfonctionnement du récepteur sous-cutané, et la présence d'un abcès à staphylocoque sur un des deux électrodes obligeant à l'ablation de celle-ci durant 6 longs mois ; heureusement, sa réimplantation n'a posé aucun problème au terme de cette période.

Depuis 1996, au total, 6 autres patients ont fait l'objet de publications (34, 37, 98) différentes : les conclusions sont toujours semblables avec une amélioration de la qualité de vie très appréciable.

7.1.1.4.3. Conclusion

Les avantages de la SPI chez les enfants atteints d'HACC sont tout à fait évidents. Ils disposent d'une mobilité plus grande comparée à celle de l'enfant en ventilation mécanique 24h/24h, puisque c'est chez ce type de patients les plus gravement atteints qu'il peut apporter une aide en se passant du ventilateur au mois la journée.

Par contre, des inconvénients existent et doivent être bien connus avant de poser l'indication de SPI chez un enfant atteint d'HACC :

- la trachéotomie est souvent nécessaire mais pas indispensable du fait d'une obstruction majeure passive des VAS lors de la stimulation phrénique alors que la filière reste ouverte en inspiration spontanée. Cette particularité a été bien mise en

évidence par la réalisation de laryngoscopie durant ces deux situations (53 - 58).

- La stimulation bilatérale et simultanée est indispensable chez l'enfant pour maintenir une ventilation adéquate, puisqu'en cas de stimulation unilatérale l'important déplacement du médiastin empêche des échanges gazeux suffisants.
- Il existe encore des défaillances possibles du matériel implanté (en moyenne au bout de 5 ans) nécessitant son changement avec les risques spécifiques de la reprise chirurgicale.
- Lors de l'installation initiale des électrodes, le risque de léser et de perdre un nerf phrénique existe, bien que minime ; aussi est-il difficile de proposer ce type de ventilation à un patient qui ne nécessite pas une ventilation 24h/24h.
- Malheureusement, il persiste un problème particulièrement en France : celui du coût de la SPI, d'autant plus qu'il n'existe pas de prise en charge par la sécurité sociale.

Les perspectives d'avenir pour la SPI sont d'obtenir des systèmes de stimulation qui gagnent en longévité et en qualité avec des systèmes d'auto-asservissement, et une prise en charge financière par les pouvoirs publics.

7.1.2. Les moyens médicamenteux

7.1.2.1. Introduction

Source de formidables espoirs il y a une vingtaine d'années, ils sont aujourd'hui quasiment complètement abandonnés du fait de l'absence

d'efficacité. Cependant, une partie de ce chapitre leur est consacré puisqu'ils font partie intégrante de l'histoire du traitement de l'HACC.

De nombreuses drogues ont été essayées dans le but de stimuler la ventilation, le plus souvent sans aucun effet, rarement avec une efficacité médiocre transitoire. Citons :

- l'Acétazolamide et les Salicylés, utilisés par **DEONNA et al** (24)
- l'aminophylline (46 – 60 – 88 – 96 – 97), la Théophylline (11 – 32 – 40 – 44 – 79) et la Caféine (16 – 44 – 97) qui n'apporteront aucune amélioration
- l'ACTH et la L-DOPA (97) également inefficaces
- **HADDAD et al** (46) essayent la Chlorpromazine et la Physosengmine avec les mêmes conclusions. Pire, ils sont obligés de constater une importante dépression respiratoire après l'injection d'Imipramine.
- l'Atropine (16), la Thyroxine (16) et la Naloxone (40 – 44 – 96) imposent le même constat navrant.

7.1.2.2. Produits ayant fait l'objet d'études plus approfondies

7.1.2.2.1. Le Doxapram

Il s'agit d'un analeptique respiratoire qui agit directement sur les centres respiratoires et, de manière moins intense, sur les chémorécepteurs périphériques. **LUGLIANI et al** (63) l'utilisent chez 4 adultes atteints d'hypoventilation primitive et obtiennent des résultats plutôt encourageants.

Malheureusement, chez l'enfant, il n'en est pas de même : deux fois sans effets (11 - 16) et des effets irréguliers lors d'une autre observation (78).

HADDAD et al (46) signalent une discrète amélioration des paramètres respiratoires cependant insuffisante pour être significative, malgré des posologies de 15 mg/kg/h en intraveineux. Cette constatation est approuvée par **WELLS et al** (97) dans une publication, mais ils précisent que le sommeil devient difficile lorsque la dose de 2 mg/kg/h est dépassée.

HUNT et al (52) réalisent 6 tentatives chez 2 enfants à l'âge de 5 à 7 mois : l'administration orale de 3 mg/kg/jour pendant 4 jours, suivie de 7 mg/kg/h initialement puis diminuée à 2 mg/kg/h en intraveineux continu pendant 4 semaines produit les effets suivants :

- nette amélioration du volume courant et de la ventilation-minute
- et abaissement notable de la PaCO₂.

Cela permet d'interrompre la ventilation mécanique pendant le sommeil. Cependant, ces bons résultats sont entachés par des effets secondaires qui ne peuvent être ignorés : hyperactivité neuromusculaire avec contractions musculaires prédominantes lors des injections continues, manque de sommeil, hémorragie digestive par perforation d'un ulcère duodéal, et hépato-toxicité révélée par une stéatose heureusement réversible à l'arrêt du traitement.

Une autre publication vient prendre partiellement le contre-pied avec celle qui précède : **WEESNER et al** (96) retrouvent des effets bénéfiques similaires pour une administration entérale, par l'intermédiaire d'une gastrostomie, à la dose initiale de 6 mg/kg/h durant le sommeil. De plus, contre toute attente, 5 mois après le début du traitement et après une adaptation posologique du fait d'une prise de poids de l'enfant, aucun effet secondaire précité n'est décrit.

Malheureusement, le petit nombre d'enfant étudié, l'efficacité inconstante du produit et le risque d'effets secondaires graves ne permettent pas de conclure et encore moins de continuer les tentatives de traitement avec cette molécule.

7.1.2.2.2. L'Almitrine Bismesilate

Il s'agit d'un analeptique respiratoire, plus connu sous le nom commercial de Vectarion*, qui agit sur les chémorécepteurs périphériques aortiques et carotidiens. Il améliore les paramètres gazométriques grâce à une meilleure adéquation du rapport ventilation/perfusion. A fortes doses, il peut stimuler la ventilation par action directe.

NAEYE **et al** (70) constate une importante amélioration clinique et gazométrique chez un adulte porteur d'HACC et NEWTH **et al** (72) relatent les mêmes effets chez un enfant de 7 ans porteur d'une HACC et d'un déficit complexe en pyruvate déshydrogénase. Mais, dans cette deuxième observation, l'effet bénéfique s'épuise rapidement pour faire place à des signes d'intolérance digestive et neurologique (vertiges, léthargie...).

L'administration orale de 2,6 mg/kg/jour pendant 7 jours chez une fillette de 21 mois entraîne un accroissement significatif de la ventilation-minute pendant le sommeil ainsi qu'une normalisation des gaz du sang (32).

Enfin, SHANNON **et al** (81) rapportent leurs résultats chez 4 enfants atteints d'HACC dont 2 ventilés sur tout le nyctémère. L'administration d'Almitrine stimule la ventilation même en sommeil calme, mais l'effet s'épuise après quelques mois. De plus, la pharmacocinétique de la molécule lors de son

utilisation prolongée est complexe et s'accompagne d'effets secondaires à type d'anorexie et de léthargie lorsque des taux plasmatiques élevés sont atteints. Cependant, à des concentrations moindres, il devient possible d'interrompre la ventilation mécanique à l'état de veille chez les 2 sujets initialement ventilés en permanence.

Comme pour le Doxapram, l'Almitrine ne bénéficie pas d'un échantillon de patients suffisamment important pour conclure à une efficacité démontrée pouvant justifier d'une recommandation de prescription dans l'HACC.

7.1.2.2.3. La Médroxyprogestérone

Rappelons tout d'abord que la progestérone est impliquée dans l'accroissement de la ventilation au cours de la grossesse et durant la phase lutéale de la femme non parturiente. Elle a été utilisée avec succès dans le syndrome d'hypoventilation alvéolaire secondaire à une obésité de l'adulte et dans un cas d'hypoventilation compliquant un syndrome de Prader-Willi (obésité, hypogonadisme, hypotonie et retard mental) (49) chez l'enfant.

L'Acétate de Médroxyprogestérone (Farlutal*) est un progestatif de synthèse, dispensé par voie orale, dérivé de la progestérone.

SKATRUD et al (85) ont étudié son action physiologique sur la ventilation et son mécanisme d'action chez des adultes sains : ils retrouvent un accroissement de la ventilation/minute avec abaissement notable de la PaCO₂ mais sans aucune modification sur la réactivité de la réponse ventilatoire à l'hypercapnie. Ils pensent que le site d'action est central sans pour autant pouvoir préciser exactement le type de mécanisme entrant en jeu.

MILERAD et al (68) apportent leur expérience lors d'une publication de 1985. Ils utilisent cette molécule chez deux enfants atteints d'HACC à la posologie de 2 mg/kg/jour : les résultats vont au-delà de tout espoir au point que la ventilation pendant le sommeil peut être tout simplement stoppée. Cependant, dans ces deux cas, seule une atteinte partielle de la chémoréception était présente, une certaine sensibilité à l'hypercapnie étant encore observable. Les auteurs soulignent d'ailleurs que cette constatation n'aurait pas pu être faite chez des sujets présentant une réactivité à la l'hypercapnie complètement absente. Cette hypothèse est confirmée quelques années plus tard par **GREMMO** (41) en 1986.

Là non plus, les études ne sont pas assez nombreuses pour conclure à une efficacité du produit dans l'HACC.

7.2. La prise en charge globale des patients atteints d'HACC (5)

Le pronostic de l'HACC est en grande partie sous la dépendance d'une prise en charge globale intégrant tous les aspects de la vie quotidienne. La présence continue à l'esprit que cette maladie est due à un défaut de régulation de la ventilation au sommeil contribue à prévenir les risques qui guettent :

- le nouveau-né en ventilation artificielle n'exprimant pas de signe de détresse en aucune circonstance, y compris lors d'incidents comme le débranchement du respirateur, l'extubation accidentelle ou l'obstruction de la sonde d'intubation
- le nourrisson plus rapidement exposé à l'hypoxie et à l'hypercapnie en cas de pneumopathie sévère

- l'enfant, plus tard, qui, n'ayant pas de sensation de dyspnée, doit apprendre à doser volontairement son effort physique.

Le diagnostic en période néonatale est la première étape de la prise en charge : la suspicion se fait devant la survenue d'apnée avec cyanose et la confirmation devant l'élimination des autres pathologies et l'enregistrement polysomnographique de la respiration. S'y associe la recherche systématique d'anomalies associées.

Intervient ensuite la prise en charge initiale avec la ventilation mécanique assortie de la trachéotomie, le traitement prokinétique du fait de la présence fréquente d'un RGO, la nutrition entérale, idéalement par tétée, mais souvent débutée par des gavages discontinus et l'information des parents.

Dès que l'état de l'enfant le permettra, la ventilation sera limitée aux périodes de sommeil et le passage à un mode non-invasif (masque) se fera vers l'âge de 7 – 8 ans (âge vraisemblablement avancé dans le futur compte tenu des progrès actuels).

Les paramètres de ventilation sont guidés par les données polysomnographiques répétées à 3 mois d'intervalle pendant la 1^{ère} année, puis plus espacées par la suite.

Dès le début, le programme doit être orienté vers l'organisation et l'accompagnement d'une prise en charge à domicile, optimale pour l'éveil psychomoteur de l'enfant. Cependant, elle ne peut intervenir qu'après une préparation avec les services de soins à domicile et toujours en commençant par des permissions de durée progressivement croissantes.

8. La vie pour un patient atteint de la maladie

Nous en arrivons maintenant presque au terme de cet exposé au cours duquel, je l'espère en tout cas, un certain mystère s'est levé dans la connaissance du syndrome d'Ondine.

Cependant, en dépit de la présentation de l'affection, avec l'état des connaissances les plus récentes et l'attitude thérapeutique la plus moderne que l'on puisse proposer aux malades, il reste une question fondamentale : comment vivent au jour le jour les sujets souffrant de cette affection ou, formulée d'une autre manière : qu'elles sont les difficultés à vaincre, les obstacles rencontrés et le niveau de qualité de vie atteint par nos patients et de leur entourage quand on souffre d'une telle maladie rarissime et donc orpheline en ce début du troisième millénaire ?

La réponse nous est apportée en grande partie par **VANDERLAAN et al** (91) qui ont publié en 1996 une vaste étude sur des enfants atteints d'HACC. Ils ont réalisé un questionnaire, rédigé en cinq langues différentes, qui a été envoyé à des familles localisées dans 18 pays distincts et recensées dans le *Family Network* ; les items abordés portant sur l'état clinique actuel du patient, son suivi médical, le mode de ventilation utilisé, le nombre de visites médicales et d'éventuelles hospitalisations, la scolarité, la prise en charge financière de l'affection et la vie familiale.

167 familles au total ont répondu à cette sollicitation permettant d'obtenir un « véritable instantané » de la vie de ces enfants porteurs de la maladie et de leur entourage.

Les résultats sont exprimés en valeur relative, sous forme de pourcentage.

En premier lieu, il est intéressant de constater que 96% des enfants vivent à la maison et 92% avec leurs parents biologiques.

Tout d'abord, concernant le type d'assistance ventilatoire :

- 91% des patients sont dépendants d'un ventilateur pendant le sommeil (sieste et nuit) et 8% sont ventilés sur tout le nyctémère.
- 41% n'ont pas de trachéotomie sachant que 16 enfants n'ont jamais été trachéotomisés durant leur existence.
- De plus, la ventilation se fait par trachéotomie dans 49% des situations, 31% par un masque nasal et 3% par pression négative.
- 8% des patients ont un stimulateur phrénique seul et 10% bénéficient de ce type d'assistance en journée assortie d'une ventilation en pression positive la nuit.

Ensuite, du point de vue de la scolarité, on retrouve des difficultés d'apprentissage dans 30% des cas, nécessitant une prise en charge en école spécialisée pour un certain nombre de patients.

Cependant, 49% des enfants participent à une activité scolaire normale, c'est à dire intellectuelle et sportive ; pour le reste, 16% sont pris en charge dans des écoles spécialisées, 13% sont admis dans des classes conventionnelles mais

bénéficient d'un « mi-temps » pour leur apprentissage et 7% ne vont quasiment pas à l'école.

Quant à l'activité physique, elle est sans restriction dans 63% des cas, évite les sports de contact dans 18% des situations, adopte un programme particulier dans chez 8% des enfants.

Si l'on s'intéresse au suivi médical proprement dit, on retrouve les chiffres suivants :

- 47% des enfants n'ont pas été hospitalisés dans l'année précédente et 20% n'ont pas du tout été malades.
- 60% des patients ont reçu au moins six visites de médecin sur les trois derniers trimestres.

Par contre, dans le cadre de la surveillance para-clinique de nos jeunes patients, les constatations imposent une remise en question des habitudes :

- 44% des enfants ont eu un enregistrement polygraphique du sommeil ainsi qu'une échographie cardiaque durant les douze derniers mois
- 40% ont bénéficié d'un ECG
- 25% ont vu la réalisation d'un cliché pulmonaire standard
- 17% ont eu un holter-ECG et 53% n'ont jamais subi cet examen pourtant important
- 14% une bronchoscopie
- par contre, 56% ont vu un ophtalmologue pendant cette même période.

Il est donc évident qu'une surveillance idéale de cette maladie sera obtenue le jour où on arrivera à faire reconnaître cette maladie vraisemblablement sous estimée à l'heure actuelle.

Quant à la vie de l'entourage et principalement des parents, il semble admis que la présence d'un enfant porteur de l'affection complique son déroulement : 67% des familles rapportent volontiers que la prise en charge des soins de leur enfant retentit sur leurs possibilités de trouver du travail ou d'améliorer leur formation, d'autant plus que 30% sont joignables en permanence en cas de problème à l'école ; prendre des vacances semble quasiment irréalisable pour 76% d'entre eux et avoir une vie sociale normale impossible pour 73% des personnes qui ont répondu. Enfin, 16% des parents divorcent après quelques mois ou années d'un véritable combat quotidien.

Heureusement, des aides existent pour venir soulager partiellement un entourage courageux :

- 37% des enfants ont une infirmière personnelle à l'école et 13% peuvent compter sur la présence de l'infirmière scolaire ; par contre, 50% ne bénéficient pas de cet acteur de santé.
- 25% des familles ont une infirmière à la maison la journée (Day nursery) et 44% la nuit (Night nursery).

Enfin, pour clore ce chapitre, la plupart des familles (88%) ont 76 à 100% des frais dus aux soins de leur enfant remboursés par une source publique et/ou privée, mais compte tenu de la gravité de la maladie, un remboursement intégral ne semblerai pas particulièrement abusif.

CONCLUSION

Le syndrome d'hypoventilation alvéolaire congénitale centrale (HACC) ou syndrome d'Ondine est d'identification récente et d'une très grande rareté. Le développement des connaissances sur la physiologie de la régulation de la respiration a permis d'en apprécier les mécanismes physiopathologiques.

La nature exacte des lésions n'est pas connue, mais l'hypothèse avancée est celle d'une anomalie de l'intégration, au niveau du système nerveux central, des informations afférentes reçues par les chémorécepteurs.

L'association fréquente avec d'autres affections (dysfonctionnement du contrôle automatique de la fréquence cardiaque, anomalies oculaires et ganglioneuromes) et en particulier à la maladie de Hirschprung a permis d'intégrer le syndrome dans les neurocristopathies, ouvrant aussi des perspectives sur l'éventualité d'une origine génétique.

Cette maladie est l'exemple type d'une maladie orpheline avec environ 200 cas dans le monde dont 35 en France, sachant que la méconnaissance de l'affection contribue à la sous-estimer ou en retarder le diagnostic.

La clé de celui-ci, en plus d'un interrogatoire soigneux, reste l'enregistrement polysomnographique de sommeil qui doit permettre la mesure de paramètres courants comme l'électrocardiogramme et la SaO₂ mais aussi le monitoring continu de la pression partielle en CO₂, la mesure quantitative de la ventilation-minute par un pneumotachographe et l'EEG. Le profil le plus couramment observé décrit, lors du passage de l'éveil au sommeil, une baisse de la ventilation-minute, particulièrement pendant le sommeil lent profond ; ces anomalies persistent alors même que s'installe une hypoxémie et une hypercapnie.

Cependant, on peut parler de maladie d'espoir, non pas en terme de guérison à court ou moyen terme, mais sur le plan de l'amélioration du pronostic à condition d'assurer, dès le diagnostic posé et sans interruption, une prise en charge complète basée principalement sur la suppléance de la fonction respiratoire pendant le sommeil par une ventilation mécanique, nécessitant une organisation lourde pour la famille : initialement réalisée au moyen d'une ventilation intra trachéale en pression positive par canule de trachéotomie, elle peut, dans certaines conditions, être remplacée par une ventilation au masque autorisant alors la décanulation.

Responsable d'une dépendance à vie, l'affection demande une prise en charge et une surveillance par un centre proche du lieu d'habitation capable de réaliser des évaluations annuelles.

ANNEXES

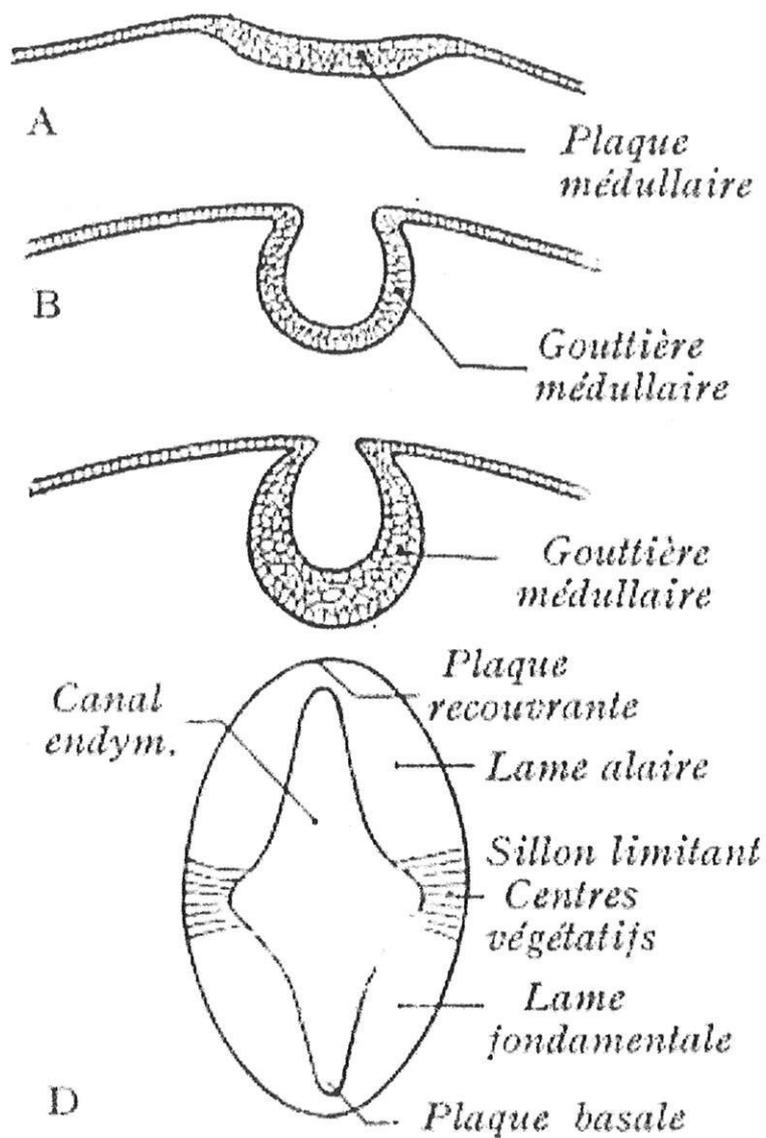


Figure 1 : *Formation du canal médullaire*

(D'après : Anatomie humaine descriptive, topographique et fonctionnelle de H. ROUVIERE)

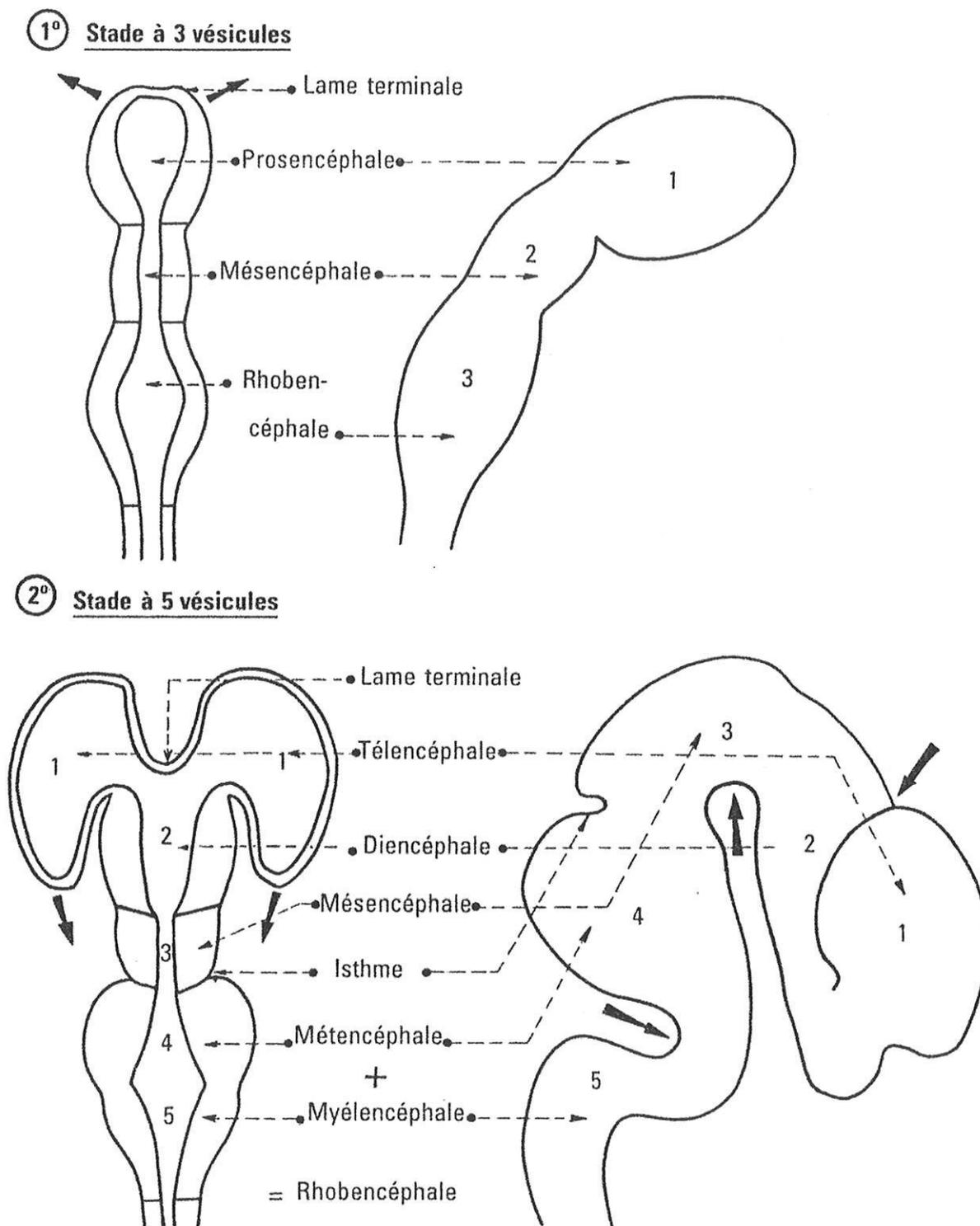


Figure 2 : *Tube neural de face et de profil aux stades vésiculaires*

(D'après : Anatomie du Système Nerveux Central de P. BOURRET et al.)

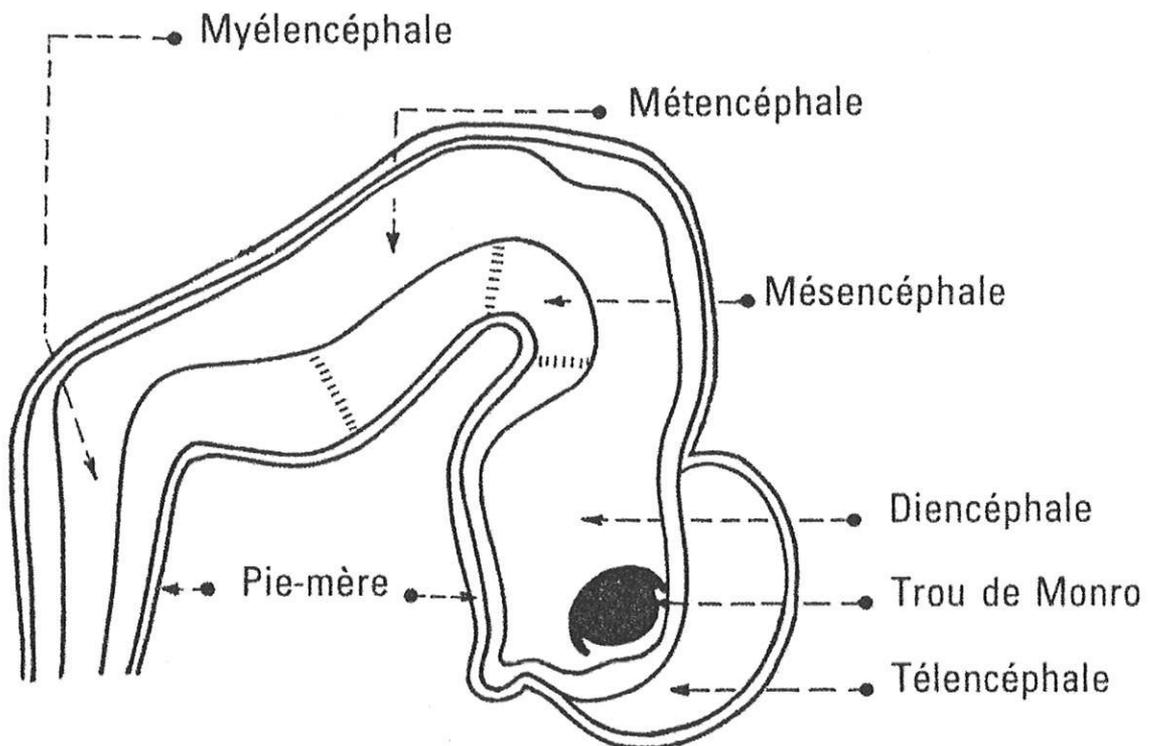


Figure 3 : *Coupe sagittale d'un embryon de 11 millimètres.*

(D'après : Anatomie du Système Nerveux Central de P. BOURRET et al.)

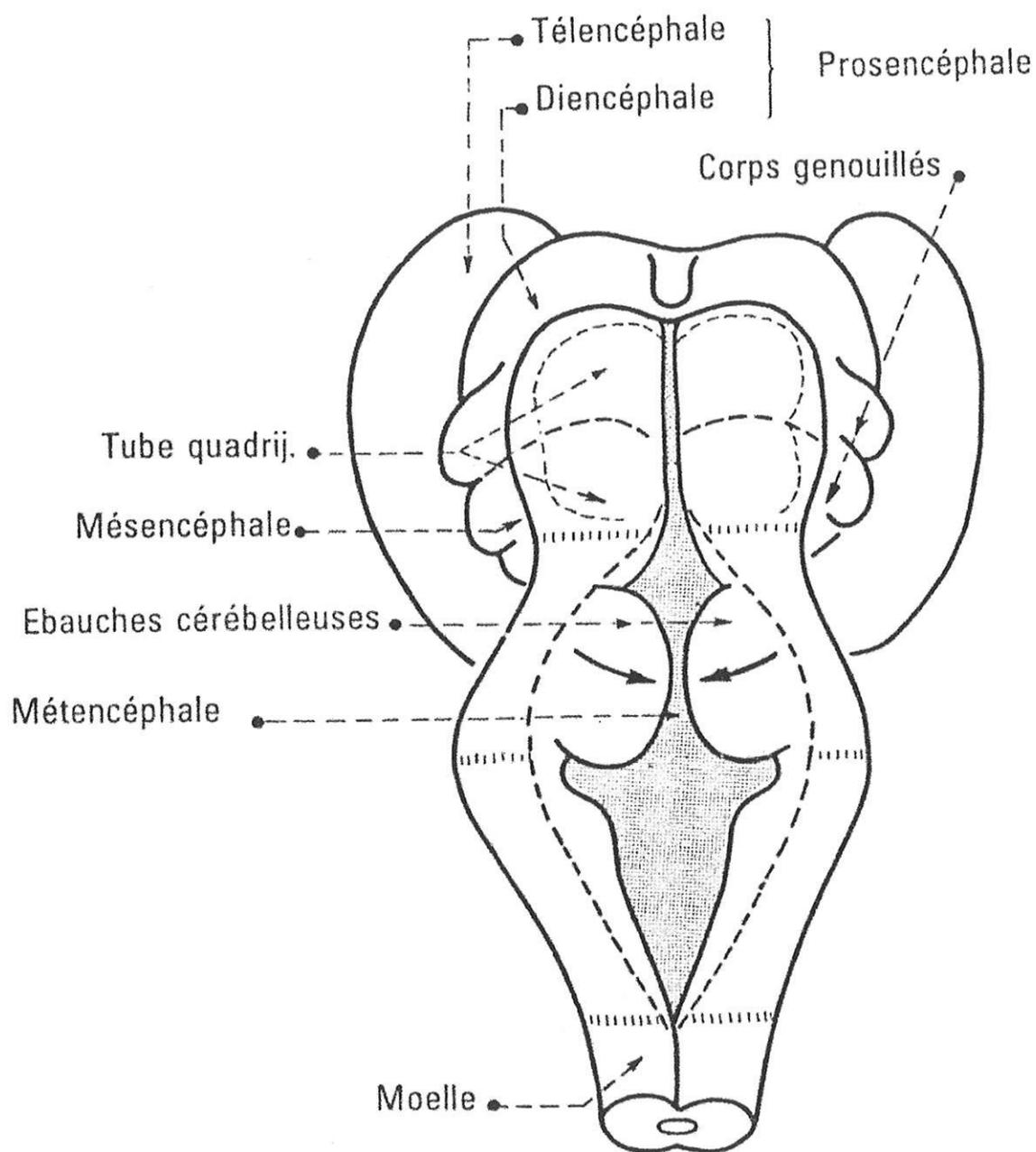


Figure 4 : *vue postérieure d'un embryon de 23 millimètres.*

(D'après : Anatomie du Système Nerveux Central de P. BOURRET et al.)

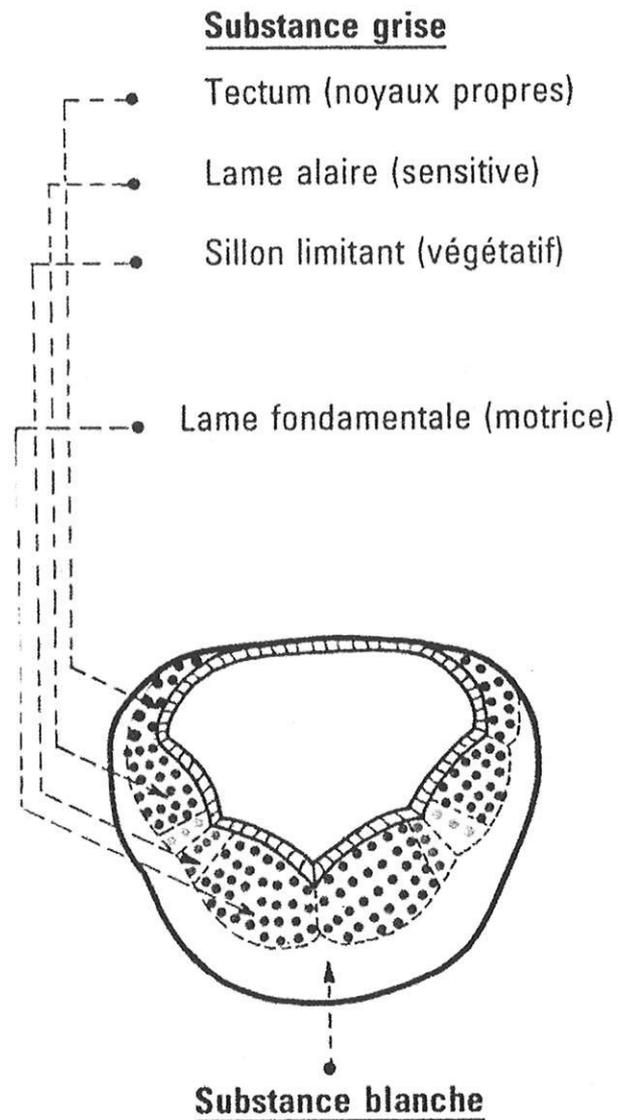


Figure 5 : *Stade initial du tube nerveux – Distribution des substances grises et blanches.*

(D'après : Anatomie du Système Nerveux Central de P. BOURRET et al.)

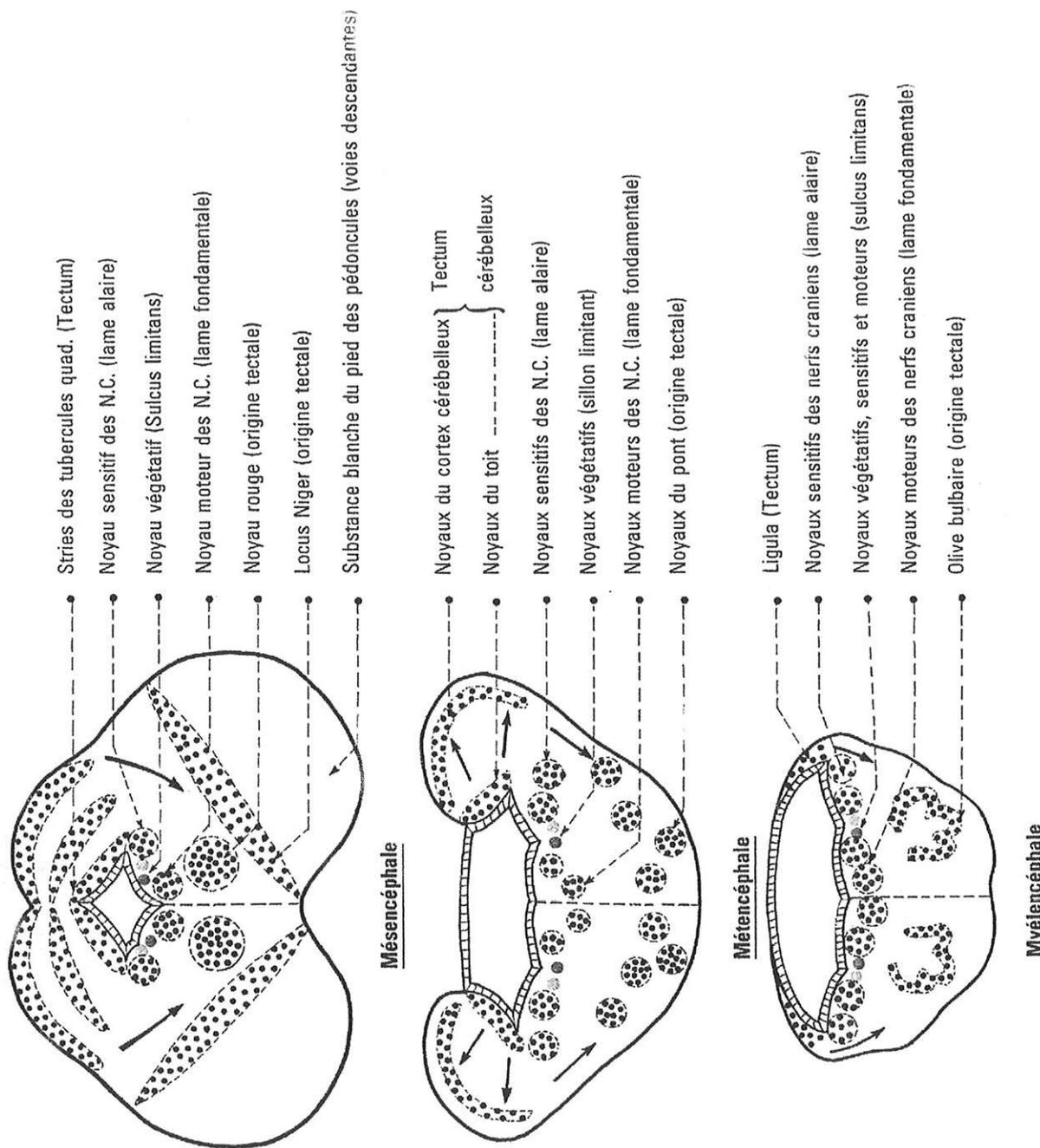


Figure 6 : *Distribution des Substances grises et blanches aux étages mésencéphaliques, métencéphaliques et myélocéphaliques.*

(D'après : Anatomie du Système Nerveux Central de P. BOURRET et al.)

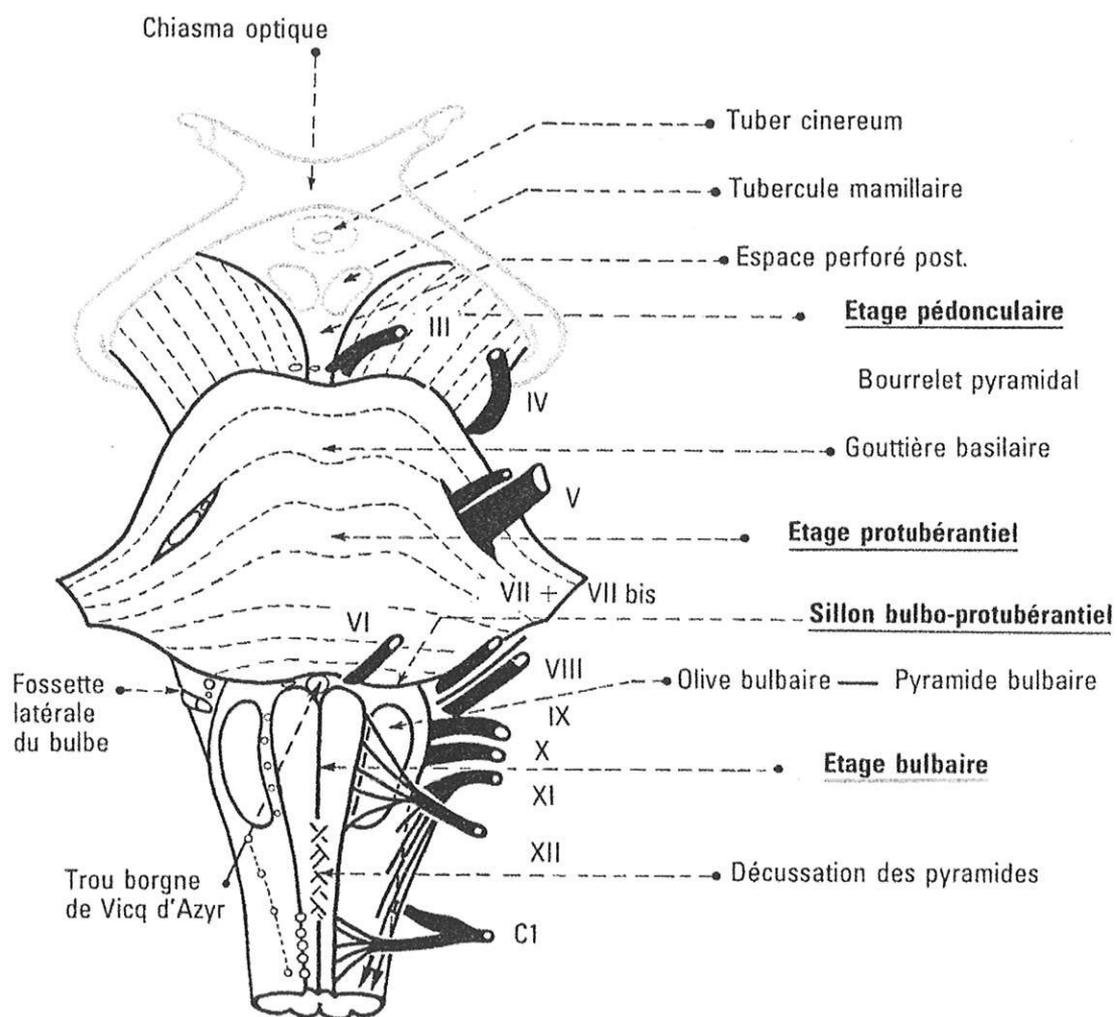


Figure 7: *Face antérieure du Tronc Cérébral*

(D'après : Anatomie du Système Nerveux Central de P. BOURRET et al.)

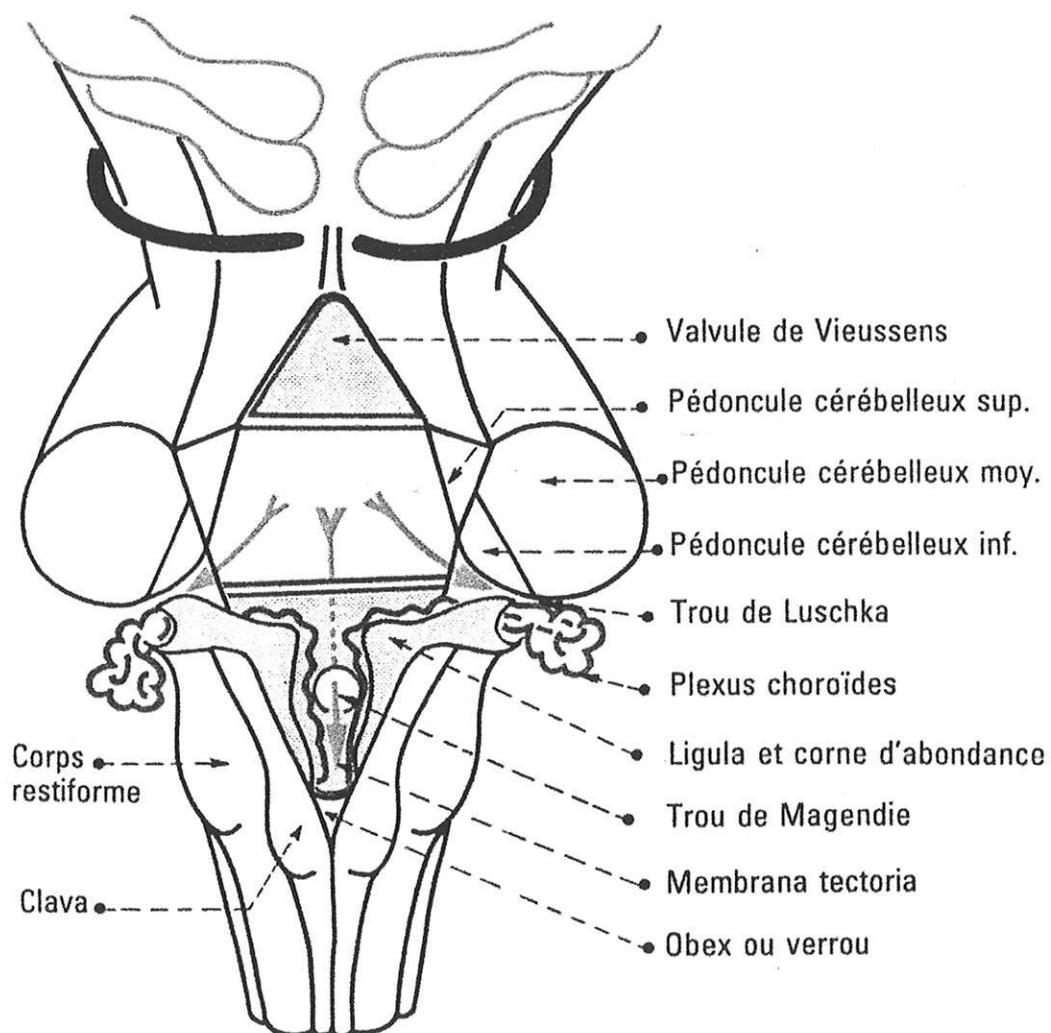


Figure 8 : *Face postérieure superficielle du Tronc Cérébral*

(D'après : Anatomie du Système Nerveux Central de P. BOURRET et al.)

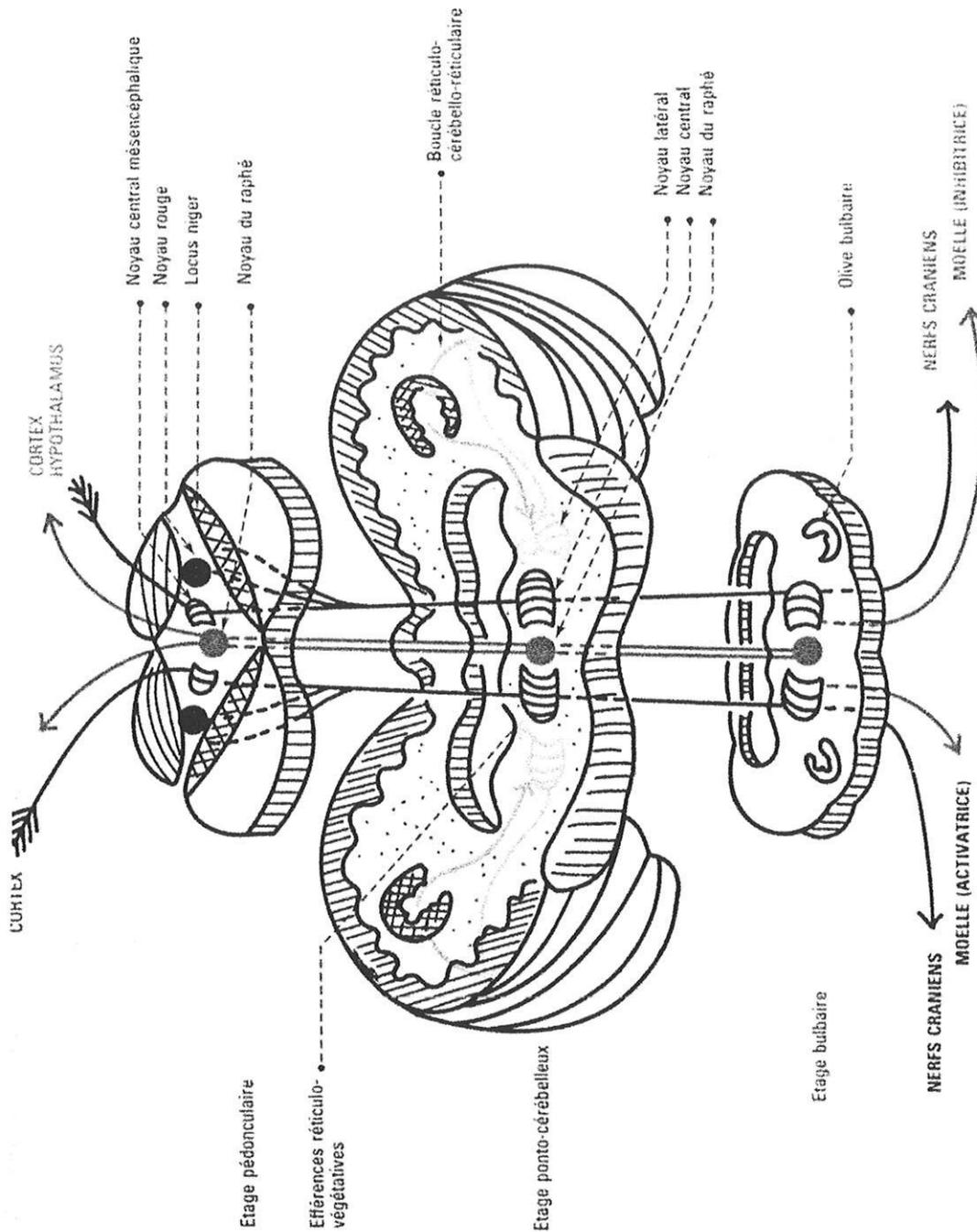


Figure 9 : *La Substance Réticulée*

(D'après : Anatomie du Système Nerveux Central de P. BOURRET et al.)

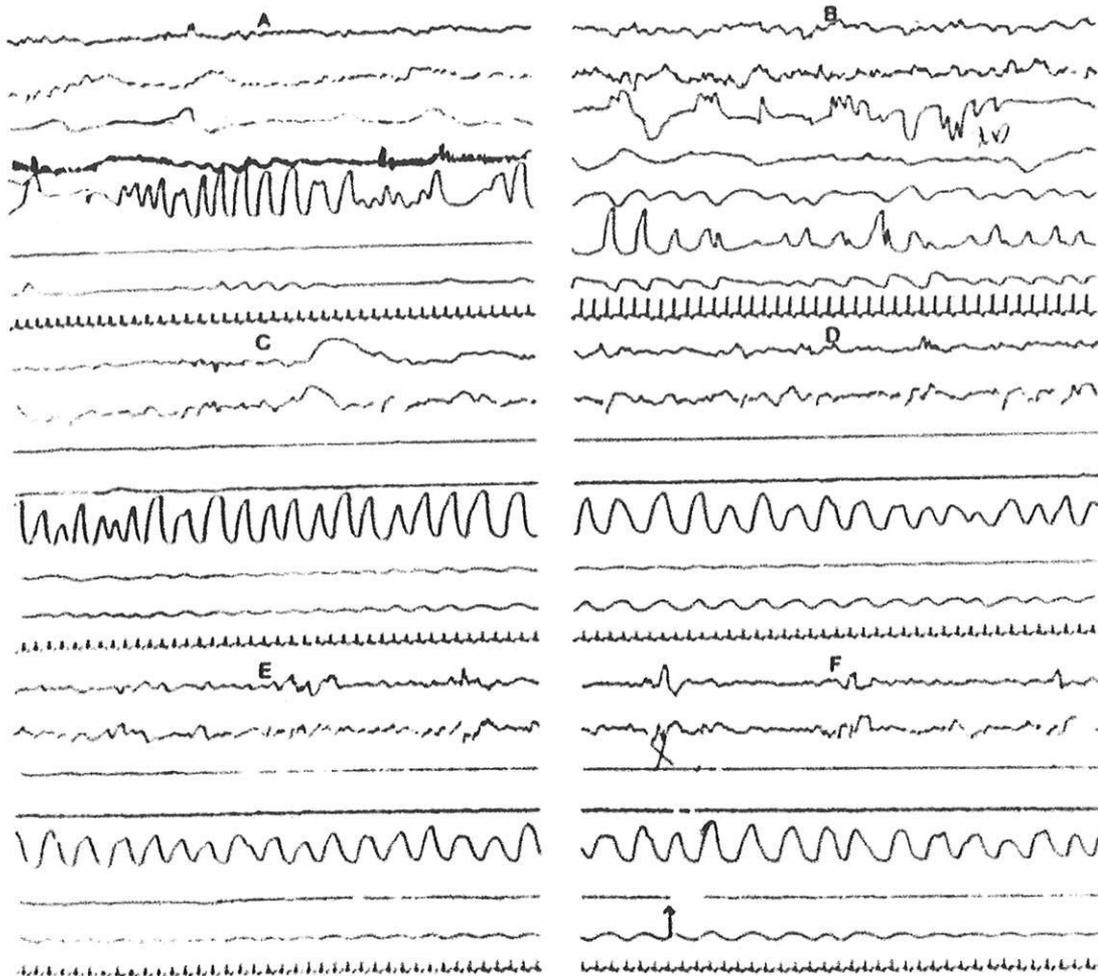


Figure 10 : Enregistrement polygraphique chez un nourrisson-né de 41 semaines d'âge gestationnel, âgé de 4 jours.

- A. Veille : artéfacts de mouvements. EEG d'activité moyenne.
- B. Sommeil Actif : mouvements oculaires rapides. Inactivité EMG.
- C. Sommeil Transitionnel : activité ou inactivité à l'EMG. Respiration irrégulière. Pas de mouvements oculaires rapides.
- D. Début du sommeil calme : EMG d'activité tonique. Respiration régulière. Activité EEG lente pratiquement continue.
- E. Sommeil Calme : apparition d'un tracé alternant.
- F. Bouffées lentes favorisées par les bruits.

(D'après : Le sommeil normal et pathologique de M. BILLIARD)

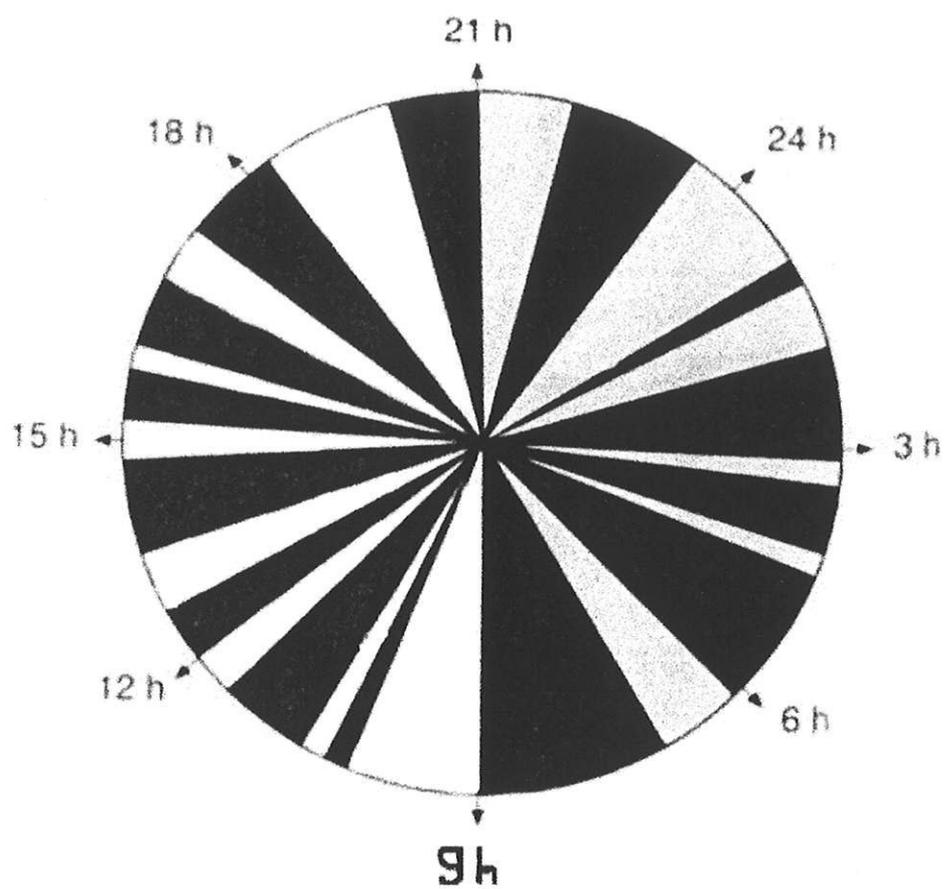


Figure 11 : *Alternance veille – sommeil chez le nouveau-né*

- *veille en blanc le jour*
- *veille en gris la nuit*
- *Sommeil en noir*

(D'après : Le sommeil normal et pathologique de M. BILLIARD)

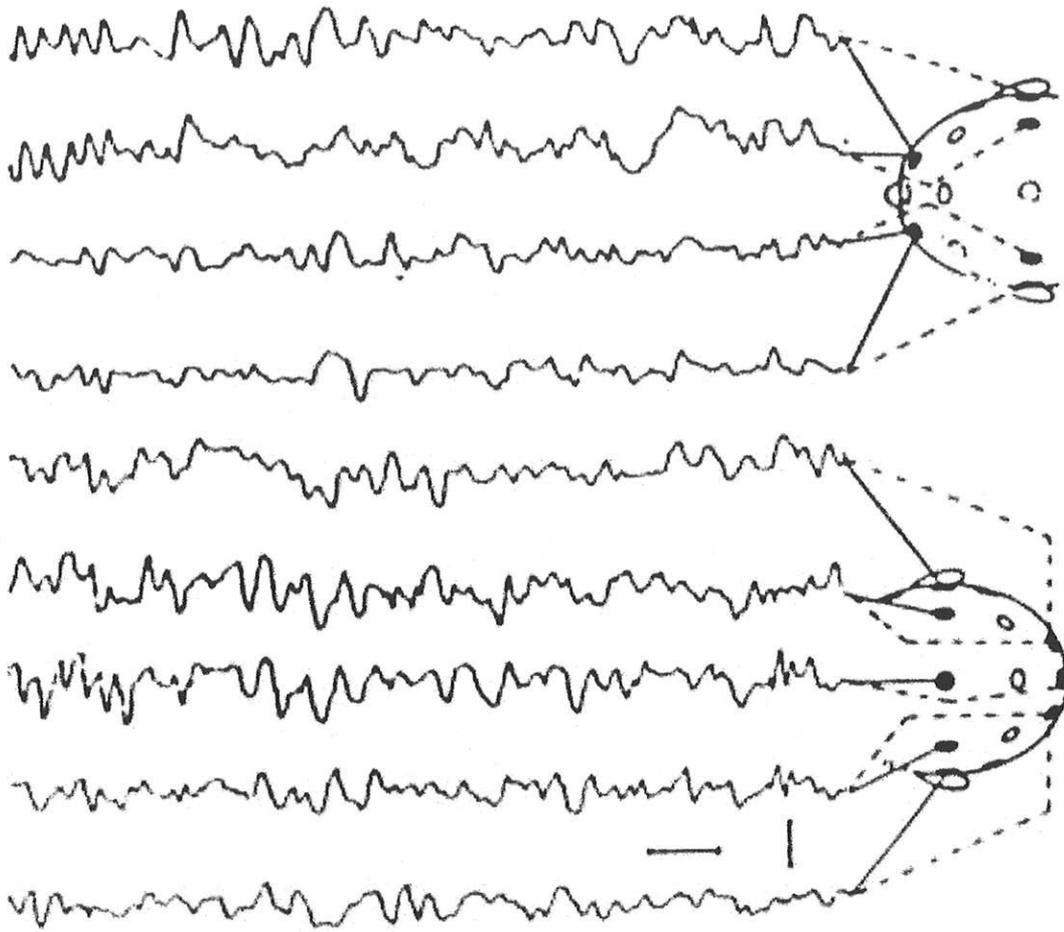


Figure 12: EEG du sommeil calme avec rythme Delta très lents et continus
(Delta sans spindles)

(D'après : Le sommeil normal et pathologique de M. BILLIARD)

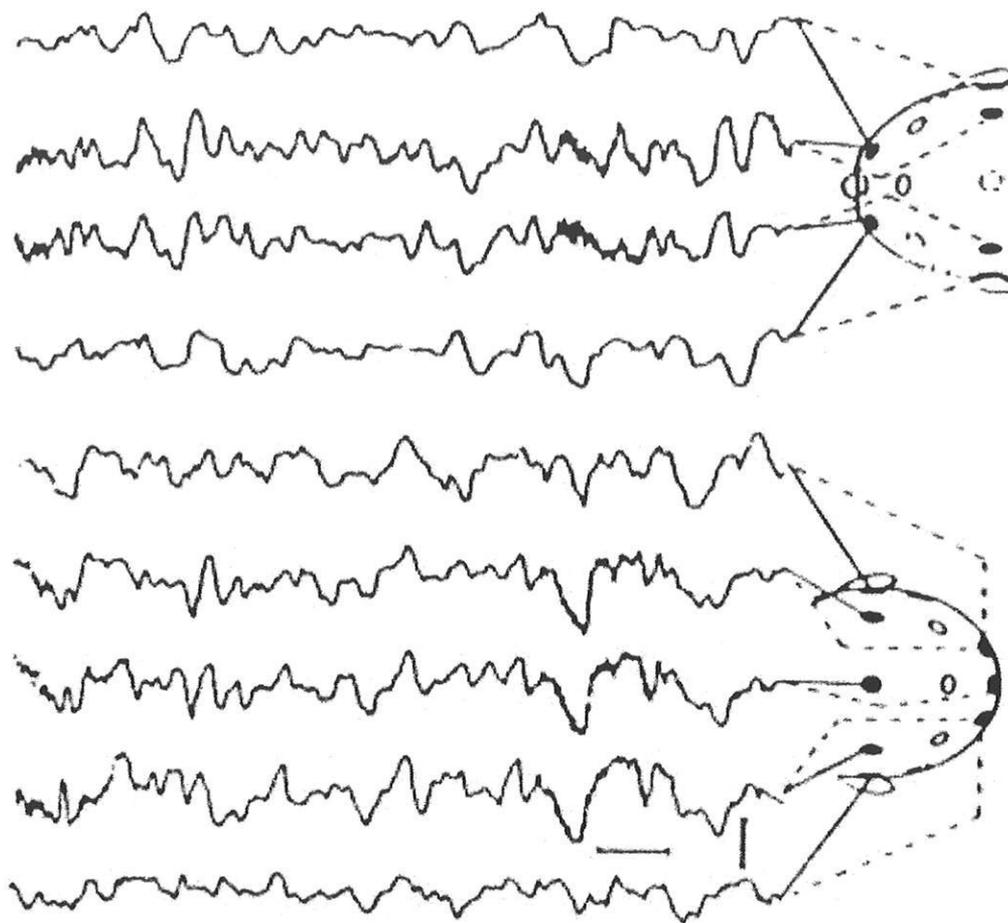


Figure 13 : EEG du sommeil calme avec Spindles chez un enfant de 2 mois

(D'après : Le sommeil normal et pathologique de M. BILLIARD)

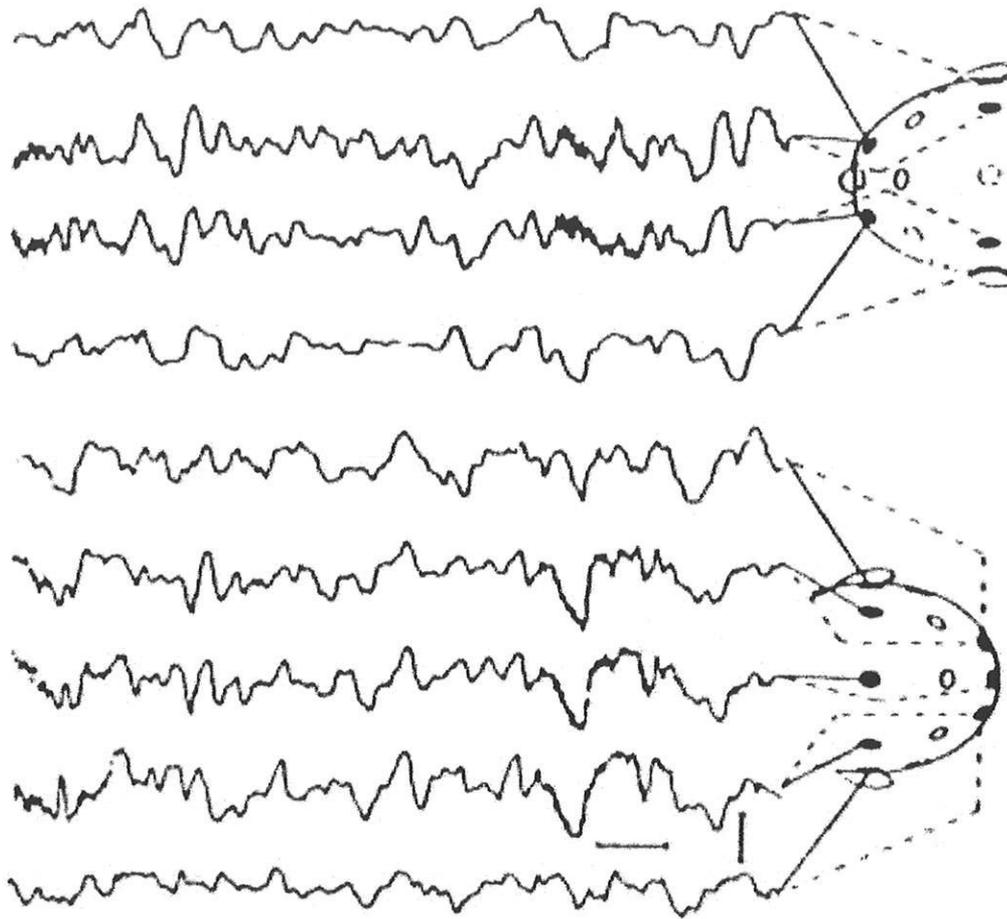


Figure 14 : *Enregistrement polygraphique du sommeil lent plus profond (SC3)*

- *Pauvre en faisceaux*
- *Riche en Delta*

(D'après : Le sommeil normal et pathologique de M. BILLIARD)

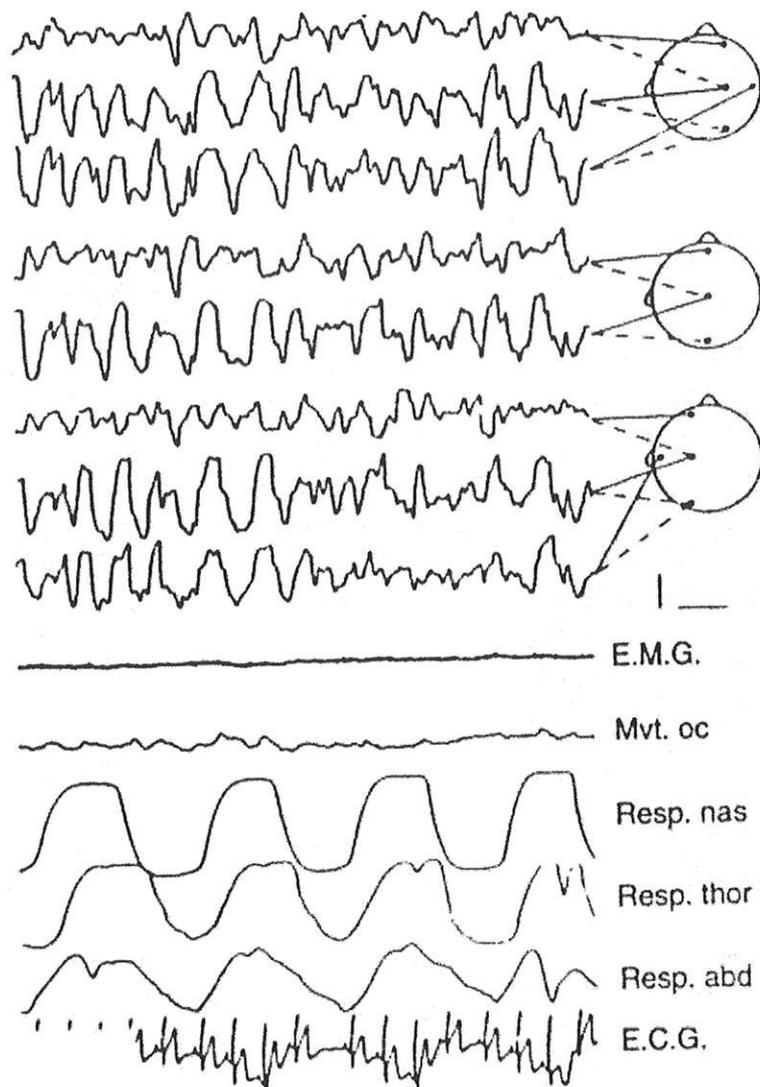


Figure 15 : *Enregistrement polygraphique du sommeil lent très profond (SC4)*

○ *Très riche en Delta*

(D'après : Le sommeil normal et pathologique de M. BILLIARD)

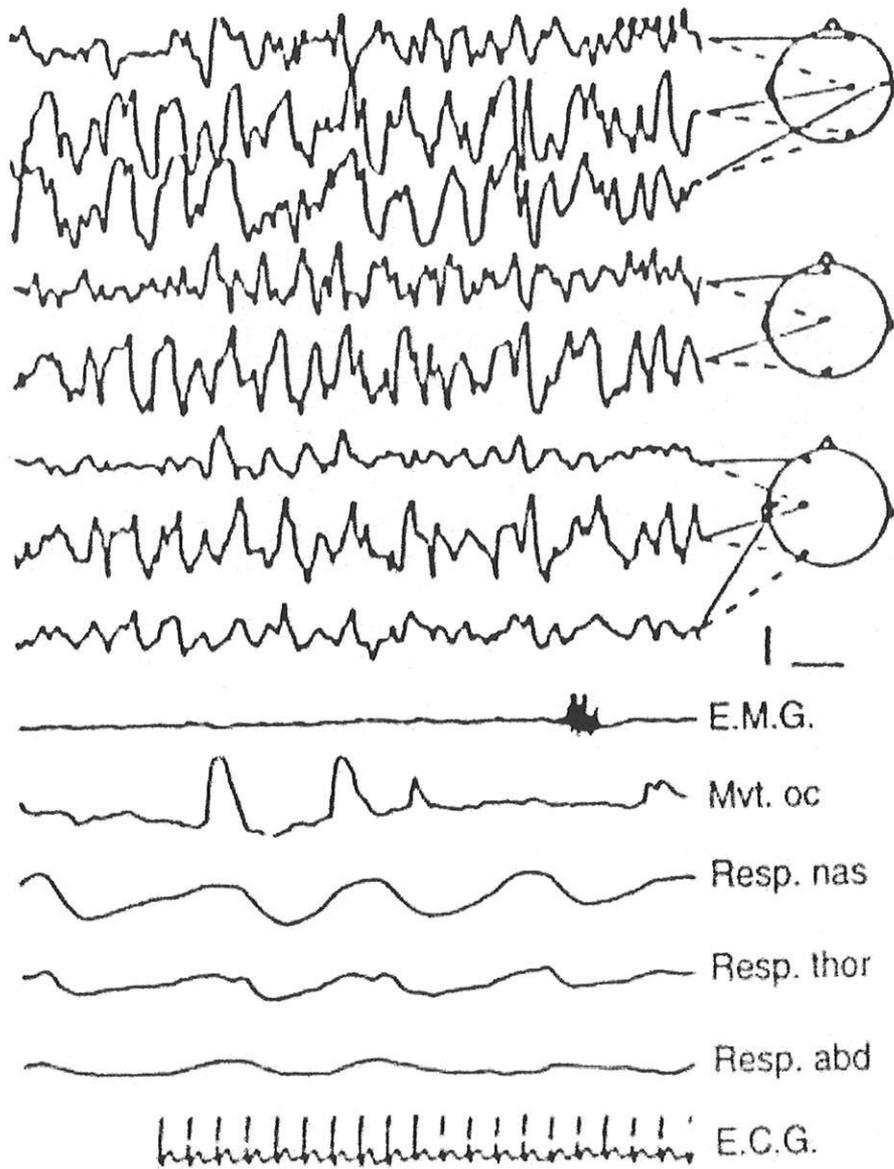


Figure 16 : *Enregistrement polygraphique du sommeil profond (SP)*

- *Delta ample typique*
- *Activité musculaire phasique sur un fond inactif*
- *Nombreux mouvements oculaires rapides*

(D'après : Le sommeil normal et pathologique de M. BILLIARD)

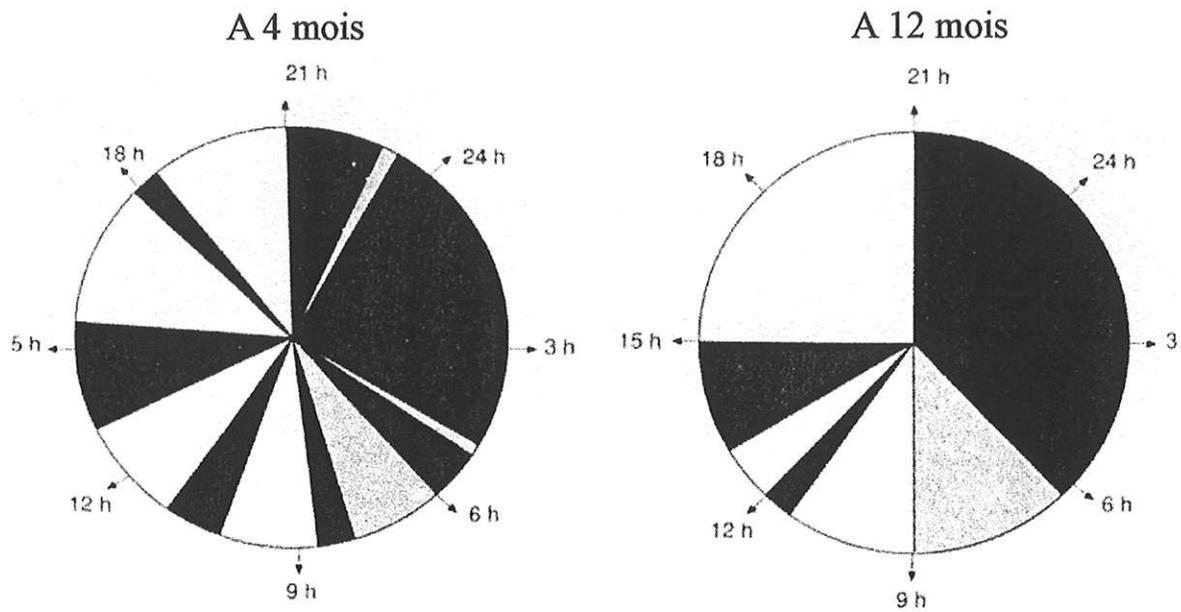


Figure 17: *Alternance veille - sommeil au cours la première année*

- *veille en blanc le jour*
- *veille en gris la nuit*
- *Sommeil en noir*

(D'après : Le sommeil normal et pathologique de M. BILLIARD)

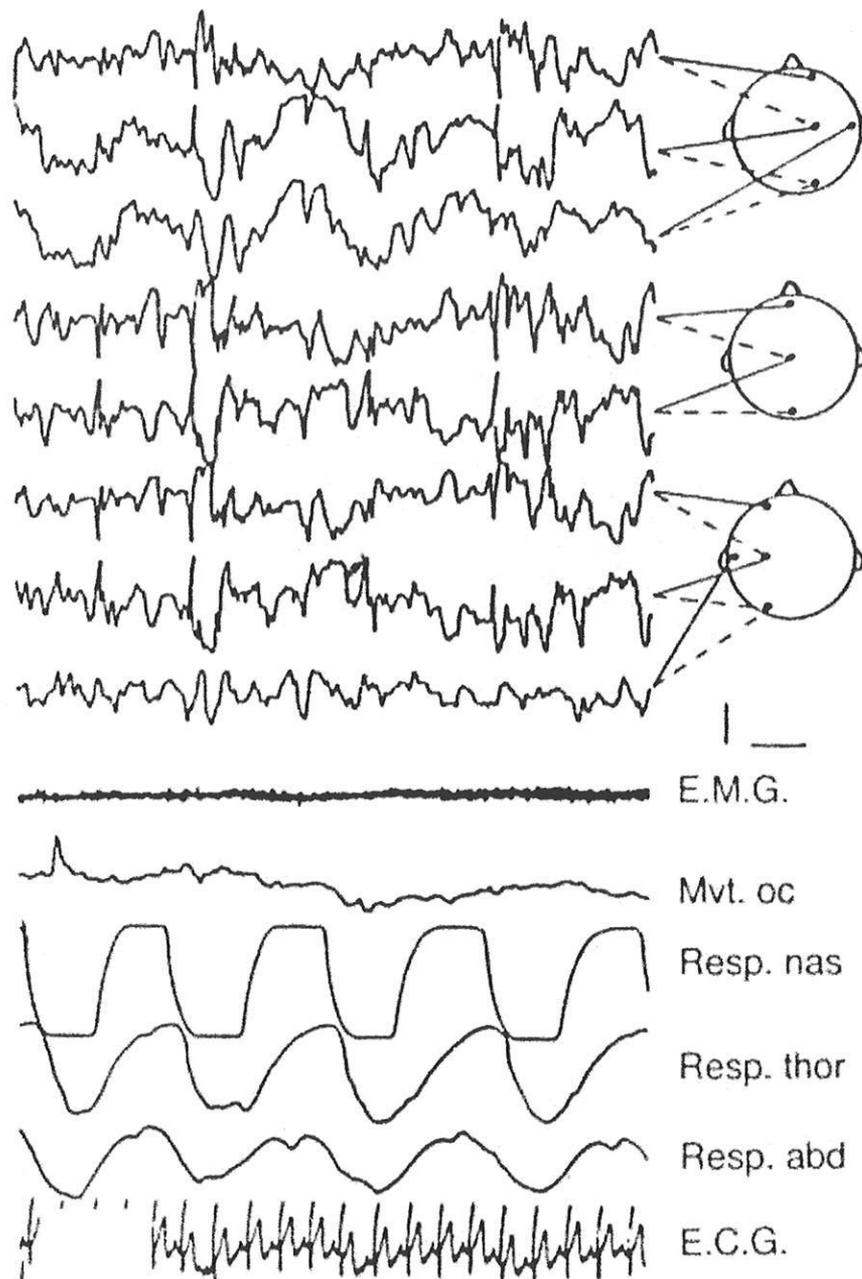


Figure 18 : *Enregistrement polygraphique d'un enfant de 26 mois.
Pointes centrales très aigues mais normales dans le sommeil.*

(D'après : Le sommeil normal et pathologique de M. BILLIARD)

Veille		Endormissement	S. actif		S. calme			Éveil
			S. Tr	SP	SC2	SC3	SC4	
<i>NN</i>	Veille		S. actif		S. calme			
<i>6 semaines</i>	Veille		S. Tr	SP	SC2	SC3		
<i>5 mois</i>	Veille	Endormissement	S. Tr	SP	SC2	SC3	Éveil	
<i>8 mois</i>	Veille	Endormissement	S. Tr	SP	SC2	SC3	SC4	Éveil
<i>3 ans</i>	Veille	Endormissement	S. Tr	SP	S. lent léger	Sommeil lent profond		Éveil

Figure 19 : *Tableau résumant la terminologie des différentes phases de sommeil chez le nourrisson et l'enfant en fonction de l'âge.*

(D'après : Le sommeil normal et pathologique de M. BILLIARD)

BIBLIOGRAPHIE

- 1- **AL HALABIAH H., SIMONNEAU M.**
Isolation of endothelin-dependent genes differentially expressed in embryonic rhombencephalon as possible candidate genes for CCHS.
HYPOVENTILATION ALVEOLAIRE CENTRALE CONGENITALE, Second Symposium International ; 15 et 16 février 2002 ; Faculté de Médecine Xavier Bichat – Paris
- 2- **AMIEL J., DE PONTUAL L., TRANG H. et al.**
Genetic insights into neural crest disorders : does the hirschprung disease model shed light on the congenital central hypoventilation syndrome.
HYPOVENTILATION ALVEOLAIRE CENTRALE CONGENITALE, Second Symposium International ; 15 et 16 février 2002 ; Faculté de Médecine Xavier Bichat – Paris
- 3- **ARMSTRONG D., SACHIS P., BRYAN C., et al.**
Pathological features of persistent infantile sleep apnea with reference to the pathology of sudden infant death syndrome.
Ann. Neurol., 1982; 12:169-174
- 4- **BANZETT R.B., LANSING R., SHEA S.A., et al.**
« Air Hunger » arising from increased PCO₂ in mechanically ventilated quadriplegics.
Respir. Physiol., 1989; 76: 53-68
- 5- **BEAUFILS F., SAIZOU C., TRANG H., et al.**
General guidelines for management.
HYPOVENTILATION ALVEOLAIRE CENTRALE CONGENITALE, Second Symposium International ; 15 et 16 février 2002 ; Faculté de Médecine Xavier Bichat – Paris
- 6- **BENOIT O.**
Le rythme veille – sommeil de l'enfant.
Physiologie.Arch. Fr. pediatric., 1981 ; 38 : 619-626
- 7- **BENOIT O., FORET J.**
Le sommeil humain – Bases expérimentales physiologiques et physiopathologiques.
Paris : Masson, 1992. - 354 pages -
- 8- **BILLIARD M.**
Le sommeil normal et pathologique.
Paris : Masson, 1994. - 334 pages
- 9- **BLANDIN E.**
La mort subite du nourrisson.
Th : Méd : Poitiers : 1986

- 10- **BOURRET P., LOUIS R.**
Anatomie du système nerveux central - 3^{ème} édition.
Paris : Expansion scientifique française, 1986.- 298 pages -
- 11- **BOWER R.J., ADKINS J.C.**
Ondine's curse and neurocristopathy.
Clinical Pediatrics.,1980;19:665-668
- 12- **BREMOND-GIGNAC D., LAROCHE L., GAULTIER C., et al.**
Diagnosis and managment of ocular motility disorders in congenital central hypoventilation syndrome (CCHS).
HYPOVENTILATION ALVEOLAIRE CENTRALE CONGENITALE , Second Symposium International ; 15 et 16 février 2002 ; Faculté de Médecine Xavier Bichat – Paris
- 13- **BUSER P., IMBERT M.**
Commandes et régulations neurovégétatives
Paris : Hermann – Editeurs des sciences et des arts, 1994. - 642 pages.
(Collection méthodes)
- 14- **BUSSI S., LECOQUIC Y., MURCIANO D., et al.**
Influence du sommeil sur la respiration.
Rev. Fr. Mal. Resp., 1982 ; 10 : 291-307
- 15- **CHALLAMEL M.J.**
Développement des états de vigilance chez le nourrisson. Place du sommeil dans le syndrome de mort subite du nourrisson.
2002.www.sommeil.univ-lyon1.fr/articles/challamel/
- 16- **COLEMAN M., BOROS S.J., HUSEBY T.L., et al.**
A report of successful experience with bilateral diaphragmatic pacing.
Arch. Dis. Child., 1980; 55: 901-903
- 17- **COMROE J.H.**
Frankenstein, Pickwick and Ondine.
Am. Rev. Resp. Dis., 1975; 111: 689-692
- 18- **CURZI-DASCALOVA L., MONOD N., GUIDASCI S. et al.**
Transition veille-sommeil chez le nouveau-né et le nourrisson avant l'âge de 3 mois.
Rev. EEG. Neurophysiologie., 1981 ; 11 : 1-10
- 19- **CURZI-DASCALOVA L.**
Electroencéphalogramme du sommeil normal et de veille avant l'âge de 6 mois.
Rev. EEG. Neurophysiologie., 1977 ; 7 : 316-326

- 20- **CURZI-DASCALOVA L.**
Mobilité respiratoire pendant le sommeil du nouveau-né et du nourrisson.
La revue de pédiatrie, 1979 ; 15 : 253-258
- 21- **DAUGER S., GUIMIOT F., SIMONNEAU M., et al.**
Animals models of pathologies of respiratory control.
HYPOVENTILATION ALVEOLAIRE CENTRALE CONGENITALE , Second
Symposium International ; 15 et 16 février 2002 ; Faculté de Médecine Xavier
Bichat – Paris
- 22- **DEBRA E., WEESE-MAYER D.E.**
Diaphragm pacing in infants and children : learning from the past to plan for the
millenium.
HYPOVENTILATION ALVEOLAIRE CENTRALE CONGENITALE , Second
Symposium International ; 15 et 16 février 2002 ; Faculté de Médecine Xavier
Bichat – Paris
- 23- **DE LA MOTTE FOUQUE F.**
Ondine (Traduction Française de J. Thorel)
Paris : J. Corti, 1982 – 146 pages -
- 24- **DEONNA T., ARCZYNSKA W., TORRADO A.**
Congenital failure of automatic ventilation (Ondine's curse).
J. Pediatr., 1974; 84: 710-714
- 25- **DREYFUS-BRISAC C.**
Les rythmes veille-sommeil.
Journées parisiennes de pédiatrie., 1975 ; 392-399
- 26- **ELLIS E.R, Mc CAULEYV.B., MELLIS C., et al.**
Treatment of alveolar hypoventilation in a six-year-old girl with intermittent
positive pressure ventilation though a nose mask.
Am. Rev. Respir. Dis., 1987; 136:188-191
- 27- **FAUDEUX D.**
Nouveau-nés : retarder le baptême de l'air.
Le Généraliste, 1998 ; 1858
- 28- **FAURE C., VIARME F., CARGILL G., et al.**
Abnormal oesophageal motility in childrenwith congenital central
hypoventilation syndrome.
Gastroenterology, 2002; 122: 1258-1263

- 29- **FAURE F.**
Maladie de Hirschprung.
2002. www.sfip-radiopediatrie.org/EPUTIM98/FAUTIM98.HTM
- 30- **FLAGEOLE H., ADOLPH V.R., DAVIS G.M., et al.**
Diaphragmatic pacing in children with congenital central alveolar hypoventilation syndrome.
Surgery, 1995 ; 118 : 25-28
- 31- **FLEMING P.J., CADE D., BRYAN M.H., et al.**
Congenital central hypoventilation and sleep state.
Pediatrics. 1980; 66: 425-428
- 32- **FLEMING P.J., LEVINE M.R., LEWIS G.T., et al.**
Almitrine bismesylate in congenital central hypoventilation.
Eur. J. Resp. Dis., 1983; 64(suppl.) 126: 307-312
- 33- **FOLGERING H., KUYPER F., KILLE J.F.**
Primary alveolar hypoventilation (Ondine's curse) in an infant without arcuate nucleus. Case report.
Bull. Eur. Physiopath. Resp., 1979; 15: 659-665
- 34- **GARRIDO-GARCIA H., MAZAIRA AWAREZ J., MARIN ESCRIBANO P., et al.**
Treatment of chronic ventilatory failure using a diaphragmatic pacemaker.
Spinal. Cord., 1998; 36: 310-314
- 35- **GAULTIER C.**
Respiration au cours du sommeil pendant la croissance – physiologie et pathologie.
Bull. Eur. Physiopath. Resp., 1985 ; 21 : 55-112
- 36- **GIRAUDOUX J.**
Ondine « pièce en 3 actes »
Paris : Bernard Grasset, 1939. - 192 pages - (Collection livre de poche)
- 37- **GIRSCH W., KOLLER R., HOLLE J., et al.**
Vienna phrenic pacemaker – experience with diaphragm pacing in children.
Eur. J. Pediatr. Surg., 1996; 6:140-143
- 38- **GOLDBERG D.S., LUDWIG I.H.**
Congenital central hypoventilation syndrome: ocular finding in 37 children.
J. Pediatr. Ophtalmol. Strabismus., 1996; 33: 175-180

- 39- **GOZAL D., HARPER R.M.**
Novel insights into congenital hypoventilation syndrome.
Curr. Opin. Pulm. Med., 1999; 5:335-338
- 40- **GRANIER M.**
Hypoventilation alvéolaire primitive d'origine centrale à révélation néo-natale ou syndrome d'Ondine. A propos de 4 nouvelles observations et revue de la littérature.
Th : Méd : Paris 5 : 1981
- 41- **GREMMO G.**
Hypoventilation alvéolaire congénitale d'origine centrale : à propos d'un cas et revue de la littérature.
Th : Med : Poitiers : 1986
- 42- **GRIGNOTTA F., SHIAVINA M., MONDINI S., et al.**
Central hypoventilation (Ondine's curse) treated with negative pressure ventilation.
Monaldi. Arch. Chets. Dis., 1996; 51: 22-26
- 43- **GRIMM-HAMEN S.**
Formes du récit dans la première moitié du XIXème siècle: Grimm, Brentanno, La Motte Fouqué
Paris : Editions du Temps, 2001 – 223 pages
- 44- **GUILLEMINAULT C., CHALLANIEL M.J.**
"Congenital central hypoventilation syndrome (CCHS): independent syndrome or generalized impairment of the autonomic nervous system."
Progress in perinatal neurology.
Baltimore: Williams and Williams, 1981, vol. 1: 197-214
- 45- **GUILLEMINAULT C., DEMENT W.C.**
Sleep apnea syndromes.
New-York: A. R. Liss, 1978 - 372 pages
- 46- **HADDAD G.G., MAZZA J.M., EPSTEIN A.F., et al.**
Congenital failure of automatic control of ventilation, gastrointestinal motility and heart rate.
Medecine, 1978; 57: 517-526
- 47- **HAMILTON J., BOPURTHA J.N.**
Congenital central hypoventilation syndrome and Hirschsprung's disease in half sibs.
J. Genet., 1989; 26: 272-276

- 48- **HARPER R.M., D Ph.**
Functional organization of cardiorespiratory control.
HYPOVENTILATION ALVEOLAIRE CENTRALE CONGENITALE, Second
Symposium International ; 15 et 16 février 2002 ; Faculté de Médecine Xavier
Bichat – Paris
- 49- **HARRISON T.R.**
Principe de Médecine Interne – 5ème édition française.
Paris: Médecine – Sciences Flammarion, 1992 – 2400 pages -
- 50- **HARTMANN O., FAVROT M.**
Neuroblastomes. Aspects cliniques et thérapeutiques actuels. Apports de la
biologie moderne.
Rev. Prat., 1993 ; 43 : 2182-2186
- 51- **HUILLEMINAULT C., Mc QUITTY J., ARIAGNO R.L., et al.**
Congenital central alveolar hypoventilation in six infants.
Pediatrics., 1982 ; 70 : 684-694
- 52- **HUNT C.E., INWOOD R.J., SHANNON D.C.**
Respiratory an non respiratory effects of doxapram in congenital central
hypoventilation syndrome.
Am. Rev. Resp. Dis., 1979;119:263-269
- 53- **HUNT C.E., MATALON S.V., THOIVIPSON T.R., et al.**
Central hypoventilation syndrome. Experience with bilateral phrenic nerve
pacing in three neonats.
An. Rev. Respir. Dis., 1978; 118: 23-28
- 54- **ILBAWIM N., HUNT C.E., DELEON Y., et al.**
Diaphragm pacing in infants and children: report of simplified technique and
review of experience.
Ann. Thorac. Surg., 1981; 31: 61-65
- 55- **ILBAWIM N., IDRIS F.S., HUNT C.E. et al.**
Diaphragmatic pacing in infants: technique and results.
Ann. Thorac. Surg., 1985; 40: 323-329
- 56- **KEENS T.G.**
Transitioning CCHS children to non-invasive ventilation.
HYPOVENTILATION ALVEOLAIRE CENTRALE CONGENITALE, Second
Symposium International ; 15 et 16 février 2002 ; Faculté de Médecine Xavier
Bichat – Paris

- 57- **KERBL R., LITSCHER H., GRUBBAUEUR H.M., et al.**
Congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's curse) in two siblings, delayed diagnosis and successful noninvasive treatment.
Eur. J. Pediatr., 1996; 155: 977-980
- 58- **LANGOU R.A., COHEN L.S., SHEPS D., et al.**
Ondine's curse: hemodynamic response to diaphragm pacing (electrophrenic respiration).
Am. Heart. J., 1978; 95: 295-300
- 59- **LAUGEL V., DONATO L., ESCANDE B. et al.**
Transition to non-invasive mask ventilation in a CCHS patient.
HYPOVENTILATION ALVEOLAIRE CENTRALE CONGENITALE, Second Symposium International ; 15 et 16 février 2002 ; Faculté de Médecine Xavier Bichat – Paris
- 60- **LIU H.M., LOEW J.M., HUNT C.E.**
Congenital central hypoventilation syndrome: a pathology of study of the neuromuscular system.
Neurology., 1978; 28: 1013-1019
- 61- **LOESCHKE H.**
Control of respiration
New York: Oxford University Press, 1983. – 275 pages -
- 62- **LUGARES R., CIRIGNOTTA F., COCCAGNE G., et al.**
Ondine's curse and its opposite.
In sleep : Basic and clinical research.
Spectrum Publications. Inc., 1983
- 63- **LUGLIANI R., WHIPP B.J., WASSERMANN K.**
Doxapram hydrochloride: a respiratory stimulant for patients with primary alveolar hypoventilation.
Chets., 1979; 76: 414-419
- 64- **MARTIN R.J., HERREL N., PULTUSKER M.**
Trancutaneous measurements of carbon dioxide tension – effect of sleep state in term infants.
Pediatrics., 1981; 67: 622-625
- 65- **MARTIN R.J., OKKEN A., RUBIN D.**
Arterial oxygen tension during active and quiet sleep.
Journ. Pediatr., 1979; 94: 271-274

- 66- **MEISNER H., SCHOBER J.G., STRUCK E., et al.**
Phrenic nerve pacing for the treatment of central hypoventilation syndrom.
State of the art and case report.
Thorac. Cardiovasc. Surg., 1983; 31: 21-25
- 67- **MELLINS R.B., BALFOUR H.H.J., TURINO G.M. et al.**
Failure of automatic control of ventilation (Ondine's curse). Report of an infant
born with this syndrome and review of the literature.
Medecine, 1970; 49: 487-504
- 68- **MILERAD J., LAGERCRANTZ H., LOFGREN O.**
Alveolar hypoventilation treated with doxyprogesterone.
Arch. Dis. Child., 1985 ; 60 : 150-155
- 69- **MORANDI F., TROJAN S., DI FRANCESCO A., et al.**
Mid-face hypoplasia in a child with CCHS treated with nasal mask ventilation
from neonatal age.
HYPOVENTILATION ALVEOLAIRE CENTRALE CONGENITALE , Second
Symposium International ; 15 et 16 février 2002 ; Faculté de Médecine Xavier
Bichat – Paris
- 70- **NAEYE N., MELOT C., NAEYE R., et al.**
Ondine's curse. Report of a patient treated with almitrine, a new respiratory
stimulant.
Eur. J. Resp. Dis., 1981; 63: 342-346
- 71- **NAEYE R.**
La mort subite du nourrisson.
Pour la science, 1980; 32: 26-33
- 72- **NEWTH C.J.L., PACKMAN S., BACHAND R.T.**
Response to almitrine bismesylate in a child with central alveolar
hypoventilation syndrome.
Eur. J. Resp. Dis., 1983; 64(suppl.) 126: 303-306
- 73- **OKAMOTO E., VEDA T.**
Embryogenesis of intramural ganglia of the gut and its relation to Hirschprung's
disease.
J. Pediatr. Surg., 1967; 2: 437-443
- 74- **PATON J.Y., SWAMINATHAN S., SARGENT C.W., et al.**
Hypoxic and hypercapnic ventilatory responses in awake children with
congenital central hypoventilation syndrome.
Am. Rev. Respir. Dis., 1989; 140: 368-372

- 75- **PINE D.S., WEESE-MAYER D.E., SILVESTRI J.M., et al.**
Anxiety and congenital central hypoventilation syndrome.
Am. J. Psychiatry., 1994; 151 : 864-870
- 76- **RAULT P.**
Syndrome de mort subite du nourrisson.
2001.www.adrenaline112.org/DUрге/Dpedia/msn.html
- 77- **ROUVIERE H.**
Anatomie humaine descriptive, topographique et fonctionnelle – membres et système nerveux central - 11^{ème} édition.
Paris : Delmas A., 1974. – 3 tomes. - 679 pages -
- 78- **RUTH V., PESONEN E., RAIVID K.O.**
Congenital central hypoventilation syndrome treated with diaphragmatic pacing.
Acta. Pediatr. Scand., 1983; 72: 295-297
- 79- **SHANNON D.C., KELLY D.L.**
Impaired regulation of alveolar ventilation and the sudden infant death syndrome.
Pour la Science, 1977; 197: 367-368
- 80- **SHANNON D.C., MARSLAND D.V., GOULD J.B., et al.**
Central hypoventilation during quiet sleep in two infants.
Pediatrics, 1976; 57: 342-346
- 81- **SHANNON D.C., SULLIVAN K., PERRET L., et al.**
Use of almitrine bismesylate to stimulate ventilation in congenital central hypoventilation.
Eur. J. Resp. Dis., 1983; 64(suppl.) 126: 295-301
- 82- **SHEA S.A., ANDRES L.P., SHANNON D.C., et al.**
Respiratory sensations in subjects who lack a ventilatory response to CO₂.
Respir. Physiol., 1993; 93: 203-219
- 83- **SHEA S.A., SHEA J.**
Symptoms of inadequate ventilation in congenital central hypoventilation syndrome.
Am. J. Respir. Crit. Care. Med., 1999; 159: A781
- 84- **SILBERNAGL S., DESPOPOULOS A.**
Atlas commenté de physiologie humaine pour étudiants et praticiens – 2^{ème} édition française.
Paris : Médecine-sciences Flammarion, 1992. – 366 pages

- 85- **SKATRUD J.B., DEMPSEY J.A., KAISER D.G.**
Ventilatory response to doxyprogesterone acetate in normal subjects time course and mecanisme.
J. Appl. Physiol.: Respir. Environ. Exercise physiol., 1978 ; 44 : 939-944
- 86- **SPENGLER C.M.**
Respiratory sensations in congenital central hypoventilation syndrome.
HYPOVENTILATION ALVEOLAIRE CENTRALE CONGENITALE , Second Symposium International ; 15 et 16 février 2002 ; Faculté de Médecine Xavier Bichat – Paris
- 87- **SPENGLER C.M., BANZETT R.B., SYSTROM D.M., et al.**
Respiratory sensation during heavy exercise in subjects without respiratory chemosensitivity.
Respir. Physiol., 1998; 114: 65-74
- 88- **STERN M., HELLWEGE H.H., GRAVINGHOFF L., et al.**
Total aganglionosis of the colon (Hirschprung's disease) and congenital failure of automatic control of ventilation (Ondine's curse).
Acta. Pediatr. Scand., 1981; 70: 121-124
- 89- **TAKAHASHI R., KAKIZAWA H., ITOU T. et al.**
Peculiar respiratory response observed during sleep-onset REM sleep of an Infant with Ondine's curse.
Neuropediatrics, 2000; 31: 269-272
- 90- **TRANG H., BEAUFILS F., GAULTIER C.**
The french CCHS registry moving to the international CCHS registry.
HYPOVENTILATION ALVEOLAIRE CENTRALE CONGENITALE , Second Symposium International ; 15 et 16 février 2002 ; Faculté de Médecine Xavier Bichat – Paris
- 91- **VANDERLAAN M., HOLBROOK C., WANG M., et al.**
Caring for children with congenital central hypoventilation syndrome: a multi-nation family survey of the medical conditions and homecare of CCHS children.
HYPOVENTILATION ALVEOLAIRE CENTRALE CONGENITALE , Second Symposium International ; 15 et 16 février 2002 ; Faculté de Médecine Xavier Bichat – Paris
- 92- **VANDERLINDEN R.G., ESPSTEIN S.W., HYLAND R.H., et al.**
Management of chronic ventilatory insufficiency with electrical diaphragm pacing.
Can. J. Neurol. Sci., 1988; 15: 63-67

- 93- **VILLA M.P., DOTTA A., CASTELLO D., et al.**
Bi-level positive airway pressure (BiPAP) ventilation in an infant with central hypoventilation syndrome.
Pediatr. Pulmonol., 1997 ; 24 : 66-69
- 94- **WEESE-MAYER D.E., DEBRA E.**
Autonomic dysfunction in family members of children with CCHS.
HYPOVENTILATION ALVEOLAIRE CENTRALE CONGENITALE , Second Symposium International ; 15 et 16 février 2002 ; Faculté de Médecine Xavier Bichat – Paris
- 95- **WEESE-MAYER D.E., MARAZITA M.L., MAHER B.S., et al.**
Genetic segregation analysis of autonomic nervous system dysfunction in families of probands with idiopathic congenital central hypoventilation syndrome.
Am. J. Med. Genet., 2001; 100: 229-236
- 96- **WEESNER K., BOYLE R.J.**
Successful management of central sleep hypoventilation in an infant using enteral doxapram.
J. Padiatr., 1985; 106: 513-515
- 97- **WELLS H.H., KATTWINKEL J., MORROW J.D.**
Control of ventilation in Ondine's curse.
J. Pediatr., 1980; 96: 865-886
- 98- **YASUMA F., SAKAMOTO M., OKADA T., et al.**
Eight-year follow-up study of a patient with central alveolar hypoventilation treated with diaphragm pacing.
Respiration, 1998; 65: 313-316

TABLE DES MATIERES

Remerciements	p 6
Sommaire	p 14
Introduction	p 16
1. Historique	p 19
2. Rappels anatomiques du tronc cérébral	p 23
2.1. Embryologie	p 23
2.1.1. Morphogenèse	p 23
2.1.2. Histogenèse	p 25
2.2. Morphologie du tronc cérébral	p 26
2.2.1. L'étage bulbaire	p 26
2.2.2. Le sillon bulbo-protubérantiel	p 27
2.2.3. L'étage protubérantiel	p 27
2.2.4. L'étage mésencéphalique	p 27
2.2.5. La substance réticulée	p 27
2.3. Localisation des neurones respiratoires	p 29
2.3.1. Au niveau bulbaire	p 29
2.3.2. Au niveau pontique	p 30
2.3.3. Au sein de la formation réticulée	p 30
3. Rappels physiologiques	p 31
3.1. Le sommeil normal chez l'enfant	p 31
3.1.1. A la période néonatale	p 32
3.1.1.1. Caractéristiques des stades de sommeil	p 32
3.1.1.2. Organisation veille – sommeil	p 33
3.1.2. Evolution au cours de la première année	p 33
3.1.2.1. Caractéristiques de l'EEG	p 33
3.1.2.2. Organisation veille-sommeil	p 35
3.1.3. Après un an	p 35
3.1.3.1. Modification EEG	p 35
3.1.3.2. Organisation veille – sommeil	p 36
3.1.3.3. Organisation intrinsèque du sommeil	p 37
3.1.4 Conclusion	p 37
3.2. Neurogenèse et commande des rythmes respiratoires	p 38
3.2.1. Evaluation des phases de l'activité respiratoire	p 38
3.2.2. Récepteurs impliqués dans la respiration	p 39
3.2.2.1. Mécanorécepteurs des poumons et des voies aériennes ...	p 39
3.2.2.2. Chémorécepteurs	p 40
3.2.2.2.1. Chémorécepteurs carotidiens et aortiques	p 40
3.2.2.2.2. Chémoréception centrale	p 42
3.2.2.3. Autres récepteurs	p 43
3.2.3. Régulation du rythme respiratoire	p 43
3.2.3.1. Régulation mécanique	p 43
3.2.3.2. Régulation chémoréceptive des centres respiratoires	p 44
3.3. La régulation de la ventilation durant le sommeil	p 45
3.3.1. Introduction	p 45
3.3.2. Au cours du sommeil lent	p 45
3.3.2.1. Au cours du sommeil lent instable	p 46
3.3.2.2. Au cours du sommeil lent stable	p 47
3.3.3. Au cours du sommeil paradoxal	p 47
3.3.4. Conséquences sur les gaz du sang	p 48

4. Observations cliniques	p 50
4.1. Le cas de Mickaël M...	p 50
4.2. Le cas de Romane P...	p 56
4.3. Le cas d'Enzo M...	p 70
5. Physiopathologie de la maladie	p 73
5.1. Anomalie de l'adaptation de la ventilation à la capnie	p 73
5.2. Modification des sensations respiratoires	p 77
5.3. Affections associées au syndrome d'Ondine	p 80
5.3.1. Ondine et maladie de Hirschprung	p 80
5.3.2. Ondine et ganglioneuroblastome	p 81
5.3.3. Troubles du rythme cardiaque	p 83
5.3.4. Anomalies de la cinétique oesophagienne	p 84
5.3.5. Anomalies oculaires	p 85
5.4. HACC et mort subite du nourrisson	p 87
6. Etiopathogénie	p 90
6.1. Une origine génétique	p 90
6.2. Le modèle génétique de la maladie de Hirschprung	p 91
6.3. Les modèles animaux de pathologies du contrôle respiratoire	p 93
6.4. Les mutations suspectées dans l'HACC	p 94
7. Thérapeutique	p 96
7.1. Les moyens thérapeutiques	p 96
7.1.1. La ventilation mécanique	p 97
7.1.1.1. Ventilation pression positive via une canule de trachéotomie	p 97
7.1.1.2. Ventilation non invasive par masque nasal	p 98
7.1.1.3. Ventilation en pression négative périthoracique	p 100
7.1.1.4. Le pace-maker diaphragmatique	p 101
7.1.1.4.1. La technique	p 101
7.1.1.4.2. Les résultats	p 103
7.1.1.4.3. Conclusion	p 106
7.1.2. Les moyens médicamenteux	p 107
7.1.2.1. Introduction	p 107
7.1.2.2. Produits ayant fait l'objet d'études plus approfondies	p 108
7.1.2.2.1. Le Doxapram	p 108
7.1.2.2.2. L'Almitrine Bismesilate	p 110
7.1.2.2.3. La Medroxyprogesterone	p 111
7.2. La prise en charge globale des patients atteints d'HACC	p 112
8. La vie pour un patient atteint de la maladie	p 114
Conclusion	p 118
Annexes	p 121
Bibliographie	p 141

SERMENT

D'

HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes Maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A ... N° 139

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

MENARD Cédric. – Hypoventilation alvéolaire congénitale centrale : a propos de trois cas. – 155 pages. ; ill. ; tabl. ; 30 cm. (Thèse : Med. ; Limoges ; 2002.)

RESUME :

Le syndrome d'hypoventilation alvéolaire congénitale centrale (SHACC) ou syndrome d'Ondine est une maladie orpheline, dont la nature exacte des lésions n'est pas connue, mais pour laquelle l'hypothèse avancée est celle d'une anomalie de l'intégration, au niveau du système nerveux central, des informations afférentes reçues par les chémorécepteurs. L'association fréquente avec d'autres affections (dysfonctionnement du contrôle automatique de la fréquence cardiaque, anomalies oculaires et ganglioneuromes) et en particulier à la maladie de Hirschprung a permis d'intégrer le syndrome dans les neurocristopathies, ouvrant aussi des perspectives sur l'éventualité d'une origine génétique.

La clé du diagnostic, reste l'enregistrement polysomnographique de sommeil qui doit permettre la mesure de paramètres courants comme l'électrocardiogramme et la SaO₂ mais aussi le monitoring continu de la pression partielle en CO₂, la mesure quantitative de la ventilation-minute par un pneumotachographe et l'EEG. Le profil le plus couramment observé décrit une baisse de la ventilation-minute, particulièrement pendant le sommeil lent profond. Ces anomalies persistent alors même que s'installe une hypoxémie et une hypercapnie.

Dès le diagnostic posé, une prise en charge complète basée principalement sur la suppléance de la fonction respiratoire pendant le sommeil par une ventilation mécanique est réalisée : initialement au moyen d'une ventilation intra trachéale en pression positive par canule de trachéotomie, elle peut, dans certaines conditions, être remplacée par une ventilation au masque autorisant alors la décanulation.

MOTS-CLES :

- Hypoventilation alvéolaire congénitale centrale
- Syndrome d'Ondine
- Chémorécepteurs
- Sommeil
- Système nerveux autonome
- Etiopathogénie génétique
- Ventilation mécanique

JURY :

Président :	M. le Professeur L. DE LUMLEY WOODYEAR
Juges :	M. le Professeur B. MELLONI Mme. le Professeur N. NATHAN-DENIZOT M. le Professeur P. VIGNON
Membres invités :	Mme. le Docteur V. BELIN M. le Docteur D. CAILLOCE