

# **Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)**

## **Syndrome d'Ondine**

**Texte du PNDS**

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

**&**

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

**Février 2018**



# SOMMAIRE

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

## LISTE DES ABREVIATIONS

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

# SYNTHESE A DESTINATION DU MEDECIN TRAITANT

## CARACTERISTIQUES DE LA MALADIE

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

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

## DIAGNOSTIC

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

## PRISE EN CHARGE

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

La prise en charge globale pluridisciplinaire inclut :

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

Plusieurs caractéristiques de la maladie sont importantes à savoir :

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

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

## ROLES DU GENERALISTE

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

## CONTACTS UTILES

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

# TEXTE DU PNDS

## 1. INTRODUCTION

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

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

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

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

La prise en charge est globale pluridisciplinaire, centrée sur :

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

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

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

## 2. OBJECTIFS DU PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS

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

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

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

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

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

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

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

## **3. DIAGNOSTIC ET EVALUATION INITIALE**

### **3.1 OBJECTIFS**

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

### **3.2 PROFESSIONNELS IMPLIQUES (ET MODALITES DE COORDINATION)**

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

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

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

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

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

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

### 3.3 CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE/ SUSPICION DU DIAGNOSTIC

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

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

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

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

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

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

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

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

### **3.4 CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC / DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL**

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

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

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

➤ **Diagnostic différentiel**

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

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

#### **3.5.1 EVALUATION INITIALE**

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

#### **3.5.2 ESTIMATION DE LA GRAVITE**

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

➤ **Diagnostic à la période néonatale**

Les éléments de gravité sont :

1) la sévérité de la dysautonomie :

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

2) et la présence de comorbidités :

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

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

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

### **3.6 RECHERCHE DE CONTRE-INDICATIONS AU TRAITEMENT**

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

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

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

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

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

### **3.7 ANNONCE DU DIAGNOSTIC ET INFORMATION DU PATIENT**

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

Elle comprend :

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

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

### **3.8 CONSEIL GENETIQUE**

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

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

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

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

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

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

## 4. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

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

### 4.1 OBJECTIFS

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

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

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

### 4.2 PROFESSIONNELS IMPLIQUES (ET MODALITES DE COORDINATION)

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

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

Les professionnels sont :

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

### 4.3 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

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

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

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

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

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

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

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

- **La stimulation phrénique implantée.** Les conditions à respecter pour recourir à ce dispositif ont été définies par un arrêté du ministère de la santé<sup>1</sup>.

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

#### ➤ **Cardiologie**

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

#### ➤ **Gastro-entérologie**

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

#### ➤ **Ophtalmologie**

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

#### ➤ **ORL et maxillo-facial**

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

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

➤ **Neurologie et psychiatrie**

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

➤ **Endocrinologie**

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

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

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

Les actions d'éducation thérapeutiques concernent :

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

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

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

## **4.5 RECOURS AUX ASSOCIATIONS DE PATIENTS**

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

Site web: <http://www.afsondine.org>  
Contact : [contact@afsondine.org](mailto:contact@afsondine.org)

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

## 5. SUIVI

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

### 5.1 OBJECTIFS

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

### 5.2 PROFESSIONNELS IMPLIQUES (ET MODALITES DE COORDINATION)

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

### 5.3 RYTHME ET CONTENU DES CONSULTATIONS

#### 5.3.1 RYTHME DU SUIVI

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

#### ➤ **Nourrissons de 0 à 3 ans**

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

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

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

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

### ➤ **Au-delà de 18 ans et adultes**

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

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

### 5.3.2 CONTENU DU SUIVI

Les consultations doivent comporter :

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

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

## 5.4 EXAMENS COMPLEMENTAIRES

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

### ➤ A visée respiratoire

- enregistrement nocturne de saturation en oxygène et de PCO<sub>2</sub> transcutanée en ventilation assistée pour vérifier l'adéquation des paramètres de ventilation
- polysomnographie en hospitalisation pour vérifier la qualité du sommeil et de la ventilation sur 24 h
- évaluation de la réponse ventilatoire au dioxyde de carbone pour suivre l'anomalie cardinale de la maladie, si disponible
- test de marche de 6 minutes pour évaluer les risques de désaturation dans la vie quotidienne
- épreuve cardio-ventilatoire d'exercice pour guider les patients dans l'intensité de leurs activités physiques, éventuellement sportives
- explorations fonctionnelles respiratoires pour comprendre les résultats des deux tests précédents
- radio de thorax
- chez l'adulte, gaz du sang à plusieurs moments de la journée (ils se dégradent souvent au cours de la journée) et sous assistance ventilatoire
- ionogramme sanguin avec dosage des bicarbonates qui peuvent permettre de détecter une acidose respiratoire occulte (pendant le sommeil par exemple)

### ➤ A visée cardio-vasculaire

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

### ➤ A visée digestive

- impédancemétrie ou pHmétrie pour recherche un RGO persistant

### ➤ A visée neurologique et sensorielle

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

### ➤ A visée métabolique/hormonal

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

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

➤ **Recherche de tumeur des crêtes neurales**

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

## **5.5 AUTRES SITUATIONS**

### **5.5.1 VACCINATIONS**

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

### **5.5.2 VIE EN CRECHE, A L'ECOLE**

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

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

### **5.5.3 ACTIVITES PHYSIQUES, VOYAGES**

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

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

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

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

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

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

#### **5.5.4 PRISE DE MEDICAMENTS**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

# ANNEXE 1

## LISTE DES PARTICIPANTS

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

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

### REDACTEURS

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

### GROUPE DE TRAVAIL PLURIDISCIPLINAIRE

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

### Déclarations d'intérêt

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

## ANNEXE 2

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

#### CENTRES DE REFERENCE

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

#### CENTRES DE COMPETENCES

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

#### ASSOCIATIONS DES PATIENTS

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

# ANNEXE 3A

## ARBRE DECISIONNEL EN VUE DU DIAGNOSTIC GENETIQUE EN PERIODE NEONATALE

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



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



**Bébé transportable**  
Polysomnographie complète  
de longue durée avec  $PCO_2$   
si disponible

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



Etude génétique

## ANNEXE 3B

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

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



- Eliminer une cause respiratoire bronchopulmonaire
- Eliminer une cause cardiaque
- Pas d'argument clinique en faveur d'une atteinte musculaire ou métabolique
- IRM cérébrale ne montrant pas de lésion pouvant expliquer les symptômes
- Polysomnographie complète de longue durée avec PCO<sub>2</sub>, avec test de réponse ventilatoire au CO<sub>2</sub> si disponible



Etude génétique

## ANNEXE 4

### Tableau de Suivi (A ADAPTER SELON CHAQUE CAS)

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

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

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

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Antic NA, Malow BA, Lange N, McEvoy RD, Olson AL, Turkington P, Windisch W, Samuels M, Stevens CA, Berry-Kravis EM, et al. PHOX2B mutation-confirmed congenital central hypoventilation syndrome: presentation in adulthood. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:923–927
2. Chen ML, Turkel SB, Jacobson JR, Keens TG. Alcohol use in congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:283–285
3. Faure C, Viarme F, Cargill G, Navarro J, Gaultier C, Trang H. Abnormal esophageal motility in children with congenital central hypoventilation syndrome. *Gastroenterology* 2002;122:1258–1263
4. Gronli JO, Santucci BA, Leurgans SE, Berry-Kravis EM, Weese-Mayer DE. Congenital central hypoventilation syndrome: PHOX2B genotype determines risk for sudden death. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:77–86
5. Sharman M., Gallea C., Lehongre K., Galanaud D., Nicolas N., Similowski T., Cohen L., Straus C., L. Naccache L. The cerebral cost of breathing: An fMRI case-study in congenital central hypoventilation syndrome. *PLoS One*, 2014, 9(9) : e107850
6. Straus C., Trang H., Becquemin M-H., Touraine P., Similowski T.. Chemosensitivity recovery in Ondine's curse syndrome under treatment with desogestrel. *Respir Physiol Neurobiol* 2010;171:171-174
7. Trang H, Girard A, Laude D, Elghozi JL. Short-term blood pressure and heart rate variability in congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's curse). *Clin Sci (Lond)* 2005;108:225–230
8. Tremoureux L., Raux M., Hudson A. L., Ranohavimparany A., Straus C., Similowski T. Does the supplementary motor area keep patients with Ondine's curse syndrome breathing while awake? *PLoS One*, 2014, 9(1) : e84534
9. Visser, W. A., Z. Fanyar and E. J. Luiten (2013). "Thoracic paravertebral block for awake breast surgery in a patient with congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's Curse)." *J Clin Anesth* 25(7): 604-605
10. Weese-Mayer D, Berry-Kravis EM, Ceccherini I, Keens TG, Loghmanee DA, Trang H. An official ATS clinical policy statement : congenital central hypoventilation syndrome. Genetic basis, diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 626-44