

## **L'hypoventilation alvéolaire centrale congénitale : une fenêtre sur les gènes du contrôle respiratoire ?**

**L'** hypoventilation alvéolaire centrale congénitale (HVACC) est une maladie orpheline dont l'étude peut permettre de comprendre les mécanismes moléculaires du contrôle respiratoire [1-3]. L'HVACC a été décrite comme une maladie respiratoire en 1970 [1]. Depuis cette date, environ 170 cas ont été rapportés dans la littérature. La fréquence de l'HVACC est estimée à 1/10 000 naissances [4]. La majorité des cas de HVACC sont sporadiques, mais de rares cas familiaux ont été décrits [1-3]. En 1978, l'association entre HVACC et maladie de Hirschsprung a été décrite pour la première fois. Chez quatre enfants atteints d'HVACC, des mutations de gènes impliqués dans la migration et/ou le développement des crêtes neurales vagues ont été mises en évidence, ce qui suggère que l'HVACC pourrait faire partie des neurocristopathies.

### **Phénotype respiratoire**

Le phénotype respiratoire de l'HVACC est celui d'une hypoventilation alvéolaire centrale (hypoxémie et hypercapnie) sans anomalie pulmonaire, cardiaque ou neuromusculaire. C'est une maladie congénitale, les symptômes apparaissant dans les premières heures ou les premiers jours de vie [1-3]. Ces symptômes sont des épisodes de cyanose, des apnées, associés à une hypotonie. Dans la majorité des cas, les nouveaux-nés sont nés à terme, sans pathologie spécifique reconnue pendant la grossesse. La particularité de cette hypoventilation alvéolaire centrale est de prédominer durant le sommeil lent [1-3]. Au cours du sommeil lent, le

contrôle de la respiration est métabolique, c'est-à-dire sous l'influence des afférences des chémorécepteurs centraux et périphériques (*figure 1*). L'hypoventilation est moins sévère au cours du sommeil paradoxal qui est sous l'influence de contrôles suprapontiques et du contrôle cortical de la ventilation. Enfin, les enfants atteints d'HVACC n'ont pas, en général, d'hypoventilation sévère à l'éveil [1-3]. Cependant, l'efficacité des échanges gazeux peut varier selon le niveau d'activité, d'attention et/ou selon le moment de la journée. Des études en cours dans notre laboratoire tentent de préciser l'importance et le rôle du contrôle cortical de la ventilation chez les patients qui ont à l'éveil une ventilation adaptée aux besoins métaboliques. Dans les formes les plus sévères d'HVACC, l'hypoventilation est manifeste à l'éveil et s'aggrave toujours pendant le sommeil.

Au cours de l'exercice, qui nécessite un ajustement coordonné de la ventilation aux besoins métaboliques, les patients atteints d'HVACC peuvent avoir une hypoventilation d'intensité variable [1-3]. Il est intéressant de signaler que ces enfants ont une sensation de dyspnée très atténuée, voire absente.

Le déficit de la commande centrale paraît lié à l'absence d'intégration des afférences provenant des chémorécepteurs. L'HVACC est caractérisée par une réponse ventilatoire à l'hypercapnie nulle ou extrêmement basse [1-3]. Ce déficit est présent dès la naissance et persiste pendant l'enfance et l'adolescence. L'absence de chémosensibilité centrale pourrait être responsable de l'atténuation de la sensation de dyspnée, ainsi que du

faible niveau d'anxiété de ces enfants. Les régions du tronc cérébral responsables de la chémosensibilité centrale sont mal connues. Différentes régions à la surface du bulbe ont été identifiées comme des zones candidates chez le rat [5]. Les récepteurs muscariniques ont été impliqués dans la chémoréception centrale, suggérant l'importance des voies cholinergiques dans ce contrôle. Chez l'homme, le noyau arqué, riche en récepteurs muscariniques pourrait être impliqué [6]. Ce noyau présente des afférences vers les groupes de noyaux des centres respiratoires. Il est intéressant de savoir que, dans un cas d'HVACC, l'examen *post-mortem* révélait une absence de ce noyau. L'apport des techniques d'imagerie fonctionnelle pour l'exploration de la chémosensibilité centrale est en cours d'évaluation dans l'HVACC [1].

L'HVACC est également caractérisée par une réponse ventilatoire à l'hypoxie, nulle ou extrêmement basse [1, 2]. Ce déficit met en cause la fonction des chémorécepteurs périphériques et/ou leur intégration au niveau des structures du tronc cérébral (*figure 1*). La fonction des chémorécepteurs périphériques reste discutée dans l'HVACC. Elle est normale chez cinq patients atteints d'HVACC. Mais des anomalies structurales des corpuscules carotidiens ont été rapportées dans deux cas d'HVACC.

Le diagnostic d'HVACC nécessite une exploration cardiorespiratoire de longue durée couvrant les périodes de veille et de sommeil avec analyse neurophysiologique des stades de sommeil [1-3]. La mise en évidence de l'absence de réponse

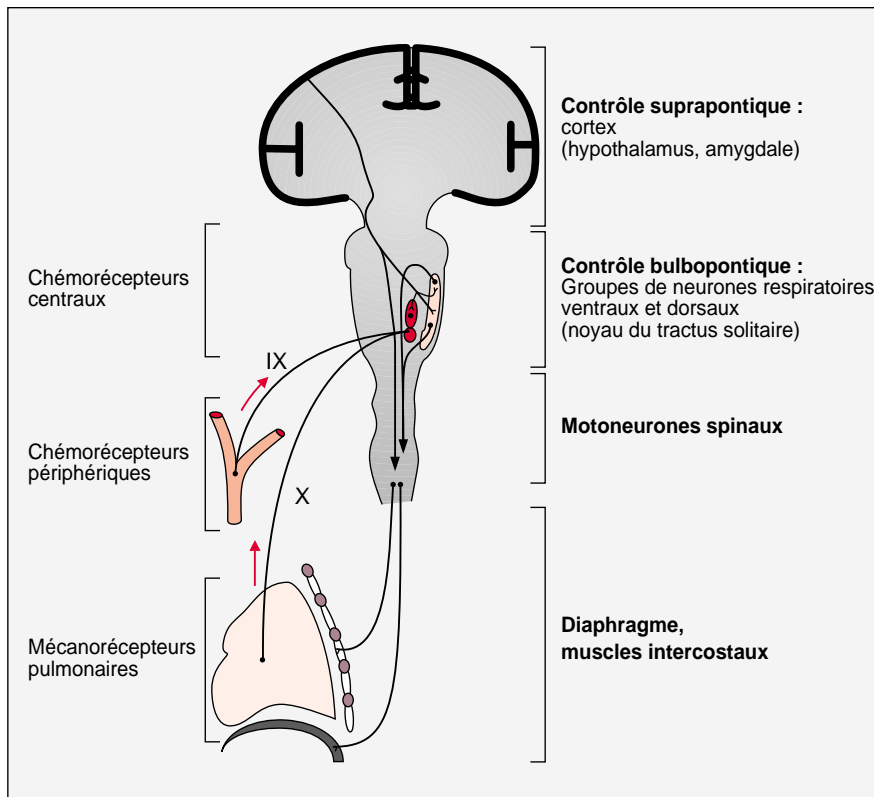


Figure 1. **La ventilation pulmonaire est placée sous le contrôle des centres respiratoires bulbopontiques et du cortex.** Les chémorécepteurs centraux (considérés comme sensibles aux variations de pH du liquide céphalo-rachidien liées à la  $PaCO_2$ , les chémorécepteurs périphériques localisés dans les corpuscules carotidiens (sensibles à la  $PaO_2$ , mais aussi à la  $PaCO_2$  et au pH), et les mécanorécepteurs pulmonaires modulent l'activité des neurones respiratoires bulbopontiques par leurs messages afférents. Les corps cellulaires des chémorécepteurs périphériques sont localisés dans les ganglions pétreux (nerf IX) et ceux des mécanorécepteurs pulmonaires dans les ganglions noueux (nerf X). La ventilation est ajustée de telle sorte que la  $PaCO_2$  et la  $PaO_2$  restent stables (homéostasie respiratoire). Par ailleurs, les muscles respiratoires sont placés sous contrôle cortical, soit directement par les voies corticospinales, soit indirectement par les voies corticobulbaires. Le contrôle cortical agit également sur l'hypothalamus, l'amygdale et les structures impliquées dans les états de vigilance. Le contrôle suprapontique de la ventilation permet notamment l'apnée volontaire et la phonation, et modifie l'activité respiratoire en fonction des émotions et des activités mentales. L'HVACC se caractérise une hypoventilation qui prédomine pendant le sommeil lent, une chémosensibilité et une sensation de dyspnée très atténuées, voire absentes, l'effecteur musculaire (principalement le diaphragme et les muscles intercostaux) étant normal. L'hypoventilation est vraisemblablement provoquée par l'absence d'intégration centrale des afférences des chémorécepteurs. Les mécanismes par lesquels l'homéostasie respiratoire est maintenue à l'éveil malgré ces dysfonctionnements sont inconnus.

ventilatoire à l'inhalation de  $CO_2$  est un critère diagnostique [2, 3]. L'exploration polysomnographique devra être répétée au cours de la prise en charge de cette maladie puisque le déficit du contrôle respiratoire va persister à vie. Le diagnostic et la prise en charge précoces, dès les

premiers jours de vie, permettent d'éviter les conséquences délétères des épisodes d'hypoxémie non ou mal contrôlés et préservent un développement neurocognitif dans les limites normales [1-3]. Le traitement dans la période néonatale est la ventilation assistée avec intubation et,

ultérieurement, la trachéotomie [1-3]. Après les premières années de vie, des méthodes de support ventilatoire nocturne, moins invasives, comme la ventilation en pression positive par masque nasal, sont à discuter en fonction de la sévérité du phénotype respiratoire [1-3]. La mise en place d'un *pacemaker* diaphragmatique est réservée aux enfants qui hypoventilent à l'éveil [1-3]. Si, dans la très grande majorité des cas, le phénotype respiratoire se révèle dès la période néonatale, il existe des formes d'hypoventilation alvéolaire centrale d'expression clinique plus tardive, le déficit du contrôle métabolique apparaissant brutalement à l'occasion d'un épisode respiratoire infectieux ou viral chez un nourrisson ou un jeune enfant apparemment asymptomatique [1-3]. Ces hypoventilations alvéolaires centrales d'expression clinique retardée ont-elles les mêmes mécanismes physiopathologiques que l'HVACC? La question est posée. Il est important de savoir que, dans les familles d'enfants atteints d'HVACC, on note une fréquence anormalement élevée de mort subite du nourrisson [4]. Ces morts subites du nourrisson pourraient être des formes d'HVACC de révélation tardive, mais elles pourraient également témoigner de l'expression clinique variable d'un génotype à pénétrance incomplète dans une même famille. Par ailleurs, certaines morts subites du nourrisson pourraient être en rapport avec un déficit de la chémosensibilité centrale. En effet, Kinney *et al.* ont montré une insuffisance de liaison des récepteurs muscariniques au niveau du noyau arqué chez des nourrissons décédés de mort subite [5]. L'étude des mécanismes physiopathologiques de l'HVACC devrait permettre de comprendre les troubles précoces de la commande respiratoire du nourrisson dont l'HVACC représenterait la portion émergée de l'iceberg [7].

#### Symptômes associés au phénotype respiratoire

L'analyse des cas rapportés dans la littérature depuis 1970, incluant notre expérience personnelle (24 cas), montre que l'HVACC n'est

pas seulement une maladie de la commande centrale respiratoire.

En effet, il s'y associe des difficultés de la déglutition dans les premiers mois de vie, des anomalies oculaires (anomalies pupillaires, strabisme, troubles de la convergence, anomalies lacrymales, etc.), des troubles du contrôle du rythme cardiaque avec une réduction de la variabilité du rythme cardiaque liée à la respiration [1-3]. Ces troubles du contrôle du rythme cardiaque sont en faveur d'une atteinte du tronc cérébral étendue à la commande cardiovasculaire. Ils pourraient expliquer les bradycardies, et/ou les malaises observés chez certains des enfants atteints d'HVACC. Une réduction de la variabilité du rythme cardiaque fœtal a été observée en fin de grossesse chez un nouveau-né dont le diagnostic d'HVACC a été porté dans les premiers jours de vie [2]. Le dysfonctionnement respiratoire et cardiovasculaire de l'HVACC est responsable, pendant les premières années de vie, d'une grande instabilité de l'homéostasie cardiorespiratoire avec des défaillances cardiorespiratoires aiguës à l'occasion d'épisodes infectieux mineurs.

Certains enfants présentent des perturbations de la thermorégulation, des troubles endocriniens laissant supposer un dysfonctionnement hypothalamique [3]. Enfin, des convulsions ont été rapportées; elles sont souvent expliquées par des épisodes d'hypoxémie non contrôlée, mais pourraient correspondre à des lésions primaires non identifiées. En définitive cette maladie initialement décrite comme respiratoire peut prendre l'expression clinique d'une pathologie plus générale et dont les mécanismes physiopathologiques restent inconnus.

### **HVACC et maladie de Hirschsprung**

La maladie de Hirschsprung (1/5 000 naissances) se manifeste par une occlusion intestinale néonatale et un mégacôlon liés à un défaut plus ou moins étendu de l'innervation végétative entérique. Depuis la première publication en 1978 de l'association chez un même patient d'une HVACC et d'une maladie de Hirsch-

prung, 48 autres cas de cette association ont été publiés, ce qui donne une fréquence de l'association de 29 %. Cette fréquence est plus élevée que celle rapportée chez les 94 enfants vivants atteints d'HVACC et répertoriés par l'Association nord-américaine [1]. Schématiquement, parmi les enfants atteints de HVACC, 1 sur 5 à 7 est aussi atteint de maladie de Hirschsprung. Le phénotype de la maladie de Hirschsprung associé à l'HVACC est différent de celui de la maladie de Hirschsprung isolée. En effet, l'atteinte du système entérique est plus étendue, dans 24 % des cas il s'agit d'une aganglionose totale, dans 50 % des cas d'une atteinte longue. De plus, chez les enfants atteints d'HVACC et de maladie de Hirschsprung, il y a autant de filles que de garçons, ce qui contraste avec la prédominance mâle de la maladie de Hirschsprung isolée. Il est vraisemblable que le phénotype respiratoire de l'HVACC associée à une maladie de Hirschsprung est plus sévère. En effet, sur les 48 cas rapportés de cette association, 25 % sont décédés dans la première année de vie de défaillance respiratoire. Cependant, certains de ces cas datent du début des années 1980, époque où l'HVACC était peu connue et les performances médicales en réanimation moins adaptées qu'actuellement. Il est donc difficile d'affirmer une plus grande sévérité de l'HVACC chez les enfants vivants et ayant cette association.

### **L'HVACC est-elle une maladie héréditaire ?**

Le risque de récurrence de l'HVACC est une question posée par les parents d'un enfant atteint, et qui souhaite d'autres enfants, et par les jeunes adultes atteints d'HVACC en âge de procréation.

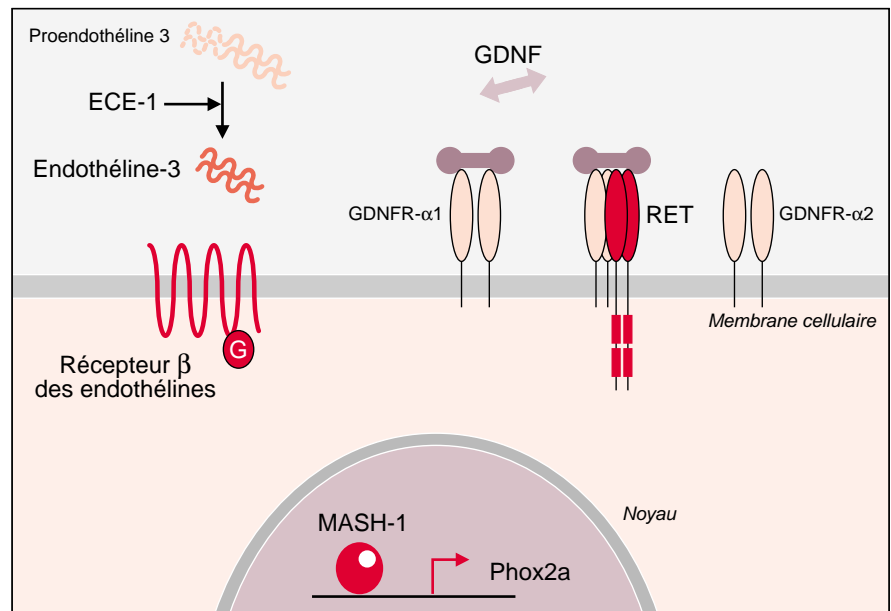
Quatre cas familiaux d'HVACC ont été rapportés comportant chez trois enfants l'association à la maladie de Hirschsprung. Une étude de 50 familles estime la récurrence de l'HVACC à moins de 5 % [4]. La lettre de décembre 1998 de l'Association des familles nord-américaines ayant un enfant atteint d'HVACC rapporte pour la première fois la naissance

d'une fille atteinte d'HVACC sans maladie de Hirschsprung, née d'une mère avec HVACC sans maladie de Hirschsprung.

Les progrès récents dans l'analyse génétique des maladies de Hirschsprung familiales et sporadiques, la mise en évidence de mutations du pro-oncogène *RET*, et de ses ligands (*glial-derived-neurotrophic factor*, GDNF, et neurturine), ainsi que l'existence de mutation sur la voie de signalisation de l'endothéline-3 (*EDN-3*) et de son récepteur ont ouvert la voie à l'analyse génétique de l'HVACC associée ou non à la maladie de Hirschsprung (*figure 2*) [8-10] (*m/s 1993*, n° 8/9, p. 994). Actuellement, 25 enfants atteints d'HVACC ont été étudiés, quatre mutations ont été observées [11-14]. Une mutation dans un exon de *EDN-3* a été observée chez une fille atteinte d'HVACC isolée [11]. Deux mutations dans deux exons différents (exon 12; exon 19) de *RET* ont été identifiées chez deux filles atteintes d'HVACC associée à la maladie de Hirschsprung [13, 14]. Dans un des deux cas, cette mutation a été retrouvée chez le père qui est asymptomatique et présente une réponse ventilatoire à l'hypercapnie dans les limites attendues [13]. La quatrième mutation concerne un garçon atteint d'HVACC sans maladie de Hirschsprung, porte sur le gène codant pour un ligand de *RET*, le GDNF, et cette mutation est présente chez la mère de l'enfant qui est asymptomatique [13].

Ces mutations n'ont pas été retrouvées chez des enfants sains [13]. Si l'on prend en compte les résultats actuellement publiés, le pourcentage de mutations est de 16 % (4/25) dans les HVACC avec ou sans maladie de Hirschsprung. Ce pourcentage est proche de celui qui est observé parmi les cas sporadiques de maladie de Hirschsprung où une mutation des gènes impliqués dans le développement des cellules des crêtes vagues a été rapportée [8]. D'autres analyses génétiques sont nécessaires. Cependant, au vu des résultats actuels, une interaction polygénique est vraisemblable en raison : de mutations observées dans les gènes contrôlant trois voies de signalisation distinctes (*Ret*, *GDNF*, *EDN-*

Figure 2. **Mécanismes moléculaires impliqués dans le développement des cellules de la crête neurale vagale.** Au niveau de la membrane cellulaire, deux types de ligands (endothéline-3 et GDNF) activent leurs récepteurs transmembranaires (respectivement, le récepteur  $\beta$  des endothélines qui est un récepteur à 7 segments transmembranaires couplé à une protéine G ; le récepteur RET qui comporte un domaine intracellulaire à fonction kinase). Il faut noter que l'on a identifié divers ligands (comme la neurturine, la persephine) agissant sur RET et ses co-récepteurs. Au niveau du noyau, des facteurs de transcription (Mash-1, Phox2a) activent des gènes cibles dont les produits déterminent les phénotypes des dérivés neuronaux de la crête neurale. Des mutations des gènes codant pour l'endothéline-3 [9], RET [10, 11] et GDNF [11] ont été trouvés chez des enfants atteints d'HVACC.



3), de la pénétrance incomplète chez deux parents, et de la variabilité des symptômes respiratoires et associés chez les enfants atteints d'HVACC.

### Un modèle animal d'HVACC ?

Les souris, dont les gènes impliqués dans le développement de la crête neurale vagale (et codant pour l'enzyme de conversion de l'EDN-3 et son récepteur, RET, GDNF) ont été invalidés, présentent une anomalie du développement du système nerveux entérique [15]. Les souris *Ret*<sup>-/-</sup> meurent peu de temps après la naissance, avec une absence de ganglion entérique et des anomalies rénales. Burton *et al.* ont comparé la réponse ventilatoire à l'hypercapnie et à l'hypoxie des souris *Ret*<sup>-/-</sup> à celle des souris *Ret*<sup>+/-</sup> et *Ret*<sup>+/+</sup> [16]. Aucune différence n'a été observée pour la réponse à l'hypoxie. À l'opposé, les souris *Ret*<sup>-/-</sup> ont une réponse significativement diminuée à l'hypercapnie. Cependant, 27 % des souris *Ret*<sup>-/-</sup>, ont une réponse ventilatoire à l'hypercapnie à la limite inférieure de la réponse des souris *Ret*<sup>+/-</sup>. Le phénotype respiratoire des souris *Ret*<sup>-/-</sup> a donc une expression variable

et si Ret joue un rôle dans la chimiosensibilité centrale, d'autres gènes sont impliqués. Les souris invalidées pour le gène de l'endothéline-1 impliquée dans le développement de la crête neurale céphalique ont, à l'état homozygote, et à un moindre degré à l'état hétérozygote, une diminution de la réponse ventilatoire à l'hypercapnie et à l'hypoxie, suggérant un défaut d'intégration de l'ensemble de la chimiosensibilité [17]. Des gènes codant pour des facteurs de transcription comme Mash-1 [18] et Phox-2a [19] pourraient être également impliqués. La voie de signalisation de Mash-1 est encore à l'étude, alors qu'il a été montré que Phox-2a se lie aux régions promotrices des gènes codant pour les enzymes de synthèse des catécholamines [19]. La souris, dont le gène *Mash-1* a été invalidé, meurt rapidement après la naissance. Elle présente des troubles du développement du système nerveux périphérique et entérique et du système nerveux central noradrénergique (absence de locus coeruleus) [19]. L'expression forcée de Mash-1 dans des cellules en culture induit l'expression de Phox-2a et de Ret. Mash-1 pourrait être

impliqué dans le développement de la chimiosensibilité. Des résultats préliminaires de notre groupe montrent que les souris *Mash*<sup>+/-</sup> ont une diminution significative de la réponse ventilatoire à l'hypercapnie et à l'hypoxie.

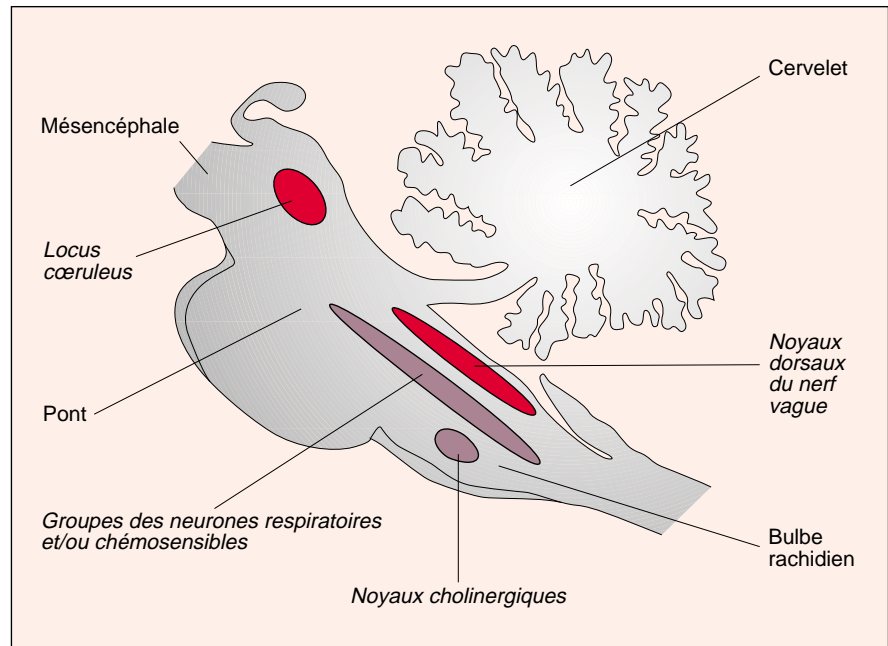
### L'HVACC : une neurocristopathie ?

Ainsi, il apparaît que des gènes essentiels au développement de la crête neurale vagale, *Ret*, *END-3*, *Mash-1*, pourraient être impliqués dans les anomalies de la commande respiratoire. En particulier, la mise en place de plusieurs lignages, les dérivés de la crête neurale, d'une part, les cellules noradrénergiques du système nerveux central, d'autre part (figure 3), met en jeu une séquence d'expression des gènes *Mash-1*, *Phox2* et *Ret*. La surexpression du gène *Mash-1*, via un vecteur rétroviral, dans des cellules souches de crêtes neurales est capable d'induire l'expression de *Phox2a* puis de *Ret*. Ces séquences d'expression peuvent également être suivies lors de la différenciation de dérivés des crêtes neurales réintroduits dans des explants intestinaux maintenus en

culture. L'inactivation de *Mash-1* entraîne l'absence d'expression de *Phox2a* et de *Ret* au niveau du locus coeruleus [19]. Les données d'hybridation *in situ* montrent que *Mash-1* est exprimé dans diverses structures du tronc cérébral [18]. On ne peut donc exclure que d'autres groupes cellulaires du tronc cérébral utilisent cette même séquence *Mash-1-Phox2a-Ret* au cours de processus de prolifération et de différenciation. Ye *et al.* ont récemment démontré que la mise en place des neurones dopaminergiques impliquait une multitude de petits centres inducteurs [20].

Un mécanisme semblable pourrait contrôler l'organisation des groupes neuronaux du tronc cérébral, en particulier ceux qui sont impliqués dans le contrôle de la commande respiratoire (figure 3). Par ailleurs, l'expression coordonnée des gènes *Mash-1* et *Ret* intervient aussi lors de l'organogénèse rénale, puisque les souris dont les gènes *Ret* et *GDNF* ont été invalidés présentent une agénésie rénale [15, 21]. Rappelons que l'agénésie rénale n'est associée ni à la maladie de Hirschsprung chez l'homme, ni au phénotype des souris *Ret*<sup>-/-</sup>.

Il est possible que des anomalies de la commande respiratoire impliquent des anomalies de développement de plusieurs structures (1) soit des dérivés de la crête neurale vagale, comme les noyaux moteurs et sensitifs du vague ou comme les chémorécepteurs périphériques; (2) soit des noyaux noradrénergiques du tronc cérébral, comme le locus coeruleus, dont la mise en place dépend de l'expression de *Mash-1* et de *Phox2a*; (3) soit d'autres groupes neuronaux du tronc cérébral qui exprimeraient, lors de leur développement, cette même séquence de gènes. La construction de modèles murins exprimant des gènes rapporteurs sous contrôle des promoteurs des gènes *Mash-1*, *Phox2a* et *Ret* devront permettre de définir quels groupes de cellules embryonnaires expriment ces gènes lors du développement et sont donc potentiellement impliqués dans les mécanismes physiopathologiques de l'HVACC. Si les mécanismes (2) et (3) sont démontrés, l'HVACC ne serait pas une neurocrisis-



**Figure 3. Structures du tronc cérébral dont le développement pourrait dépendre de l'expression séquentielle des gènes *Mash-1* et *Ret*.** Quatre structures du tronc cérébral sont représentées. Pour le développement des structures représentées en rouge, l'expression séquentielle *Mash-1* et *Ret* a été démontrée: les noyaux du nerf vague (dérivés des crêtes neurales vagales, impliquées dans le contrôle de la ventilation), le locus coeruleus (impliqué dans le contrôle des états de vigilance et contenant des neurones sensibles au CO<sub>2</sub>). L'existence de la séquence *Mash-1* et *Ret* dans le développement des deux structures en bistre reste à démontrer: groupes respiratoires et/ou chémosensibles du tronc; noyaux cholinergiques du tronc cérébral.

topathie. On serait alors en présence d'anomalies induites par les mutations d'un même gène, mais dans des lignages différents.

L'embryon utiliserait les mêmes séquences d'expression génique pour réaliser des programmes de différenciation voisins et ce, dans des types cellulaires d'origine embryologique diverse, selon le concept de « bricolage moléculaire » proposé par François Jacob [22].

#### En résumé

L'HVACC est une maladie orpheline d'actualité: (1) sa reconnaissance clinique et sa prise en charge dès les premiers jours de vie sont le garant de l'avenir des patients; (2) ses mécanismes déficitaires (contrôle métabolique) et suppléants tels que le

contrôle cortical sont à l'étude; (3) la mise en évidence de gènes mutés chez des patients atteints d'HVACC conduit les recherches en neurogénétique vers l'identification des mécanismes moléculaires du développement des contrôles bulbopontiques ■

#### Remerciements

Les auteurs remercient J. Amiel et S. Lyonnet et leurs collaborateurs pour l'analyse génétique des patients atteints d'HVACC, Service de génétique médicale, Inserm U. 393, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris; les médecins qui leur ont confié leurs patients; l'Association Française du syndrome d'Ondine.

## RÉFÉRENCES

1. Gozal D, Gaultier C. Proceedings from the first international symposium on the congenital central hypoventilation syndrome, New Orleans, LA, May 11, 1996. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 133-68.
2. Gozal D. Congenital central hypoventilation syndrome: an update. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26: 273-82.
3. Trang H, Beauvils F, Gaultier C. Hypoventilation alvéolaire centrale congénitale (ou syndrome d'Ondine) en 1998. *Journées Parisiennes de Pédiatrie*. Paris: Flammarion-Médecine Sciences, 1998: 125-30.
4. Weese-Mayer DE, Silvestri JM, Marazita ML, Hoo JJ. Congenital central hypoventilation syndrome: inheritance and relation to sudden infant death syndrome. *Am J Med Genet* 1993; 47: 360-7.
5. Nattie EE. Central chemoreception. In: Dempsey JA, Pack AI, eds. *Regulation of breathing. Lung biology in health and disease*, vol. 79. New York: Marcel Dekker, 1995: 473-510.
6. Kinney HC, Filiano JJ, Sleeper LA, Mandell F, Valdes-Dapena M, White WF. Decreased muscarinic receptor binding in the arcuate nucleus in sudden infant death syndrome. *Science* 1995; 269: 1446-50.
7. Gaultier C. Early disturbances in cardiorespiratory control. *Pediatr Pulmonol* 1997; 16 (suppl): 225-7.
8. Salomon R, Amiel J, Attie T, Peleta A, Munnich A, Lyonnet S. Du monogénique au polygénique: le modèle de la maladie de Hirschsprung. *Pathol Biol* 1998; 46: 705-7.
9. Salomon R, Attié R, Bidaud C, Lyonnet S, Munnich A. Le ligand de RET est également impliqué dans la maladie de Hirschsprung. *Med Sci* 1996; 12: 1414-6.
10. Cappuis S, Geneste O, Pasini P, Lenoir G, Billaud B. RET et GDNF: un récepteur orphelin trouve une famille nourricière. *Med Sci* 1996; 12: 1408-13.
11. Bolk S, Angrist M, Xie J, et al. Endothelin-3 frameshift mutation in congenital central hypoventilation syndrome. *Nat Genet* 1996; 13: 395-6.
12. Bolk S, Angrist M, Schwartz S, Silvestri JM, Weese-Mayer DE, Chakravarti A. Congenital central hypoventilation syndrome: mutation analysis of the receptor tyrosine kinase RET. *Am J Med Genet* 1996; 63: 603-9.
13. Amiel J, Salomon R, Attie T, et al. Mutations of the RET-GDNF signaling pathway in Ondine's curse. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 715-7.
14. Sakai T, Wakizaka A, Matsuda H, Nirasawa Y, Itoh Y. Point mutation in exon 12 of the receptor tyrosine kinase proto-oncogene RET in Ondine-Hirschsprung syndrome. *Pediatrics* 1998; 101: 924-6.
15. Gershon MD. Genes, lineages, and tissue interactions in the development of the enteric nervous system. *Am J Physiol* 1998; 275: G869-73.
16. Burton MD, Kawashima A, Brayer JA, et al. RET proto-oncogene is important for the development of respiratory CO<sub>2</sub> sensitivity. *J Auton Nerv Syst* 1997; 63: 137-43.
17. Kuwaki T, Cao WH, Kurihara Y, et al. Impaired ventilatory responses to hypoxia and hypercapnia in mutant mice deficient in endothelin-1. *Am J Physiol* 1996; 270: R1279-86.
18. Lo L, Guillemot F, Joyner AL, Anderson DJ. MASH-1: a marker and a mutation for mammalian neural crest development. *Prospect Dev Neurobiol* 1994; 2: 191-201.
19. Hirsch MR, Tiveron MC, Guillemot F, Brunet JF, Goridis C. Control of noradrenergic differentiation and Phox2a expression by MASH-1 in the central and peripheral nervous system. *Development* 1998; 125: 599-608.
20. Ye W, Shimamura K, Rubenstein JL, Hynes MA, Rosenthal A. FGF and Shh signals control dopaminergic and serotonergic cell fate in the anterior neural plate. *Cell* 1998; 93: 755-66.
21. Pachnis V, Durbec P, Taraviras S, Grigoriou M, Natarajan D. Role of the RET signal transduction pathway in development of the mammalian enteric nervous system. *Am J Physiol* 1998; 275: G183-6.
22. Jacob F. Evolution and tinkering. *Science* 1977; 196: 1161-6.

### Claude Gaultier

Professeur des Universités de Physiologie, Service de Physiologie.

### Ha Trang-Pham

Maître de conférence des Universités de Physiologie, Service de Physiologie.

### Stéphane Dauger

Doctorant, Service de Pédiatrie-Réanimation.

### Michel Simonneau

Professeur à l'École Normale Supérieure, Cachan.  
Inserm E9935.

### Jorge Gallego

Chargé de recherche à l'Inserm, Inserm E 9935.

Service de physiologie, Centre d'investigation clinique, Hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75935 Paris Cedex 19, France, et Faculté de médecine Lavoisier-Saint-Louis, Université Paris VII, France.

### TIRÉS À PART

C. Gaultier.