

Synthèse à destination du médecin traitant

Extraite du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndrome de Joubert

Novembre 2021

Centre de Référence
Malformations et Maladies congénitales du cervelet

*Hôpital Trousseau, APHP.Sorbonne Université
CHU Lyon - CHU Lille*



Membre de la Filière de Santé Maladies Rares du Neurodéveloppement DéfiScience



LE SYNDROME DE JOUBERT

➤ Caractéristiques du syndrome

Le syndrome de Joubert (SJ) est une pathologie neurodéveloppementale rare, d'origine génétique et de transmission majoritairement **autosomique récessive**. Il existe une grande hétérogénéité sur le plan génétique : 46 gènes différents sont connus en 2021 et l'analyse génétique permet d'identifier le gène unique causal pour un patient donné, dans 70% des cas en 2021. Tous ces gènes codent pour des protéines du cil primaire, expliquant l'appartenance du SJ au groupe de pathologies rassemblées sous le nom de « ciliopathies ».

➤ Signes majeurs et diagnostic syndromique

Signes précoces cérébelleux	troubles respiratoires néonataux	IRM cérébrale Confirme le diagnostic	Evolution
Chez le nné ou nourrisson Hypotonie Trouble du comportement visuel (lié à une apraxie oculomotrice)	Inconstants Episodes d'apnée/hyperpnée	Malformation du cervelet et du tronc cérébral formant le signe de la « dent molaire » Pathognomonique	Décalage des acquisitions psychomotrices puis ataxie cérébelleuse Déficience intellectuelle de sévérité très variable, inconstante Apraxie oculomotrice (s'améliore)

➤ Signes associés (inconstants)

Autres malformations cérébrales (29%)	atteintes extra-neurologiques (sévérité très variable)
<ul style="list-style-type: none"> ✓ anomalie liquidienne de la fosse postérieure ✓ ventriculomégalie ✓ polymicrogyrie ou pachygyrie, hétérotopies ✓ encéphalocèle ou méningo-encéphalocèle ✓ anomalie du corps calleux ou de l'hypophyse ✓ hamartome hypothalamique 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Dystrophie rétinienne (25%) ✓ Dysplasie kystique rénale avec trouble de la concentration des urines (20%) ✓ Fibrose hépatique (12%) ✓ Atteinte respiratoire (dyskinésie ciliaire) (rare) ✓ Malformations squelettiques (polydactylie)

➤ Signes révélateurs et diagnostic positif

Au cours d'une grossesse (échographie obstétricale)	En période néonatale ou les premiers mois (le plus fréquent)	Chez l'enfant et l'adulte
<ul style="list-style-type: none"> ✓ anomalie du vermis cérébelleux ✓ signe de la dent molaire 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ hypotonie axiale précoce (absence de tenue de tête) ✓ absence transitoire de fixation oculaire et/ou mouvements oculaires anormaux ✓ troubles respiratoires alternance apnées/hyperpnées 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ retard psychomoteur (ou Atcd) ✓ ataxie congénitale (retard de marche, syndrome cérébelleux) ✓ apraxie oculomotrice ✓ difficultés d'apprentissage ou déficience intellectuelle

- Ces signes sont d'autant plus évocateurs s'ils s'associent à une atteinte extra-neurologique (cf supra)

Ces signes cliniques motivent une consultation de neuropédiatrie (ou neurologie pour un adulte) pour réalisation d'un bilan étiologique et prise en charge.

- La prescription d'une IRM cérébrale de la fosse postérieure, avec réalisation de coupes axiales fines à la recherche de la **dent molaire**, dans un service radiologique spécialisé en pédiatrie s'il s'agit d'un enfant, permettra de **confirmer le diagnostic syndromique**.

➤ Annonce, prise en charge initiale et suivi

- L'annonce du diagnostic syndromique est faite par le spécialiste référent.
- Une consultation de **conseil génétique** est souhaitable pour information du risque de récurrence pour le couple de parents d'un enfant atteint (25%), discussion des modalités et limites du diagnostic génétique et du diagnostic prénatal en cas de souhait de nouvelle grossesse. L'analyse génétique peut être demandée par le généticien ou le neuropédiatre après information éclairée du patient et de sa famille.
- Il n'existe pas de traitement curatif à ce jour dans le SJ et la prise en charge est symptomatique consistant en une **rééducation** adaptée associant variablement en fonction des déficiences, orthoptie, kinésithérapie, psychomotricité, ergothérapie, et/ou orthophonie, à la suite d'un bilan fonctionnel initial précis.
- Le pronostic neurocognitif très variable justifie des évaluations régulières chez l'enfant afin d'adapter son **orientation scolaire et les aménagements nécessaires**.
- L'information des familles sur les prestations et démarches administratives en lien avec la situation de handicap (à réaliser auprès de la Maison Départementale des Personnes Handicapées, MDPH) est indispensable, ainsi qu'un **accompagnement** psychologique.
- Le risque de décès lié à la pathologie est très rare. Le pronostic vital peut être engagé initialement en raison des difficultés respiratoires précoces puis à cause des complications extra-neurologiques (notamment l'insuffisance rénale).
- Une **carte d'urgence** pour le SJ est disponible dans les centres de références et de compétence.

➤ Bilan initial et suivi (enfant*, enfant et adulte**)

	Bilan initial	Suivi	Anomalies recherchées
Evaluation neuropsychologique, bilan neuromoteur *	X	X	Retard moteur, déficience intellectuelle (adapter la rééducation et aides scolaires) Evaluation neuropsychologique avant l'entrée à l'école primaire, en milieu de primaire et au collège
Taille**, Poids**, périmètre crânien*, TA **	X	X (au moins 1 fois/an)	Perte ou stagnation du poids, ralentissement statural, HTA
Recherche de signes de polyuro-polydypsie **	X	X (au moins 1 fois/an)	perte de poids, soit excessive, mictions urinaires fréquentes et/ou énurésie secondaire
Recherche de signes d'hypertension portale **	X	X (au moins 1 fois/an)	hépatomégalie, splénomégalie, thrombopénie
Échographie abdominale et rénale **	X	X Tous les 2-3 ans Ou si signes cliniques évocateurs	Malformation rénale, kystes, fibrose hépatique, hypertension portale
Bilan ophtalmologique ** Bilan complet : acuité visuelle, examen de l'oculomotricité, lampe à fente, fond d'œil, électrorétinogramme, imagerie rétinienne	X Bilan complet	X Annuel (au moins AV) +/- bilan paraclinique en fonction de la clinique	An de l'oculomotricité, dystrophie rétinienne
Bilan sanguin ** Ionogramme, bicarbonates, créatinine, protéinémie, calcium, phosphore, PTH, osmolarité plasmatique à jeun, NFS, bilan hépatique	X	X Annuel	Anémie, thrombopénie, augmentation de l'osmolarité plasmatique et/ou signes d'insuffisance rénale, anomalies hépatiques
Bilan urinaire ** Osmolarité urinaire à jeun sur les premières urines du matin +/- beta-2 ou alpha-1 microglobuline)	X	X Annuel	Baisse de la concentration des urines, (protéinurie)
rechercher de signe en faveur d'une hypoventilation pendant le sommeil **	X	X	Apnées chez le nourrisson, qualité du sommeil (au moindre doute demander une consultation spécialisée du sommeil pour réalisation d'examens complémentaires)
Avant anesthésie **	Un risque d'apnées lors des anesthésies justifie d'alerter l'anesthésiste sur l'existence du SJ chez le patient avant toute intervention, afin que le protocole d'anesthésie et la surveillance post-anesthésie soient adaptés.		

En cas de bilan extra-neurologique anormal, il est nécessaire d'adresser le patient à des spécialistes (néphropédiatre, hépatopédiatre, ophtalmologue, pneumopédiatre, spécialiste du sommeil, endocrinopédiatre, ou spécialistes d'adultes).

➤ Rôles du médecin traitant

- Orienter l'enfant vers un centre de référence ou de compétence pour confirmer le diagnostic
- Veiller à ce que le suivi du patient soit réalisé par une équipe multidisciplinaire connaissant les spécificités du syndrome selon les recommandations du PNDS.
- Assurer la surveillance de l'apparition des complications de la maladie en coordination avec les équipes référentes.
- Assurer le suivi habituellement recommandé chez tous les patients (enfants ou adultes) incluant la vérification et mise à jour des vaccinations.

➤ Informations et contacts utiles

- **Centre de Référence « Maladies et malformations congénitales du cervelet - 2M2C »**
E-mail site Paris : cr.cervelet@trs.aphp.fr ; E-mail Site Lille : crmr.2m2c@chru-lille.fr
Site internet : <http://anomaliescervelet.aphp.fr/le-syndrome-de-joubert/>.
Des informations diverses sur le syndrome sont disponibles, ainsi que des films sur le SJ (diagnostic, signes cliniques, suivi, rôle de la neuropsychologue et de l'ergothérapeute) élaborés par le CRMR 2M2C en collaboration avec la filière DéfiScience.
- Site internet de la Filière DéfiScience (<http://www.defiscience.fr/>)
- Des vidéos présentant le syndrome dans ces divers aspects sont accessibles sur les sites du Centre de Référence et celui de la filière, ainsi que sur YouTube.
- **L'association « Mieux vivre avec le syndrome de Joubert »** rassemble les familles concernées par la maladie. Adresse mail : mieuxvivreavecjoubert@gmail.com. Son site internet comporte des informations utiles pour les patients et leur famille (<https://www.joubert-asso.org/>).
- Le site internet <https://jsrdf.org/> de l'association américaine du SJ offre un accès aux dernières recommandations pour les professionnels médicaux ainsi que des vidéos récapitulatives sur les différents aspects du syndrome effectuées par des experts.