

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



Table des matières

Liste des abréviations	4
Synthèse pour le médecin traitant - Le syndrome de Joubert	5
Texte du PNDS	8
1 Introduction.....	8
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins.....	9
3 Diagnostic et évaluation initiale	10
3.1 Objectifs	10
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	10
3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic	11
3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel	12
3.4.1 Clinique	12
3.4.2 Imagerie	14
3.4.3 Neuropathologie	15
3.4.4 Diagnostics différentiels	15
3.5 Evaluation initiale d'un patient atteint de Syndrome de Joubert	17
3.5.1 Sévérité initiale et évolution du syndrome neurologique	17
3.5.2 Evaluation du développement cognitif et comportemental	17
3.5.3 Malformations cérébrales associées à la dent molaire et à la dysplasie vermienne	18
3.5.4 Manifestations extra-neurologiques	19
3.5.5 Pronostic et mortalité	26
3.6 Recherche de contre-indications au traitement	26
3.7 Annonce du diagnostic et information du patient	26
3.8 Diagnostic génétique	27
3.8.1 Le SJ est une pathologie génétique appartenant au groupe des ciliopathies	27
3.8.2 Techniques de diagnostic moléculaire	27
3.8.3 Répartition des causes génétiques dans le SJ (cohorte du CRMR)	29
3.8.4 Corrélations génotype-phénotype	29
3.9 Conseil génétique	30
4 Prise en charge thérapeutique	32
4.1 Objectifs	32
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	32
4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)	32
4.3.1 Traitements ciblés	32
4.3.2 Traitement des manifestations neurologiques	33
4.3.3 Traitement des manifestations ophtalmologiques	35
4.3.4 Traitement des manifestations rénales	36
4.3.5 Traitement des manifestations hépatiques	36
4.3.6 Traitement des manifestations respiratoires	37
4.3.7 Traitement des autres manifestations	37
4.3.8 Mesures spécifiques	38
4.4 Accompagnement psycho-social, transition enfant-adulte et éducation thérapeutique	38
4.5 Recours aux associations de patients	40
4.6 Prise en charge d'une grossesse chez une femme enceinte dont le fœtus est à risque de SJ en raison d'un antécédent familial	40
4.6.1 Le gène causal est connu et les mutations sont identifiées	40
4.6.2 Le gène causal n'est pas identifié chez le cas index	41

5	Suivi	42
5.1	Objectifs	42
5.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	42
5.3	Rythme et contenu des consultations	43
5.3.1	Neuropédiatrie	43
5.3.2	Ophthalmologie	46
5.3.3	Hépatologie	46
5.3.4	Néphrologie	46
5.3.5	Gastro-entérologie	47
5.3.6	Pneumologie	47
5.4	Examens complémentaires	48
5.5	Dysfonction du tronc cérébral	49
Annexe 1. Liste des participants		50
Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et de l'association de patients		51
Annexe 3. Arbre décisionnel en vue du diagnostic génétique		52
Annexe 4 - Films sur le syndrome de Joubert		53
Annexe 5 - Carte d'Urgence du syndrome de Joubert		54
Références bibliographiques.....		55

Liste des abréviations

AAH	Allocation aux adultes handicapés
AEEH	Allocation d'éducation de l'enfant handicapé
AESH	Accompagnant des Elèves en Situation de Handicap
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
CAMSP	Centre d'Action Médico-Sociale Précoce
CC	Centre de Compétence
CMD	Consultation multidisciplinaire
CR	Centre de Référence
CRMR	Centre de Référence Maladies Rares
ETP	Education thérapeutique du patient
IEM	Institut d'Education Motrice
IME	Institut Médico-Educatif
IMG	Interruption médicale de grossesse
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MPR	Médecine Physique et de Réadaptation
NGS	New generation sequencing (Séquençage de nouvelle generation)
NPHP	Néphronophtise
PCH	Prestation de Compensation du Handicap
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
SAFEP	Service d'Accompagnement Familial et d'Education Précoce
SAOS	Syndrome d'Apnée Obstructive du Sommeil
SESSAD	Service d'Education Spécialisée et de Soins A Domicile
SJ	Syndrome de Joubert
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RQTH	Reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé
ULIS	Unités localisées pour l'inclusion scolaire

SYNTHESE POUR LE MEDECIN TRAITANT

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'examen 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 - 2MC2 »**
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.

1 Introduction

Le syndrome de Joubert (SJ) est un syndrome clinico-radiologique décrit pour la première fois en 1969 par la Docteure Marie Joubert (1). Le syndrome est défini par des symptômes cérébelleux précoces (hypotonie, apraxie oculomotrice), parfois des troubles respiratoires néonataux (épisodes d'apnée/tachypnée), et à l'IRM cérébrale, par une malformation du cervelet et du tronc cérébral formant le signe de la dent molaire, pathognomonique de ce syndrome. En grandissant, les patients présentent le plus souvent un décalage des acquisitions psychomotrices, puis une ataxie et inconstamment une déficience intellectuelle de sévérité variable. D'autres atteintes extra-neurologiques peuvent être associées telles qu'une dystrophie rétinienne, une dysplasie kystique rénale avec trouble de la concentration des urines, une fibrose hépatique, des troubles respiratoires de type hypoventilation centrale, et des malformations squelettiques.

Dans la littérature antérieure, la prévalence du syndrome à la naissance est estimée entre 1/80 000 (en Europe du Nord) et 1/100 000 (aux États-Unis) par plusieurs auteurs (2,3). D'après les données de la cohorte française du centre de référence constitué de 409 sujets (371 patients nés et 38 fœtus ; garçons 55% et filles 45% ; médiane d'âge 7.5 ans (3j-65 ans)), sa prévalence est estimée à au moins 1/40 000 naissances en France. Le SJ concerne aussi bien les garçons que les filles, et toutes les origines ethniques. Cependant, la prévalence prédite est augmentée dans certaines ethnies, notamment chez les juifs ashkénazes, les Québécois et la population huttérite, en raison de mutations fondatrices sur des gènes responsables de SJ (4).

Le SJ est une pathologie génétique de transmission autosomique récessive dans la majorité des cas. Il existe une grande hétérogénéité sur le plan génétique : 46 gènes sont impliqués à ce jour et l'analyse génétique permet un diagnostic moléculaire dans environ 70% des cas. Tous ces gènes codent pour des protéines du cil primaire qui est défectueux dans le SJ expliquant son appartenance au groupe des ciliopathies.

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 de SJ. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire.

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.

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 de SJ. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

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

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence Malformations et Maladies congénitales du Cervelet et sur celui de la filière DéfiScience (<http://anomaliescervelet.aphp.fr/le-syndrome-de-ioubert/>; <http://www.defiscience.fr/>).

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

Etablir un diagnostic

- Positif (clinique et radiologique)
- Etiologique (génétique)
- Fonctionnel (Motricité, langage, cognitif, comportement et émotions)
- Des atteintes associées neurosensorielles et extraneurologiques.

pour pouvoir ensuite définir un plan de soin propre à chaque patient.

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le diagnostic et l'évaluation initiale impliquent en partie ou totalité le personnel médical et paramédical listé ci-dessous et prenant en charge les patients atteints de SJ. Ces professionnels travaillent conjointement et sont coordonnés par le neuropédiatre, le neurologue, ou le neurogénéticien pédiatrique ou adulte, d'un centre de référence ou de compétence ou d'un CHU.

Les patients sont pris en charge par différents réseaux de centres de référence et de compétence, selon les conditions locales :

- Malformations et Maladies congénitales du cervelet
- Anomalies du développement et syndromes malformatifs.

Professionnels impliqués	Rôle dans la prise en charge
Obstétricien	Dépistage anténatal, Diagnostic prénatal
Pédiatre ou médecin généraliste en ville	Dépistage des signes cliniques évocateurs, orientation vers le neuropédiatre hospitalier, suivi de proximité
Neuropédiatre, Neurogénéticien pédiatre puis à l'âge adulte Neurologue ou Neurogénéticien	Diagnostic syndromique, annonce de diagnostic, coordination du diagnostic génétique, suivi neuromoteur, recherche et surveillance des complications extra-neurologiques. Conseil génétique
Généticien clinique, conseillère en génétique, Généticien moléculaire	Conseil génétique et diagnostic prénatal
Neuroradiologue pédiatrique/adulte	Diagnostic radiologique de SJ sur IRM cérébrale
Ophthalmologue pédiatrique/adulte	Dépistage dystrophie rétinienne, suivi apraxie oculomotrice, traitement d'un strabisme éventuel
MPR	Prévention des complications neuro-orthopédiques Coordination des prises en charge rééducative Appareillage / Réadaptation /Orientation si besoin
Pédiatres spécialisés (puis spécialistes d'adultes) : Néphropédiatre/Néphrologue, Gastropédiatre/Gastroentérologue, Endocrinopédiatre/endocrinologue, Orthopédistes et MPR	Suivi et traitement des éventuelles complications extra-neurologiques : néphronophtise et autres atteintes rénales, fibrose hépatique congénitale, insuffisance hypophysaire, complications squelettiques (polydactylie, scoliose...)

Pédiatres spécialisés (puis spécialistes d'adultes) : ORL, Pneumopédiatre/pneumologue, Pédopsychiatre/psychiatre, Cardiopédiatre/Cardiologue	Suivi et traitement de complications extra-neurologiques plus rares : SAOS, hypertrophie amygdalienne et/ou adénoïdienne, dyskinésie ciliaire primitive, troubles psychiatriques, malformations cardiaques.
Equipe paramédicale : Neuropsychologue, psychomotriciens, Ergothérapeutes, orthophonistes, Psychologues, orthoptistes Kinésithérapeutes	Evaluation initiale et suivi neuropsychologique, psychomoteur, orthophonique, ergothérapeutique, psychologique, orthoptique
Educateurs spécialisés, AESH	Accompagnement scolaire et au quotidien des patients

3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

Les situations cliniques faisant évoquer un SJ différent en fonction de l'âge des patients.

Période anténatale (échographie du 2^{ème} trimestre majoritairement) :

- Malformation isolée ou associée : polydactylie, encéphalocèle, anomalies oro-faciales, colobome, malformations rénales ou hépatiques.
- Anomalies de la fosse postérieure : agénésie ou hypoplasie vermienne, élargissement liquidien de la fosse postérieure. Ces anomalies à l'échographie du 2^e trimestre peuvent justifier la réalisation d'une IRM cérébrale fœtale qui peut mettre en évidence le signe de la dent molaire (cf 3.4.2). Toutefois, ce signe peut être difficile à mettre en évidence du fait des difficultés techniques de cet examen, notamment l'orientation des coupes axiales et sagittales.
- Souvent, il s'agit de l'association de ces signes d'appel, qui doit faire évoquer le diagnostic.
- Cas particulier de la recherche ciblée lors d'une grossesse, par diagnostic moléculaire anténatal ou imagerie (échographie, IRM fœtale) en raison d'un risque connu (antécédent familial).
- Examen neuropathologique : la constatation, lors de la surveillance échographique systématique d'une grossesse, d'une agénésie ou hypodysplasie du vermis cérébelleux, parfois associée à d'autres malformations fœtales, peut amener à prendre la décision d'une interruption médicale de grossesse. L'examen neuropathologique peut être l'occasion de préciser le diagnostic précis de la malformation du cervelet et de conduire au diagnostic de SJ.

Dans la période néonatale jusque 3 mois de vie :

- Hypotonie néonatale avec absence de tenue de tête à 3 mois de vie.
- Apraxie oculomotrice congénitale du nourrisson se manifestant initialement par une absence transitoire de fixation oculaire et de poursuite visuelle ou des oscillations de la tête.
- Plus rarement, des mouvements d'errance associés à des signes précoces de cécité/malvoyance faisant suspecter une dystrophie rétinienne précoce sévère, nystagmus.
- Troubles respiratoires : épisodes d'apnées en alternance d'accès d'hyperpnée.

Après 3 mois de vie :

- Anomalies ophtalmologiques : Apraxie oculomotrice, apparition de nystagmus précoce, signes de malvoyance précoce.
- Ataxie cérébelleuse : hypotonie, retard de marche, marche instable avec chutes, marche pseudo-ébrieuse. ;
- Retard de langage, dysarthrie, troubles de l'élocution.
- Troubles des apprentissages à l'âge scolaire.

A l'âge adulte :

Patient présentant une insuffisance rénale, une fibrose hépatique ou une dystrophie rétinienne avec antécédents de difficultés scolaires, de retard psychomoteur, d'ataxie cérébelleuse ou d'apraxie oculomotrice.

3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel

3.4.1 Clinique

➤ Syndrome cérébelleux précoce et retard de développement psychomoteur

Le syndrome cérébelleux se manifeste le plus souvent par une hypotonie axiale observée dès la période néonatale, associée parfois à des difficultés alimentaires. Cette hypotonie, majoritairement présente chez le nourrisson, évolue vers une ataxie cérébelleuse en grandissant. Chez le nourrisson, l'ataxie est caractérisée par des mouvements d'oscillations du tronc en position assise. A la station debout, les enfants atteints ont un élargissement du polygone de sustentation avec des troubles de l'équilibre non aggravés par l'occlusion des yeux. La marche, pouvant être pseudo-ébrieuse avec des embardées, entraîne de nombreuses chutes chez le petit enfant.

Le tableau d'ataxie congénitale entraîne un retard moteur. Celui-ci se caractérise par un retard de tenue de tête liée à l'hypotonie mais également par un retard à la position assise puis un retard à la marche.

Le syndrome cérébelleux statique s'accompagne également de signes cérébelleux cinétiques tels que la dysmétrie, l'hypermétrie, ou encore un tremblement cérébelleux lors de l'initiation d'un mouvement. Souvent, l'acquisition de la préhension et de la manipulation des objets se fait avec un retard. Plus tard, les patients sont souvent décrits comme lents, maladroits ou dyspraxiques ; l'écriture est difficile et tremblée.

En plus de la dyspraxie gestuelle, une dyspraxie bucco-faciale et une dysarthrie sont décrites dans le SJ, en lien avec le syndrome cérébelleux. Cette dysarthrie peut entraîner un retard de langage parfois sévère avec des troubles de l'élocution et un discours difficilement intelligible (5,6).

➤ Anomalies oculomotrices et troubles neurovisuels

L'apraxie oculomotrice est au cœur du syndrome neurologique.

Le syndrome cérébelleux comprend également des mouvements oculomoteurs anormaux et notamment l'apraxie oculomotrice caractéristique du syndrome (6). L'apraxie oculomotrice congénitale constitue un symptôme clé du syndrome et se manifeste par l'incapacité d'initier une saccade visuelle sur cible. Le nourrisson paraît aveugle à l'entourage, car il n'y a pas de saccades et de poursuite visuelle (« ne regarde pas »). Plus tard, le comportement visuel s'améliore, mais apparaissent des mouvements amples de « jetage » (*head thrusts*) de la tête, qui ramènent les yeux sur la cible et ainsi remplacent les saccades manquantes lors du changement de la cible de fixation (7). Chez l'enfant plus grand, les mouvements de « jetage » peuvent être compensés par une fermeture des paupières et des mouvements rapides mais moins amples de la tête. Néanmoins, si présente, l'apraxie dans le SJ est moins sujette à s'améliorer comparée à celle des cas non syndromiques. L'apraxie oculomotrice peut s'accompagner d'une dyspraxie visuo-constructive engendrant des répercussions, notamment dans les apprentissages scolaires.

Les autres anomalies oculomotrices associées sont principalement un strabisme, un nystagmus précoce, un see-saw nystagmus, un nystagmus et torticolis périodique alternant, une skew-déviation bilatérale et un syndrome cérébelleux d'expressivité oculomotrice (hypométrie saccadique, ralentissement des saccades).

Le second signe ophtalmologique important est la malvoyance en rapport avec une atteinte rétinienne (mauvais comportement visuel, acuité visuelle basse)

Les manifestations oculaires plus rares sont un ptosis, une fibrose congénitale des muscles oculomoteurs ou un colobome.

➤ Dysrégulation respiratoire

Les patients peuvent également présenter une dysrégulation respiratoire d'origine centrale liée à un dysfonctionnement de la commande respiratoire. Elle se manifeste par des accès d'hyperpnée superficielle sans signe de détresse respiratoire et sans perturbation gazométrique associée (6). En alternance des épisodes d'hyperpnée, des apnées peuvent également survenir. Celles-ci sont le plus souvent courtes et non cyanosantes.

Ces épisodes de respiration anormale étaient au cœur de la présentation initiale du SJ en 1969 et font la gravité de la pathologie dans la période néonatale. Actuellement, ils ne sont qu'occasionnellement retrouvés et **leur absence ne doit pas écarter le diagnostic.**

3.4.2 Imagerie

➤ L'IRM cérébrale met en évidence le signe de la « dent molaire »

L'IRM cérébrale met en évidence la malformation congénitale complexe à l'origine du syndrome. La combinaison d'une horizontalisation et d'un épaissement des pédoncules cérébelleux supérieurs, d'un élargissement de la fosse inter-pédonculaire et d'une hypodysplasie vermiennne forme un aspect de « dent molaire » en coupe axiale d'IRM cérébrale (Figure 1). Le signe de la dent molaire est « pathognomonique » du SJ (8,9). Cependant, selon l'orientation donnée à la coupe axiale, cet aspect de « dent molaire » peut être construit et conduire à tort au diagnostic de SJ. Pour cette raison, l'épaississement et l'horizontalisation des pédoncules cérébelleux supérieurs doivent être également recherchés sur une coupe sagittale para médiane de la fosse postérieure à l'IRM cérébrale (Figure 1B). La mise en évidence d'une telle anomalie sur cette coupe est beaucoup plus fiable.

Sur une coupe sagittale médiane, le vermis cérébelleux apparaît dysplasique et/ou hypoplasique. La dysplasie du vermis supérieur est également bien vue sur une coupe axiale. La dysgénésie vermiennne est très **variable** en fonction des patients.

Par ailleurs, la technique de tractographie (technique spéciale d'IRM couplée à une technique de tenseur de diffusion mettant en évidence les voies neuronales) a permis de mettre en évidence une décussation anormale voire absente des faisceaux pyramidaux et des pédoncules cérébelleux supérieurs chez des patients atteints de SJ (Poretti et al. (10)).

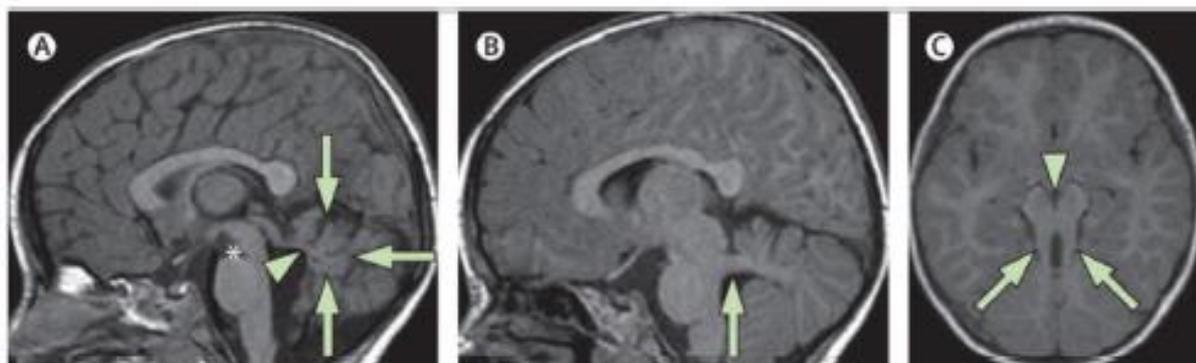


Figure 1 : IRM cérébrale typique d'un patient présentant un syndrome de Joubert (4)

A) Coupe sagittale médiane T1 de la fosse postérieure. Les flèches indiquent une hypodysplasie modérée du vermis cérébelleux. La tête de flèche indique la dilatation et l'ouverture secondaire du 4^{ème} ventricule. L'astérisque indique la fosse interpédonculaire dont la profondeur est augmentée.

B) Coupe sagittale paramédiane T1 de la fosse postérieure. La flèche indique l'épaississement et l'horizontalisation du pédoncule cérébelleux supérieur.

C) Coupe axiale T1 de la fosse postérieure. Les flèches indiquent les pédoncules cérébelleux épaissis et horizontalisés, la tête de flèche indique la fosse interpédonculaire élargie.

Le tableau d'ataxie congénitale avec apraxie oculomotrice entraîne la réalisation d'une IRM cérébrale et la présence de la « dent molaire » permet le diagnostic syndromique de SJ.

➤ **Mise en évidence de la dent molaire par imagerie anténatale**

Dans le cas de la surveillance d'une grossesse en raison d'un antécédent familial, la revue de la littérature permet de relever des situations de SJ diagnostiqués par la mise en évidence de la dent molaire dès 17-20 SA (11–15), mais des cas de diagnostics tardifs (32 SA) (11) ou de non diagnostic malgré une surveillance rapprochée, ont été observés.

En l'absence d'antécédent familial, des cas de diagnostic de SJ vers 22 SA ou 24 SA ont été rapportés, mais le plus souvent le diagnostic est fait à posteriori après la naissance ou l'interruption médicale de grossesse (IMG), voire pendant la grossesse, mais plus tardivement (11).

3.4.3 Neuropathologie

Au niveau neuropathologique, très peu de descriptions ont été publiées dans la littérature.

L'examen neuropathologique retrouve : une agénésie de sévérité variable du vermis cérébelleux, un aspect fragmenté du noyau dentelé, de multiples hétérotopies de noyaux cérébelleux. Au niveau du tronc cérébral, des anomalies de structures de l'olive inférieure qui est hypoplasique, du faisceau trigéminal descendant, du faisceau solitaire et des noyaux de la colonne dorsale sont décrites, ainsi qu'une absence presque totale de décussation des voies pyramidales (16),(17). De plus, une absence de décussation au niveau des pédoncules cérébelleux supérieurs est également notée, celle-ci ayant été confirmée par les techniques de tractographie.

Ces anomalies de structures du tronc cérébral semblent être à l'origine du dysfonctionnement de la commande respiratoire des patients atteints de SJ.

3.4.4 Diagnostics différentiels

➤ **Pathologies non cérébelleuses**

L'apraxie oculomotrice peut être confondue avec une malvoyance de cause ophtalmologique chez le nouveau-né devant l'absence de fixation ou de poursuite oculaire et la présence de mouvements erratiques des yeux. Une IRM cérébrale permet d'éliminer un problème ophtalmologique isolé.

L'hypotonie initiale peut orienter vers une pathologie neuromusculaire : l'hypotonie des pathologies neuromusculaires est associée à un déficit de la force musculaire (parfois peu évident à mettre en évidence chez le tout petit), et une aréflexie, cette dernière étant toutefois fréquente dans le syndrome cérébelleux (reflexes présents mais difficiles à obtenir du fait de l'hypotonie cérébelleuse). L'existence de l'apraxie oculomotrice ou les signes associés oriente vers le SJ.

➤ **Autres causes d'ataxie congénitale**

Toutes les causes d'ataxie congénitale non progressive font partie des diagnostics différentiels de SJ. On peut citer d'autres malformations cérébelleuses (Dandy-Walker, hypoplasie cérébelleuse,

atrophie cérébelleuse). L'IRM cérébrale permet d'écarter ces diagnostics différentiels en identifiant le signe de la dent molaire, spécifique au SJ.

Le gène *LAMA1* est responsable d'un syndrome associant une ataxie congénitale non progressive, des anomalies oculomotrices, une dystrophie rétinienne, une dysplasie vermiennne et des kystes cérébelleux. Aldinger et *al.* en 2014 mais aussi Powell et *al.* en 2021 (18,19) ont découvert des variants pathogènes sur le gène *LAMA1* après séquençage d'exome chez des patients avec diagnostic présumé de SJ (sans autre cause génétique de SJ retrouvée). La relecture de l'IRM cérébrale démentait l'aspect de dent molaire initialement diagnostiqué : les pédoncules cérébelleux supérieurs étaient allongés et évasés mais non épaissis chez ces patients. L'IRM cérébrale démontrait des kystes cérébelleux (Figure 2).

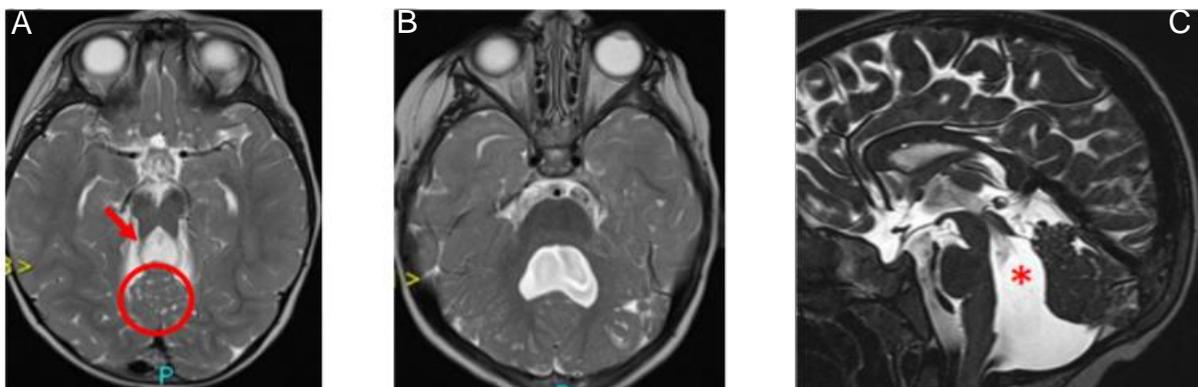


Figure 2 : IRM cérébrale d'un patient avec variants pathogènes de *LAMA1* (images issues de l'article de Powell et *al.* (19))

- A) Coupe axiale démontrant de multiples kystes intravermiens (cercle rouge) et un aspect allongé et évasé des pédoncules cérébelleux supérieurs
- B) Coupe axiale démontrant un 4ème ventricule élargi ainsi que de multiples kystes des hémisphères cérébelleux.
- C) Coupe sagittale démontrant l'élargissement du 4ème ventricule (astérisque rouge) et la dysplasie vermiennne ainsi que des petits kystes dans le vermis antérieur

➤ Ataxies progressives

Dans cette situation, la symptomatologie cérébelleuse débute après un intervalle libre chez un enfant avec un développement psychomoteur normal initialement. Les causes sont multiples, la plus fréquente étant l'ataxie de Friedreich, puis les causes métaboliques (erreurs innées du métabolisme telles que le CDG syndrome et l'acidurie glutarique de type I). Il est parfois difficile de différencier une ataxie congénitale d'une ataxie progressive à évolution très lente, en particulier si celle-ci a débuté très précocement. Là encore, l'IRM cérébrale permet d'écarter ce diagnostic lors de la mise en évidence du signe de la dent molaire.

3.5 Evaluation initiale d'un patient atteint de Syndrome de Joubert

Ce chapitre décrit le spectre des manifestations neurologiques et extraneurologiques associé au SJ. L'évaluation initiale fait appel aux différents professionnels impliqués, sous la coordination du spécialiste référent, et concerne les différents symptômes suivants :

- Troubles neurosensoriels
- Manifestations extra-neurologiques
- Evaluation du développement intellectuel, cognitif et comportemental

3.5.1 Sévérité initiale et évolution du syndrome neurologique

Chez le nourrisson, le pronostic vital peut être engagé en cas de manifestations respiratoires, devant être prises en charge rapidement.

Le syndrome cérébelleux évolue comme une pathologie neurologique fixée : les symptômes neurologiques moteurs et oculomoteurs diminuent avec le temps voire disparaissent.

3.5.2 Evaluation du développement cognitif et comportemental

➤ Niveau cognitif

Le retard de développement psychomoteur peut être associé, ou non, à un trouble du développement intellectuel de degré très variable. Dans un article publié en 2016, Bulgheroni et *al.*, ont montré un taux de déficience intellectuelle de 72% dans une cohorte de 54 patients atteints de SJ. Dans un autre article publié en 2017 par l'équipe de Summers et al, le pourcentage de déficience intellectuelle est calculé à 65% dans une cohorte de 76 patients (20,21). Certains patients évoluent avec une efficacité intellectuelle normale malgré des troubles des apprentissages (20–22, 36).

L'évaluation neuropsychologique retrouve en général un profil hétérogène avec des faiblesses en vitesse de traitement et capacités visuo-spatiales alors que les capacités verbales sont préservées avec une force en compréhension verbale. Il est également retrouvé des fragilités exécutives qui se répercutent autant dans les apprentissages scolaires que les actes de la vie quotidienne.

➤ Comportement

Des troubles du comportement sont fréquemment associés au SJ (40% dans une cohorte italienne de 54 individus en 2016 (20)). En raison de l'apraxie oculomotrice qui perturbe la fixation oculaire, et des difficultés de communication orale liées à la dysarthrie cérébelleuse, les patients sont parfois décrits comme présentant un trouble des habiletés sociales et/ou des troubles évocateurs du spectre autistique. Cependant les patients atteints du SJ ne présentent qu'exceptionnellement un réel trouble du spectre autistique, tel que défini par le DSM-V (20). En lien avec la dysrégulation émotionnelle, associée à l'atteinte cérébelleuse dans la littérature, les patients peuvent présenter une intolérance à la frustration, un déficit d'attention et/ou une hyperactivité (20,21).

3.5.3 Malformations cérébrales associées à la dent molaire et à la dysplasie vermienne

Des malformations cérébrales associées ont été rapportées dans le SJ (22,23) et sont observées chez certains patients (29% dans la cohorte française incluant des anomalies mineures telles que ventriculomégalie modérée). Les principales anomalies associées au niveau de la fosse postérieure sont une dysplasie des hémisphères cérébelleux qui peuvent être volumineux et un élargissement liquidien de la fosse postérieure ressemblant à une malformation de Dandy-Walker (Figure 3). Le tronc cérébral peut également être décrit comme dysplasique avec notamment une protubérance ventrale du mésencéphale ou dorsale de la moëlle allongée.

Au niveau sus-tentorial, on peut observer : une ventriculomégalie modérée, des anomalies de la giration avec des cas de lissencéphalie, polymicrogyrie ou pachygyrie, des anomalies de la migration avec des hétérotopies, une encéphalocèle ou méningo-encéphalocèle occipitale, ou encore une orientation anormale des hippocampes. Enfin, l'IRM cérébrale peut mettre en évidence une dysgénésie, une hypoplasie ou une agénésie partielle ou complète du corps calleux.

Des anomalies de l'axe hypothalamo-hypophysaire sont plus rarement rapportées : des hamartomes hypothalamiques, une glande hypophysaire hypoplasique ou ectopique.

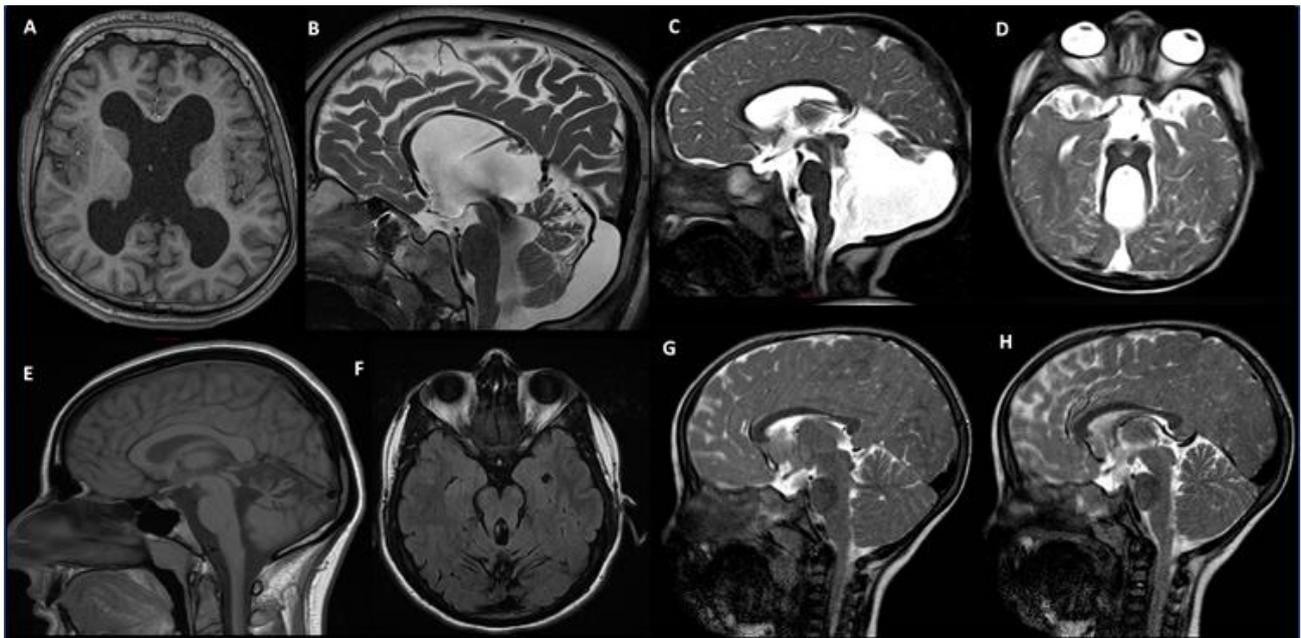


Figure 3 : Spectre des IRMs cérébrales des patients de la cohorte du centre de référence

A) B) Patient de 10 ans avec variants pathogènes du gène *KIF7* : dilatation tétraventriculaire, élargissement liquidien de la fosse postérieure, hypoplasie du tronc cérébral, corps calleux fin, étiré par la dilatation.

C) D) Patient de 3 ans avec variants pathogènes du gène *CC2D2A* : vermis très dysplasique avec anomalie de la foliation ; ouverture du 4^{ème} ventricule et surélévation de l'insertion de la tente du cervelet, tronc cérébral fin (C), dent molaire (D).

E) F) Patiente de 24 ans avec variants pathogènes du gène *CC2D2A* : atrophie vermienne marquée (E), dent molaire (F)

G) H) Patiente de 4 ans avec variants pathogènes du gène *CPLANE1* : épaississement et horizontalisation très modérés des pédoncules cérébelleux supérieurs (G), vermis non dysplasique (H).

3.5.4 Manifestations extra-neurologiques

L'atteinte neurologique du syndrome peut être associée à des atteintes multi systémiques qui font toute la complexité du syndrome. Les manifestations les plus fréquentes concernent la rétine, le rein, le foie et le squelette.

* Des chiffres de prévalence sont donnés ci-dessous. Le premier pourcentage correspond à la prévalence des manifestations extra-neurologiques principales dans la cohorte de 409 patients du centre de référence en France. Le second pourcentage correspond à la prévalence calculée dans l'article de Bachmann-Gagescu et *al.* (Cohorte de 440 patients). Lorsqu'un seul pourcentage est noté, il correspond à la prévalence dans la cohorte du centre de référence.

➤ Manifestations oculaires

• Atteinte rétinienne (28-30% des cas environ*) (24)

La dégénérescence rétinienne se manifeste sous la forme d'une dystrophie rétinienne de sévérité variable. Il est classiquement décrit une atteinte nommée rétinite pigmentaire (« Retinitis pigmentosa », RP, ou « Dystrophie bâtonnet-cône »). Elle est caractérisée par une dégénérescence première des photorécepteurs bâtonnets entraînant une **baisse de la vision crépusculaire** (cécité nocturne ou héméralopie) puis un rétrécissement du champ visuel avec **réduction de la vision périphérique**. Il peut être associé un trouble de la vision des couleurs (**dyschromatopsie**) et une **photophobie aux stades tardifs**. Dans un second temps, une perte des photorécepteurs cônes entraîne une baisse de la vision diurne et centrale (25,26).

L'atteinte rétinienne dans le SJ est variable également par la date de début des symptômes : une dystrophie rétinienne précoce sévère peut être retrouvée chez le nouveau-né et ressemble alors à un tableau d'amaurose congénitale de Leber (OMIM PS204000). La dystrophie rétinienne évolue lentement vers une malvoyance ou une cécité plus ou moins complète. L'évolution se fait en alternance de longues phases de stagnation suivies de phases de dégradation rapides (27). Quand l'atteinte est précoce, comme dans l'amaurose congénitale de Leber, l'évolution vers la cécité peut être rapide.

Dans la rétinite pigmentaire, le **fond d'œil** retrouve classiquement des anomalies de pigmentation de la rétine (Figure 4) (migrations pigmentaires liées à la destruction des photorécepteurs et de l'épithélium pigmentaire) mais peut être normal ou trompeur au début de la maladie. L'**électrorétinogramme** permet de faire le diagnostic dès le début de la maladie et permet d'établir la sévérité de l'atteinte rétinienne. Il existe habituellement une atteinte de la vision scotopique et photopique, cette dernière pouvant apparaître secondairement. La tomographie par cohérence optique (OCT) peut également retrouver des signes d'altération des couches rétiniennes externes en rapport avec une dystrophie rétinienne (28).

• Colobome (6%-17%)

Il est le plus souvent chorio-rétinien, uni ou bilatéral (Figure 4). Plus rarement il peut s'étendre au nerf optique ou à l'iris. Au fond d'œil le colobome est typiquement localisé en dessous de la papille et il est alors sans conséquence sur l'acuité visuelle. Lorsque l'atteinte s'étend à la macula ou au nerf optique, le colobome peut s'accompagner d'une amblyopie.

Dans la littérature, la présence d'un colobome à l'examen clinique diminue la probabilité de développer une dégénérescence rétinienne (26).

• Trouble de la réfraction

Une baisse d'acuité visuelle peut être présente sans atteinte rétinienne, notamment par amblyopie liée au strabisme que présentent certains enfants. Les autres troubles de la réfraction fréquents sont l'hypermétropie et la myopie.

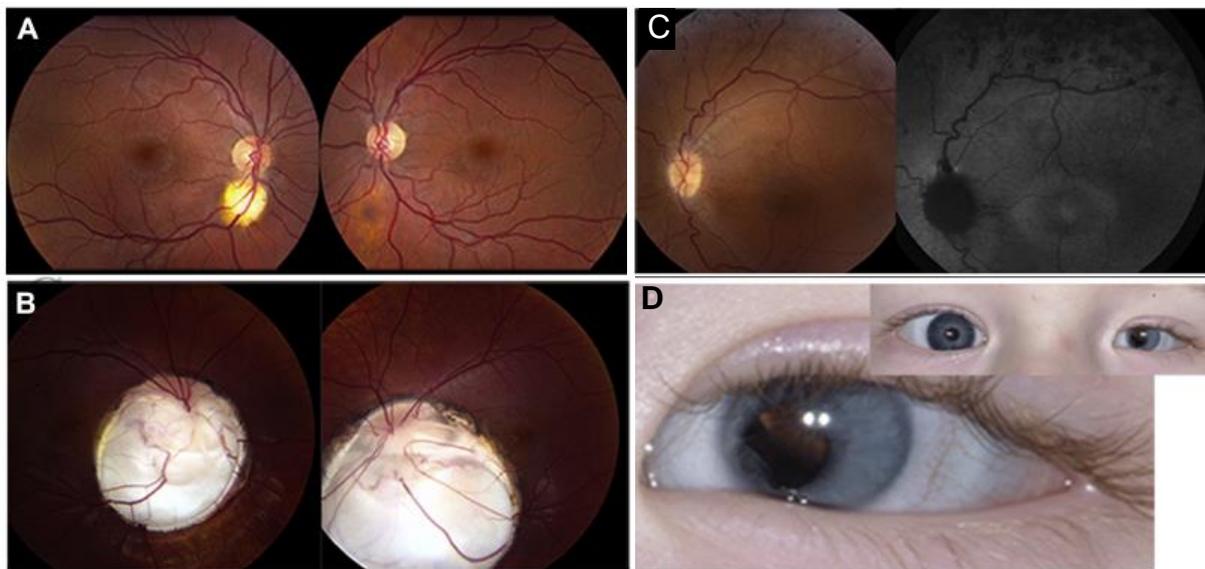


Figure 4 : Manifestations oculaires dans le syndrome de Joubert : Images de Brooks et al. (26)

A) Image de colobome de petite taille typique situé en dessous de la papille sur œil droit. Œil gauche : forme frustrée de colobome en-dessous de la papille. B) Large colobome bilatéral impliquant le nerf optique. C) Image de dystrophie rétinienne diffuse avec tortuosités vasculaires. D) Colobome affectant l'iris.

➤ Manifestations rénales (18-25%)

La deuxième atteinte principale dans le SJ est l'atteinte rénale dont la fréquence est estimée à 18% dans la cohorte du centre de référence français (25% dans l'article de Bachmann-Gagescu et al.) (24). Plusieurs types d'atteintes sont possibles.

• Néphronoptise

La **néphronoptise** est la manifestation rénale la plus fréquente associée au SJ et est caractérisée par une perturbation des membranes tubulaires sous-jacentes, une atrophie tubulaire progressive, une fibrose interstitielle et de petits kystes cortico-médullaires. Il s'agit d'une forme chronique de néphropathie tubulo-interstitielle caractérisée par des reins normaux ou de petite

taille avec une échogénicité accrue et une différenciation corticomédullaire diminuée ou absente. Les deux reins sont également impliqués.

Ce dysfonctionnement des tubules rénaux qui ne réabsorbent plus l'eau entraîne une perte du pouvoir de concentration des urines qui se manifeste par un **syndrome polyuro-polydipsique** clinique, (une énurésie nocturne secondaire et/ou un ralentissement de la croissance pondérale doit l'évoquer) associé à une **hypo-osmolarité urinaire** (mesurée sur les premières urines du matin à jeun inférieure à 600 mOsm/kg H₂O – une valeur limite entre 600 et 800 mOsm/kgH₂O doit être contrôlée et confrontée au reste de l'examen clinique et paraclinique) et une hyperosmolarité sanguine avec hémococoncentration (hyperprotidémie).

Les signes cliniques initiaux sont souvent insidieux, il s'agit d'une **soif inhabituelle** avec notamment **prises d'eau nocturnes** débutant vers 6 ans, de la reprise d'une énurésie nocturne (**énurésie secondaire**). **Le ralentissement de la croissance** peut être également un signe d'alerte, mais s'installe plus tard au cours de la maladie, ainsi que les troubles du métabolisme du calcium et l'anémie chronique, fréquente, souvent plus sévère qu'attendue par rapport à la fonction rénale. De même, une hyponatrémie sanguine avec hypernatriurèse peut être retrouvée ainsi qu'une acidose métabolique par perte urinaire de bicarbonates

Il faut être particulièrement attentif aux signes précoces, car en raison de la nature bénigne des symptômes et de l'absence d'œdème, d'hypertension ou d'infections urinaires, il peut y avoir un retard dans le diagnostic de la néphronophtise.

L'échographie rénale est souvent normale dans les stades initiaux puis elle peut retrouver des kystes cortico-médullaires, une diminution de la différenciation cortico-médullaire ou encore une hyperéchogénicité rénale.

Sur le plan histologique, la membrane basale des tubules est anormale et évolue vers une atrophie des tubules avec fibrose interstitielle et apparition de kystes.

La néphronophtise du SJ est habituellement une forme juvénile, elle commence dans la première décennie (vers l'âge de 6 ans) et évolue vers une insuffisance rénale terminale à la fin de la deuxième décennie nécessitant un traitement de remplacement rénal.(28–30).

Plus rarement l'atteinte rénale peut débuter dans les premières années de vie (néphronophtise infantile) ou à l'adolescence.

Parmi les gènes les plus fréquents du SJ, ceux qui sont le plus souvent associés à une atteinte rénale sont les gènes *NPHP1*, *CEP290* et *RPGRIP1L*, moins souvent *TMEM67*, tandis que les patients qui présentent des mutations des gènes *CC2D2A*, *CPLANE1* ou *KIAA0586* sont moins susceptibles de développer une maladie rénale. L'échographie prénatale est un mauvais prédicteur de l'atteinte rénale.

• **Dysplasie kystique rénale (ou hypodysplasie ou dysplasie avec kystes)**

L'échographie identifie des kystes multiples de taille variable dans des reins immatures, hyperéchogènes et de petite taille, avec des lobulations fœtales. Un tableau de dysplasie kystique rénale unilatérale peut également être décrit. Récemment les études ont mis en évidence un chevauchement entre la dysplasie kystique rénale et la néphronophtise juvénile, suggérant un continuum entre les deux pathologies dont la cause commune est la dysfonction tubulaire (31).

- **Polykystose rénale**

Les patients atteints de cette forme d'atteinte rénale présentent une hypertension artérielle précoce qui apparaît avant la baisse de filtration glomérulaire. L'échographie rénale retrouve des reins augmentés de volume avec de multiples kystes de petites tailles. Le tableau est comparable à celui de polykystose rénale autosomique récessive et une confusion diagnostique est possible aussi bien en prénatal (sur l'échographie fœtale) qu'après la naissance (32). La polykystose rénale peut chevaucher avec un tableau de néphronophtise également.

- **Autres**

Certains patients peuvent également présenter une atteinte rénale kystique non déterminée, une hypoplasie ou une agénésie rénale (32).

Dans toutes ses formes, l'atteinte rénale est une complication grave du SJ car elle peut évoluer vers l'insuffisance rénale terminale avec nécessité de transplantation. Cependant, les progrès dans les domaines de la dialyse et de la transplantation rénale ont considérablement amélioré le pronostic.

- **Manifestations hépatiques (10-14%)**

- **Fibrose hépatique congénitale**

Elle est rare et se caractérise à l'examen anatomopathologique du foie par une malformation de la plaque ductale entraînant une ectasie des voies biliaires distales intrahépatiques associée à une fibrose portale. La fibrose hépatique congénitale évolue vers une hypertension portale sans être associée à une cirrhose hépatique. Dans la majorité des cas, l'atteinte hépatique reste asymptomatique sur le plan clinique dans les stades initiaux. Le diagnostic d'hypertension portale doit être évoqué devant une **splénomégalie** et une **thrombopénie** à la biologie, ainsi qu'en cas d'hémorragie digestive. Une cholestase est souvent associée en cas d'hypertension portale au cours du syndrome de Joubert. L'insuffisance hépatique est le plus souvent absente ou minime, et dissociée de la sévérité de l'hypertension portale (33). L'échographie retrouve une dysmorphie hépatique et une structure hépatique qui peut être hétérogène. Le plus souvent, le foie est hyperéchogène, avec un aspect « granuleux » (33). L'IRM hépatique est un examen sensible pour mettre en évidence des anomalies biliaires ou rénales associées à la fibrose hépatique

congénitale. La biopsie hépatique n'est généralement pas indiquée chez les patients atteints de SJ avec anomalie hépatique, car les résultats ne changent pas le traitement qui est axé sur la prise en charge de l'hypertension portale (28).

- **Perturbation du bilan biologique**

Plus souvent, l'atteinte hépatique se manifeste par une perturbation du bilan biologique avec l'apparition d'une cytolyse hépatique modérée associée à une cholestase. L'échographie hépatique peut être normale ou objectiver une hépatomégalie, dysmorphique ou non, plus ou moins associée à une hyperéchogénéicité. Ces perturbations peuvent rester stables ou évoluer vers la fibrose hépatique.

- **Syndrome de Caroli**

Des kystes hépatiques et des voies biliaires intrahépatiques hypertrophiées (p. ex., syndrome de Caroli), observés dans d'autres ciliopathies avec des anomalies biliaires, n'ont pas été observés chez les patients avec SJ et atteinte hépatique, et leur canal biliaire commun semble de taille normale. Ces données sont en faveur d'un risque non ou peu augmenté d'angiocholite (33).

➤ **Manifestations oro-faciales (7%)**

- **Anomalies orales**

Elles comportent des hamartomes linguaux, des freins gingivaux surnuméraires, une langue lobulée ou bifide ou encore une fente labiale ou labiopalatine (Figure 5).

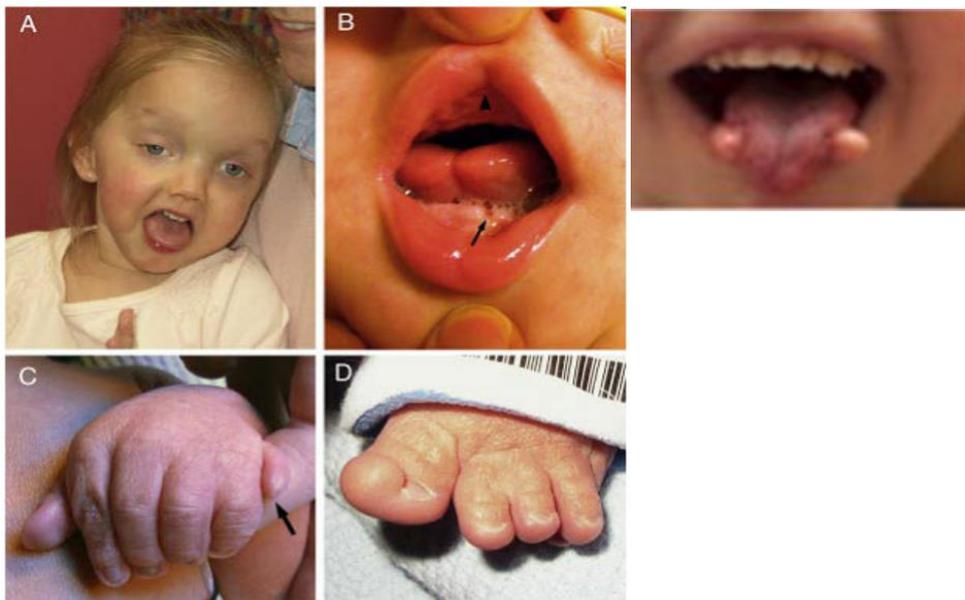


Figure 5 : Manifestations oro-facio-digales dans le syndrome de Joubert. (Images issues de Parisi et al. (35) et Bruel et al. (37))

A) Front haut, sourcils arqués, strabisme, ptose des paupières et bouche ouverte indiquant un tonus facial réduit. B) Fente labiale supérieure (pointe de flèche), langue lobulée bifide, bosse de la gencive inférieure (flèche). C) Polydactylie post-axiale de la main, D) Duplication du gros orteil (polydactylie pré-axiale), E) Hamartomes linguaux bilatéraux, F et G) freins gingivaux surnuméraires.

- **Particularités morphologiques faciales**

Les principaux signes sont une macrocéphalie, un front haut et proéminent, des narines antéversées avec une racine nasale large, une bouche souvent ouverte avec protrusion linguale. Un ptosis est occasionnellement associé également (Figure 5). Plus rarement, des déformations mandibulaires à type de prognathisme ou de micrognathie peuvent être aussi présentes. Les oreilles sont parfois basses implantées, les sourcils hauts et arrondis et un rétrécissement bitemporal peut être noté (5,34).

- **Manifestations squelettiques**

- **Polydactylie (10-15%)**

Le type principal de polydactylie est post-axial (du côté ulnaire-cubital pour la main , parès l'auriculaire ou après le petit orteil pour le pied) et peut concerner de façon variable les mains et/ou les pieds (Figure 5) (35).

- **Autres anomalies des extrémités**

Au niveau des extrémités, un aspect en cône des épiphyses au niveau des phalanges ou encore une brachydactylie ou acromélie sont plus rarement retrouvés (35).

- **Dysplasie thoracique**

Certains patients présentent une dysplasie du squelette thoracique avec des côtes courtes et un thorax étroit. Ces patients présentent alors un syndrome frontière avec le syndrome de dystrophie thoracique asphyxiante de Jeune (JATD).

- **Déformation rachidienne**

En lien avec l'hypotonie axiale présentée par les patients atteints de SJ, une déformation scoliotique est souvent signalée.

- **Surpoids / Obésité (17%)**

Le SJ, comme la plupart des ciliopathies, est parfois associé à un surpoids voire une obésité chez les patients. Cela peut entraîner un syndrome métabolique responsable d'un risque augmenté de diabète, d'hypertension ou d'hyperlipidémie.

- **Manifestations endocriniennes (7%)**

La fréquence de troubles endocriniens est augmentée dans le SJ. Les anomalies sont variées et comprennent notamment des désordres hypothalamo-hypophysaires à type d'insuffisance antéhypophysaire (insuffisance somatotrope surtout mais aussi gonadotrope), de diabète insipide,

ou encore de panhypopituitarisme. De plus, une hypothyroïdie, un diabète de type I, un syndrome des ovaires polykystiques ont été rapportés (28).

➤ **Manifestations respiratoires**

• **Troubles de la commande ventilatoire**

Le SJ peut être associé à des troubles de la commande ventilatoire. Les accès de tachypnée ont été rapportés dès les premières descriptions (1). Ces anomalies concerneraient 44 à 71% des patients (5). Typiquement, peu de temps après la naissance apparaissent des accès de tachypnée paroxystique parfois suivis d'une apnée centrale. Ces accès de tachypnée prédominent en phase d'éveil et augmentent avec le stress. Ils ne s'accompagnent pas de signe de détresse respiratoire, ni d'alcalose mais peuvent atteindre un rythme au-delà de 200 cycles par minute (5,6). Ces anomalies semblent s'améliorer avec l'âge et peuvent disparaître dès l'âge de 6 mois mais peuvent parfois persister de façon nettement moins fréquente à l'âge adulte (5,6).

• **Dyskinésie ciliaire primitive**

La dyskinésie ciliaire primitive est très rarement associée au SJ et ne concerne à ce jour que certains des patients ayant une mutation du gène *OFD1* dont la transmission est liée à l'X (Xq22) (38,39). Ces patients justifient d'une évaluation spécialisée en pneumologie-pédiatrique ou pneumologie la plus précoce possible en cas d'encombrement ou d'infections ORL et/ou bronchopulmonaires récidivants.

• **Dystrophie thoracique asphyxiante (syndrome de Jeune)**

Plusieurs cas d'association SJ et syndrome de Jeune sont rapportés dans la littérature. Le syndrome de Jeune appartient aux ciliopathies et se caractérise notamment par des anomalies squelettiques comprenant une dystrophie thoracique à côtes courtes associée à un petit volume pulmonaire pouvant être responsable d'une insuffisance respiratoire chronique dans la petite enfance. Les mutations génétiques responsables ne sont actuellement pas toutes identifiées (40–44).

➤ **Manifestations gastro-entérologiques**

Une constipation chronique fait partie des signes les plus fréquents. De plus, quelques cas sporadiques de maladie de Hirschsprung ont été décrits (28).

➤ **Manifestations cardiaques**

Des malformations cardiaques sont plus rarement rapportées et comportent des malformations congénitales complexes à type de coarctation de l'aorte, valve aortique bicuspidée, sténose des

gros vaisseaux (28). Des défauts de latéralité gauche-droite tels qu'un situs inversus ont également été rapportés mais sont très rares (45,46).

3.5.5 Pronostic et mortalité

Contrairement à l'atteinte neurologique, les signes extra-neurologiques tels que la dystrophie rétinienne ou la néphronophtise s'installent progressivement et l'évolution se fait vers une dégradation.

La mortalité est difficile à évaluer dans le SJ. Dempsey et *al.*, ont décrit une cohorte de 565 patients dont 40 décédés soit 7%. La majorité des patients de moins de 5 ans étaient décédés de défaillance respiratoire. Au-delà de 5 ans, 55% des patients étaient décédés de défaillance rénale et 11% de complications hépatiques. Les autres causes de décès répertoriées étaient l'hydrocéphalie, le sepsis, l'anaphylaxie et un neuroblastome. Dans cet article, la mortalité est associée significativement aux atteintes extra-neurologiques notamment rénale, hépatique, encéphalocèle et polydactylie (47).

3.6 Recherche de contre-indications au traitement

Il n'y a pas de traitement curatif dans le SJ. Il n'y a pas de recommandations concernant les contre-indications au traitement conservateur de l'insuffisance rénale, ou à l'acide ursodésoxycholique en cas de pathologie hépatique.

3.7 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce doit être faite par le médecin référent connaissant la pathologie (le plus souvent neuropédiatre ou neurogénéticien), après le diagnostic syndromique (identification de la dent molaire sur l'IRM cérébrale), habituellement aux deux parents et au patient, selon son âge et sa capacité à comprendre les informations.

Sont présentées la symptomatologie du SJ expliquant les difficultés de l'enfant (l'hypotonie, l'ataxie, la mauvaise fixation oculaire), et sa cause, la malformation de la fosse postérieure. Il est nécessaire d'expliquer aux patients et à leur famille l'histoire naturelle de la maladie évoluant comme une pathologie fixée avec un potentiel d'amélioration de l'ataxie, du langage et de la fixation oculaire, spontanée et aidée par la prise en charge. Dans la majorité des cas les patients présentent un trouble du neurodéveloppement mais acquièrent la marche et le langage avec un retard. Il faut également noter la possibilité d'une déficience intellectuelle de degré très variable et/ou de difficultés scolaires associées au syndrome.

Dans un second temps, il est nécessaire d'expliquer le risque de complications extra-neurologiques, notamment rétinienne, rénales et hépatiques, et la nécessité d'un bilan d'extension initial et d'un suivi paraclinique rapproché.

Les informations doivent être données sur la variabilité du pronostic. L'annonce doit également être accompagnée de l'information du patient et sa famille, sur l'absence de traitement curatif dans le SJ dont la prise en charge repose sur la rééducation, l'accompagnement et le suivi des complications extra-neurologiques.

Un bilan social doit être prévu avec l'aide de l'assistant(e) social(e), incluant l'évaluation de la situation familiale, les informations sur les aides financières (Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé (AEEH) ou le cas échéant Allocation Adulte Handicapé (AAH)), et sur la Maison Départementale des Personnes Handicapées, (MDPH).

Le SJ étant habituellement une pathologie génétique héritée, le plus souvent autosomique récessive, un conseil génétique est ensuite proposé au patient et à sa famille (cf 3.9).

3.8 Diagnostic génétique

3.8.1 Le SJ est une pathologie génétique appartenant au groupe des ciliopathies

Le SJ est une maladie génétique hétérogène puisque, actuellement, 46 gènes différents ont été mis en cause : *AHI1*, *ARL13B*, *ARL3*, *ARMC9*, *B9D1*, *B9D2*, *CC2D2A*, *CEP104*, *CEP120*, *CEP290*, *CEP41*, *C5ORF42/CPLANE1*, *CSPP1*, *FAM149B1/KIAA0974*, *INPP5E*, *KATNIP/KIAA0556*, *TALPID3/KIAA0586*, *KIF7*, *MKS1*, *NPHP1*, *OFD1*, *PDE6D*, *PIBF1*, *RPGRIP1L*, *SUFU*, *TCTN1*, *TCTN2*, *TCTN3*, *TMEM107*, *TMEM138*, *TMEM216*, *TMEM231*, *TMEM237*, *TMEM67*, *TOGARAM1*, *ZNF423* (36 gènes associés au SJ dans OMIM PS213300) et *C2CD3*, *CCDC28B*, *CEP164*, *EXOC8*, *HYLS1*, *IFT172*, *KIAA0753*, *POC1B*, *TMEM218* et *TTC21B* non rapportés dans OMIM (24,40-41,44,48-57). La majorité de ces gènes ont un mode de transmission autosomique récessif, la seule exception étant le gène *OFD1* qui est lié à l'X. Tous ces gènes codent pour des protéines du cil primaire et permettent ainsi de catégoriser le SJ dans le spectre des ciliopathies (4,58,59). Le cil est un organite cellulaire ubiquitaire, très conservé à travers les espèces, formant un appendice à la surface des cellules de l'organisme et jouant le rôle d'antenne cellulaire, essentiel au développement embryonnaire des organes et notamment au neurodéveloppement.

Les ciliopathies non motiles représentent un groupe de pathologies dont la physiopathologie est commune et résulte du dysfonctionnement du cil primaire. Il existe un chevauchement clinique et génétique entre les différentes ciliopathies (60-62).

3.8.2 Techniques de diagnostic moléculaire

Le diagnostic moléculaire a été accéléré ces dernières années (Figure 6), grâce aux avancées technologiques génétiques, et notamment le séquençage nouvelle génération (NGS) et la réalisation de panels multigéniques. Un diagnostic génétique est maintenant possible dans environ 70% des cas dans la cohorte du centre de référence (Figure 7) après réalisation d'un panel NGS

de 38 gènes connus de SJ (mise à jour en cours) et complément par séquençage d'exome en trio si absence de diagnostic positif à la suite du panel. Dans la littérature antérieure, un diagnostic moléculaire est possible dans environ 60% des cas, ce qui suggère l'existence de gènes encore non identifiés (28).

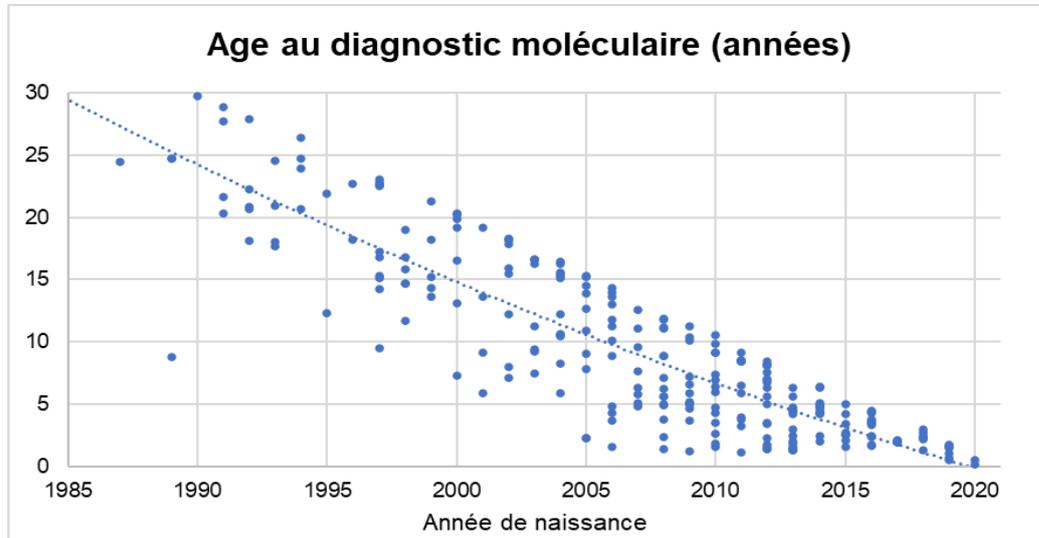
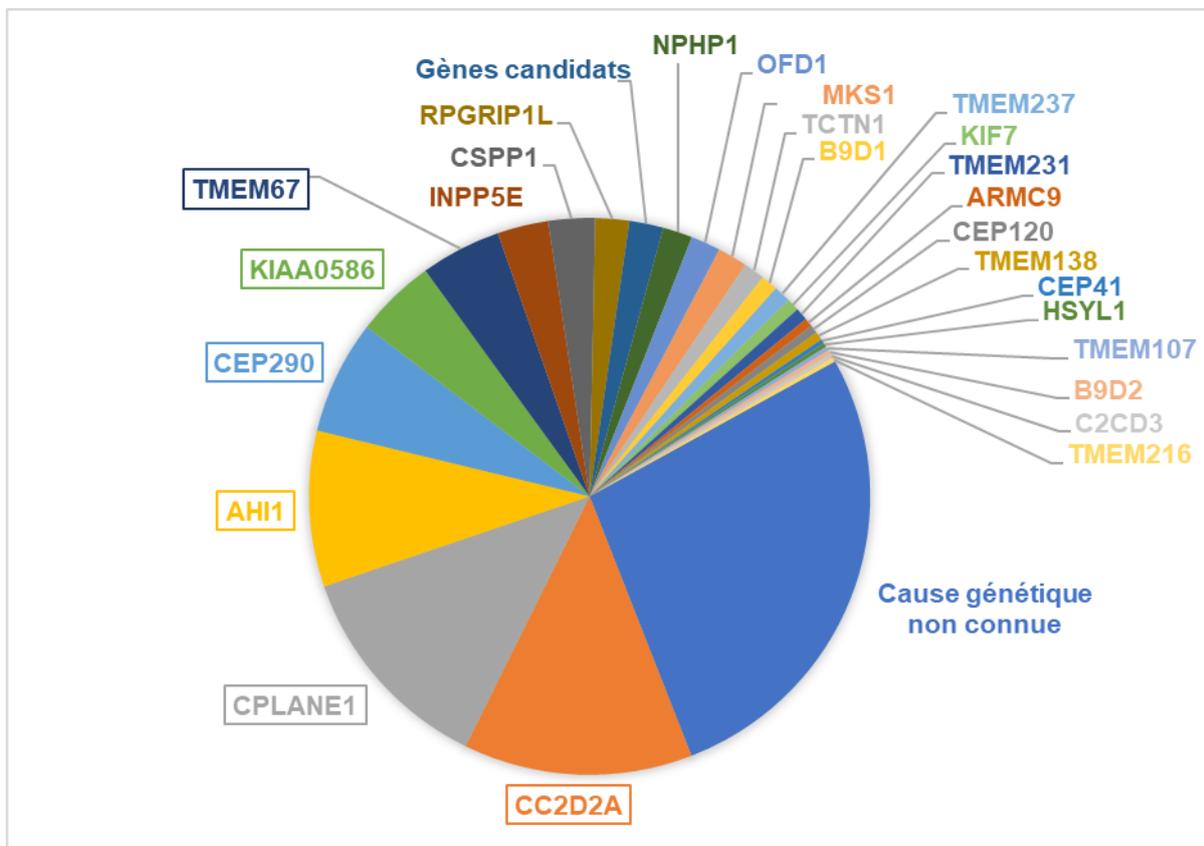


Figure 6 : Age au diagnostic génétique en fonction de l'année de naissance des patients de la cohorte du centre de référence.



Les foetus n'ont pas été inclus dans ce graphe.

Figure 7 : Répartition des causes génétiques de syndrome de SJ dans la cohorte du centre de référence (de 2008 à 2021)

* les gènes majoritaires, présents dans plus de 5% de sujets de la cohorte, sont encadrés.

3.8.3 Répartition des causes génétiques dans le SJ (cohorte du CRMR)

➤ Six gènes rendent compte de plus de 50% des diagnostics génétiques

Le gène *CC2D2A* est le plus fréquent dans la cohorte du centre de référence et correspond à 13% des causes génétiques retrouvées (n = 54) (Figure 7) suivi des gènes *CPLANE1* (anciennement *C5ORF42*) (12% soit n = 51), *AHI1* (9% soit n = 37), *CEP290* (7% soit n = 27), *KIAA0586* (5% soit n = 19) et *TMEM67* (5% soit n = 19). Ces six gènes représentent plus de la moitié des causes génétiques soit 51% de la cohorte totale (n = 207) ce qui correspond à 69% des cas de diagnostic génétique positif. La prédominance de ces gènes particuliers concordent avec les données de la littérature antérieure identifiant les mêmes gènes majoritaires (24).

3.8.4 Corrélations génotype-phénotype

Certaines associations entre gènes et phénotypes ont pu être démontrées dans les études antérieures ainsi que dans la cohorte du centre de référence (Tableau 1).

Nom des subdivisions de syndrome de Joubert	Signes cliniques obligatoires (en plus de la dent molaire)	Signes cliniques possiblement associés	Gènes (Gras = gènes majoritaires)
<i>SJ classique ou pur</i>	-	-	<i>B9D1</i> , <i>CC2D2A</i> , <i>KIAA0586</i>
<i>SJ avec atteinte rétinienne (JS-Ret)</i>	Dystrophie rétinienne (dont LCA)	-	<i>AHI1</i> , <i>CEP290</i> , <i>CEP41</i> , <i>INPP5E</i> , <i>MKS1</i> , <i>TMEM107</i> , <i>TMEM138</i> , <i>TMEM216</i>
<i>SJ avec atteinte rénale (JS-Ren)</i>	Néphronophtise et/ou dysplasie kystique rénale	-	<i>AHI1</i> , <i>CC2D2A</i> , <i>CEP290</i> , <i>NPHP1</i> , <i>OFD1</i> , <i>RPGRIP1L</i> , <i>TMEM138</i> , <i>TMEM216</i> , <i>TMEM237</i> , <i>ZNF423</i>
<i>SJ avec atteinte oculo-rénale (JS-OR)</i>	Dystrophie rétinienne et néphronophtise et/ou dysplasie kystique rénale	Fibrose congénitale hépatique	<i>AHI1</i> , <i>CC2D2A</i> , <i>CEP290</i> , <i>NPHP1</i> , <i>POC1B</i> , <i>RPGRIP1L</i> , <i>TMEM216</i> , <i>TMEM231</i> , <i>TMEM237</i>
<i>SJ avec atteinte hépatique (JS-H) Syndrome COACH</i>	Fibrose congénitale hépatique	Colobome	<i>CC2D2A</i> , <i>CEP290</i> , <i>INPP5E</i> , <i>RPGRIP1L</i> , <i>TMEM67</i>
<i>SJ avec atteinte oro-facio-digitale (JS-OFD)</i>	Polydactylie + anomalies oro-faciales (freins gingivaux surnuméraires et hamartomes linguaux)	Fente labiale et/ou palatine	<i>B9D2</i> , <i>C2CD3</i> , <i>CPLANE1</i> , <i>CEP120</i> , <i>KIF7</i> , <i>OFD1</i> , <i>TCTN2</i> , <i>TCTN3</i> , <i>TMEM107</i> , <i>TMEM216</i>
<i>SJ avec atteinte acro-callosale (JS-AC)</i>	Agénésie du corps calleux et polydactylie	Hydrocéphalie	<i>KIF7</i>
<i>SJ avec dysplasie thoracique (JS-JATD)</i>	Côtes courtes, petit thorax, nanisme à prédominance rhizomérique et dysplasie kystique rénale	Polydactylie ; épiphyses en cône ; Fibrose congénitale hépatique	<i>CEP120</i> , <i>CSPP1</i> , <i>IFT172</i> , <i>KIAA0586</i>

Tableau 1 : Résumé des principales associations génotype-phénotype dans le SJ. (Informations issues des articles de Parisi et al. (35,54) et Brancati et al. (6)) ainsi que les résultats de l'étude de la cohorte du centre de référence.

SJ et JS = Syndrome de Joubert (les acronymes entre parenthèses indiquent la désignation en anglais); SJ classique ou pur = absence de manifestations extra-neurologiques. Les gènes en gras sont les plus fréquemment associés aux phénotypes. Syndrome COACH est défini par l'hypodysplasie du vermis Cérébelleux, l'Oligophrénie (déficience intellectuelle), l'Apraxie oculomotrice, le Colobome et la fibrose congénitale Hépatique.

Un SJ pur, défini par l'absence de manifestations extra-neurologiques est retrouvé en majorité chez les patients mutés sur le gène *CC2D2A* et *KIAA0586*.

La dystrophie rétinienne, et notamment un tableau d'amaurose congénitale de Leber (LCA), est associée à une mutation du gène *AHI1* ou du gène *CEP290*.

Dans le SJ avec atteinte oculo-rénale, le gène le plus fréquemment en cause est *CEP290*.

L'association du SJ avec fibrose congénitale hépatique forme un syndrome bien défini associant hypodysplasie du vermis cérébelleux (avec identification de la « dent molaire » sur l'IRM cérébrale), déficience intellectuelle, ataxie cérébelleuse, colobome et fibrose congénitale hépatique, appelé syndrome COACH. Celui-ci est attribué à la présence de variants pathogènes dans le gène *TMEM67* (OMIM 216360) (28) principalement.

Le syndrome Oro-Facio-Digital de type VI (OFD VI – OMIM 27710) est une forme de SJ associant anomalies oro-faciales et polydactylie. Les anomalies digitales sont une polydactylie méso-axiale (le plus souvent) unie ou bilatérale aux membres supérieurs et/ou inférieurs ou une polydactylie post-axiale ou pré-axiale (63). Les gènes les plus souvent en cause sont *OFD1* et *CPLANE1*.

Un tableau de dyskinésie ciliaire primitive résulte d'un dysfonctionnement des cils motiles. Lorsqu'il est associé au SJ, cela provient d'une mutation de protéines utiles à la fonction des deux types de cil et particulièrement la protéine OFD1 (45,64).

Le syndrome acro-callosal (OMIM 200990) est une ciliopathie associant des anomalies des extrémités à type de polydactylie et une agénésie ou hypoplasie du corps calleux. Il est attribué à la présence de variants pathogènes sur le gène *KIF7*, également identifié dans le SJ expliquant le chevauchement phénotypique entre les deux syndromes (65).

3.9 Conseil génétique

A la suite du diagnostic syndromique d'un patient, il est recommandé d'adresser le couple de parents à une consultation de conseil génétique (généticien clinicien ou conseillère en génétique). Le SJ étant une pathologie autosomique récessive dans la majorité des cas, le risque de récurrence est de 25% à chaque nouvelle grossesse du couple.

Le conseil génétique sera affiné secondairement si un diagnostic moléculaire est établi. Dans ce cas, les informations complémentaires concerneront :

1. La confirmation du mode de transmission, autosomique récessif ou rarement, récessif lié à l'X (gène *OFD1*). Dans ce dernier cas, le risque de récurrence sera précisé au couple en fonction du caractère *de novo* ou transmis du variant identifié chez le cas index.
2. Les possibilités de prise en charge d'une future grossesse du couple (diagnostic anténatal moléculaire, diagnostic préimplantatoire).

Lors d'une nouvelle grossesse, en l'absence de diagnostic génétique, une surveillance morphologique rapprochée (échographies anténatales, IRM cérébrale fœtale) sera proposée. Si au

contraire un diagnostic génétique a permis l'identification d'un variant génétique responsable de SJ, l'élaboration d'un diagnostic prénatal est possible via une analyse génétique chez le fœtus en début de grossesse, à partir d'une biopsie de trophoblastes (voir aussi paragraphe 4.6 de la partie « Suivi »).

D'autres approches peuvent être envisagées devant un nouveau projet parental : diagnostic préimplantatoire, don de sperme, adoption.

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

Les objectifs de la prise en charge thérapeutique sont d'une part d'accompagner de façon précoce les troubles du neurodéveloppement, les difficultés d'apprentissage scolaire et d'insertion socio-professionnelle, et d'autre part de traiter précocement les différentes atteintes d'organe (hépatique, rénale, ophtalmologiques, orthopédiques...) afin d'en minimiser les conséquences cliniques (28). Il est important que cet accompagnement se fasse en cohérence avec le vécu familial et qu'il s'intègre dans une dynamique systémique autour de l'enfant, notamment par un soutien aux aidants.

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge globale de la maladie/du patient repose sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée par un médecin des centres de référence ou de compétence, le plus souvent le neuropédiatre, le généticien ou le médecin spécialiste le plus impliqué en fonction des symptômes.

Les professionnels impliqués dans la prise en charge thérapeutique sont possiblement les mêmes que ceux impliqués dans le diagnostic et le bilan initial de la maladie (selon l'âge et les atteintes d'organe présentées par le patient), mais également de nombreux professionnels en ville et à l'hôpital.

Les professionnels sont médicaux, paramédicaux, psychologues et travailleurs sociaux, des centres sanitaires, médico-sociaux et de l'éducation nationale. Sont aussi impliqués les CAMSP (Centre d'Action Médico-Sociale Précoce), SESSAD (Service d'Education Spécialisée et de Soins A Domicile) et toute structure intervenant auprès de l'enfant ou de l'adulte. Les associations de patients ont toute leur place pour accompagner un patient dans sa prise en charge.

4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)

4.3.1 Traitements ciblés

La prise en charge thérapeutique repose essentiellement sur des mesures et traitements symptomatiques et sur une prise en charge pluridisciplinaire des troubles du neurodéveloppement. En effet, il n'existe pas actuellement de traitement spécifique/ciblé du SJ. Dans le domaine de la recherche, la thérapie génique, bien qu'elle n'ait pas encore été utilisée pour cibler un gène de SJ, a été utilisée pour améliorer la fonction visuelle de certains types de dystrophie rétinienne par injection rétinienne directe de vecteurs d'expression chez l'homme (66).

4.3.2 Traitement des manifestations neurologiques

➤ Prise en charge des troubles du neurodéveloppement

Une prise en charge précoce et pluridisciplinaire des troubles du neurodéveloppement est préconisée. Il n'y a pas d'étude prouvant formellement l'efficacité d'une telle prise en charge mais l'expérience en montre les bénéfices.

Lors ou juste au décours de l'annonce du diagnostic, il est important d'informer les familles sur les différentes prestations et démarches administratives en lien avec la compensation de la situation de handicap (à réaliser auprès de la Maison Départementale des Personnes Handicapées, MDPH).

L'accompagnement pluridisciplinaire précoce nécessite idéalement l'intervention d'une structure de type CAMSP, coordonnée par un neuropédiatre ou un médecin MPR (médecine physique et de réadaptation), qui pourra identifier les besoins éventuels en appareillage (corset siège, orthèses...) et aides techniques (poussettes médicalisées...) et définir le choix et le rythme des prises en charge en fonction de l'âge de l'enfant, de ses besoins et des priorités.

La rééducation est dans un premier temps essentiellement axée sur la prise en charge des troubles moteurs. En effet, tous les patients présentent une atteinte motrice avec hypotonie congénitale puis une ataxie, pouvant être améliorée par des prises en charge précoces :

La **kinésithérapie motrice** cherchera à aider à contrôler l'exécution du mouvement. L'expérience de bons schémas moteurs, de bons points d'appuis, de repères avec une stimulation répétitive d'expériences sensori-motrices adaptées permettra des mouvements plus harmonieux et plus fonctionnels. Le travail des niveaux d'évolution moteurs et la prévention d'éventuelles déformations orthopédiques sont les axes prioritaires de la prise en charge. Dans les cas les plus sévères, la verticalisation avec d'éventuelles aides techniques est toujours préconisée.

La **psychomotricité** accompagnera l'enfant dans ses expériences sensorimotrices. La coordination globale, le travail de l'équilibre, la motricité fine, sont des axes de prise en charge appréhendés dans les séances en lien avec les autres rééducateurs intervenant auprès de l'enfant.

L'intervention en **ergothérapie** permettra d'agir et de compenser les difficultés toniques et posturales par une bonne installation dans les occupations du quotidien dès le plus jeune âge. L'ergothérapeute agira sur les limitations d'activités perturbées par les troubles de coordination globale et d'habileté manuelle, pour favoriser l'autonomie à la maison (jeux, soins, prise de repas...) et par la suite durant la scolarité : on portera une attention particulière à l'installation de l'enfant en classe, un maintien correct du tronc étant indispensable pour libérer la motricité fine, l'attention, et favoriser l'utilisation des outils scolaires et les apprentissages. Des aménagements seront mis en place au cours de la scolarité pour compenser les troubles de motricité fine et du graphisme.

Une prise en charge **orthophonique** très précoce est également indiquée chez les patients présentant des troubles de la sphère orale et de l'alimentation : difficultés de succion-déglutition, hypotonie oro-bucco-faciale avec troubles oro-myo-fonctionnels précoces, qui évolueront plus tard vers une prise en charge des troubles de la parole et du langage, oral et écrit.

Les thérapeutes auront aussi pour rôle d'accompagner les parents, qu'ils rencontrent régulièrement lors de leurs séances, dans la compréhension des troubles de leurs enfants et en leur donnant un rôle d'acteur dans la prise en charge. Ils pourront chercher ensemble les jeux adéquats, les meilleures adaptations et les meilleures installations à donner pour favoriser l'épanouissement de leur enfant.

D'autres professionnels peuvent être impliqués dans la prise en charge rééducative : psychologues, éducateurs, enseignants spécialisés, orthoptistes, idéalement dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire coordonnée, dans le cadre d'un CAMSP (0 à 6 ans), puis d'un SESSAD chez l'enfant un peu plus grand, notamment s'il est scolarisé en milieu ordinaire. En effet, même en cas d'efficacité intellectuelle normale, les troubles moteurs, langagiers, oculomoteurs et visuels, la lenteur et les troubles cognitifs, retiennent de façon importante sur les apprentissages scolaires, nécessitant la mise en place d'aménagements scolaires (adaptations pédagogiques et aide humaine, aides techniques, 1/3 temps, dispositif ULIS (unités localisées pour l'inclusion scolaire), ...) et la poursuite de rééducations pluridisciplinaires (21).

En cas de déficience intellectuelle, une orientation en ULIS ou en IME (Institut médico-éducatif) est proposée. En cas de troubles moteurs persistants au premier plan une orientation en IEM (Institut d'éducation motrice) est également une alternative. Les patients présentant en général plusieurs types de troubles, il est ainsi parfois difficile de choisir l'orientation la plus adaptée, qui ne négligera aucun des aspects de la prise en charge rééducative. Par exemple, en cas d'orientation en IME il faudra veiller à ce que les aspects moteurs puissent continuer à être pris en charge en kinésithérapie motrice et en ergothérapie.

En cas de déficience visuelle, le patient, les parents, l'école et les structures de prises en charge doivent être accompagnés par des dispositifs spécialisés tels que les CAMSP spécialisés, SESSAD pour déficients visuels, ou SAFEP (Service d'Accompagnement Familial et d'Education Précoce), afin de mettre en place tous les aménagements nécessaires pour soutenir le développement de l'enfant.

En cas de manifestations psychiques, telles que des difficultés dans la gestion des émotions ou des troubles appartenant au spectre autistique, un suivi psychologique et/ou psychiatrique se met en place au sein de la structure ou du dispositif dans lequel est suivi l'enfant.

Chez l'adolescent et l'adulte, l'accompagnement se poursuit en fonction des besoins individuels et vise à améliorer l'insertion socio-professionnelle et l'autonomie.

Enfin, il est à noter qu'un faible pourcentage de patients peut relever du champ du polyhandicap, nécessitant une prise en charge spécifique pour laquelle on peut se référer au PNDS « Polyhandicap ».

➤ **Prise en charge pharmacologique**

En cas d'épilepsie un traitement pharmacologique doit être proposé dans le cadre d'une évaluation électroclinique, non spécifique au SJ. Des cas d'hamartomes hypothalamiques sont décrits, pour lesquels une déconnexion neuro-chirurgicale peut être discutée dans un centre référent.

Les troubles du comportement et les troubles de l'induction du sommeil peuvent aussi nécessiter un traitement pharmacologique, non spécifique au SJ et dans le cadre d'une prise en charge globale (suivi psychologique, éducatif...) (28).

4.3.3 Traitement des manifestations ophtalmologiques

➤ **Les troubles oculomoteurs**

L'apraxie oculomotrice a tendance à s'améliorer avec le temps, mais en moindre degré que dans les cas d'apraxie non syndromique. Une rééducation orthoptique des saccades est indiquée.

Même en cas d'acuité visuelle normale, les troubles oculomoteurs (apraxie oculomotrice, poursuite saccadées...) peuvent impacter les apprentissages scolaires. Des aménagements scolaires (pupitre ou table évolutive, spot lumineux supplémentaire, présentation des devoirs en agrandi, cahiers d'amblyopie...) et une bonne installation de l'enfant sont primordiaux.

➤ **Les atteintes de la rétine et autres manifestations oculaires**

La perte de la fonction visuelle liée aux atteintes de la rétine peut passer inaperçue chez les personnes atteintes de troubles cognitifs, ce qui limite encore davantage leur potentiel de développement et leurs interactions. Il est donc important de rechercher la déficience visuelle à un stade précoce et de fournir des mesures de soutien aux personnes touchées et à leur famille dès que possible. Les interventions doivent viser à améliorer la qualité de vie.

Le ptosis nécessite rarement un traitement chirurgical.

Le strabisme peut entraîner une amblyopie unilatérale, évitable si elle est détectée suffisamment tôt. Le traitement chirurgical du strabisme doit être abordé avec prudence, car le strabisme est souvent variable et complexe dans le SJ (26).

Les anomalies de la réfraction sont corrigées par des verres correcteurs (myopie, hypermétropie, astigmatisme). Compte tenu du chevauchement potentiel avec le syndrome de Poretti-Boltshauser (18,67), une myopie importante doit inciter à réexaminer l'IRM à la recherche d'une dysplasie des hémisphères cérébelleux, de kystes cérébelleux et d'anomalies de la substance blanche, caractéristiques du syndrome de Poretti-Boltshauser.

4.3.4 Traitement des manifestations rénales

La prise en charge thérapeutique de l'insuffisance rénale compliquant un SJ n'est pas différente des autres causes d'insuffisance rénale et repose sur la dialyse et la transplantation. Toutes les thérapies de remplacement rénal sont considérées comme sûres chez les patients atteints du SJ. Néanmoins les comorbidités telles que la déficience intellectuelle profonde, les troubles du comportement, doivent être prises en compte avant d'envisager des traitements invasifs tels que la dialyse et la greffe rénale.

Bien qu'aucun traitement spécifique pour traiter ou ralentir la progression de la néphronophtose ne soit actuellement disponible, l'objectif d'un diagnostic précoce est de maintenir la qualité de vie et de limiter les complications de la maladie rénale chronique, notamment l'anémie, la perte minérale osseuse, la malnutrition et le retard de croissance. Bien que cela n'ait pas été systématiquement évalué, le risque lié aux médicaments néphrotoxiques tels que les aminoglycosides peut être augmenté, de sorte que ces médicaments doivent être évités dans la mesure du possible. De même, les anti-inflammatoires non stéroïdiens doivent être utilisés avec prudence.

4.3.5 Traitement des manifestations hépatiques

L'élévation chronique asymptomatique des transaminases et des gamma GT peut bénéficier soit d'une abstention thérapeutique avec simple surveillance biologique (élévation modérée, sujet jeune en début de maladie hépatique) soit d'un traitement par acide ursodésoxycholique (Ursolvan®, Delursan®, Cholurso®, et chez les enfants en bas âge Ursofalk® en sirop) dans le cadre d'une consultation spécialisée de gastro-hépto-entérologie.

En cas de fibrose hépatique avec hypertension portale et varices œsophagiennes, le traitement n'est pas spécifique au SJ. Un traitement prophylactique endoscopique des varices œsophagiennes peut être réalisé (ligature, sclérothérapie...), et en cas d'hémorragie digestive (complication grave potentiellement mortelle), une prise en charge en urgence est nécessaire en endoscopie et en unité de soins intensifs. Des traitements spécialisés de type dérivation porto-systémique voire transplantation hépatique peuvent être indiqués et discutés au cas par cas en Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) en prenant en compte notamment les comorbidités (déficience intellectuelle sévère, troubles comportementaux...). Contrairement à la cirrhose, la maladie hépatique du SJ (fibrose hépatique congénitale) n'altère pas la fonction de synthèse du foie (68); les patients ne semblent pas avoir un risque augmenté de complications liées à la prise de médicaments hépatotoxiques, en dehors d'autres facteurs de risque associés (hépatite, stéatose hépatique ou transplantation hépatique). Tous les enfants atteints doivent être vaccinés contre l'hépatite A et B (24,28,33,57).

4.3.6 Traitement des manifestations respiratoires

➤ Troubles du rythme respiratoire

Les troubles du rythme respiratoire (apnées, tachypnées, hyperpnées) sont impliqués dans le risque de décès précoce et étaient clairement identifiés comme facteur causal pour 12.5% des décès colligés par Dempsey et al. (2 liés à une apnée et 3 à retrait de ventilation mécanique sur 40 décès rapportés) (47).

Des troubles ventilatoires ont également été enregistrés dans le sommeil avec un risque d'apnées centrales sévères (5), mais également des apnées obstructives, notamment si une obésité est associée (6). Aucune recommandation spécifique n'est disponible mais la recherche de troubles du sommeil par l'interrogatoire peut être réalisée au moins une fois par an. En cas de suspicion de syndrome d'apnée du sommeil, une consultation spécialisée doit alors être proposée.

Dans quelques cas, une ventilation non invasive (et exceptionnellement une ventilation par trachéotomie) peut être indiquée chez les jeunes nourrissons ou en cas d'apnées du sommeil.

Les anomalies de la commande ventilatoire sont également à prendre en compte si nécessité d'une anesthésie.

➤ Dyskinésies ciliaires

Ces patients justifient d'une évaluation spécialisée en pneumologie-pédiatrique ou pneumologie la plus précoce possible en cas d'encombrement ou d'infections ORL et/ou broncho-pulmonaires récidivants. La prise en charge de la dyskinésie ciliaire primitive doit être rapidement débutée et est détaillée dans le PNDS dédié (HAS : www.has-sante.fr, Respirare : https://epar.iplesp.upmc.fr/site_respirare).

4.3.7 Traitement des autres manifestations

➤ Manifestations orthopédiques

Les polydactylies peuvent être traitées chirurgicalement selon la gêne fonctionnelle, les aspects esthétiques, le souhait de la famille. Les complications de l'hypotonie telles que les pieds plats valgus, la scoliose peuvent également nécessiter des traitements orthopédiques.

➤ Manifestations endocriniennes

Il s'agit ici de prendre en charge une éventuelle hypothyroïdie ou déficit en hormone de croissance, diabète insipide central, puberté précoce. Les traitements pharmacologiques proposés ne sont pas spécifiques au SJ, le patient doit être adressé en consultation spécialisée d'endocrinologie.

➤ **Autres**

Prise en charge thérapeutique ou chirurgicale d'une éventuelle cardiopathie congénitale (rare), d'une fente labiale ou labio-palatine, d'hamartomes de langue, d'une surdité, etc., dans le cadre de consultations spécialisées de cardiologie infantile, de chirurgie maxillo-faciale, d'ORL...

4.3.8 Mesures spécifiques

- Compte tenu des anomalies structurelles connues du tronc cérébral, des problèmes de contrôle respiratoire central, de l'hypotonie des voies aériennes et d'un possible trouble de la déglutition, les patients présentant un SJ doivent être considérés comme à risque de complications en cas d'anesthésie.

Chez au moins 20 personnes rapportées dans la littérature, l'apnée est une complication fréquente, nécessitant parfois une intervention sur les voies aériennes, comme une intubation ou un masque respiratoire (69–77). Certains auteurs suggèrent d'éviter les sédatifs connus pour être associés à une dépression respiratoire centrale, et d'éviter toute sédation consciente inutile pour des procédures brèves et non compliquées telles que l'IRM lorsque cela est possible. Il peut être conseillé de privilégier l'anesthésie régionale associée à une sédation légère (ne déprimant pas la fonction respiratoire) (77,78). Cependant, les preuves sont insuffisantes pour fournir des directives spécifiques pour les personnes atteintes de SJ. Pour garantir une prise en charge rapide et appropriée des complications potentielles, les interventions qui nécessitent une sédation ou une anesthésie doivent être réalisées dans des hôpitaux équipés pour traiter les complications qui peuvent en découler et l'équipe d'anesthésie doit être explicitement informée du SJ présenté par le patient et du risque des complications associées. Une surveillance prolongée est recommandée en salle de réveil et la durée de l'hospitalisation est adaptée en fonction des signes éventuels présentés.

- les atteintes rénales et hépatiques doivent être signalées en cas d'intervention programm e ou urgente, afin d'éviter les médicaments néphro et hépato-toxiques.

4.4 Accompagnement psycho-social, transition enfant-adulte et éducation thérapeutique

Le SJ est une maladie rare, multisystémique, avec des manifestations variables évoluant avec l'âge, et pouvant être à l'origine d'un handicap moteur, sensoriel, cognitif, psychologique et social notable.

Les patients doivent pouvoir bénéficier en fonction de leurs besoins, d'une prise en charge psycho-sociale tout au long de leur vie, et d'un accompagnement spécifique lors de la scolarité, de l'orientation professionnelle et de la période critique que représente la transition vers l'âge adulte.

La transition enfant-adulte est donc une période clé, c'est le moment de refaire le point sur l'ensemble des atteintes et de leur surveillance. Selon les besoins, une évaluation neuro-cognitive

multidisciplinaire (neuropsychologique, orthophonique, ergothérapique) peut aider à mettre en évidence les forces et faiblesses du patient et à l'orienter au mieux (milieu ordinaire, milieu adapté ou milieu protégé, structures médico-sociales). Les informations sur les aides et prestations concernant l'adulte seront données (obtention d'une Reconnaissance de la qualité de Travailleur Handicapé (RQTH), AAH, PCH). Le recours à un(e) assistant(e) social(e) ou une consultation dédiée de médecine du travail peuvent être utiles. La mise en place d'une mesure de protection juridique peut être discutée en cas de déficience intellectuelle associée.

C'est aussi le moment d'aborder les problématiques propres à l'adolescence comme la contraception, la sexualité, la grossesse, l'insertion socio-professionnelle. C'est parfois l'occasion d'un premier contact avec un centre de référence ou de compétence.

La transition est un moment clé pour les patients et leurs familles, source d'anxiété. En pédiatrie, le médecin coordonnateur du suivi est souvent le neuropédiatre référent de l'enfant mais à l'âge adulte peu de patients sont suivis en neurologie et ce sont surtout les médecins MPR, les psychiatres ou médecins généralistes des structures qui sont sollicités. Les patients adultes ont habituellement un médecin traitant déclaré à la sécurité sociale, mais trop demeurent sans médecin référent pour leur pathologie.

Le contact entre les équipes pédiatriques et adultes peut s'effectuer selon plusieurs modalités :

1/ au minimum par une lettre détaillée reprenant tout l'historique du patient avec transmission de son dossier médical. Cette lettre doit être rédigée par le pédiatre référent, et adressée au médecin MPR, au médecin généraliste, qui reprennent une place centrale dans la prise en charge et la coordination des soins du patient adulte, et à tous les spécialistes d'organe qui seront impliqués dans le suivi régulier du patient à l'âge adulte.

2/ sous forme d'une RCP avec présentation du patient et ses différentes problématiques de santé, mais aussi sur le plan social et professionnel, et avec orientation vers les différents spécialistes impliqués,

3/ par une ou plusieurs consultations communes entre le référent pédiatrique et le spécialiste adulte.

4/ par un programme d'Education Thérapeutique Personnalisée (ETP) avec une session dédiée à la transition.

Des programmes d'éducation thérapeutique du patient et des aidants, ("CervEduc" notamment) se mettent progressivement en place dans les centres de référence, avec pour objectif de les développer également dans les centres de compétence qui le souhaitent. Ces programmes s'adressent aux patients présentant une anomalie congénitale du cervelet et à leurs aidants et ont pour objectif de leur donner les clés de compréhension de la pathologie, de leur permettre d'agir au quotidien, pour améliorer l'autogestion de la maladie et la qualité de vie. Les ateliers s'articulent autour de grands thèmes tels que la compréhension de la maladie et des troubles qui en résultent,

les difficultés motrices et posturales, l'alimentation/le langage/la communication, la gestion des émotions...

4.5 Recours aux associations de patients

Un contact avec les associations de patients doit être systématiquement proposé à la famille.

La décision de rentrer en relation avec une association reste le choix de la famille et/ou du patient. Les associations sont des partenaires incontournables des centres de référence ou de compétence (Projet de recherche, ETP...). Elles jouent un rôle essentiel dans l'accompagnement des familles par le soutien, les informations, les aides qu'elles apportent. Les associations favorisent aussi les échanges entre les familles (forum de discussion, organisation de journée ou week-end de rencontre), peuvent donner des conseils pratiques pour aider les personnes dans leur vie quotidienne. Les associations travaillent en collaboration avec les centres de référence et de compétence.

Il existe une association nationale pour les patients présentant un SJ et leurs familles : l'association « Mieux Vivre avec le Syndrome de Joubert » (site internet : <https://www.joubert-asso.org> ; adresse mail : mieuxvivreavecjoubert@gmail.com), et une association destinée aux syndromes cérébelleux pédiatriques au sens large, l'association CSC « connaître les syndromes cérébelleux », avec son antenne pédiatrique « les enfants CSC » antennepediatrique@csc.asso.fr.

4.6 Prise en charge d'une grossesse chez une femme enceinte dont le fœtus est à risque de SJ en raison d'un antécédent familial

Cette situation concerne habituellement un couple dont l'un des enfants est atteint du SJ et qui a donc un risque de 25% de récurrence de la pathologie à chaque grossesse. Il est important qu'une consultation de génétique ait eu lieu avant le début d'une nouvelle grossesse afin d'informer le couple et programmer le suivi.

La situation du couple diffère selon que la ou les mutations causales ont été ou non identifiées chez leur enfant atteint de SJ.

4.6.1 Le gène causal est connu et les mutations sont identifiées

Il existe dans ce cas une possibilité de diagnostic prénatal par analyse moléculaire. Celui peut se faire sur l'ADN fœtal après biopsie de trophoblaste réalisée vers 12 SA, voire ultérieurement sur liquide amniotique après amniocentèse. L'identification des mutations offre également la possibilité, dans des cas très particuliers, d'un diagnostic préimplantatoire (DPI), sous réserve de l'accord préalable du centre de DPI.

4.6.2 Le gène causal n'est pas identifié chez le cas index

Le diagnostic génétique n'est pas possible et le suivi de la grossesse repose sur les examens morphologiques, échographies et IRM cérébrale fœtale.

Dans le cas de la surveillance d'une grossesse en raison d'un antécédent familial, la revue de la littérature permet de relever des observations de SJ diagnostiqués par la mise en évidence de la dent molaire dès 17-20 SA (11,12), mais des cas de diagnostics tardifs (32 SA, (11)) ou de non diagnostic malgré une surveillance rapprochée, ont été observés.

Pour le suivi d'une femme enceinte avec risque de récurrence, il est donc souhaitable de rajouter aux échographies habituelles (22 et 32 SA), deux échographies à 18 et 26 SA environ. Ces échographies doivent toutes être réalisées par un échographiste référent d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal. Il s'agit d'un diagnostic difficile reposant sur des signes subtils. Ce diagnostic est suspecté en cas d'anomalie de la forme du 4^{ème} ventricule et d'anomalie du vermis (11). Il peut s'y associer un élargissement des espaces liquidiens de la fosse postérieure, une méningoencéphalocèle occipitale. Par ailleurs, l'échographie doit rechercher des signes extra-cérébraux (kystes rénaux, polydactylie...).

L'IRM fœtale est systématique dans cette indication car elle permet une bien meilleure analyse des structures de la fosse postérieure. Elle peut être réalisée dès 25-26 SA. Les coupes sagittales sont particulièrement importantes pour analyser le vermis (coupe médiane), les pédoncules cérébelleux supérieurs (coupes paramédianes) et le tronc cérébral. Il est souvent très difficile d'acquérir une coupe axiale dans le plan permettant de voir le signe de la « dent molaire ».

Cette analyse morphologique peut permettre d'identifier une récurrence mais sa normalité ne permet pas de l'exclure avec certitude.

Si une anomalie est détectée, et que la grossesse est poursuivie, une IRM post natale sera systématiquement proposée.

5 Suivi

5.1 Objectifs

L'objectif du suivi des patients est de surveiller leur évolution sur le plan neurologique, tant sur le plan du développement psychomoteur, puis des apprentissages que du syndrome cérébelleux et de ses conséquences cliniques ainsi que de détecter l'apparition de nouvelles lésions d'organes ou de nouvelles conséquences, dans le but d'ajuster la prise en charge. Il s'agit d'assurer la continuité des soins, d'assurer la transition entre l'enfance et l'âge adulte, et d'accompagner les patients dans leurs parcours afin d'éviter autant que possible qu'ils soient en situation de handicap ou de surhandicap.

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Les professionnels médicaux intervenant dans la prise en charge des patients sont ceux impliqués dans le diagnostic et le suivi thérapeutique au long cours. S'y ajoutent d'autres professionnels, médicaux et non-médicaux, répondant à des besoins spécifiques dans le contexte de la situation de handicap cognitif, psychologique, social, ou de l'orientation scolaire, professionnelle. Il peut s'agir de professionnels de structures sociales et médico-sociales, du médecin scolaire, du travail, de l'orthophoniste, du psychologue, de l'ergothérapeute...

Etant donné l'aspect multisystémique du SJ, il est important que les patients puissent bénéficier d'une coordination globale de leur prise en charge. Le médecin traitant a une fonction déterminante dans cette coordination. Aussi, il est préconisé que chaque patient puisse bénéficier de consultations au sein de CR ou CC. Ces consultations sont l'occasion de rencontrer des professionnels ayant une expertise dans le diagnostic et le suivi des patients présentant un SJ. Elles doivent être menées plus ou moins régulièrement, selon la situation médicale du patient mais à minima à des âges clefs du parcours. Le suivi peut bénéficier d'une organisation sous la forme de consultation multidisciplinaire (CMD), rassemblant sur un même jour et dans un même lieu les différents intervenants autour de l'enfant et de sa famille (médecins de différentes spécialités, personnel de la rééducation, assistante sociale), et permettant la réalisation des examens complémentaires.

Au sein des CR et CC, des RCP sont régulièrement organisées. Elles constituent un espace d'échanges entre tous les professionnels impliqués dans la prise en charge (internes mais également externes au centre de référence). L'organisation de RCP peut également être sollicitée par des professionnels extérieurs au centre.

5.3 Rythme et contenu des consultations

Un suivi régulier, fonction de l'âge et de la spécialité médicale, est commun à tous les patients. Une surveillance spécifique peut s'y ajouter selon notamment l'anomalie génétique retrouvée.

5.3.1 Neuropédiatrie

Les enfants atteints du SJ ont un profil de développement très variable en fonction notamment de l'atteinte génétique ; certains ont une évolution favorable de leur profil neuro-développemental, acquièrent la marche, développent un langage et, malgré des troubles des apprentissages assez fréquents, sont scolarisés ; d'autres présentent un trouble du développement intellectuel pouvant aller jusqu'au polyhandicap dans les formes les plus graves.

Le suivi neuropédiatrique débute au moment du diagnostic du syndrome et doit se poursuivre jusqu'à l'âge adulte, de façon annuelle pour tous les patients. Lors de la consultation le neuropédiatre devra assurer différents dépistages :

➤ Dépistage des troubles du neurodéveloppement

✓ Développement psychomoteur

Le suivi neuropédiatrique consiste dans un premier temps à suivre l'évolution du développement psychomoteur de l'enfant, avec une évaluation neuropédiatrique 2 fois par an environ pendant les 2 premières années de vie. La consultation a pour but de dépister précocement les retards psychomoteurs afin de mettre en place les rééducations nécessaires. Aucun bilan de rééducation n'est systématique. Le profil développemental des enfants étant variable, il en est de même pour le type de rééducation préconisé, le nombre et la durée des séances dans le temps.

✓ Kinésithérapie motrice

Des séances de kinésithérapie motrice pourront être prescrites précocement afin de renforcer le tonus musculaire axial des enfants. En effet les enfants présentent fréquemment un tableau d'hypotonie axiale dès les premiers mois de vie, s'intégrant dans un tableau de retard moteur en lien avec le syndrome cérébelleux.

Les séances viseront dans un second temps à travailler les schémas d'évolution motrice de l'enfant et l'équilibre. L'évolution sur le plan moteur avec la prise en charge en kinésithérapie est plutôt favorable car une majorité d'enfants acquiert une marche autonome, parfois tardive.

Pour les enfants atteints d'une forme plus sévère et/ou sans indépendance motrice, les séances de kiné motrice pourront être poursuivies jusqu'à l'adolescence avec renforcement du tonus axial, travail de l'équilibre, travail de la marche avec ou sans appareillage et surveillance des complications orthopédiques.

✓ Orthophonie

Un bilan d'orthophonie peut être prescrit devant des troubles de l'oralité en lien avec l'hypotonie oro-bucco-faciale et/ou un retard de langage oral, généralement prédominant sur le versant expressif, le versant réceptif étant souvent préservé. Ce retard de langage évolue de façon très variable d'un enfant à un autre expliquant des durées variables de suivi en orthophonie. Il existe fréquemment un trouble du langage écrit qui doit être dépisté et pris en charge.

✓ Psychomotricité

Des séances de psychomotricité seront préconisées afin de travailler tous les actes en lien avec la coordination globale, lorsque celle-ci est déficitaire chez ces jeunes patients et en complément de la prise en charge en kinésithérapie motrice. La psychomotricité pourra aussi travailler la motricité fine avant un éventuel relai en ergothérapie.

✓ Ergothérapie

Les enfants peuvent présenter également des difficultés de préhension en lien avec le syndrome cérébelleux dynamique, avec un tremblement allant jusqu'à une dysmétrie, et des difficultés de coordination oculo-manuelle. Ces difficultés peuvent se manifester tant dans le quotidien de l'enfant que dans les apprentissages scolaires.

Des séances d'ergothérapie pourront être prescrites par le neuropédiatre pour rééducation de la motricité fine, aide aux aménagements pédagogiques et mise en place d'outils et solutions adaptés.

✓ Orthoptie

Les patients présentent une apraxie oculomotrice qui s'améliore spontanément avec l'âge. Les séances d'orthoptie peuvent dans certains cas s'avérer utiles.

➤ Dépistage des troubles du spectre autistique et des troubles psychiatriques (dépression, hallucinations, anxiété, gestion des émotions...)

Ces troubles seront dépistés en consultation de neuropédiatrie à l'interrogatoire et lors des échanges avec l'enfant et nécessiteront ensuite le recours à d'autres avis d'expertise en pédopsychiatrie.

➤ Evaluation du profil cognitif

Le profil neuro-cognitif des enfants est très variable, avec un spectre phénotypique allant de la déficience intellectuelle profonde à une intelligence normale. L'évaluation neuropsychologique a pour but de comprendre le retentissement du SJ sur le quotidien des patients et est complémentaire des autres bilans de rééducation cités plus haut.

Le neuropédiatre proposera un bilan neuropsychologique afin d'évaluer le profil cognitif et adaptatif du patient, d'évaluer des difficultés cognitives spécifiques et des troubles de cognition sociale

dépistées à l'anamnèse. Ces bilans pourront être répétés au cours du développement de l'enfant jusqu'à l'adolescence et au moment de la transition pour l'orientation à l'âge adulte.

Nous proposons à titre indicatif, le schéma de suivi suivant :

- ✓ 1^{er} bilan vers 5 ans afin de préparer l'entrée en primaire et/ou une orientation spécifique en fin de maternelle. Il s'agira avant tout d'un test psychométrique (échelles de Wechsler adaptées à l'âge de l'enfant, des tests cognitifs complémentaires et/ou Vineland en fonction des possibilités de l'enfant).
- ✓ 2^{ème} bilan entre 7 et 9 ans afin de vérifier les premières acquisitions scolaires, ajuster les prises en charge et dépister des troubles d'apprentissages. Il s'agira d'un nouveau test psychométrique complet avec des épreuves complémentaires dont des tests des fonctions attentionnelles et exécutives. Des évaluations du comportement au quotidien pourront être réalisées par le biais de questionnaires donnés aux parents et aux enseignants. A l'issue du bilan, des ajustements de prises en charge rééducatives, des aménagements pédagogiques, des traitements médicamenteux et/ou une nouvelle orientation scolaire pourront être discutés avec le neuropédiatre, les parents et l'enfant, et le secteur scolaire.
- ✓ 3^{ème} bilan entre 9 et 11 ans afin de préparer l'entrée au collège et anticiper les aménagements aux examens ultérieurs. Il peut s'agir des mêmes tests que pour le 2^{ème} bilan avec les mêmes objectifs. Ce bilan pourra aussi amener une réflexion sur l'orientation professionnelle à envisager pour le jeune en fonction de ses désirs, de ses points forts et de ses difficultés.

➤ **Evaluation scolaire**

Quand cela est possible, en fonction de la présence ou non d'un enseignant spécialisé dans les services de neuropédiatrie, le neuropédiatre pourra également solliciter l'évaluation scolaire par cet enseignant, en complément de l'évaluation neuropsychologique, suivant le schéma proposé ci-dessus et avec les mêmes objectifs.

➤ **Dépistage de l'épilepsie**

Certains enfants peuvent présenter des crises d'épilepsie. Lors de la consultation, le neuropédiatre devra chercher à l'interrogatoire des signes évocateurs d'épilepsie, et en cas d'épilepsie avérée, prescrire si nécessaire un traitement médicamenteux. Des examens spécialisés comme un EEG, pourront alors être prescrits dans le cadre du suivi de l'épilepsie.

➤ **Dépistage des complications orthopédiques**

Les enfants les plus sévèrement atteints peuvent nécessiter des appareillages adaptés pour aider leur installation assise et/ou debout et une surveillance régulière et spécifique de leur état neuro-

orthopédique. Le neuropédiatre pourra alors adresser l'enfant en consultation de médecine physique et de réadaptation et d'orthopédie.

➤ **Coordination du suivi médical global**

Le SJ étant une maladie multisystémique, il revient souvent au neuropédiatre le rôle de coordonnateur du suivi médical global. Il devra dans ce cas, lors des consultations s'assurer que le suivi extra-neurologique est bien réalisé et/ou prescrire les examens paracliniques nécessaires à ce suivi, selon les recommandations d'usage (tableaux 2 et 3). Cette consultation est aussi l'occasion de vérifier, comme lors de toute consultation de suivi pédiatrique, la croissance, la puberté, la tension artérielle.

5.3.2 Ophtalmologie

Le dépistage de ces troubles nécessite une consultation ophtalmologique au moment du diagnostic. Un électrorétinogramme et les examens d'imagerie rétinienne sont indispensables pour dépister les atteintes a- ou pauci-symptomatiques. Puis les patients seront évalués lors d'une consultation systématique annuelle. En cas d'atteinte ophtalmologique et en fonction de l'atteinte (p.e., strabisme avec amblyopie nécessitant une rééducation), le suivi sera plus rapproché selon les préconisations du spécialiste.

5.3.3 Hépatologie

Dans le cadre du suivi systématique, il faut contrôler annuellement et à vie le bilan hépatique et l'hémogramme, ainsi que tous les 2-3 ans l'échographie abdominale à la recherche d'une atteinte hépatique, et d'une splénomégalie témoin d'une hypertension portale.

Ce bilan de surveillance peut être prescrit par le médecin traitant ou le spécialiste référent (neuropédiatre, neurologue, neurogénéticien) au sein du suivi global. Si une anomalie est dépistée, le patient sera orienté en consultation spécialisée d'hépatologie. Il est à noter que certaines anomalies génétiques sont plus que d'autres responsables d'atteinte hépatique (gène *TMEM67*).

5.3.4 Néphrologie

Dans le cadre du suivi systématique, il faut surveiller dans l'examen clinique la prise de poids, la croissance staturale, et la tension artérielle à chaque consultation. Il faut être attentif aux signes précoces tels qu'une énurésie secondaire, une soif récente avec prise excessive de boissons notamment la nuit.

Il convient de réaliser devant ces signes et systématiquement de façon annuelle, un bilan rénal sanguin et urinaire, comportant un ionogramme sanguin avec mesure de la créatininémie, de l'osmolarité plasmatique à jeun, ainsi qu'un dosage de l'osmolarité urinaire sur la 1^{ère} miction du matin, et une numération formule plaquette, à la recherche d'une anomalie fonctionnelle rénale à

type d'insuffisance rénale et/ou d'une anémie. L'échographie abdominale à la recherche d'une atteinte rénale morphologique doit être faite initialement dans le bilan d'extension au moment du diagnostic puis en l'absence d'anomalie, répétée de façon régulière tous les 2-3 ans parallèlement au suivi hépatique.

Ce bilan de surveillance peut être prescrit par le médecin traitant ou le spécialiste référent (neuropédiatre, neurologue, neurogénétiicien) au sein du suivi global.

Si une anomalie est dépistée, le patient sera orienté en consultation spécialisée de néphrologie. Il n'existe pas de marqueur fiable permettant de prédire la progression de la maladie vers le stade terminal de la néphropathie, et un suivi rénal régulier devra être effectué.

5.3.5 Gastro-entérologie

Certains patients peuvent présenter dès la naissance ou très tôt dans la vie, des difficultés d'alimentation en lien avec un trouble bulbaire. Il s'agit de difficultés de déglutition responsables de mauvaise prise de poids et d'infections respiratoires à répétition. Ces troubles de déglutition restent rares mais nécessitent une prise en charge et un suivi spécialisé en gastropédiatrie.

D'autre part les patients présentent de façon assez fréquente une constipation, pouvant nécessiter une consultation et un suivi spécialisés.

5.3.6 Pneumologie

Certains patients présentent dès la naissance ou très tôt dans la vie, des difficultés respiratoires à type d'apnée, tachypnée ou hyperpnée. Ces troubles ont tendance à s'améliorer avec l'âge, mais nécessitent parfois le recours à une ventilation chronique. Ces troubles peuvent être sévères et représentent la principale cause de mortalité chez les nourrissons de moins de 1 an. Ces enfants seront alors suivis par des pneumopédiatres ou médecins de réanimation pour suivre l'évolution et ajuster les paramètres des appareils de ventilation.

Les patients atteints de SJ présentent une prédisposition notamment en cas d'obésité associée, à développer un syndrome d'apnée du sommeil. Il n'existe pas dans la littérature de recommandations officielles de suivi, mais il convient de rechercher à l'interrogatoire des signes évocateurs de troubles respiratoires du sommeil d'origine centrale ou obstructive. Des gaz du sang pourront être prescrits pour aider au diagnostic si besoin.

Une consultation spécialisée du sommeil et/ou une polysomnographie seront proposées chez les patients symptomatiques.

Le rythme du suivi sera déterminé par le médecin spécialiste.

Comme pour les autres atteintes d'organe, certaines anomalies génétiques sont plus souvent associées aux complications respiratoires que d'autres et nécessitent une vigilance renforcée.

Spécialités	Nourrisson	Enfant/ado
Consultation de Neuropédiatrie	1 à 2 fois par an	1 fois par an
Consultation de Génétique	Au diagnostic puis lors du diagnostic génétique, et à la demande (projet parental, grossesse)	
Consultation d'Ophtalmologie	1 fois par an	1 fois par an
Néphrologie	Pas de suivi systématique, mais en cas d'anomalie clinique, biologique ou échographique ou gène particulier (<i>NPHP1</i>)	
Hépatologie	Pas de suivi systématique, mais en cas d'anomalie clinique, biologique ou échographique	

Tableau 2. Consultations de suivi nécessaires et leur fréquence.

5.4 Examens complémentaires

L'IRM cérébrale aura été faite dans la phase initiale du diagnostic. Il s'agit de lésion fixée au niveau cérébral et il n'est pas préconisé de surveillance IRM régulière. Si toutefois la surveillance systématique de la croissance du périmètre crânien (indiquée chez tout enfant avec ou sans le syndrome), montrait une augmentation anormale de celui-ci, particulièrement chez un enfant ayant un SJ avec anomalie liquidienne de la fosse postérieure, un contrôle de l'imagerie cérébrale est indiqué.

Le prélèvement à visée génétique est habituellement réalisé précocement après l'annonce du diagnostic positif du syndrome. Des prélèvements ultérieurs peuvent être nécessaires pour la poursuite de l'analyse génétique si l'identification du gène causal n'a pu être obtenue lors des premières analyses.

Après le premier bilan biologique réalisé après l'annonce du diagnostic positif du syndrome, le bilan biologique sanguin et urinaire sera ensuite surveillé annuellement ou prescrit devant la constatation de signes cliniques évocateurs (fatigue, perte de poids, ralentissement de la croissance, soif excessive ou urines excessives, etc.). Il comporte un bilan biologique rénal, hépatique, et une numération-plaquettes pour le dépistage d'une anémie (Insuffisance rénale) ou d'une thrombopénie (hypersplénisme-hypertension portale). L'échographie rénale et hépatique est surveillée tous les 2-3 ans pour surveillance des signes éventuels d'hypertension portale et des reins). On adressera également le patient en consultation d'ophtalmologie au moment du diagnostic puis de façon annuelle. Un électrorétinogramme sera également prescrit lors de la première année de vie ou au diagnostic.

Examens complémentaires	Au moment du diagnostic	Annuel	Ponctuel ou si besoin
IRM cérébrale	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
Bilan génétique	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
ERG	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
Bilan biologique rénal	<input checked="" type="checkbox"/>	Annuel	<input checked="" type="checkbox"/>
Bilan biologique hépatique	<input checked="" type="checkbox"/>	Annuel	<input checked="" type="checkbox"/>
NFS-plaquettes	<input checked="" type="checkbox"/>	Annuel	<input checked="" type="checkbox"/>
Echo abdominale	<input checked="" type="checkbox"/>	Tous les 2-3 ans	<input checked="" type="checkbox"/>
Gaz du sang			<input checked="" type="checkbox"/>
Polysomnographie			<input checked="" type="checkbox"/>

Tableau 3 : Suivi-examens complémentaires.

5.5 Dysfonction du tronc cérébral

Certains patients atteints d'une forme sévère de SJ associée à une dysfonction du tronc cérébral à type de troubles de la déglutition, atteinte respiratoire centrale et grande hypotonie, doivent être considérés comme personnes à risque en cas d'anesthésie utilisant notamment des dépresseurs respiratoires. Ils peuvent en effet présenter plus de complications à type d'apnée lors de l'intervention et avoir besoin de ventilation prolongée dans les suites.

Il convient donc qu'une consultation d'anesthésie soit réalisée en amont de toute intervention programmée, chirurgicale ou non, nécessitant une sédation et d'éviter dans la mesure du possible le recours à ce type de médicaments. Si ces traitements devaient être utilisés, le patient devra avoir eu une consultation d'anesthésie au préalable et l'intervention devra avoir lieu dans un hôpital avec un service de réanimation proche.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par les Dr Lydie Burglen, Dr Audrey Riquet, Dr Christelle Rougeot, Centre de Référence Malformations et Maladies congénitales du cervelet, Paris-Lille-Lyon

Ont participé à l'élaboration du PNDS

Rédacteurs coordonnateurs

Dr Lydie Burglen, Génétique, Hôpital Trousseau, APHP Sorbonne.Université

Dr Audrey Riquet, Neuropédiatrie, CHU Lille

Dr Christelle Rougeot, Neuropédiatrie, CHU Lyon

Groupe de rédaction multidisciplinaire

Dr Madeleine Harion, Neuropédiatrie, Hôpital Trousseau, APHP Sorbonne.Université

Dr Alexandra Afenjar, Génétique, Hôpital Trousseau, APHP Sorbonne.Université

Dr Stéphanie Valence, Neuropédiatrie, Hôpital Trousseau, APHP Sorbonne.Université

D^r Caroline Pâris, Neuropédiatrie, CHU Besançon

D^r Vasily Smirnov, Ophtalmologie, CHU Lille

P^r Tim Ulinski, Néphrologie pédiatrique, Hôpital Trousseau, APHP Sorbonne.Université

D^r Mathias Ruiz, Hépatologie pédiatrique, CHU Lyon

Dr Aurélie Plessier, Hépatologie, Hôpital Beaujon, APHP

D^r Robin Pouyau, Réanimation pédiatrique, CHU Lyon

D^r Caroline Thumerelle, Pneumologie pédiatrique, CHU Lille

D^r Catherine Garel, Radiologie, Hôpital Trousseau, APHP Sorbonne.Université

Mme Alice Mary, Neuropsychologie, CHU Lille

Mme Caroline Frys, Ergothérapie, CHU Lille

Mme Emmanuelle Lacaze, Neuropsychologie, Hôpital Trousseau, APHP Sorbonne.Université

Groupe de relecteurs

Dr Florence Guillou, Médecine Physique et de Réadaptation, Hôpital Trousseau, APHP Sorbonne.Université

Dr Perrine Charles Neurologie adulte, Pitié-Salpêtrière, APHP Sorbonne.Université

Pr Vincent des Portes, Neuropédiatrie, CHU Lyon

Dr Isabelle Drumare, Ophtalmologie, CHU Lille

Dr Frédéric Lecouvez, Médecine Générale, Lille

Dr Agnès Mourcia, Pédiatrie de ville, Lille

Dr Kim Maincent, Neuropédiatrie, Hôpital de La Roche Guyon-APHP (SSR), directeur médical du CESAP

Mme Cécilia Galbiati, Ergothérapie, Hôpital Trousseau, APHP Sorbonne.Université

Mme Alix Dobbevalare, Orthophonie, CHU Lille

Mme Elise Bernard, Neuropsychologie, CHU Besançon

Mme Céline Dinocourt, Association Mieux Vivre avec le Syndrome de Joubert

Associations de patients

Association Mieux Vivre avec le Syndrome de Joubert

Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et de l'association de patients

► Centres de Référence et de Compétence Malformations et Maladies congénitales du cervelet

Le Réseau de Référence Malformations et Maladies congénitales du cervelet de la Filière de Santé Maladies Rares DéfiScience est composé de 2 Centres de Référence et de 7 Centres de Compétence.

Centres de Référence

Site coordonnateur

Paris-Hôpital Trousseau, APHP.Sorbonne Université – Médecin Coordonateur: Dr Lydie Burglen
Adresse : 26 avenue Dr Netter, 75012 Paris
Secrétariat de coordination Mme Marie Joelle Le Beugle
E-Mail : cr.cervelet@trs.aphp.fr Tél : 01 71 73 81 78 et 01 44 73 61 76 Fax : 01 44 73 53 51

Site constitutif

Lille –Médecin Coordonateur : Dr Audrey Riquet, Coordinatrice paramédicale: Stéphanie Thibaut
Service de neurologie pédiatrique, CHU de Lille, Hôpital Calmette, Bâtiment Paul Boulanger, Boulevard du Professeur Leclercq, 59037 Lille Cedex.
Secrétariat de coordination Mme Virginie Pecqueur
E-mail : crmr.2m2c@chru-lille.fr Tel : 03.20.44.63.85 Fax : 03.20 44 63 08

Centres de Compétence

Amiens – Pr Patrick Berquin, CHU Amiens-Picardie, Service de Neurologie Pédiatrique, 80054 Amiens Cedex.

Besançon – Dr Caroline Pâris, CHRU Saint-Jacques de Besançon, Handicap de l'Enfant, 3 bd Fleming, 25030 - Besançon Cedex.

Bordeaux –Pr Cyril Goizet, CHU de Bordeaux, Service de Génétique Médicale, Ecole de sages-femmes 3e étage, Groupe hospitalier Pellegrin, Place Amélie Raba-Léon, 33076 Bordeaux Cedex.

Lyon–Pr Laurent Guibaud, CHU de Lyon HCL, Hôpital Femme-Mère-Enfant, Service de radiologie, 59 Boulevard Pinel, 69677 Bron Cedex.

Montpellier – Pr François Rivier, CHRU de Montpellier, Hôpital Gui de Chauliac, Pôle Femme Mère Enfant, Service de neurologie pediatrique, 80 avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier cedex 5.

Nice – Dr Gaëlle Pitelet, CHU-Lenval - Hôpitaux Pédiatriques de Nice, Service de neuropédiatrie, 57 avenue de la Californie, 06202 Nice.

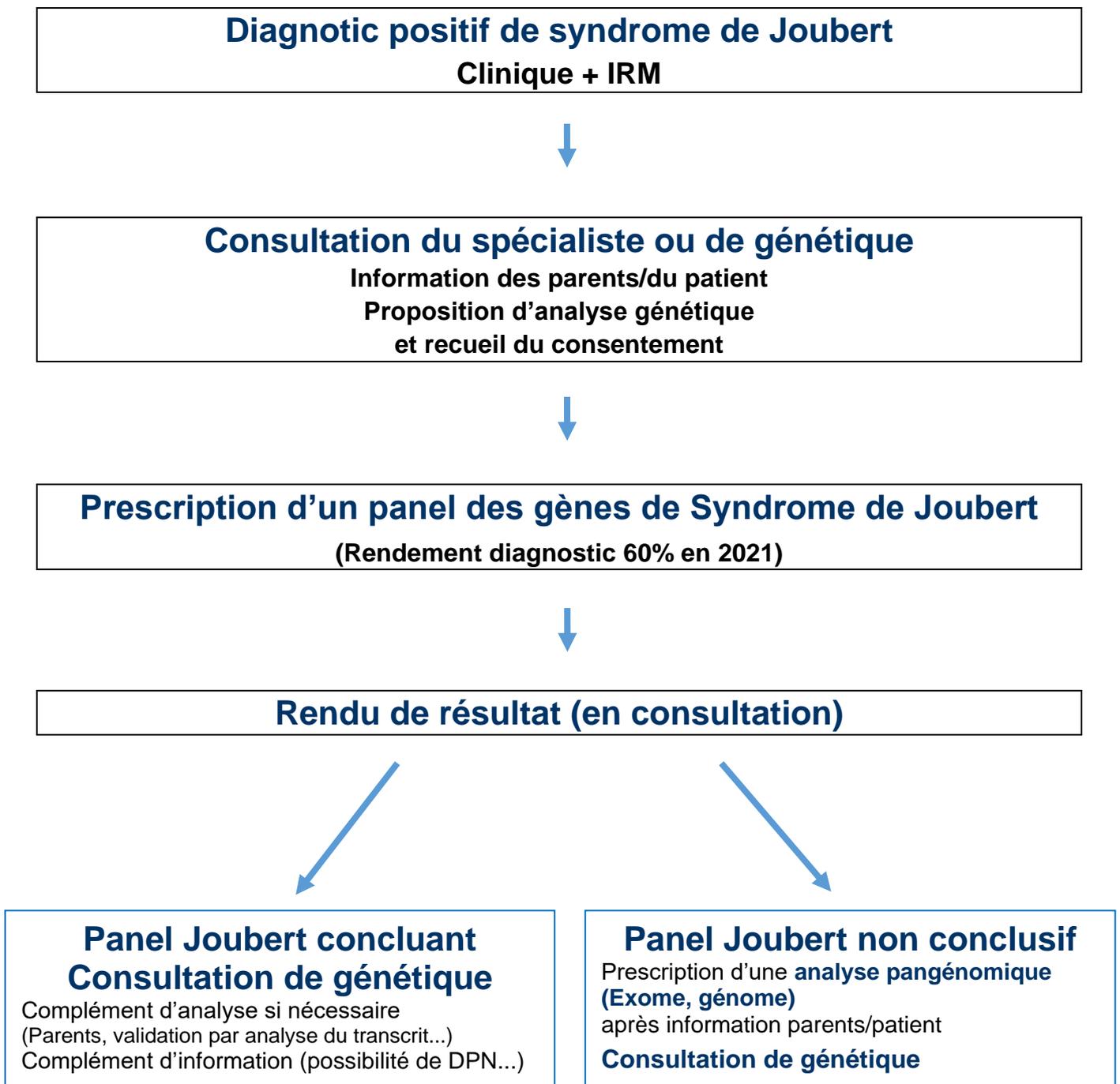
Paris Pitié Salpêtrière – Dr Cyril Mignot, APHP - Hôpital Pitié-Salpêtrière, UF Génétique Médicale, 47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13

► Association de patients

Association « Mieux Vivre avec le syndrome de Joubert »

<https://www.joubert-asso.org/>; E-mail : mieuxvivreavecjoubert@gmail.com

Annexe 3. Arbre décisionnel en vue du diagnostic génétique



Annexe 4 - Films sur le syndrome de Joubert

- Elaborés par le CRMR 2M2C en collaboration avec la filière DéfiScience.
- Accessibles sur YouTube (les films peuvent être trouvés par leur nom précis indiqué ci-dessous, à taper dans la barre de recherche YouTube)
- et sur le site internet du Centre de Référence Maladies Rares (CRMR) des maladies et malformations congénitales du cervelet 2MC2
 - <http://anomaliescervelet.aphp.fr/le-syndrome-de-joubert/>
 - Rubrique « Maladies concernées » puis « Syndrome de Joubert »
 - Ou rubrique « médiathèque »
- 5 films disponibles
 - Syndrome de Joubert : Caractéristiques cliniques
 - Syndrome de Joubert : Mécanismes génétiques
 - Syndrome de Joubert : Suivi médical spécifique
 - Syndrome de Joubert : Rôle du neuropsychologue
 - Syndrome de Joubert : Regards croisés (neuropsychologue et ergothérapeute)

Annexe 5 - Carte d'Urgence du syndrome de Joubert

<p>Personnes à prévenir en priorité</p> <p>Mme/M. : Tél. :</p> <p>Mme/M. : Tél. :</p> <p>Médecin traitant : Tél. :</p> <p>Spécialiste traitant : Tél. :</p> <p>Centre de Référence : Ville :</p> <p>..... Tél. :</p> <p>Association de patients :</p>		  <p>maladies rares</p> <p>CARTE D'URGENCE</p> <p>EMERGENCY CARD</p>		 <p>ORPHA : 475</p>
		<p>Syndrome de Joubert</p> <p>Maladie rare du neurodéveloppement</p> <p>Nom :</p> <p>Prénom :</p> <p>Date de naissance : / /</p> <p>Mise à jour :</p>		

<p>LE SYNDROME DE JOUBERT EST UNE MALADIE GÉNÉTIQUE NEURO-DÉVELOPPEMENTALE QUI PEUT COMPORTER DES TROUBLES VARIÉS.</p> <p>Troubles associés :</p> <p><input type="checkbox"/> Trouble de l'équilibre, de la marche <input type="checkbox"/> Marche possible</p> <p><input type="checkbox"/> Trouble de la vision <input type="checkbox"/> Appareillé (lunette) <input type="checkbox"/> Trouble suivi oculaire mais Je vois bien</p> <p><input type="checkbox"/> Apnées <i>Risque d'apnées en post-opératoire nécessitant surveillance au moins 24h</i></p> <p><input type="checkbox"/> Insuffisance rénale <input type="checkbox"/> Kystes rénaux sans insuffisance rénale</p> <p><input type="checkbox"/> Atteinte hépatique <input type="checkbox"/> Epilepsie <input type="checkbox"/> Troubles du comportement</p> <p>Traitement en cours (posologie) et autres informations médicales utiles :</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>! ATTENTION : Difficultés à exprimer et à décrire la douleur</p>	<p>JE COMMUNIQUE, J'INTERAGIS</p> <p>Je peux être plus lent(e) à répondre ou avoir une communication moins fluide</p> <p>Je m'exprime oralement : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Difficilement <input type="checkbox"/> Non</p> <p>Je comprends des consignes simples : ... <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Difficilement <input type="checkbox"/> Non</p> <p>Je lis : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Difficilement <input type="checkbox"/> Non</p> <p>J'écris : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Difficilement <input type="checkbox"/> Non</p> <p>J'utilise des outils de communication : <input type="checkbox"/> Pictos/Photos <input type="checkbox"/> Français signé</p> <p><input type="checkbox"/> Pointage</p> <p>Merci de donner des explications avec des phrases courtes et des mots simples.</p> <p>Merci d'écouter la personne qui me connaît bien. Ce qui m'angoisse/ce qui me rassure :</p> <p>.....</p> <p>.....</p>
---	---

Références bibliographiques

1. Joubert M, Robb JP. Familial agenesis of the cerebellar vermis. *Neurology*. 1969 Sep;19(9):813-25.
2. Parisi MA, Doherty D, Chance PF, Glass IA. Joubert syndrome (and related disorders) (OMIM 213300). *European Journal of Human Genetics*. 2007 May;15(5):511–21.
3. Valente EM, Brancati F, Boltshauser E, Dallapiccola B. Clinical utility gene card for: Joubert Syndrome - update 2013. *Eur J Hum Genet [Internet]*. 2013 Oct [cited 2021 Jul 4];21(10). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3778348/>
4. Romani M, Micalizzi A, Valente EM. Joubert syndrome: congenital cerebellar ataxia with the “molar tooth.” *Lancet Neurol [Internet]*. 2013 Sep [cited 2020 Nov 9];12(9). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3809058/>
5. Maria BL, Boltshauser E, Palmer SC, Tran TX. Clinical Features and Revised Diagnostic Criteria in Joubert Syndrome. *J Child Neurol*. 1999 Sep 1;14(9):583–90.
6. Brancati F, Dallapiccola B, Valente EM. Joubert Syndrome and related disorders. *Orphanet J Rare Dis*. 2010 Jul 8;5:20.
7. Weiss AH, Doherty D, Parisi M, Shaw D, Glass I, Phillips JO. Eye Movement Abnormalities in Joubert Syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Oct;50(10):4669–77.
8. Maria BL, Quisling RG, Rosainz LC, Yachnis AT, Gitten J, Dede D, et al. Molar Tooth Sign in Joubert Syndrome: Clinical, Radiologic, and Pathologic Significance. *J Child Neurol*. 1999 Jun 1;14(6):368–76.
9. Poretti A, Boltshauser E, Valente EM. The Molar Tooth Sign Is Pathognomonic for Joubert Syndrome! *Pediatric Neurology*. 2014 Jun 1;50(6):e15–6.
10. Poretti A, Boltshauser E, Loenneker T, Valente EM, Brancati F, Il'Yasov K, et al. Diffusion Tensor Imaging in Joubert Syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007 Nov;28(10):1929–33.
11. Quarello E, Molho M, Garel C, Couture A, Legac MP, Moutard ML, et al. Prenatal abnormal features of the fourth ventricle in Joubert syndrome and related disorders. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2014;43(2):227–32.
12. Shen O, Ben-Sira L, Rosenak D, Michaelson-Cohen R. Early Second-Trimester Molar Tooth Sign. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(3):259–62.
13. Pugash D, Oh T, Godwin K, Robinson AJ, Byrne A, Van Allen MI, et al. Sonographic ‘molar tooth’ sign in the diagnosis of Joubert syndrome. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2011;38(5):598–602.
14. Saleem SN, Zaki MS, Soliman NA, Momtaz M. Prenatal Magnetic Resonance Imaging Diagnosis of Molar Tooth Sign at 17 to 18 Weeks of Gestation in Two Fetuses at Risk for Joubert Syndrome and Related Cerebellar Disorders. *Neuropediatrics*. 2011 Feb;35–8.
15. Fluss J, Blaser S, Chitayat D, Akoury H, Glanc P, Skidmore M, et al. Molar Tooth Sign in Fetal Brain Magnetic Resonance Imaging Leading to the Prenatal Diagnosis of Joubert Syndrome and Related Disorders. *J Child Neurol*. 2006 Apr 1;21(4):320–4.
16. Friede RL, Boltshauser E. Uncommon Syndromes of Cerebellar Vermis Aplasia. I: Joubert Syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1978;20(6):758–63.

17. Yachnis AT, Rorke LB. Neuropathology of Joubert Syndrome. *J Child Neurol*. 1999 Oct 1;14(10):655–9.
18. Aldinger KA, Mosca SJ, Tétéreault M, Dempsey JC, Ishak GE, Hartley T, et al. Mutations in LAMA1 Cause Cerebellar Dysplasia and Cysts with and without Retinal Dystrophy. *Am J Hum Genet*. 2014 Aug 7;95(2):227–34.
19. Powell L, Olinger E, Wedderburn S, Salem Ramakumaran V, Kini U, Clayton-Smith J, et al. Identification of LAMA1 mutations ends diagnostic odyssey and has prognostic implications for patients with presumed Joubert syndrome. *Brain Communications [Internet]*. 2021 Jul 16 [cited 2021 Aug 10];(fcab163). Available from: <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab163>
20. Bulgheroni S, D'Arrigo S, Signorini S, Briguglio M, Sabato MLD, Casarano M, et al. Cognitive, adaptive, and behavioral features in Joubert syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2016;170(12):3115–24.
21. Summers AC, Snow J, Wiggs E, Liu AG, Toro C, Poretti A, et al. Neuropsychological phenotypes of 76 individuals with Joubert syndrome evaluated at a single center. *Am J Med Genet A*. 2017 Jul;173(7):1796–812.
22. Poretti A, Snow J, Summers AC, Tekes A, Huisman TAGM, Aygun N, et al. Joubert syndrome: neuroimaging findings in 110 patients in correlation with cognitive function and genetic cause. *J Med Genet*. 2017 Aug;54(8):521–9.
23. Poretti A, Huisman TAGM, Scheer I, Boltshauser E. Joubert Syndrome and Related Disorders: Spectrum of Neuroimaging Findings in 75 Patients. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011 Sep;32(8):1459–63.
24. Bachmann-Gagescu R, Dempsey JC, Phelps IG, O'Roak BJ, Knutzen DM, Rue TC, et al. Joubert syndrome: a model for untangling recessive disorders with extreme genetic heterogeneity. *J Med Genet*. 2015 Aug;52(8):514–22.
25. Wang SF, Kowal TJ, Ning K, Koo EB, Wu AY, Mahajan VB, et al. Review of Ocular Manifestations of Joubert Syndrome. *Genes (Basel) [Internet]*. 2018 Dec 4 [cited 2021 Jun 2];9(12). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6315342/>
26. Brooks BP, Zein WM, Thompson AH, Mokhtarzadeh M, Doherty DA, Parisi M, et al. Joubert Syndrome: Ophthalmological Findings in Correlation with Genotype and Hepatorenal Disease in 99 Patients Prospectively Evaluated at a Single Center. *Ophthalmology*. 2018 Dec 1;125(12):1937–52.
27. *RetinitePigmentaire-FRfrPub659.pdf [Internet]*. [cited 2021 Jun 15]. Available from: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/RetinitePigmentaire-FRfrPub659.pdf>
28. Bachmann-Gagescu R, Dempsey JC, Bulgheroni S, Chen ML, D'Arrigo S, Glass IA, et al. Healthcare recommendations for Joubert syndrome. *Am J Med Genet*. 2020 Jan;182(1):229–49.
29. Nuovo S, Fuiano L, Micalizzi A, Battini R, Bertini E, Borgatti R, et al. Impaired urinary concentration ability is a sensitive predictor of renal disease progression in Joubert syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2020 Jul;35(7):1195–202.
30. Srivastava S, Molinari E, Raman S, Sayer JA. Many Genes—One Disease? Genetics of Nephronophthisis (NPHP) and NPHP-Associated Disorders. *Front Pediatr*. 2018 Jan 5;5:287.
31. Parisi MA. Clinical and molecular features of Joubert syndrome and related disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2009 Nov 15;151C(4):326–40.
32. Fleming LR, Doherty DA, Parisi MA, Glass IA, Bryant J, Fischer R, et al. Prospective Evaluation of Kidney Disease in Joubert Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Dec 7;12(12):1962–73.

33. Strongin A, Heller T, Doherty D, Glass IA, Parisi MA, Bryant J, et al. Characteristics of liver disease in 100 Individuals with Joubert syndrome prospectively evaluated at a single center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Mar;66(3):428–35.
34. Braddock SR, Henley KM, Maria BL. The face of Joubert syndrome: A study of dysmorphology and anthropometry. *American Journal of Medical Genetics Part A.* 2007;143A(24):3235–42.
35. Parisi MA. The molecular genetics of Joubert syndrome and related ciliopathies: The challenges of genetic and phenotypic heterogeneity. *Transl Sci Rare Dis.* 2019; 4(1–2):25–49.
36. Poretti A, Dietrich Alber F, Brancati F, Dallapiccola B, Valente EM, Boltshauser E. Normal cognitive functions in joubert syndrome. *Neuropediatrics.* déc 2009;40(6):287-90.
37. Bruel A-L, Franco B, Duffourd Y, Thevenon J, Jegou L, Lopez E, et al. 15 years of research on Oral-Facial-Digital syndromes: from 1 to 16 causal genes. *J Med Genet.* 2017 Jun;54(6):371–80.
38. Coene KLM, Roepman R, Doherty D, Afroze B, Kroes HY, Letteboer SJF, et al. OFD1 Is Mutated in X-Linked Joubert Syndrome and Interacts with LCA5-Encoded Lebercilin. *Am J Hum Genet.* 2009 Oct 9;85(4):465–81.
39. Hannah WB, DeBrosse S, Kinghorn B, Strausbaugh S, Aitken ML, Rosenfeld M, et al. The expanding phenotype of OFD1-related disorders: Hemizygous loss-of-function variants in three patients with primary ciliary dyskinesia. *Mol Genet Genomic Med.* 2019 Aug 1;7(9):e911.
40. Halbritter J, Bizet AA, Schmidts M, Porath JD, Braun DA, Gee HY, et al. Defects in the IFT-B Component IFT172 Cause Jeune and Mainzer-Saldino Syndromes in Humans. *Am J Hum Genet.* 2013 Nov 7;93(5):915–25.
41. Tuz K, Bachmann-Gagescu R, O'Day DR, Hua K, Isabella CR, Phelps IG, et al. Mutations in CSPP1 Cause Primary Cilia Abnormalities and Joubert Syndrome with or without Jeune Asphyxiating Thoracic Dystrophy. *Am J Hum Genet.* 2014 Jan 2;94(1):62–72.
42. Lehman A m., Eydoux P, Doherty D, Glass I a., Chitayat D, Chung B y. h., et al. Co-occurrence of Joubert syndrome and Jeune asphyxiating thoracic dystrophy. *American Journal of Medical Genetics Part A.* 2010;152A(6):1411–9.
43. Shaheen R, Schmidts M, Faqeih E, Hashem A, Lausch E, Holder I, et al. A founder CEP120 mutation in Jeune asphyxiating thoracic dystrophy expands the role of centriolar proteins in skeletal ciliopathies. *Hum Mol Genet.* 2015 Mar 1;24(5):1410–9.
44. Roosing S, Romani M, Isrie M, Rosti RO, Micalizzi A, Musaev D, et al. Mutations in CEP120 cause Joubert syndrome as well as complex ciliopathy phenotypes. *J Med Genet.* 2016 Sep;53(9):608–15.
45. Thauvin-Robinet C, Thomas S, Sinico M, Aral B, Burglen L, Gigot N, et al. OFD1 mutations in males: phenotypic spectrum and ciliary basal body docking impairment. *Clin Genet.* 2013 Jul;84(1):86–90.
46. Aydinoz S, Ersen A, Karademir F, Suleymanoglu S, Ozkaya H, Gocmen I. A Case of Cerebello-oculo-renal Syndrome with Situs Inversus Totalis: A New Phenotype. *J Child Neurol.* 2007 Feb 1;22(2):204–7.
47. Dempsey JC, Phelps IG, Bachmann-Gagescu R, Glass IA, Tully HM, Doherty D. Mortality in Joubert syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A.* 2017;173(5):1237–42.
48. Radha Rama Devi A, Naushad SM, Lingappa L. Clinical and Molecular Diagnosis of Joubert Syndrome and Related Disorders. *Pediatric Neurology.* 2020 May 1;106:43–9.

49. Chaki M, Airik R, Ghosh AK, Giles RH, Chen R, Slaats GG, et al. Exome capture reveals ZNF423 and CEP164 mutations, linking renal ciliopathies to DNA damage response signaling. *Cell*. 2012 Aug 3;150(3):533–48.
50. Dixon-Salazar TJ, Silhavy JL, Udpa N, Schroth J, Bielas S, Schaffer AE, et al. Exome Sequencing Can Improve Diagnosis and Alter Patient Management. *Sci Transl Med*. 2012 Jun 13;4(138):138ra78.
51. Stephen J, Vilboux T, Mian L, Kuptanon C, Sinclair CM, Yildirimli D, et al. Mutations in KIAA0753 cause Joubert syndrome associated with growth hormone deficiency. *Hum Genet*. 2017 Apr;136(4):399–408.
52. Oka M, Shimojima K, Yamamoto T, Hanaoka Y, Sato S, Yasuhara T, et al. A novel HYL51 homozygous mutation in living siblings with Joubert syndrome. *Clinical Genetics*. 2016;89(6):739–43.
53. Beck BB, Phillips JB, Bartram MP, Wegner J, Thoenes M, Pannes A, et al. Mutation of POC1B in a severe syndromic retinal ciliopathy. *Hum Mutat*. 2014 Oct;35(10):1153–62.
54. Parisi M, Glass I. Joubert Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Mirzaa G, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2021 Jun 14]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1325/>
55. Suzuki T, Miyake N, Tsurusaki Y, Okamoto N, Alkindy A, Inaba A, et al. Molecular genetic analysis of 30 families with Joubert syndrome. *Clin Genet*. 2016 Dec;90(6):526–35.
56. Ben-Salem S, Al-Shamsi AM, Gleeson JG, Ali BR, Al-Gazali L. Mutation spectrum of Joubert syndrome and related disorders among Arabs. *Human Genome Variation*. 2014 Nov 6;1(1):1–10.
57. Vilboux T, Doherty DA, Glass IA, Parisi MA, Phelps IG, Cullinane AR, et al. Molecular genetic findings and clinical correlations in 100 patients with Joubert syndrome and related disorders prospectively evaluated at a single center. *Genet Med*. 2017 Aug;19(8):875–82.
58. Chance PF, Cavalier L, Satran D, Pellegrino JE, Koenig M, Dobyns WB. Clinical Nosologic and Genetic Aspects of Joubert and Related Syndromes. *J Child Neurol*. 1999 Oct 1;14(10):660–6.
59. Ansley SJ, Badano JL, Blacque OE, Hill J, Hoskins BE, Leitch CC, et al. Basal body dysfunction is a likely cause of pleiotropic Bardet–Biedl syndrome. *Nature*. 2003 Oct;425(6958):628–33.
60. Badano JL, Mitsuma N, Beales PL, Katsanis N. The ciliopathies: an emerging class of human genetic disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2006;7:125–48.
61. Tobin JL, Beales PL. The nonmotile ciliopathies. *Genetics in Medicine*. 2009 Jun;11(6):386–402.
62. Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N. Ciliopathies. *N Engl J Med*. 2011 Apr 21;364(16):1533–43.
63. Franco B, Thauvin-Robinet C. Update on oral-facial-digital syndromes (OFDS). *Cilia* [Internet]. 2016 May 2 [cited 2021 Jun 15];5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4852435/>
64. Budny B, Chen W, Omran H, Fliegauf M, Tzschach A, Wisniewska M, et al. A novel X-linked recessive mental retardation syndrome comprising macrocephaly and ciliary dysfunction is allelic to oral–facial–digital type I syndrome. *Hum Genet*. 2006 Sep 1;120(2):171–8.
65. Putoux A, Thomas S, Coene KLM, Davis EE, Alanay Y, Ogur G, et al. KIF7 mutations cause fetal hydroletharus and acrocallosal syndromes. *Nat Genet*. 2011 Jun;43(6):601–6.

66. Russell S, Bennett J, Wellman JA, Chung DC, Yu Z-F, Tillman A, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Aug 26;390(10097):849–60.
67. Poretti A, Häusler M, von Moers A, Baumgartner B, Zerres K, Klein A, et al. Ataxia, Intellectual Disability, and Ocular Apraxia with Cerebellar Cysts: A New Disease? *Cerebellum*. 2014 Feb 1;13(1):79–88.
68. Rock N, McLin V. Liver involvement in children with ciliopathies. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. sept 2014;38(4):407-14.
69. Matthews NC. Anaesthesia in an infant with Joubert's syndrome. *Anaesthesia*. 1989 Nov 1;44(11):920–1.
70. Atalay YO, Soylu AI, Tekcan D. Anaesthesia and orphan disease: sedation with ketofol in two patients with Joubert syndrome. *European Journal of Anaesthesiology | EJA*. 2016 Nov;33(11):868–9.
71. Bhaskar P, John J, Sivamurthy SK, Lone RA, Tysarowski PA, Riyas MK, et al. Anesthetic management of an infant with Joubert syndrome for cardiac surgery. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2013 Sep 1;25(6):488–90.
72. Buntenbroich S, Dullenkopf A. Total intravenous anesthesia in a patient with Joubert–Boltshauser syndrome. *Pediatric Anesthesia*. 2013;23(2):204–5.
73. Habre W, Sims C, D'souza M. Anaesthetic management of children with Joubert syndrome. *Pediatric Anesthesia*. 1997;7(3):251–3.
74. Platis CM, Kachko L, Trabikin E, Simhi E, Bahar M, Katz J. Postoperative respiratory complications in Joubert syndrome. *Pediatric Anesthesia*. 2006;16(7):799–800.
75. Sriganesh K, Vinay B, Jena S, Sudhir V, Saini J, Umamaheswara Rao GS. Anesthetic management of patients with Joubert syndrome: a retrospective analysis of a single-institutional case series. *Pediatric Anesthesia*. 2014;24(11):1180–4.
76. Sriganesh K, Smita V, Aravind HS. Clonidine as a sole sedative agent for MRI study in a child with Joubert syndrome. *Pediatric Anesthesia*. 2010;20(6):578–9.
77. Vodopich DJ, Gordon GJ. Anesthetic management in Joubert syndrome. *Pediatric Anesthesia*. 2004;14(10):871–3.
78. Galante D, Meola S, Cinnella G, Dambrosio M. Regional caudal blockade in a pediatric patient affected by the Joubert syndrome. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2009;53(5):693–4.
79. Saraiva JM, Baraitser M. Joubert syndrome: A review. *Am J Med Genet [Internet]*. 1992 [cited 2020 Nov 9];43(4):726–31. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajmg.1320430415>.
80. Widjaja E, Blaser S, Raybaud C. Diffusion tensor imaging of midline posterior fossa malformations. *Pediatr Radiol*. juin 2006;36(6):510-7.
81. Enokizono M, Aida N, Niwa T, Osaka H, Naruto T, Kurosawa K, et al. Neuroimaging findings in Joubert syndrome with C5orf42 gene mutations: A milder form of molar tooth sign and vermian hypoplasia. *J Neurol Sci*. 15 mai 2017;376:7-12.
82. McConnachie DJ, Stow JL, Mallett AJ. Ciliopathies and the Kidney: A Review. *Am J Kidney Dis*. mars 2021;77(3):410-9.
83. Verloes A, Lambotte C. Further delineation of a syndrome of cerebellar vermis hypo/aplasia,

oligophrenia, congenital ataxia, coloboma, and hepatic fibrosis. *Am J Med Genet.* 1989 Feb;32(2):227-32.

84. Satran D, Pierpont ME, Dobyns WB. Cerebello-oculo-renal syndromes including Arima, Senior-Löken and COACH syndromes: more than just variants of Joubert syndrome. *Am J Med Genet.* 1999 Oct 29;86(5):459-69.

85. Doherty D, Parisi MA, Finn LS, Gunay-Aygun M, Al-Mateen M, Bates D, Clericuzio C, Demir H, Dorschner M, van Essen AJ, Gahl WA, Gentile M, Gorden NT, Hikida A, Knutzen D, Ozyurek H, Phelps I, Rosenthal P, Verloes A, Weigand H, Chance PF, Dobyns WB, Glass IA. Mutations in 3 genes (MKS3, CC2D2A and RPGRIP1L) cause COACH syndrome (Joubert syndrome with congenital hepatic fibrosis). *J Med Genet.* 2010 Jan;47(1):8-21.

86. Romaniello R, Gagliardi C, Desalvo P, Provenzi L, Battini R, Bertini E, et al. Challenges and resources in adult life with Joubert syndrome: issues from an international classification of functioning (ICF) perspective. *Disabil Rehabil.* 19 mai 2021;1-8.

87. Harion M, Qebibo L, Riquet A, et al. New insights into *CC2D2A* related Joubert Syndrome Soumis, *Gent Med*, Nov 2021.

88. Harion M. Syndrome de Joubert. Description de 409 cas et étude de corrélations géno-phénotype. Thèse de doctorat en Médecine, Sorbonne Université, 2021.