

Le syndrome de Joubert

Lydie Burglen

Centre de référence des malformations
et maladies congénitales du cervelet

Hôpital trousseau, Paris

22 Novembre 2014



Le Syndrome de Joubert

- Marie Joubert 1969
- Atteinte neurologique congénitale
- Mouvements oculaires anormaux
- Signes respiratoires : accès d'hypernée/apnée

Le Syndrome de Joubert

- Marie Joubert 1969
- **Atteinte neurologique congénitale**
 - Hypotonie à la naissance et dans les 1ers mois et années
 - Troubles de l'équilibre: Ataxie
- **Mouvements oculaires anormaux**
 - Nystagmus: alternance de mouvements oculaires involontaires de va-et-vient
 - apraxie oculomotrice
 - Anomalie de l'initiation des saccades volontaires horizontales
 - Difficultés à suivre les objets, s'accompagne de mouvements compensateurs de la tête
- **Signes respiratoires : accès d'hypernée/apnée**
 - Inconstants et variables
 - Chez le nouveau-né et premiers mois

Le Syndrome de Joubert

- Marie Joubert 1969
- Atteinte neurologique congénitale
 - Hypotonie à la naissance et dans les 1ers mois et années
 - Troubles de l'équilibre: Ataxie
- **Mouvements oculaires anormaux**
 - Nystagmus: alternance de mouvements oculaires involontaires de va-et-vient
 - Apraxie oculomotrice
 - Difficultés à suivre les objets, s'accompagne de mouvements compensateurs de la tête
- **Signes respiratoires : accès d'hypernée/apnée**
 - Inconstants et variables
 - Chez le nouveau-né et premiers mois

Le Syndrome de Joubert

- Marie Joubert 1969
- Atteinte neurologique congénitale
 - Hypotonie à la naissance et dans les 1ers mois et années
 - Troubles de l'équilibre: Ataxie
- Mouvements oculaires anormaux
 - Nystagmus: alternance de mouvements oculaires involontaires de va-et-vient
 - apraxie oculomotrice
 - Anomalie de l'initiation des saccades volontaires horizontales
 - Difficultés à suivre les objets, s'accompagne de mouvements compensateurs de la tête
- Signes respiratoires : accès d'hypernée/apnée
 - Inconstants et variables
 - Chez le nouveau-né et premiers mois

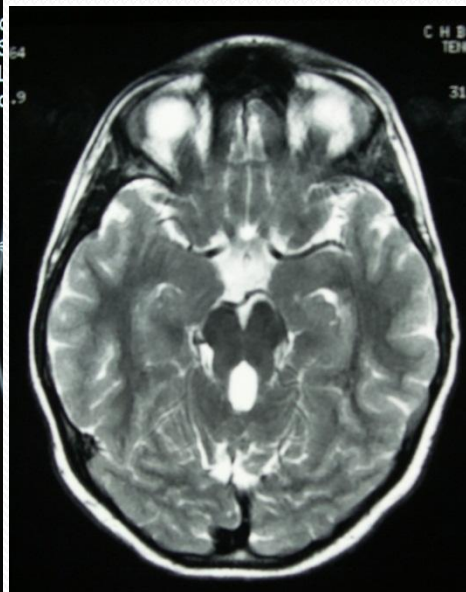
Syndrome de Joubert

IRM cérébrale

- ❖ Malformation du cervelet
 - ❖ Hypo-dysplasie du vermis
 - ❖ Signe de la molaire



normal



JS



JS



nl

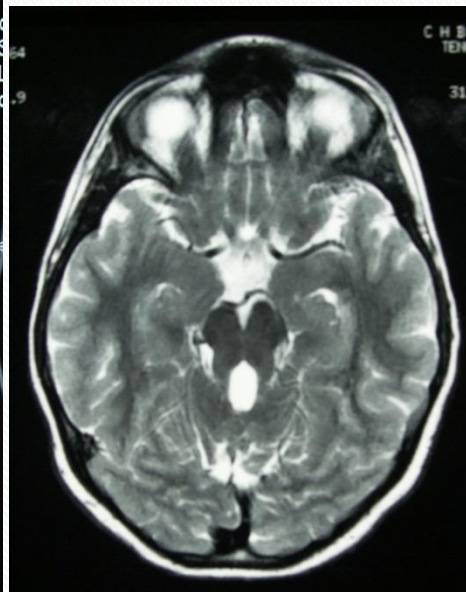
Syndrome de Joubert

IRM cérébrale

- ❖ Malformation du cervelet
 - ❖ Hypo-dysplasie du vermis
 - ❖ Signe de la molaire



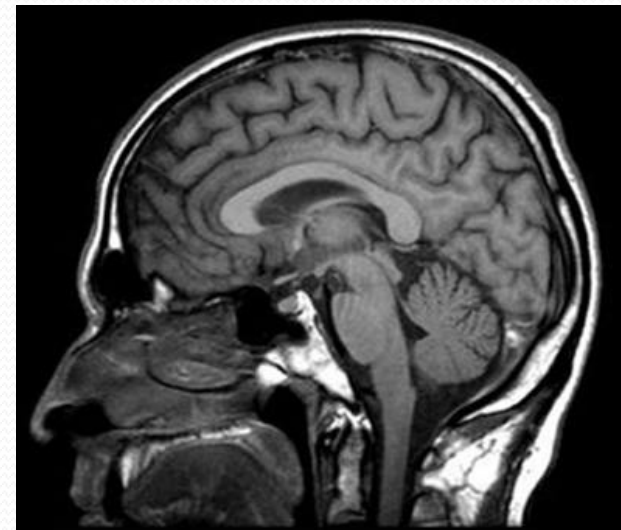
normal



JS



JS



nl

Signes révélateurs

- Diagnostic anténatal: échographie
- Diagnostic après la naissance
 - Neurologique
 - Hypotonie néonatale ou des premiers mois
 - Ophtalmologiques
 - Absence de contact visuel
 - suspicion de malvoyance
 - nystagmus
 - Mouvements anormaux de la tête

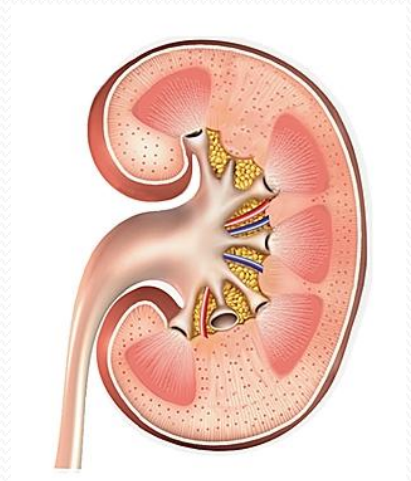
Evolution

Développement intellectuel et moteur

- Apraxie Oculomotrice: s'améliore
- Hypotonie et Ataxie => retard moteur mais progrès
- Marche
 - Acquisée entre 18 mois et 5 ans (moyenne 37 mois)
 - Très rarement non acquise (3%)
- Déficience intellectuelle
 - inconstante et variable
 - intelligence normale, difficultés d'apprentissage
 - Troubles de l'attention
 - Lenteur
 - Retard mental léger
 - Retard mental modéré
 - Retard mental sévère

Signes associés : le rein

- Littérature 30 % des cas => 5% ?
- **dysplasie kystique**
 - Gros reins avec kystes rénaux à l'échographie (présents avant la naissance ou apparaissant plus tard)
 - La fonction rénale peut être normale
- **Néphronoptise**
- Fonction rénale normale puis dégradation
 - Syndrome polyuro-polydypsique
 - Anomalie de concentration des urines (osmolarité)
 - Cassure de la courbe de croissance, anémie
 - Évolution vers l'insuffisance rénale, dialyse



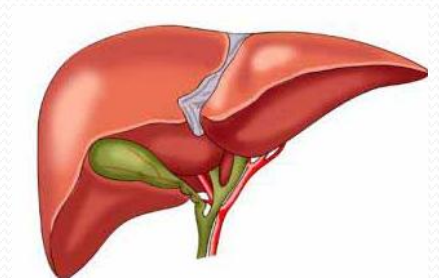
Syndrome de Joubert et Œil

- Atteinte rétinienne
 - Dystrophie rétinienne type Leber
 - ERG éteint et malvoyance précoce
 - Rétinopathie progressive
 - Littérature: 30%
- Notre expérience 21%
 - Dont au moins la moitié : ERG anormal isolé avec Acuité Visuelle normale

Syndrome de Joubert et Œil

- Colobome
 - Absence de tissu normal sur une partie de l'iris ou de la rétine
 - Peut entraîner une malvoyance selon sa localisation
- Microphthalmie: globe oculaire de petite taille
- Paralysie des III ou VIe paires crâniennes
 - => Strabisme
- Il s'agit d'anomalies du développement embryonnaire (n'apparaissent pas dans l'évolution)

Signes associés: le foie



- Fréquence dans la littérature 9%
- Fibrose hépatique
- très rares cas de cirrhose hépatique
- Parfois
 - Anomalie biologique isolée, pouvant être stable dans le temps
- Dans notre expérience
 - 6%
 - Aucune forme sévère
- Traitement par acide ursodesoxycholique

Autres Signes

- Croissance et puberté normales
 - Sauf cas exceptionnel d'anomalie endocrinienne associée ou maladie rénale
- Autres malformations cérébrales
 - hydrocéphalie, encéphalocèle, corps calleux, dandy-walker, polymicrogyrie,...
 - Détectées lors de l'IRM
 - Ces anomalies n'apparaissent pas au cours du temps

Autres Signes

- Hamartomes linguaux
- Freins gingivaux
- Polydactylie

Autres Signes

- Hamartomes linguaux

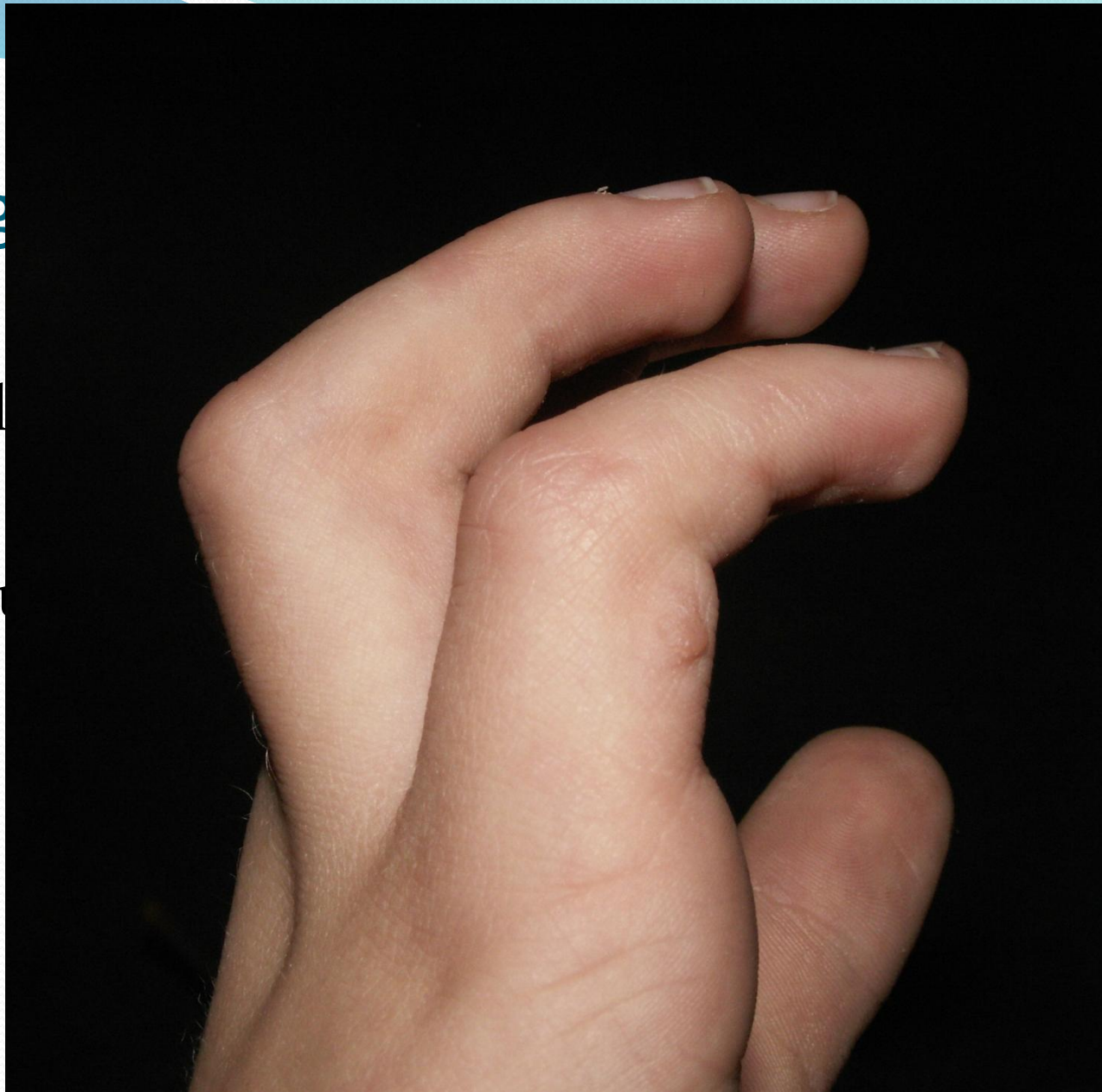
- Freins gingivaux



- Polydactylie

Autres Signes

- Hamartomes labiaux
- Freins gingivaux
- Polydactylie



Autres Signes

- Hamartomes linguaux

- Freins gingivaux



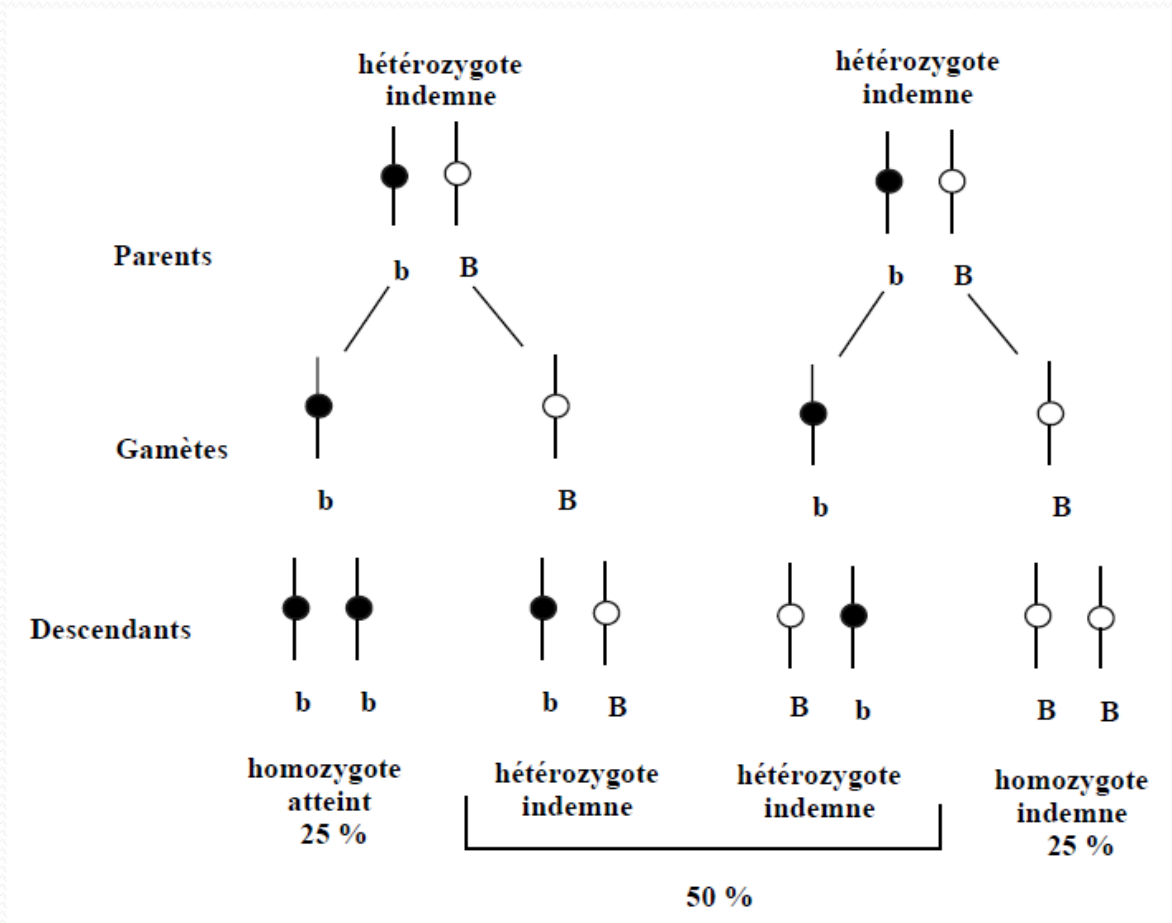
- Polydactylie



- Non évolutifs

Syndrome de Joubert: génétique

- Maladie autosomique récessive



Syndrome de Joubert

Hétérogénéité génétique

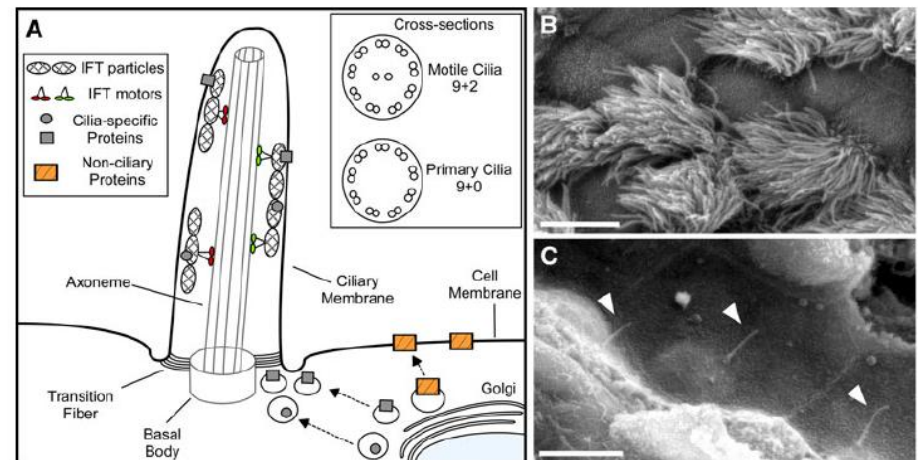
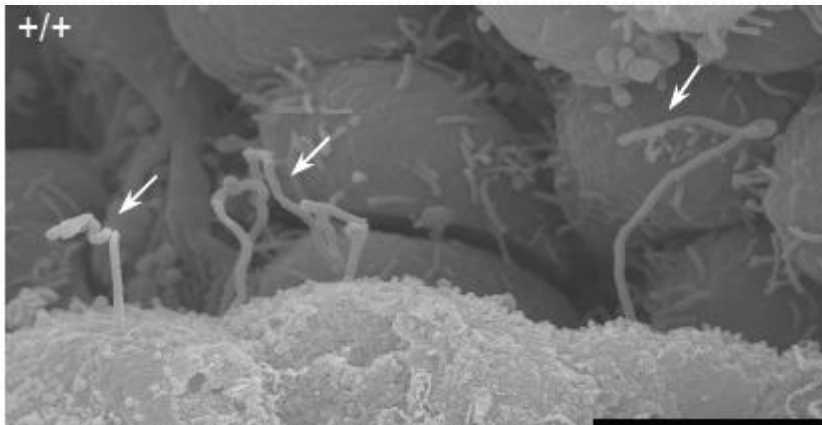
25 gènes AR et un gène lié à l'X

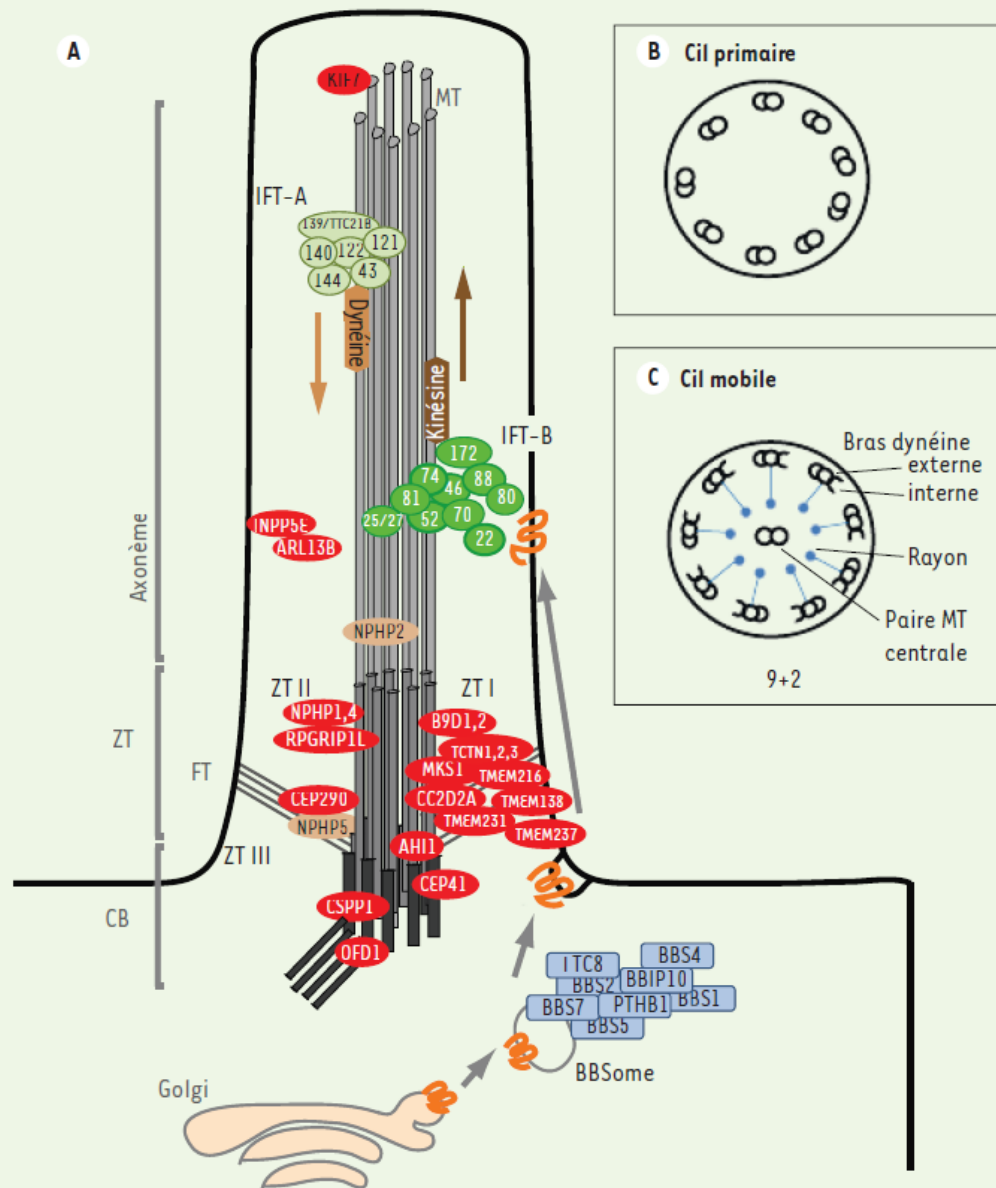
Gène	localisation
NPHP1	2q13
TMEM237	2q33.1
ARL13B	3q11.2
CC2D2A	4p15.3
C5orf42	5p13.2
AHI1	6q23.3
CEP41	7q32.2
TMEM67	8q21
INPP5E	9q34
TMEM216	11p11-q12
TMEM138	11q12.2
CEP290	12q21
TCTN1	12q24.11
TCTN2	12q24.31
TCTN3	
KIF7	15q26.1
TMEM231	
RPGRIP1L	16q12
ZNF423	
PDE6D	
B9D1	
MKS1	
CSPP1	
EXOC8	
POC1B	
OFD1	Xp22

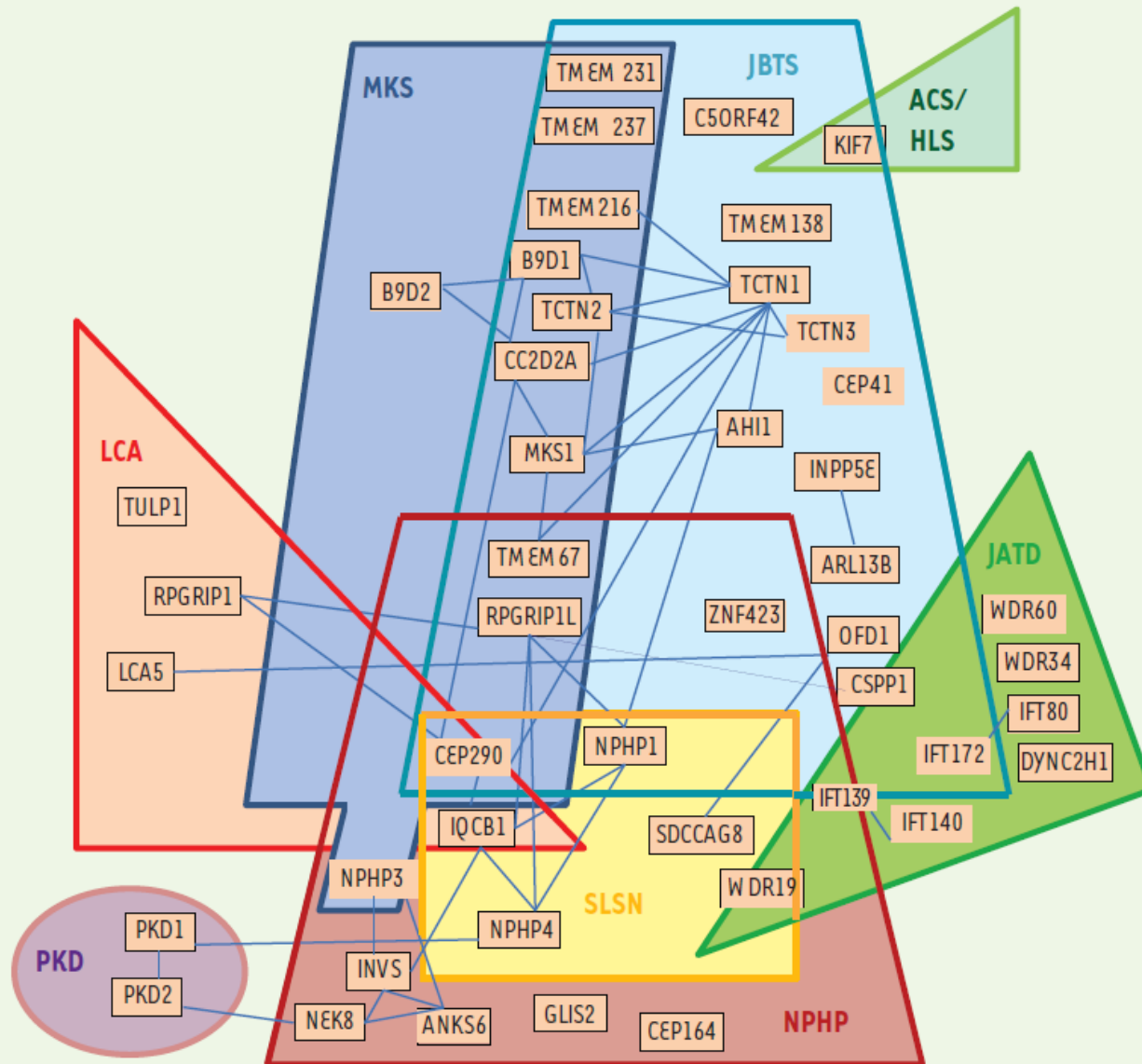
Syndrome de Joubert : ciliopathie

- le cil primaire

- Présent à la surface de la majorité des cellules de vertébrés
- Rôle de capteur
- Au cours de l'embryogénèse
 - capte signaux extracellulaires biochimiques ou mécaniques (flux de liquides)
 - Activation de voies de signalisation







	Cervelet	cerveau	Rein	Foie	Rétine	obésité	polydactylie	Hamartomes linguaux	Anomalies squelettiques thorax
Syndrome de Joubert	+++	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	
Syndrome de Meckel-Gruber	+	++	++	++			++		
Néphronoptise			+++						
Senior-Loken			+++		+++				
Syndrome de jeune			+/-	+/-	+/-		+/-		+++
Amaurose de Leber					+++				
Syndrome de Bardet-Biedl	+/-	+/-	+++		+++	+++	+++		
Sd orofaciodigital	+	++					+++	+++	

	Cervelet	cerveau	Rein	Foie	Rétine	obésité	polydactylie	Hamartomes linguaux	Anomalies squelettiques thorax
Syndrome de Joubert	+++	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	
Syndrome de Meckel-Gruber	+	++	++	++			++		
Néphronoptise			+++						
Senior-Loken			+++		+++				
Syndrome de jeune			+/-	+/-	+/-		+/-		+++
Amaurose de Leber					+++				
Syndrome de Bardet-Biedl	+/-	+/-	+++		+++	+++	+++		
Sd orofaciodigital	+	++					+++	+++	



Diagnostic génétique du syndrome de Joubert

- Long et compliqué
- Révolutionné par le séquençage haut débit

Diagnostic génétique du syndrome de Joubert

- Long et compliqué
- Révolutionné par le séquençage haut débit
- Approche « NGS »: 54⁰% de diagnostics

Diagnostic génétique

- Approche « NGS »: 54% de diagnostics
- Gènes

CC2D2A	14%
C5orf42	10%
AHI1	9,5%
CEP290	5%
INPP5E	3,6%
TMEM67	3%
OFD1	2%
CSPP1	1,9%
RPGRIPI1L	1,4%
NPHP1	1%
TMEM138	0,5%
TMEM107	0,5%
TCTN1	0,5%

Diagnostic génétique

- Approche « NGS »: 54% de diagnostics
- Gènes

CC2D2A	14%
C5orf42	10%
AHI1	9,5%
CEP290	5%
INPP5E	3,6%
TMEM67	3%
OFD1	2%
CSPP1	1,9%
RPGRIP1L	1,4%
NPHP1	1%
TMEM138	0,5%
TMEM107	0,5%
TCTN1	0,5%

35%
3 gènes

Diagnostic génétique

- Approche « NGS »: 54% de diagnostics
- Gènes

CC2D2A	14%
C5orf42	10%
AHI1	9,5%
CEP290	5%
INPP5E	3,6%
TMEM67	3%
OFD1	2%
CSPP1	1,9%
RPGRIPI1L	1,4%
NPHP1	1%
TMEM138	0,5%
TMEM107	0,5%
TCTN1	0,5%

46%

6 gènes

Diagnostic prénatal

- Détecter le syndrome lors d'une grossesse suivante
- Possible par étude génétique dans les familles dont la mutation est connue
- Dans les autres cas: suivi morphologique
 - Échographies de référence
 - IRM cérébrale fœtale

Conclusion 1

- Beaucoup d'enfants vont bien
- Prise en charge médicale
 - Surveillance rénale et hépatique
 - Bon suivi ophtalmologique
- Prise en charge rééducation/scolarité
 - Motricité
 - Psychomotricité, ergothérapie
 - Orthoptie
 - Adaptation de la scolarité
 - Prise en compte des particularités lors de la scolarité (lenteur, ordinateur, sport..)

Conclusion 2

- Génétique
 - Diagnostic dans 54% des cas
 - mais il reste des gènes à trouver



Maladies rares

Organisation en France
Centres de référence- Filières

Les centres de références Maladies rares

- Labellisés entre 2005 et 2007 par le ministère (PNMR₁)
- Centres hospitaliers
- Activité de soin :
 - diagnostic clinique/conseil génétique
 - Explorations complémentaires (génétique)
 - évaluation / prise en charge => réseau de soins
 - expertise (analyse de dossiers, 2^{ème} avis....)
- Activité de recherche
- Mission de formation et d'information
- Liens avec les associations



Malformations et Maladies Congénitales du Cervelet

CENTRE DE RÉFÉRENCE



LILLE



LYON



TROUSSEAU

- Activité clinique Pluri-disciplinaire

- Neuropédiatres
- Radiologues
- Généticiens
- Équipe paramédicale
 - Psychologues
 - Ergothérapeutes
 - ...

- Activité de diagnostic moléculaire

- Activité de recherche

 **Inserm U1141**

Génétique, neuropsychologie, neuro-
ophtalmologie



Malformations et Maladies Congénitales du Cervelet

CENTRE DE RÉFÉRENCE



2011: centres de
Compétences
Réseau Défiscience

CR cervelet + 2 CR DI

Réunions annuelles ou
biannuelles, projets de
recherche, demande
d'avis,...

Centre de référence Cervelet

liens avec les autres CR

- Fédération des CR anomalies du développement embryonnaire
- CR des maladies de la rétine
- CR des maladies rénales
- CR des maladies hépatiques

=> Echanges au sujet des patients

Réunions communes

Projets de recherche

Les filières de santé Maladies rares c'est quoi ?

- PNMR₂ (2011-2014)
- Organise les liens et les actions entre
 - Plusieurs CR de maladies rares « proches »
 - Les Centres de compétence
 - Les laboratoires de diagnostic
 - Les associations de malades et familles
 - Les laboratoires de recherche
 - Les professionnels et structures des secteurs médico-social, social et éducatif
 - Les réseaux de soins ville-hôpital

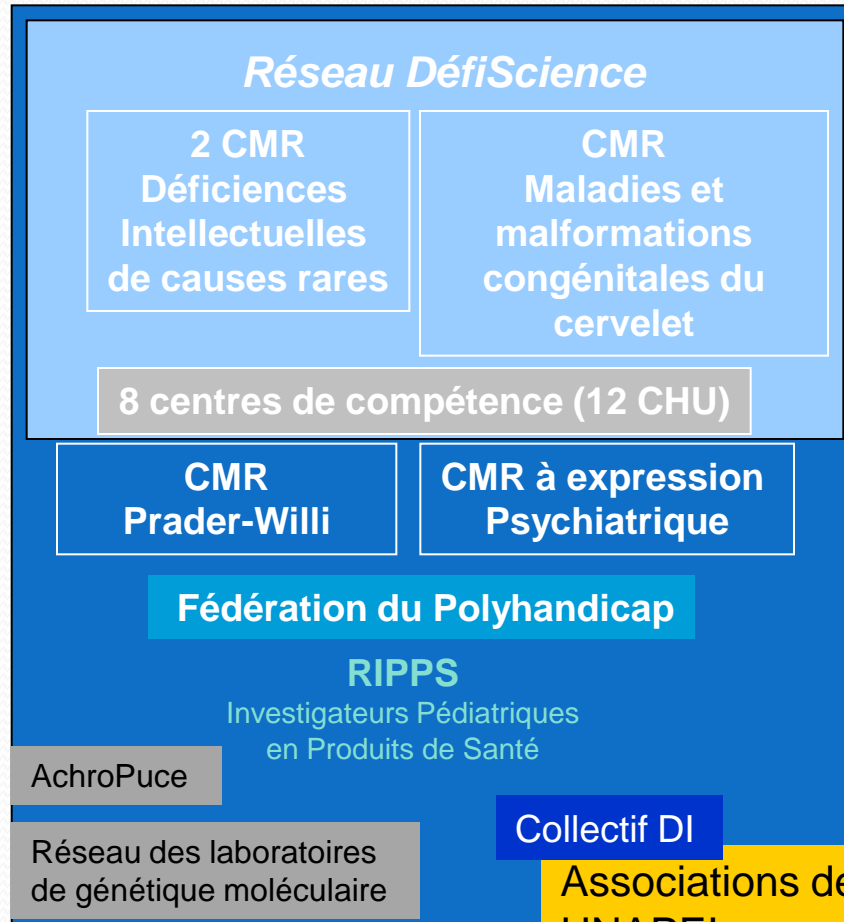
Les filières de santé Maladies rares

Objectifs

- Diminuer le délai d'errance diagnostique et thérapeutique (faciliter l'orientation)
- Améliorer les liens entre acteurs impliqués (médecins, professionnels de prise en charge, laboratoires, chercheurs, associations, ...)

Réseaux partenaires de la filière « DéfiScience »

« Maladies Rares du Développement cérébral - déficience intellectuelle »



Filières MR
 Leucodystrophies/neurogénétique
 Maladies métaboliques
 Anomalies du développement
 Epilepsies rares/ Bourneville
 Maladies endocriniennes rares

Plan obésité

CR Troubles des apprentissages

Association Nationale des Centres Ressource Autisme (ANCRA)

Association Nationale des CAMSP (ANECAMSP)

Réseaux de soins et structures médico-sociales et éducatives

Education Nationale

MDPH

CNSA

Associations de patients
 UNAPEI
 Alliance Maladies rares

Sociétés savantes

Cohortes, BNDMR, RaDiCo

Plateaux techniques (neuro-imagerie, neurophysiologie, neuropathologie....)

Réseau des CIC

Laboratoires et unités de recherche

CR et CC « Maladies Rares du Développement cérébral - déficience intellectuelle »

