

# Le syndrome de Joubert

*Le syndrome de Joubert-Boltshauser*

[La maladie](#)

[Le diagnostic](#)

[Les aspects génétiques](#)

[Le traitement, la prise en charge, la prévention](#)

[Vivre avec](#)

[En savoir plus](#)

Madame, Monsieur,

Cette fiche est destinée à vous informer sur le syndrome de Joubert. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

## La maladie

### ● Qu'est-ce que le syndrome de Joubert ?

Le syndrome de Joubert est une affection d'origine génétique touchant le cervelet et le tronc cérébral, deux organes situés à la base du cerveau (voir figure 1). La maladie se caractérise chez le nourrisson, dans sa forme complète, par l'existence d'une hypotonie (enfant trop mou), de troubles du rythme respiratoire avec alternance d'accélération et/ou de pauses et de mouvements anormaux des yeux. Chez l'enfant plus grand, les manifestations de la forme complète sont un trouble de l'équilibre (ataxie) et de la coordination des mouvements, des troubles de l'oculomotricité (mouvements des yeux) ainsi que des difficultés d'apprentissage d'intensité variable. Il existe des formes plus modérées, chez des enfants ne présentant pas toutes les manifestations du syndrome. Cette affection a été décrite en 1969 par Joubert et Eisenring.

### ● Combien de personnes sont atteintes de la maladie ?

Il existe très peu d'études faisant état de la prévalence de la maladie (nombre de personnes atteintes dans une population donnée à un moment donné). On estime que cette affection touche environ un enfant sur 100 000.

### ● Qui peut en être atteint ? Est-elle présente partout en France et dans le monde ?

Le syndrome de Joubert atteint aussi bien les garçons que les filles, quelle que soit leur origine géographique. Les premières manifestations sont le plus souvent détectées dès la naissance mais parfois plus tard.

### ● A quoi est-elle due ?

Le syndrome de Joubert est une maladie génétique. Des anomalies (mutations) dans plusieurs gènes (au moins 5) peuvent être responsables du syndrome de Joubert. Actuellement,

trois d'entre eux ont été identifiés et leur structure est connue : il s'agit de *NPHP1* situé sur le chromosome 2, *AHI1* sur le chromosome 6 et *CEP290* (*NPHP6*) sur le chromosome 12. Des anomalies (mutations) sont retrouvées dans le gène *NPHP1* dans environ 1 à 2% des syndromes de Joubert et dans le gène *AHI1* dans environ 11% des cas. La fréquence des mutations du gène *CEP290* n'est pas encore bien connue. Au moins deux autres gènes peuvent être en cause mais seule leur localisation sur un chromosome est actuellement connue (*JBTS1* sur le chromosome 9 et *JBTS2* sur le chromosome 11).

## ● Est-elle contagieuse ?

Non, les maladies génétiques ne sont pas contagieuses.

## ● Quelles en sont les manifestations ?

Dans les premiers mois de la vie, les enfants atteints d'un syndrome de Joubert sont habituellement mous (hypotoniques), leur développement moteur est en retard par rapport aux nourrissons du même âge. Ils peuvent présenter des anomalies respiratoires avec une respiration irrégulière alternant des pauses respiratoires (apnées) et une accélération du rythme respiratoire. Ces troubles respiratoires, parfois inquiétants, peuvent nécessiter une prise en charge spécifique durant les premières semaines de vie mais ils ont tendance à diminuer et disparaître avec l'âge. Des mouvements anormaux des yeux à type de saccades (nyctagmus) peuvent également être présents. Cependant, les manifestations de la maladie sont très variables d'un enfant à l'autre y compris à l'intérieur d'une même famille et il est donc difficile de décrire une forme type.

Dans la petite enfance, on constate des troubles de l'équilibre qui, associés à l'hypotonie, retardent les acquisitions motrices, comme la station assise ou la marche. Certains enfants ont des mouvements particuliers de la langue. Il y a assez souvent des troubles des mouvements oculaires avec une difficulté à suivre du regard, donnant parfois l'impression que l'enfant ne regarde pas bien en face ou qu'il fuit le regard (apraxie oculomotrice). Ces troubles de la motricité des yeux peuvent être compensés par des petites secousses ou une inclinaison de la tête. Les mouvements oculaires anormaux s'améliorent avec l'âge.

Le niveau intellectuel est très variable d'un enfant à l'autre allant d'un déficit important à une intelligence normale. Les difficultés d'élocution peuvent gêner la parole. Quelques enfants ont des crises convulsives.

Certains enfants ont été considérés comme autistes mais des études plus récentes suggèrent qu'il ne s'agit pas d'autisme mais de difficultés de communication en rapport avec les troubles spécifiques de ces enfants (oculomotricité, communication verbale).

D'autres manifestations sont plus rares, comme :

- des manifestations oculaires : une atteinte de la rétine de sévérité variable allant d'une cécité précoce à une atteinte beaucoup plus modérée et de survenue plus tardive, une chute des paupières (ptôsis), un strabisme, une mauvaise vision (amblyopie) et des « trous » dans la rétine (colobomes chorioretiniens) qui peuvent entraîner des symptômes variables selon leur localisation.

- des manifestations rénales : l'atteinte rénale consiste, soit en une dysplasie rénale multikystique, soit en une néphronophtise. Dans la dysplasie multikystique, l'échographie rénale met en évidence des cavités remplies de liquide (kystes) de taille variable, disséminées dans le rein. Ces lésions surviennent précocement et peuvent se voir soit avant, soit à la naissance. La néphronophtise est une maladie rénale survenant dans la première ou la

seconde décennie de la vie. Les enfants atteints boivent beaucoup (polydipsie) et urinent beaucoup (polyurie) car ils ont un défaut de concentration des urines. Dans cette atteinte, la fonction des reins a tendance à se détériorer progressivement.

- des manifestations hépatiques, rares, avec un foie augmenté de volume et parfois fonctionnant mal (fibrose hépatique).
- des doigts surnuméraires (polydactylie) d'un côté ou des deux.
- d'autres manifestations plus rares ont parfois été observées : dysfonctionnement hormonal, anomalie des os, autres malformations du cerveau,...

En fonction des signes associés, on dit parfois que l'enfant a un syndrome portant un autre nom que syndrome de Joubert (COAH, Arima,...) mais il semble que ces différents syndromes fassent tous partie d'un groupe de syndromes ayant les mêmes causes (on les appelle parfois syndromes cérébello-oculo-rénaux).

Il faut redire que les manifestations du syndrome de Joubert sont extrêmement variables d'un malade à l'autre. La liste des manifestations décrites ci-dessus peut paraître inquiétante mais aucun enfant n'a à la fois tous ces signes.

On connaît encore insuffisamment les corrélations entre les manifestations cliniques et le gène responsable. Mais il semble que les enfants ayant une anomalie dans le gène *NPH1* ont presque toujours une néphronophtise, mais rarement une maladie rétinienne. Ceux ayant une mutation dans le gène *AHI1* semblent avoir souvent une atteinte rétinienne mais très rarement une atteinte rénale. On connaît encore mal les signes plus fréquemment associés au gène *CEP*.

## ● Comment expliquer les symptômes ?

Les enfants atteints du syndrome de Joubert ont une malformation du système nerveux central qui associe une absence ou une diminution de volume (agénésie ou hypoplasie) de la partie médiane du cervelet (vermis cérébelleux). Les malformations du cervelet sont à l'origine de l'hypotonie, des troubles de l'équilibre et des mouvements anormaux des yeux. En effet, le rôle du cervelet est de coordonner les mouvements. Les anomalies du tronc cérébral, l'organe situé sous le cervelet (figure 1) sont responsables des anomalies respiratoires car les centres nerveux contrôlant la respiration sont situés dans le tronc cérébral.

## ● Quelle est son évolution ?

L'évolution est très variable d'un enfant atteint à l'autre. Les manifestations les plus gênantes sont les troubles de l'équilibre à l'origine de difficultés de la marche, les troubles

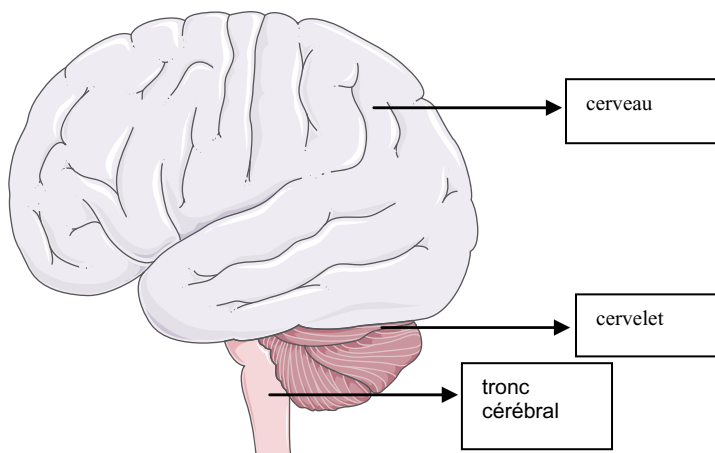


Figure 1 : Vue latérale de l'encéphale (schéma extrait de Servier Medical Art <http://www.servier.fr/smart> )

oculomoteurs et les difficultés d'apprentissage. Cependant, ces manifestations peuvent être d'intensité très variable suivant les enfants. Certains enfants ont aussi des difficultés visuelles liées à l'atteinte rétinienne. Les troubles rénaux, quand ils sont présents, peuvent aboutir à un mauvais fonctionnement des reins.

## Le diagnostic

### ● Comment fait-on le diagnostic du syndrome de Joubert ? En quoi consistent les examens complémentaires ? A quoi vont-ils servir ?

Les médecins évoquent le diagnostic de syndrome de Joubert devant un enfant qui présente une hypotonie au début de sa vie, suivie de troubles de l'équilibre, d'un retard des acquisitions psychomotrices puis une atteinte intellectuelle, des troubles du rythme respiratoire et/ou des mouvements anormaux des yeux.

L'examen clé pour le diagnostic est l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) du cerveau. Cet examen va mettre en évidence le « signe de la molaire » (« molar tooth sign ») qui est toujours présent dans le syndrome de Joubert. Ce signe radiologique est le reflet des malformations du cervelet et du tronc cérébral (figures 2 et 3).

L'analyse génétique n'est pas indispensable au diagnostic initial qui est fait sur la clinique et l'IRM mais elle peut le confirmer si une mutation est identifiée dans l'un des gènes actuellement connu. Cette situation est encore assez rare aujourd'hui mais le sera sans doute moins lorsque d'autres gènes auront été identifiés.

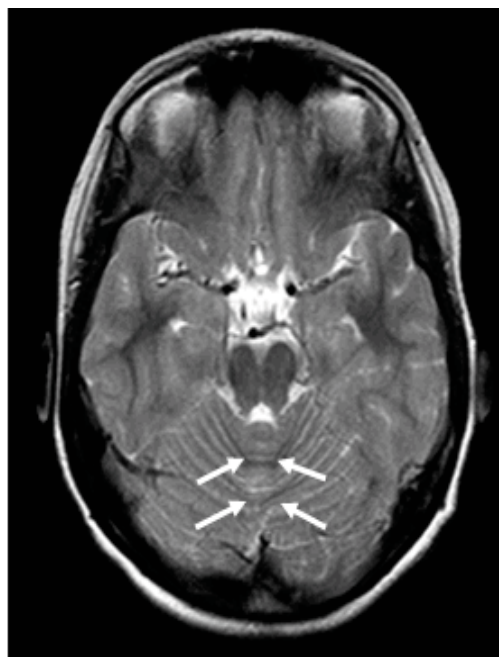


Figure 2 : coupe axiale en IRM passant par le cervelet et le tronc cérébral chez une personne normale montrant le vermis cérébelleux intact (flèches)

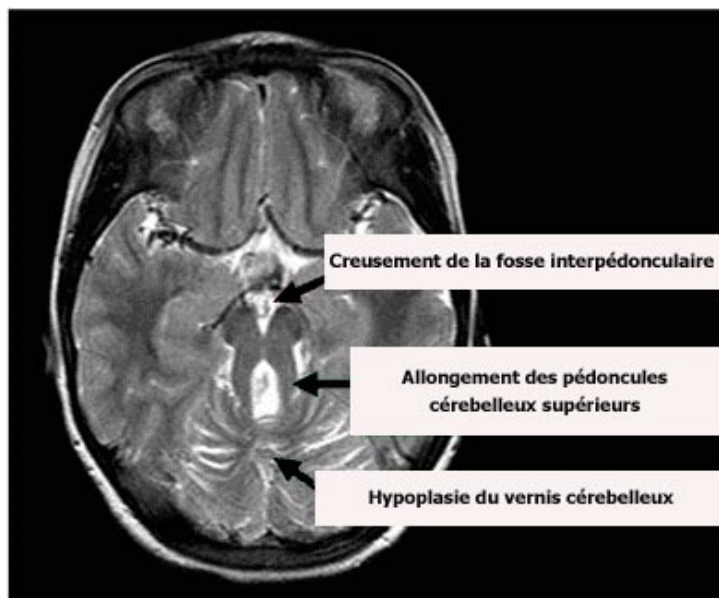


Figure 3 : Coupe axiale en IRM à travers le cervelet et le tronc cérébral d'un enfant ayant un syndrome de Joubert. Les flèches indiquent les trois éléments constituant le signe de la molaire (figures extraites de [www.genetests.org](http://www.genetests.org). Copyright, University of Washington, Seattle).

### ● Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

On peut confondre le syndrome de Joubert au début avec d'autres affections qui s'accompagnent d'un mauvais développement du vermis cérébelleux, surtout si l'IRM est de qualité insuffisante (enfant qui a bougé ou trop jeune). Dans ce cas la répétition de l'IRM un peu plus tard aidera à préciser le diagnostic.

## Les aspects génétiques

### ● Quels sont les risques de transmission aux enfants ?

Le syndrome de Joubert est une affection autosomique récessive, ce qui signifie que seuls les enfants ayant reçu en même temps de leur père et de leur mère le gène altéré (gène muté), sont atteints. Ainsi, les personnes atteintes sont porteuses du gène muté en deux exemplaires (elles sont dites homozygotes) alors que chacun des parents n'en est porteur qu'à un seul exemplaire (ils sont dits hétérozygotes). Le risque d'avoir un autre enfant atteint pour un couple ayant déjà donné naissance à un enfant malade est de 1 sur 4 (Voir Figure 4).

### ● Peut-on faire un diagnostic prénatal ?

Le problème du diagnostic prénatal se pose dans deux situations différentes : soit il s'agit d'un couple ayant déjà eu un enfant atteint, soit il s'agit d'une découverte de hasard par échographie avec des parents n'ayant pas d'enfant atteint.

Lorsqu'il y a déjà un enfant atteint dans la famille le diagnostic prénatal est plus facile car on sait ce que l'on doit surveiller. Il y a alors deux possibilités : soit l'anomalie génétique a pu être mise en évidence chez l'enfant malade (c'est toutefois encore assez rare), soit elle ne l'est pas encore. Dans le premier cas, il est possible de réaliser ce que l'on appelle un

diagnostic prénatal moléculaire : on analyse l'ADN (matériel génétique) du fœtus à partir d'un prélèvement de villosités choriales (biopsie de trophoblaste, le tissu embryonnaire à l'origine du placenta, à 12 semaines d'absence de règles) ou d'une amniocentèse (à 16 semaines). On regarde si le fœtus a reçu ou non les mêmes deux mutations que l'enfant atteint. L'analyse génétique qui est réalisée dans ces cas est très fiable. Ces examens comportent un risque faible de fausse couche qu'il convient de discuter en consultation de génétique au préalable.

Quand l'anomalie génétique n'a pu être mise en évidence chez l'enfant atteint, seules l'échographie et l'IRM peuvent alors permettre de diagnostiquer une récurrence de l'affection pour une nouvelle grossesse. L'échographie permet de visualiser certaines malformations associées dès le premier trimestre de la grossesse. Cependant, c'est surtout au second trimestre que la plupart des malformations (anomalies du cervelet, anomalies rénales ou des doigts) deviendront visibles. Une IRM peut également être réalisée au 3ème trimestre. Ces diagnostics par échographie et IRM présentent l'inconvénient d'être plus tardifs et ne sont pas fiables à 100%.

Le diagnostic est plus difficile lorsqu'il s'agit du premier cas dans une famille. En effet, dans cette situation l'anomalie génétique n'est jamais connue et les malformations dépistées à l'échographie sont parfois difficiles à rattacher au syndrome de Joubert. L'IRM fœtale est alors souvent utile pour préciser les anomalies.

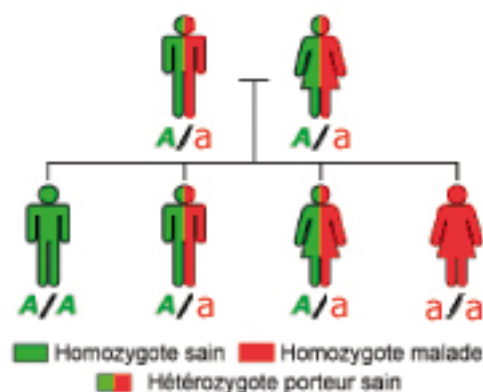


Figure 4 : Les deux parents portent une copie du gène muté (a), et une copie du gène normal (A) : ils ne sont pas malades (on dit qu'ils sont hétérozygotes). L'enfant a/a a récupéré les deux gènes mutés de son père et de sa mère : il est atteint du syndrome de Joubert (on dit qu'il est homozygote). Les enfants A/a portent le gène, ils sont hétérozygotes : ils ne développeront pas la maladie, mais risquent de transmettre le gène comme leurs parents. On les appelle porteurs sains. L'enfant A/A n'a pas récupéré le gène muté ni de sa mère ni de son père : il n'est pas malade et ne risque pas de transmettre la maladie.  
Orphaschool : Transmission des maladies génétiques  
([www.orpha.net/orphaschool/formations/transmission/Ressources/2-AR/ARO.png](http://www.orpha.net/orphaschool/formations/transmission/Ressources/2-AR/ARO.png)).

## ● Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

Les autres membres de la famille ont un risque très faible d'avoir un enfant atteint, sauf en cas de mariage entre cousins. Cependant, il est recommandé de consulter un médecin généticien pour une évaluation précise des risques.

# Le traitement, la prise en charge, la prévention

## ● Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ?

Il n'y a pas actuellement de traitement permettant de guérir ce syndrome. Cependant de nombreuses mesures dites symptomatiques peuvent apporter une amélioration en traitant séparément chaque manifestation.

## ● Quelles sont les différentes modalités de traitement de cette maladie ?

- Les manifestations respiratoires initiales, dans les rares cas où elles sont vraiment importantes, nécessitent un monitoring, c'est-à-dire un appareil permettant d'alerter l'entourage lorsque l'enfant présente une apnée. Le médecin peut aussi prescrire des médicaments pour stimuler la respiration comme la caféine ou bien apporter un supplément en oxygène. En grandissant, avec la maturation progressive du système nerveux, ces signes disparaissent le plus souvent et il faut uniquement prévenir les médecins qui vont s'occuper de l'enfant si une anesthésie est prévue afin que la surveillance des troubles respiratoires soit adaptée.

- L'hypotonie et le retard des acquisitions peuvent être améliorés par les mesures rééducatives comme la kinésithérapie, la psychomotricité, l'ergothérapie, l'orthophonie qui peut aider en cas de dysfonctionnement de la sphère orale et pour les troubles du langage. Par la suite, des mesures médico-éducatives aident les enfants ayant des difficultés d'apprentissage à utiliser au mieux leurs possibilités.

- Les autres manifestations neurologiques peuvent aussi être traitées. Les médecins peuvent prescrire un traitement antiépileptique en cas de crises convulsives ou un traitement psychotrope en cas de troubles importants du comportement.

- Les manifestations oculaires : le médecin ophtalmologiste prescrit des verres correcteurs s'il y a des anomalies de réfraction (myopie, hypermétropie, astigmatisme). Les troubles de la motricité des yeux (apraxie oculomotrice) peuvent être pris en charge par une rééducation orthoptique. Un ptôsis (chute des paupières) ou un strabisme éventuels peuvent être opérés. Une prise en charge spécifique est indiquée dans les cas où il existe une atteinte de la rétine associée.

- Les manifestations rénales doivent être dépistées. Si elles sont présentes, elles doivent être surveillées par un néphrologue. La néphronophtose évolue au bout de plusieurs années vers un mauvais fonctionnement rénal (insuffisance rénale). L'hypertension artérielle ou l'anémie qui peuvent accompagner l'insuffisance rénale doivent aussi être traitées.

- La fibrose hépatique est une manifestation rare qui doit être suivie par un hépato-gastroentérologue.

- Les doigts surnuméraires ou les nodules linguaux peuvent être enlevés chirurgicalement.

## ● Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

Oui, bien sûr, pour l'enfant et sa famille car il s'agit d'une maladie chronique entraînant dans certains cas de lourdes contraintes à la fois du fait du suivi médical nécessaire et de la prise en charge de la déficience intellectuelle.

## ● Comment faire suivre son enfant ?

Le suivi doit être pluridisciplinaire, coordonné par un médecin qui peut être, selon l'organisation locale, neuropédiatre, pédiatre ou généticien clinicien. Selon les difficultés propres à chaque enfant, il fait intervenir des médecins de différentes spécialités (neuropédiatres, ophtalmologues, néphrologues, gastroentérologues,...). Une consultation de conseil génétique sera utile pour discuter du mode de transmission et des possibilités de diagnostic prénatal.

## ● Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

Ce sont surtout les manifestations respiratoires chez le nourrisson qui peuvent poser problème en cas d'urgence. Il faut donc signaler le diagnostic de syndrome de Joubert au personnel soignant notamment lorsqu'une anesthésie est nécessaire car des précautions particulières devront être prises par les anesthésistes : privilégier l'anesthésie régionale lorsqu'elle est possible et éviter l'usage des opiacés (dérivés de l'opium utilisés contre la douleur). Ces précautions vis-à-vis de l'anesthésie peuvent être maintenues à tout âge. Il faut aussi signaler la présence d'une éventuelle atteinte rénale ou hépatique afin que certains médicaments toxiques pour le rein ou le foie ne soient pas prescrits par un médecin ne connaissant pas l'enfant. La survenue de crises convulsives peut également parfois nécessiter un traitement rapide.

## Vivre avec

### ● Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

Le syndrome de Joubert entraîne des répercussions sur la scolarité du fait des difficultés d'apprentissage et des troubles de la marche et de la vision. Cependant, l'expression de la maladie est très variable d'un enfant à l'autre. Certains pourront, dans les formes les plus modérées, suivre une scolarité en milieu ordinaire alors que d'autres devront être pris en charge en milieu spécialisé. La vie professionnelle sera aussi fonction de l'importance des manifestations cliniques.

## ● ● ● En savoir plus

### ● Où en est la recherche ?

La recherche sur le syndrome de Joubert s'est surtout concentrée jusqu'à maintenant sur la recherche des anomalies génétiques responsables de la maladie. Elle a abouti à la localisation de cinq gènes et à l'identification de trois d'entre eux. Des études sont en cours pour identifier d'autres gènes et aussi mieux comprendre les mécanismes de la maladie grâce à l'étude des gènes identifiés. L'objectif de ces recherches est de mieux connaître la maladie, ses mécanismes, les symptômes présentés par les personnes atteintes pour tenter d'améliorer les traitements et la prise en charge.

## ● Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

Contactez **Maladies Rares Info Services** au 08 10 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou consultez **Orphanet** [www.orphanet.fr](http://www.orphanet.fr).

## ● Les prestations sociales en France

Les familles peuvent obtenir une prise en charge à 100% pour les dépenses de santé concernant cette maladie, une allocation d'éducation de l'enfant handicapé (AEEH), de même que les adultes ont la possibilité d'obtenir une allocation d'adulte handicapé en faisant un dossier auprès de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH). Suivant leur état, une prestation de compensation peut aussi être allouée aux malades. Enfin, une carte d'invalidité permet aux personnes handicapées majeures ou mineures dont le taux d'incapacité atteint ou dépasse 80%, ce qui peut être le cas pour le syndrome de Joubert, de bénéficier de certains avantages fiscaux ou de transports. L'orientation vers les établissements spécialisés est également sous le contrôle de la Maison Départementale des personnes handicapées.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

**CONTACTEZ**

**Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20**  
numéro azur, prix d'une communication locale

**OU CONSULTEZ ORPHANET** [www.orphanet.fr](http://www.orphanet.fr)

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares  
Info Services

0 810 63 19 20

N° Azur, prix appel local

**AVEC LA COLLABORATION DE :**

*Docteur Diana Rodriguez*

Service de neuropédiatrie,  
Service associé au centre de référence des  
maladies neurogénétiques  
CHU Armand-Trousseau, Paris

*Docteur Lydie Burglen*

Service de génétique médicale  
CHU Armand-Trousseau, Paris

*Docteur Delphine Héron*

Centre de Référence des déficiences men-  
tales fixées non syndromiques d'origine  
génétiques  
CHU Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Alliance Maladies Rares



*Association Française des  
Conseillers en Génétique*