

Syndrome de Joubert : A propos de deux observations néonatales de présentations différentes.

Bellelah. M ^(1,3), Methlouthi. J ^(1,3), Ayech. H ^(1,3), Guith.A ⁽¹⁾, Mghirbi. O ^(1,3), Zaghouani. H ^(2,3), Kacem. I ⁽¹⁾, Nouri.S ^(1,3), Mahdhaoui.N ^(1,3)

⁽¹⁾ Service de réanimation néonatale, CHU Farhat Hached, Sousse

⁽²⁾ Service de Radiologie, CHU Farhat Hached, Sousse

⁽³⁾ Faculté de Médecine – Université de Sousse

RÉSUMÉ

Le syndrome de Joubert est une affection génétique très rare, de transmission autosomique récessive. Elle est caractérisée sur le plan clinique par une hypotonie, une ataxie, un retard psychomoteur, une apraxie oculomotrice et des anomalies respiratoires. Sur le plan radiologique, le diagnostic repose sur l'IRM cérébrale qui montre une hypoplasie du vermis cérébelleux associée à des malformations du mésencéphale et du rhombencéphale, touchant le cervelet et le tronc cérébral réalisant l'aspect typique du « signe de molaire ». Ce syndrome fait partie de groupe des ciliopathies et peut toucher aussi le squelette, la rétine, les reins et le foie. Sur le plan génétique, plusieurs mutations ont été identifiées et le diagnostic prénatal est possible si la mutation a été identifiée chez un cas index. Le traitement est symptomatique. Nous rapportons les observations de deux nouveau-nés à terme présentant une détresse respiratoire inexplicée avec des apnées au premier plan associée à une atteinte neurologique d'apparition secondaire. La confrontation des données cliniques avec les images caractéristiques à l'IRM (dent molaire) a permis de poser le diagnostic du syndrome de Joubert.

ABSTRACT

Joubert syndrome (JS) is a rare and autosomal recessive condition characterized by hypotonia, ataxia, psychomotor delay, oculomotor apraxia and neonatal breathing abnormalities. Cerebral magnetic resonance is the first choice diagnostic modality with typical brain images characterized by the molar tooth sign. This disease belongs to ciliopathy with causative mutations of genes. After birth, it may cause a series of neurological symptoms, even with skeletal, retina, kidney, liver and other organ abnormalities. We describe two neonatal cases of JS revealed by apnea and rapid breathing. We also review clinical symptoms, imaging features and genetic findings of JS.

Mots clés : N: syndrome de Joubert, Nouveau-né, Apnée, détresse respiratoire, hypoplasie du vermis, génétique.

Keywords : Joubert syndrome, neonates, Apnea, respiratory distress, agenesis of cerebellar vermis, mutation analysis.

INTRODUCTION :

Le syndrome de Joubert est une affection génétique très rare, de transmission autosomique récessive. Le diagnostic repose sur les données cliniques (hypotonie, ataxie, retard du développement et apraxie oculomotrice) et la présence à l'imagerie cérébrale par résonance magnétique (IRM), d'une hypoplasie du vermis cérébelleux associée à des malformations du mésencéphale et rhombencéphale, touchant le cervelet et le tronc cérébral [1,2].

Le diagnostic est fait surtout chez le nourrisson devant la présence d'une hypotonie généralisée associée à des troubles respiratoires et des troubles de l'équilibre. Le diagnostic est plus difficile à la période néonatale.

Le but de ce travail est de rappeler à travers deux observations, les caractéristiques cliniques chez le nouveau-né, les moyens du diagnostic ainsi que les formes évolutives de cette pathologie rare.

Observations :

Observation 1 :

Il s'agit d'un nouveau-né de sexe masculin, issu de deux parents non consanguins. La grossesse était de déroulement normal, menée à terme avec un accouchement par voie basse sans incidents. L'échographie anténatale n'a pas révélé d'anomalies. Le nouveau-né était eutrophique avec un score d'Apgar à 9 à la première minute et à 10 à la 5ème minute.

Il a été hospitalisé à j15 de vie pour accès de cyanose polynée et refus de téter. L'examen clinique a mis en évidence, en plus de la détresse respiratoire, une dysmorphie faciale avec macrocranie (PC=37), un front proéminent, des sourcils hauts et arrondis, un épicanthus, un ptosis intermittent et un nez retroussé avec des narines antéversées (Figure 1).



Figure 1 : Dysmorphie faciale caractéristique du syndrome de Joubert

Au cours de son hospitalisation il a présenté plusieurs épisodes d'arythmie respiratoire avec alternance de polynée et d'apnées. Par la suite sont survenus

des épisodes d'arythmie cardiaque, une paralysie faciale droite et un nystagmus bilatéral. Une cause centrale, notamment cérébelleuse, a été suspectée. Une IRM cérébrale a mis en évidence une hypoplasie vermienne associée à un aspect épais et allongé des pédoncules cérébelleux (signe de la molaire) compatible avec le diagnostic du syndrome de Joubert.

Un bilan à la recherche d'une atteinte d'autres organes a été réalisé comportant : un examen ophtalmologique normal, une échographie hépatique normale et une échographie rénale qui a mis en évidence un aspect hyperéchogène des pyramides rénales.

Une biologie moléculaire à la recherche d'une des mutations décrites dans la littérature est en cours. Actuellement, il est âgé de 12 mois, il présente un retard du développement psychomoteur associé à une hypotonie persistante avec à l'échographie rénale présence des kystes rénaux bilatéraux.

Observation 2 :

Nouveau-né M.Y de sexe féminin, issue de parents consanguins de deuxième degré, présentant dès la naissance une détresse neurologique et respiratoire. Sa mère est âgée de 41 ans, G5P2A3, aux antécédents d'interruption de grossesse à deux reprises pour malformation cérébrale dont le type n'a pas été précisé. Le nouveau-né avait comme antécédent familial une sœur décédée en période néonatale dans un contexte de détresse respiratoire avec un diagnostic anténatal d'une malformation de Dandy Walker.

Devant les antécédents chargés, un caryotype sanguin a été pratiqué chez les parents montrant un syndrome de Klinefelter en mosaïque faible chez le père et un caryotype sanguin normal chez la mère. Concernant cette grossesse, elle était bien suivie avec des sérologies normales, un triple test négatif et un dépistage de diabète gestationnel négatif. L'échographie morphologique n'a objectivé qu'un liquide amniotique en excès sans malformation cérébrale décelable. L'amniocentèse a été refusée par les parents. Notre patiente était née dans une maternité périphérique, par voie basse, à terme. Le score d'Apgar à 7 à la première minute et 7 à la cinquième minute. Le nouveau-né était eutrophique. Elle a été transférée dans notre service pour prise en charge d'une détresse respiratoire et neurologique. L'examen d'admission a objectivé une hypotonie globale avec une détresse respiratoire modérée mais surtout une respiration irrégulière avec des apnées. Elle était hypo réactive avec des réflexes archaïques faibles. Les explorations pratiquées : l'ETF était sans anomalies, la ponction lombaire et le Fond d'œil étaient normaux. L'ammoniémie et la lactacidémie étaient normales avec des valeurs respectifs à 63µmol/l et 2.8 mmol/l. Une spectro IRM cérébrale pratiquée a montré : une hypoplasie vermienne avec un aspect en dent de molaire et une hypoplasie du corps calleux (Figure 2)

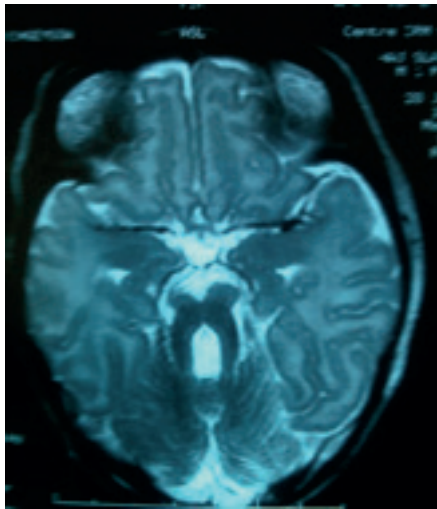


Figure 2 : IRM en coupe axiale T2 : **signe de la molaire** (molar tooth sign)

Cet aspect était en faveur d'un syndrome de Joubert. L'évolution a été marquée par une amélioration sur le plan respiratoire mais avec des difficultés alimentaires. L'étude génétique avec biologie moléculaire est en cours.

DISCUSSION :

Le syndrome de Joubert est caractérisé par une malformation congénitale du tronc cérébral et une agénésie ou une hypoplasie du vermis cérébelleux entraînant des troubles respiratoires, un nystagmus, une hypotonie, une ataxie et un retard du développement moteur. Ce syndrome a été décrit par Joubert Eisenring en 1969. Sa prévalence est estimée à environ 1/100 000 sans prédominance de sexe [1-3].

Au cours de la période néonatale, la maladie se manifeste souvent par une respiration irrégulière (tachypnée et/ou apnée épisodiques) et un nystagmus comme c'était le cas du premier patient.

Chez le deuxième nouveau-né, une atteinte cérébrale centrale a été suspectée devant les antécédents neurologiques familiaux et la détresse respiratoire inexplicée et c'est l'IRM cérébrale qui a permis de confirmer le diagnostic.

Durant la petite enfance, le tableau se complète par l'apparition d'un syndrome cérébelleux avec troubles de l'équilibre, nystagmus et difficulté de la coordination entraînant un retard de développement moteur avec une hypotonie. Les facultés intellectuelles sont variables, allant d'un déficit intellectuel sévère à une intelligence normale. L'examen neuro-ophtalmologique peut révéler une apraxie oculomotrice. Des convulsions peuvent se voir chez certains patients [1].

Un examen attentif du visage met en évidence un faciès caractéristique : une macrocranie, un front proéminent, des sourcils hauts et arrondis, un épicanthus, un ptosis intermittent, un nez retroussé avec des narines antéversées, une bouche ouverte (au début de forme plutôt ovale, puis plutôt

rhombique et finalement plutôt triangulaire avec les commissures inclinées vers le bas), une protrusion et des mouvements rythmiques de la langue et, occasionnellement, des oreilles bas implantées [1,4]. L'atteinte d'autres organes est possible. Il s'agit principalement d'une atteinte rétinienne, pouvant aboutir à une cécité, rénale avec l'existence d'une néphronophtose ou d'une dysplasie multikystique et plus rarement, hépatique sous forme de fibrose hépatique. Une polydactylie peut être présente, de façon unilatérale ou bilatérale [1-3].

Le diagnostic est réalisé sur des signes cliniques et sur l'imagerie grâce à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale qui met en évidence les anomalies de développement du vermis et des pédoncules cérébelleux par une image caractéristique dite en "signe de la molaire" (molar tooth sign) sur les coupes axiales [1,5,6].

Le syndrome de Joubert fait partie du groupe des ciliopathies [1,3,7]. En effet, cette pathologie est associée à des défauts primaires des protéines ciliaires qui constituent les principaux désordres génétiques. Ces cils primaires jouent un rôle clé dans le développement et la fonction de nombreux types de cellules incluant les neurones, le squelette, les photorécepteurs rétiniens, les tubules et collecteurs rénaux, le palais et le foie. Concernant le système nerveux central, ces substances régulent les voies de signalisation (signal transduction pathways) et sont impliquées dans la prolifération des cellules nerveuses et la migration axonale [3,7].

La transmission est autosomique récessive. Le syndrome est génétiquement hétérogène.

Sept gènes, **AHI1 (6q23)**, **NPHP1 (2q13)**, **CEP290 (12q21)**, **TMEM67 (8q22)**, **RPGRIP1L (16q12)**, **ARL13B (3p12.3-q12.3)** et **CC2D2A (4p15)** et deux loci sur les chromosomes **9q34 (JBTS1)** et **11p12-q13 (CORS2/JBTS2)** ont été, à ce jour, associés à la maladie [7,8].

La recherche génétique n'est pas obligatoire pour porter le diagnostic. Le diagnostic prénatal est possible à partir d'analyses moléculaires et d'exams d'imagerie (échographie fœtale et IRM cérébrale) [9]. Il est indiqué chez les parents ayant un enfant déjà atteint et avec une mutation identifiée. Le conseil génétique est utile pour prévenir des nouveaux cas chez des familles à risque. Il n'existe pas de traitement spécifique mais plutôt des mesures symptomatiques (d'ordre psychomoteur). Une surveillance ophtalmologique et rénale régulière fait partie du suivi de ces patients [5,8].

Le pronostic vital du syndrome de Joubert dépend avant tout des complications liées aux troubles respiratoires, rénaux et hépatiques. L'évolution de ces enfants dépend de la gravité de l'atteinte.

Dempsey et al [1] ont trouvé que les problèmes respiratoires (35% des patients) étaient la cause fréquente de décès chez les enfants de moins de six ans et l'insuffisance rénale (37,5% des patients) était l'étiologie fréquente de décès chez l'adulte.

La particularité de ce syndrome est d'être à expres-

sivité variable : il est rare qu'un même patient soit atteint de toutes les manifestations cliniques possibles. Certains patients pourront suivre une scolarité normale alors que d'autres seront suivis dans des centres spécialisés [8,10]. Les manifestations respiratoires et les difficultés alimentaires sont préoccupantes chez les nouveau-nés et les nourrissons. Cependant, la détresse respiratoire peut s'améliorer spontanément avec l'âge pour disparaître par la suite comme le cas de nos observations [1].

Conclusion :

Le syndrome de Joubert est une affection très rare, à laquelle il faut penser en période néonatale, notamment devant une respiration irrégulière (tachypnée et/ou apnée épisodiques) et un nystagmus. La confrontation des données cliniques avec des images caractéristiques à l'IRM (dent molaire) permet de poser le diagnostic.

Références :

- [1] Zhu L, Xie L. Prenatal diagnosis of Joubert syndrome .A case report and literature review . *Medicine*, 2017 : 96:51.
- [2] Elhassanien AF, Alghaiaty HA. Joubert syndrome: Clinical and radiological characteristics of nine patients. *Ann Indian Acad Neurol* 2013 ;16 : 239-244.
- [3] İncecik F, Hergüner MO, Altunbaşak S, and Gleeson JG. Joubert syndrome: report of 11 cases. *Turk J Pediatr* 2012 ; 54 : 605-611.
- [4] Malaki M, Nemati M, Shoaran M. Joubert syndrome presenting as unilateral dysplastic kidney, hypotonia, and respiratory problem. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2012;23:325-9.
- [5] Parisi MA, Doherty D, Chance PF and Glass I A. Joubert syndrome (and related disorders) (OMIM 213300). *Eur J Hum Genet* 2007 ; 15 : 511-521.
- [6] Jellouli M, Gargah T. Signe de « la dent molaire »: aspect caractéristique en IRM du syndrome de Joubert. *Pan African Medical Journal* 2015:127.
- [7] Lancaster MA and Gleeson J G. The primary cilium as a cellular signaling center: lessons from Disease. *Curr Opin Genet Dev.* 2009 ; 19: 220-229.
- [8] Brancati F, Dallapiccola B and Valente E M. Joubert Syndrome and related disorders. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2010, 5:20.
- [9] Saleem SN, Zaki M. Role of MR imaging in prenatal diagnosis of pregnancies at risk for Joubert syndrome and related cerebellar disorders. *Am J Neuroradiol* 2010, 31:424-429.
- [10] Hodgkins P, Harris CM, Shawkat FS, Thompson DA, Chong K, Timms C et al. Joubert syndrome: long-term follow-up. *Dev Med Child Neurol* 2004, 46:694-699.