



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2020

Thèse N°: 380

LE SYNDROME DE JOUBERT :
LES MANIFESTATIONS RADIOLOGIQUES
À PROPOS DE 2 CAS ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

Madame Kenza HORACHE

Née le 18 Mars 1993 à Casablanca

Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Ciliopathie; IRM cérébrale; Hypoplasie vermis cérébelleux ;
Signe de la dent molaire

Membres du Jury :

Monsieur Hassan BOUMDIN

Professeur de Radiologie

Monsieur Hassan EN-NOUALI

Professeur de Radiologie

Monsieur Rachid ABILKASSEM

Professeur de Pédiatrie

Madame Rachida SAOUAB

Professeur de Radiologie

Madame Rachida LATIB

Professeur de Radiologie

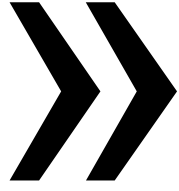
Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

3



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

* *Enseignants Militaires*

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique_____

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

* *Enseignants Militaires*

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

EMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - Directeur du CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie - Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie Directeur HMI Mohammed V

* Enseignants Militaires

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

* Enseignants Militaires

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouada
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa*
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina*
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-D chargé Aff Acad. Est.*
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie *Dir.-Adj. HMI Mohammed V*
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

* Enseignants Militaires

Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie

Directeur Hôp. Al Ayachi Salé

* Enseignants Militaires

Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina*

Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale

* Enseignants Militaires

Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nouridine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed *
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRANI Saad *
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. RABHI Monsef *
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TABERKANET Mustafa *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AKHADDAR Ali *

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie

* Enseignants Militaires

Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne *Directeur ERSSM*
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice

* Enseignants Militaires

Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSghir Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale

* Enseignants Militaires

Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid *	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed *	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim *	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua *	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan *	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali *	Traumatologie Orthopédie

* Enseignants Militaires

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génycologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENZAOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

* Enseignants Militaires

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie

* Enseignants Militaires

Pr. CHAFRY Bouchaib *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa *	Anatomie Pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *	Neurochirurgie
Pr. DAMIRI Amal *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal *	Anesthésie-réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham *	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *	Gynécologie-obstétrique
Pr. EL HJOUJI Abderrahman *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman *	Anesthésie-réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam *	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *	O.R.L
Pr. HJIRA Naoufal *	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed *	Médecine Interne
Pr. JNIENE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham *	Chirurgie Générale
Pr. MAHFOUD Tarik *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed *	Anesthésie-réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine *	Ophthalmologie
Pr. NAOUI Hafida *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL Majdouline	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI Abdelhakim *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB Rachida *	Radiologie
Pr. SBITTI Yassir *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG Omar *	Traumatologie Orthopédie
Pr. ZIDOUH Saad *	Anesthésie-réanimation

* Enseignants Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement,Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

* Enseignants Militaires

Dédicaces

Je dédie cette thèse à toutes les personnes qui m'ont soutenu durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif .



Remerciements

A notre maitre et président de thèse

Monsieur le professeur S

Professeur de

Vous nous avez accordé un grand honneur en acceptant de présider le jury de notre thèse. Nous avons eu la chance et le privilège de travailler sous votre direction, de profiter de votre culture scientifique, vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines qui vous valent l'admiration et le respect. Puissent des générations et des générations avoir la chance de profiter de votre savoir qui n'a d'égal que votre sagesse et votre bonté. Veuillez, Cher Maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération et notre profond respect pour avoir guidé les premiers pas de ma carrière.

A notre maitre et rapporteur de thèse

Monsieur le professeur

Professeur de

Vous m'avez fait le grand honneur d'accepter de me diriger dans ce travail avec bienveillance et rigueur. Votre attachement au travail bien fait est l'objet de ma considération. Votre amabilité, Votre dynamisme, votre dévouement pour le travail et votre compétence ont suscité mon admiration. Vous n'avez jamais lésiné ni sur votre temps ni sur votre savoir tout au long de ce travail. Je garde un excellent souvenir de la qualité de l'enseignement que vous nous avez prodigué. J'espère être digne de la confiance que vous avez placé en moi en me guidant dans l'élaboration et la mise au point de cette thèse. Qu'il me soit permis, monsieur, de vous exprimer ma profonde gratitude et mes sincères remerciements.

A notre maitre et juge de thèse

Madame Le professeur

Professeur de

Nous sommes particulièrement reconnaissants pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Notre gratitude est grande pour l'intérêt que vous lui avez porté.

Votre esprit didactique et rigoureux ne nous a jamais laissé insensible, Je garde gravé dans

ma mémoire mon stage d'externat de 5^{ème} année sous votre direction durant lequel j'ai pu apprécier la qualité de l'encadrement, votre savoir, votre intégrité et vos qualités humaines qui font de vous un modèle que je veux ou plutôt que j'espère atteindre un jour.

À notre maître et juge de thèse

Monsieur le professeur

Professeur

Nous sommes profondément touchés par votre gentillesse et la spontanéité de votre accueil. Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

Votre parcours professionnel, votre compétence incontestable, votre charisme et vos qualités humaines font de vous un grand professeur et nous inspirent une grande admiration et un profond respect.

Permettez nous, Cher Maître de vous exprimer notre profond respect et notre sincère gratitude.



Liste des abréviations

LISTE DES ABRÉVIATIONS :

AF	: <i>Antécédents familiaux</i>
APC	: angle ponto-cérébelleux
AS	:aqueduc de Sylvius;
FCP	: Fosse cérébrale postérieure
FHC	: <i>fibrose hépatique congénitale</i> ,
HV	: hypoplasie du vermis cérébelleux
IRM	: imagerie par résonance magnétique
JS-AC	: Syndrome de Joubert avec syndrome acro-calleux
JS-H	: Syndrome de Joubert avec atteinte hépatique
JS-JATD	:Syndrome de Joubert avec dystrophie thoracique asphyxiante de Jeune
JS-O	: Syndrome de Joubert avec atteinte oculaire
JS-OR	: Syndrome de Joubert avec atteinte oculo-rénale
LCA	: amaurose congénitale de Leber ,
LCR	: liquide céphalo-rachidien
NPH	: néphronophytose ,
SA	:semaine d'aménorrhée
SDM	: signe de la dent molaire
SJ	: syndrome de Joubert
SJ-OFD	: Syndrome de Joubert avec atteinte oro-facio-digital
SJTA	: syndrome de Joubert et troubles associés
SLS	: syndrome de Senior-Loken.
TQJ	: tubercules quadrijumeaux
TSA	: trouble du spectre autistique
V3	:IIIe ventricule;
V4	:IVe ventricule;
VL	: Ventricule latéral ;
IMG	: Interruption médicale de grossesse
MCM	: méga cisterna magna

<i>ND</i>	: non documenté
<i>EO</i>	:encéphalocèle occipital
<i>KR</i>	: kystes rénaux
<i>PH</i>	: polyhydramnios
<i>VM</i>	: ventriculomégalie
<i>PD</i>	: polydactylie
<i>RESP</i>	: anomalies respiratoires
<i>CSG</i>	: consanguin
<i>Nss</i>	: à la naissance
<i>CNE</i>	: clarté nucale épaisse
<i>ETF</i>	: échographie transfontanellaire



Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES :

Figure 1: IRM cérébrale T1 en coupe sagittale montrant une hypoplasie du vermis cérébelleux et une grande citerne élargie	11
Figure 2: IRM cérébrale T2 en coupe axiale montrant un V4 élargie en « bat wing sign »	11
Figure3 IRM cérébrale en diffusion, coupe axiale :.....	11
Figure4: IRM cérébrale T2 en coupe axiale.....	11
Figure 5: IRM cérébrales montrant le signe de la dent molaire	18
Figure 6 : IRM cérébrales en coupe axiales montrant l'élargissement du V4 et l'agénésie du vermis.....	18
Figure 7: IRM cérébrale T1 en coupe axiale montrant l'agénésie du vermis	19
Figure 8: IRM cérébrale montrant l'élargissement du V4 et un amincissement du corps calleux	19
Figure 9: signe de la dent molaire sur IRM cérébrale	24
Figure 10: Développement du IVème ventricule (17ème semaine in utero).....	29
Figure 11: Développement du IVème ventricule (6 ^{ème} semaine in utero).....	29
Figure 12: Base endocrânienne	34
Figure 13:: Vue ventro-latérale gauche du tronc cérébral.....	35
Figure 14:: Plancher du 4 ^{ème} ventricule et vue postérieure du mésencéphale.....	37
Figure 15: Face supérieure du cervelet.....	38
Figure 16: Vue d'ensemble du SNC et des nerfs crâniens (vue médiale).....	40
Figure 17: Artères de la fosse cérébrale postérieure	42
Figure 18: Veines de la fosse cérébrale postérieure.....	44
Figure19 : (A) : dystrophie rétinienne , (B) :Colobome papillaire	50
Figure20 : Diagramme de la prévalence des signes cliniques chez 532 patients	54
Figure21 : Chronologie et méthodologies de l'identification des gènes associés au syndrome Joubert	57
Figure22 : Proportions des différentes mutations retrouvées chez 245 patients atteints du syndrome de Joubert.....	58
Figure 23 : Échographies fœtales à 17SA d'un fœtus atteint du syndrome de Joubert.....	70
Figure 25: Corrélation des images échographiques fœtales avec les constatations post mortem.	74
Figure 25: Échographies fœtales montrant le SDM et l'hypoplasie du vermis cérébelleux. ..	75
Figure 26:: IRM fœtale réalisée à la 22ème semaine d'aménorrhée.....	77
Figure 27: IRM fœtales montrant un complexe malformatif de la FCP	78
Figure 28: IRM cérébrales réalisés à J4 confirmant les constatations prénatales :.....	79
Figure 30: schéma représentatif du signe de la dent molaire	84
Figure 30: Degré variable d'hypoplasie du vermis cérébelleux :	86
Figure 31: IRM séquence FLAIR au niveau du 4ème ventricule montrant le « bat wing sign »	87
Figure 32: (A) Image IRM axiale pondérée en T2 montre le classique SDM (B) : image IRM pondérée T2 montre un complexe malformatif de la FCP..	88

Figure 33: Différentes malformations des pédoncules cérébelleux supérieurs.....	89
Figure 34: Les anomalies morphologiques du tronc cérébral	90
Figure 35: Images IRM axiales (A), mi-sagittales (B) et coronales (C) T2 montrent une saillie des méninges à travers une fissure dans la marge osseuse dorsale du foramen magnum, représentant une céphalocèle	91
Figure 36: Échographie rénale d'un patient atteint du SJ montrant un rein augmenté de taille et hyperéchogène avec une baisse de la différenciation cortico-médullaire	95
Figure 37: Échographie rénale d'un patient atteint du SJ montrant des kystes corticaux	95
Figure 38: Échographie rénale d'un patient atteint du SJ montrant une médullaire hyperéchogène.....	95

»

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau I: Développement du cervelet de la fosse cérébrale postérieure	27
Tableau II:: Résultats épidémiologiques d'une cohorte de 538 patients atteints du syndrome de Joubert.	46
Tableau III: Classification du syndrome de Joubert et troubles associés	67
Tableau IV: Résumé des manifestations prénatales rapportées.	72
Tableau V: Recommandations pour l'évaluation des grossesses à risque de SJ	81
Tableau VI: <i>Manifestations radiologiques infratentorielles retrouvées chez 110 patients selon l'étude de Andrea Poretti et al.</i>	92
Tableau VII: <i>Manifestations radiologiques supratentorielles chez 110 patients selon l'étude de Andrea Poretti et al.</i>	94



Sommaire

Plan

Introduction	1
Matériels et Méthodes	3
Résultats	5
Observation n° 1 :	6
Observation n° 2 :	13
Discussion	21
I- DEFINITION :	22
II- RAPPELS SUR LE CERVELET ET LA FOSSE CEREBRALE	
POSTERIEURE :	25
A. Rappel embryologique :	25
B. Rappel sur les fonctions du cervelet	30
a. Au niveau moteur :	30
b. Au niveau cognitif et affectif :	30
c. Connections du cervelet	31
C. Rappel anatomique	31
a. LE TRONC CEREBRAL :	32
b. LE QUATRIEME VENTRICULE :	36
c. LE CERVELET :	36
d. L'ANGLE PONTO-CEREBELLEUX (APC) :	39
e. LES NERFS CRANIENS :	39
f. LES FORMATIONS MENINGEES :	41
g. LES VAISSEAUX :	41
III- PREVALENCE ET EPIDEMIOLOGIE	45
IV- CLINIQUE	46
1. Syndrome dysmorphique :	47
2. Les signes neurologiques :	48
3. Les manifestations respiratoires :	49
4. Les manifestations oculaires :	50

5.	Les atteintes rénales	51
6.	Les atteintes hépatiques :.....	51
7.	Les atteintes squelettiques :.....	51
8.	Manifestations psychopathologiques :.....	51
9.	Autres manifestations :	53
V-	ASPECTS GENETIQUES :.....	54
VI-	VI. LES SYNDROMES MALFORMATIFS ASSOCIES	59
1.	Syndrome de Joubert pur :	62
2.	Syndrome de Joubert avec atteinte oculaire (JS-O)	62
3.	Syndrome de Joubert avec atteinte rénale (JS-Ren).....	63
4.	Syndrome de Joubert avec atteinte oculo-rénale (JS-OR)	63
5.	Syndrome de Joubert avec atteinte hépatique (JS-H)	64
6.	Syndrome de Joubert avec atteinte oro-facio-digital (SJ-OFD)	65
7.	Syndrome de Joubert avec syndrome acro-calleux (JS-AC).....	65
8.	Syndrome de Joubert avec dystrophie thoracique asphyxiante de Jeune (JS-JATD)	66
VII-	IMAGERIE.....	68
1.	Imagerie anténatale :	68
a.	Échographie fœtale :	69
b.	IRM fœtale :.....	76
c.	Évaluation et suivi d'une grossesse à risque du syndrome de Joubert :	80
2.	Imagerie post natale	82
a.	Échographie transfontanellaire (ETF) :.....	82
b.	L'IRM cérébrale :	83
c.	Échographie rénale :	94

VIII- ÉVOLUTION	96
IX- . SUIVI – TRAITEMENT	98
1. Évaluation initiale :	98
2. Evaluation annuelle :	100
Résumés.....	106
Bibliographie.....	110



Introduction

Le syndrome de Joubert (SJ) est l'une des formes les plus fréquentes d'ataxies cérébelleuses congénitales. Cliniquement, il se manifeste par une hypotonie, une ataxie, une apraxie oculomotrice, une dysmorphie faciale et des mouvements respiratoires anormaux lors de la période néonatale. [1-3]

Selon le sous-type, d'autres organes peuvent être impliqués tels que les yeux, les reins, le foie et le squelette. Ainsi, selon l'atteinte on décrit 8 sous types que l'on regroupe dans le spectre du « syndrome de Joubert et troubles associés » (SJTA).

Toutes ces affections partagent des manifestations radiologiques similaires, à savoir une hypoplasie du vermis cérébelleux, une fosse inter pédonculaire anormalement profonde et des pédoncules cérébelleux épaissis, ces signes se combinent pour former un aspect caractéristique sur l'imagerie par résonance magnétique appelé « signe de la dent molaire » (SDM) [1-3].

L'objectif de notre étude est de décrire le large spectre clinique, génétique et radiologique du SJ. Et de mettre en évidence l'importance que revêt l'imagerie dans le diagnostic du SJ.



Matériels et Méthodes

❖ Type et cadre d'étude

Il s'agit d'une étude menée au service de radiologie à l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V Rabat. C'est une étude rétrospective descriptive de deux cas de syndrome de Joubert, colligés entre janvier 2010 et décembre 2016. Dans ces 2 cas il a été pratiqué une IRM cérébrale.

❖ Critères d'inclusion

Ont été inclus dans cette étude les patients suivis au service de pédiatrie à l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V Rabat, pour lesquels le diagnostic de syndrome de Joubert a été retenu sur les données cliniques et de l'imagerie cérébrale réalisée au service de radiologie de la même institution.

❖ Sources des données

L'étude des dossiers a été basée sur les observations des patients, pour lesquels le diagnostic était un syndrome de Joubert suspecté cliniquement et confirmé radiologiquement par Les images des IRM cérébrales qui ont été recueillies à partir du système d'archivage PACS en format DICOM pour l'une des patientes et sur plaques imprimées pour la seconde . Les deux patientes ont bénéficié d'une IRM cérébrale réalisée sur un imageur 1.5Tesla effectuant des coupes dans les 3 plans de l'espace avec un protocole comportant des séquences T1 , T2 , flair et diffusion.

Les images ont été étudiées par les résidents du service de radiologie et relues par un senior.

❖ Recueil des données

Pour le recueil des données, nous avons établi une fiche d'exploitation (Annexe1) afin de recueillir les modes de révélation, les principaux antécédents personnels et familiaux, les signes cliniques, les différentes investigations réalisées, l'approche thérapeutique et l'aspect évolutif.



Résultats

Observation n° 1 :

Identité : Meryem est une fille âgée de 8 ans, deuxième d'une fratrie de 3, habitant Taza, non scolarisée, mutualiste des forces armées royales.

Motif d'hospitalisation : Trouble de la marche

Antécédents :

1) Personnels

- Meryem est issue d'une grossesse suivie au centre de santé, menée à terme, accouchement par voie basse avec une bonne adaptation à la vie extra-utérine. Le poids de naissance était de 3500 g.
- Alimentation : allaitement maternelle exclusive pendant 6 mois puis mixte, la diversification alimentaire à partir de l'âge de 6 mois.
- Vaccination : La vaccination est à jour selon le programme national d'immunisation
- Développement psychomoteur :

Retard des acquisitions psychomotrices : acquisition de la marche à 2 ans, retard du langage avec déficience intellectuelle légère associées à des troubles du comportement.

- Notion de dyspnée avec toux à répétition.
- Pas de notion d'hospitalisation antérieure.

2) Familiaux :

- Parents consanguins au premier degré

- Fratrie : bien portante
- Il n'y a pas de notion de maladies héréditaires ou de cas similaire dans la famille.

❖ **Histoire de la maladie :**

Le début de la maladie remonte à l'âge d'un an par la constatation des parents d'un retard des acquisitions psychomotrices suivi de l'installation progressive d'un trouble de la marche avec chutes fréquentes, ainsi qu'une attitude vicieuse de la tête et des yeux .

L'évolution fut marquée par la survenue d'infections respiratoire à répétitions, sans notion de convulsions.

❖ **Examen clinique :**

1) Général :

- Enfant consciente, apyrétique, bien orientée dans le temps et l'espace, stable sur les plans hémodynamique et respiratoire.
- Poids : 21kg (- 2DS), Taille : 113 cm (-2DS), périmètre crânien 51 cm.
- Présence de télangiectasies conjonctivales bilatérales.

2) Examen neurologique : objective :

- Une ataxie cérébelleuse cinétique avec une dysmétrie, une adiadococinésie, une dyschronométrie. L'ataxie n'est pas modifiée par la fermeture des yeux.
- Elargissement du polygone de sustentation.

- La manœuvre de Romberg est négative.
- Un Trouble de l'écriture.
- Une dysarthrie avec une voix scandée.
- Un nystagmus associé à une apraxie oculomotrice.
- Force musculaire préservée
- Reflexes ostéotendineux normaux

3) Les examens abdominal, pleuropulmonaire, cardiovasculaire, cutané, sont sans particularités.

Conclusion :

Enfant de 8 ans, issue de parents consanguin au 1^{er} degré, présente depuis l'âge de 1 an un retard psychomoteur, un retard mental modéré et un trouble de la marche d'aggravation progressive, avec notion de dyspnée et toux à répétition. L'examen clinique objective une ataxie cérébelleuse, un nystagmus, des télangiectasies conjonctivales bilatérales et un retard staturopondéral.

Diagnostics à évoqués :

Ataxie télangiectasies : Association d'une ataxie à des télangiectasies capillaires et/ou cutanées doit faire évoquer ce diagnostic

Ataxie de Friedreich : Association d'une ataxie cérébelleuse à une abolition des réflexes ostéo-tendineux, des pieds creux, une scoliose et une hypertrophie myocardique.

Ataxies génétiques dégénératives (progressives) : (Ataxie congénitale)

A- Ataxie congénitale type syndrome de Joubert

B- Les groupes ataxies congénitales « non Joubert ».

a- Causes environnementales et acquises : Infection congénitale à CMV Une cause ischémo-hémorragiques.

b- Causes génétiques

- Microremaniements chromosomiques (Une micro délétion)

- Causes génétiques métaboliques :

- Anomalie de glycosylation des protéines,

- Cytopathie mitochondriale,

- Maladie lysosomale de type gangliosidose

- Déficit en transporteur intracérébral du glucose.

- Causes génétiques non métaboliques

- La majorité des ataxies congénitales est liée à des causes génétiques non métaboliques (Autosomique récessif, autosomique dominant, lié à l’X, sporadique).

Sur le Plan Paraclinique :

- **Biologie :**

Hémogramme : normal

Ionogramme sanguin et bilan hépatique: il n'y a pas de perturbation hydro électrolytique ni enzymatique hépatique.

- Fonction rénale : urée : 0,25 g/l, Créatinine : 3 g/l.
- Hémostase : TP 90% TCA : 32''/29''
- Bilan phosphocalcique : calcium : 94 mg/l, Phosphore : 44 mg/l.
- CPK : normale
- Caryotype standard : normal 46 XX.
- Etude du LCR : aspect clair, protéines : 0,20 g/l, glucose : 0,45 g/l, chlore : 115 mmol/l.
- Sérologies TORCH : négatives

Bilan métabolique :

Ammoniémie, Acide lactique et chromatographie des acides aminés sanguins et urinaires : normales.

Dosage pondéral des immunoglobulines : normale

Sous populations lymphocytaires : normales

Alpha foetoprotéine : normale

Examen ophtalmologique : une diminution de l'acuité visuelle avec un nystagmus, associé à une apraxie oculomotrice. Le fond d'œil est normal.

- **Imagerie :**

Imagerie par résonance magnétique cérébrale (IRM)

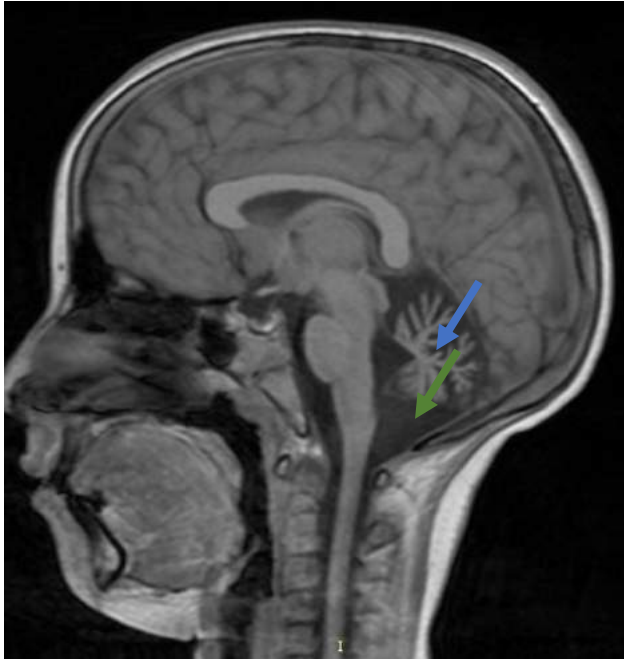


Figure 1: IRM cérébrale T1 en coupe sagittale

- Hypoplasie sévère et dysplasie du vermis cérébelleux (flèche bleue)
- Grande citerne élargie (flèche verte)

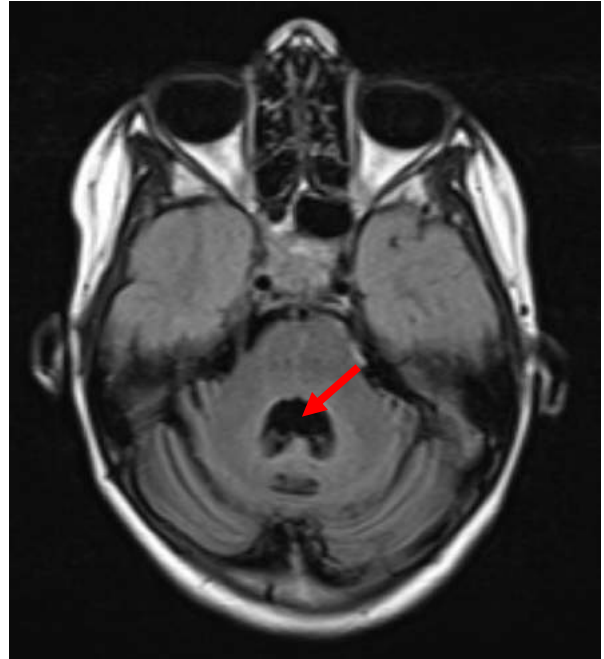


Figure 2: IRM cérébrale T2 en coupe axiale

- 4ème ventricule agrandi (bat wing sign).
- (flèche rouge)

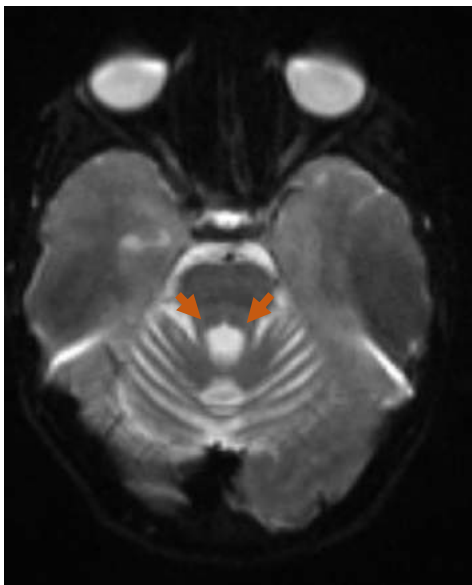


Figure 4 : IRM cérébrale en diffusion, coupe axiale :

- Pédoncules cérébelleux allongés , parallèles
- Aspect en Y (flèche orange)

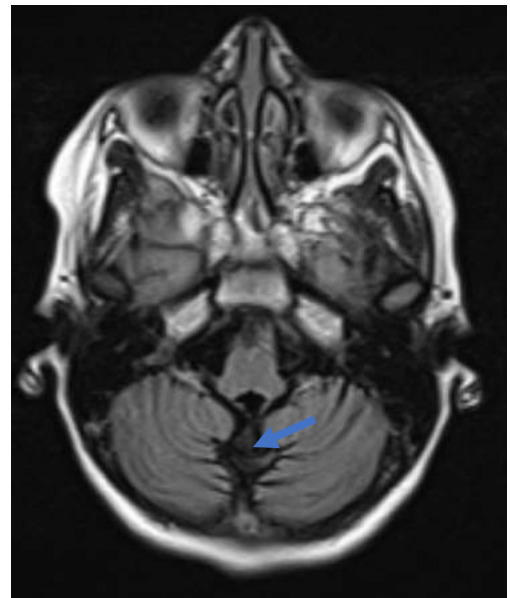


Figure 3: IRM cérébrale T2 en coupe axiale

- Hypoplasie du vermis cérébelleux (flèche bleue)

→ Aspect radiologique évocateur d'un syndrome de Joubert

Échographie abdomino-pelvienne : normale , elle n'a pas montré l'existence de kystes rénaux ni d'atteinte hépatique.

Conclusion :

Fille de 8 ans , issue d'un mariage consanguin , présentant un retard psychomoteur avec trouble de la marche d'aggravation progressive ainsi que des épisodes de dyspnée.

A l'examen clinique , elle présente une ataxie cérébelleuse , un nystagmus et des télangiectasies conjonctivales. Le bilan biologique ne révèle pas d'anomalie particulière , quant à l'IRM cérébrale elle met en évidence une hypoplasie du vermis cérébelleux , un V4 élargi ainsi que des pédoncules cérébelleux allongés et parallèles. Le diagnostic du syndrome de Joubert a été retenu .

La prise en charge en charge :

En l'absence de traitement spécifique, le traitement a été symptomatique, comprenant :

- Rééducation fonctionnelle
- Rééducation psychomotricienne
- Rééducation orthophonique
- Proposition d'une éducation dans un centre spécialisé.

Observation n° 2 :

Identité : Aya est un nourrisson de sexe féminin née le 4/7/16, âgée de 19 mois, dernière d'une fratrie de 3, habitant Khémisat, mutualiste des forces armées royales.

Motif d'hospitalisation : Retard psychomoteur et nystagmus

Antécédents :

1) Personnels

- Aya est issue d'une grossesse bien suivie, menée à terme, accouchement par césarienne itérative avec une bonne adaptation à la vie extra-utérine.
- Le poids de naissance de 3200 g.
- Alimentation : allaitement mixte, la diversification alimentaire à partir de l'âge de 6 mois.
- Vaccination : la vaccination est à jour selon le programme national d'immunisation.
- Développement psychomoteur :
 - Tenue de la tête à l'âge de 10 mois (N : 3 mois)
 - Position assise sans appui et avec appui non acquises de même la position debout avec appui.
 - Préhension : pas de pince pouce index (N : 9 mois)
 - Sociabilité : acquisition du sourire, réponse à 3 mois (N : 4 – 6 semaines)

- Langage : vocalise uniquement
- Notion d'anomalie de la ventilation avec tachypnée dans la période néonatale.
- Pas de notion d'hospitalisation antérieure ni d'intervention chirurgicale.

2) Familiaux :

- Parents consanguins au premier degré
- Frère âgé de 8 ans et sœur âgée de 4 ans en bonne santé.
- Il n'y a pas de notion de maladies héréditaires ou de cas similaire dans la famille.

Histoire de la maladie :

Le début de la maladie remonte à l'âge de 6 mois par la constatation des parents d'un retard des acquisitions psychomotrices associée à un retard staturo-pondéral, une hypotonie sans notion de convulsion. Après plusieurs consultations à Khémisset, elle a été adressé au service de pédiatrie à HMIMV Rabat à l'âge de 19 mois pour prise en charge diagnostic et thérapeutique.

Examen clinique :

1) Général :

Nourrisson hypotonique, réactif, apyrétique, stable sur les plans hémodynamique et respiratoire.

Poids : 8kg300 (-2DS), Taille : 76cm (-2DS), Périmètre crânien 46 cm

Dysmorphie faciale avec une un front bombant .

2) Examen neurologique :

3) Motricité : hypotonie axiale manifeste

Sensibilité superficielle est conservée.

Réflexes ostéo-tendineux : normaux, un signe de Babinski en flexion bilatérale.

Réflexes cutanés abdominaux : présents.

Examen des paires crâniennes : difficile à préciser.

Présence d'un nystagmus

4) Le reste de l'examen clinique est sans particularités.

Conclusion :

Aya âgée de 19 mois, issue d'un mariage consanguin au 1^{er} degré, ayant des antécédents d'épisodes d'hyperventilation, hospitalisée pour un retard des acquisitions psychomotrices dont l'examen trouve un retard psychomoteur, un retard de langage, un nystagmus une hypotonie axiale, un front bombant.

Sur le Plan Paraclinique :

Hémogramme : normal

Ionogramme sanguin : il n'y a pas de perturbation hydro électrolytique ni enzymatique hépatique.

Fonction rénale : urée : 0,20 g/l, Créatinine : 4g/l.

Hémostase : TP 93% TCA : 34''/33''

Bilan phosphocalcique : calcium : 95 mg/l, Phosphore : 40 mg/l.

Bilan lipidique : cholestérol : 1,59 g/l, Triglycérides : 1,15 g/l.

CPK : normale

Bilan thyroïdienne : normal

Sérologies TORCH : négatives

Caryotype standard : normal 46 XX

Etude du LCR : aspect clair, protéines : 0,30 g/l, glucose : 0,55 g/l, chlore : 117 mmol/l.

Bilan métabolique :

- Ammoniémie : 50 µg/dl (31,6-123)
- Acide lactique : 140 mg/l (45-198)
- Chromatographie des acides aminés sanguins et urinaires : normale

Examen ophtalmologique :

- Comportement visuel du bébé arrive à suivre et à fixer les objets.
- Elle présente un trouble de la vision nocturne : héméralopie.
- Strabisme divergent : œil gauche .
- Des secousses nystagmiques , surtout dans les regards latéraux.
- Reflexes photomoteurs : présents .
- Réfraction sous mydriaticum faite : lunettes prescrites (OD : +4 / OG : +7)
- Examen du segment antérieur : normal
- Fond d'œil : dystrophie rétinienne : rétine grisâtre , vaisseaux pauvres , papilles pales.

- ERG : aspect en faveur d'un dysfonctionnement des deux systèmes rétiniens photopique et scotopique mais prédominant nettement sur le système photopique au niveau des 2 yeux .
- → Aspect de **dystrophie rétinienne** (même catégorie que le Leber).

Imagerie par résonance magnétique cérébrale (IRM):

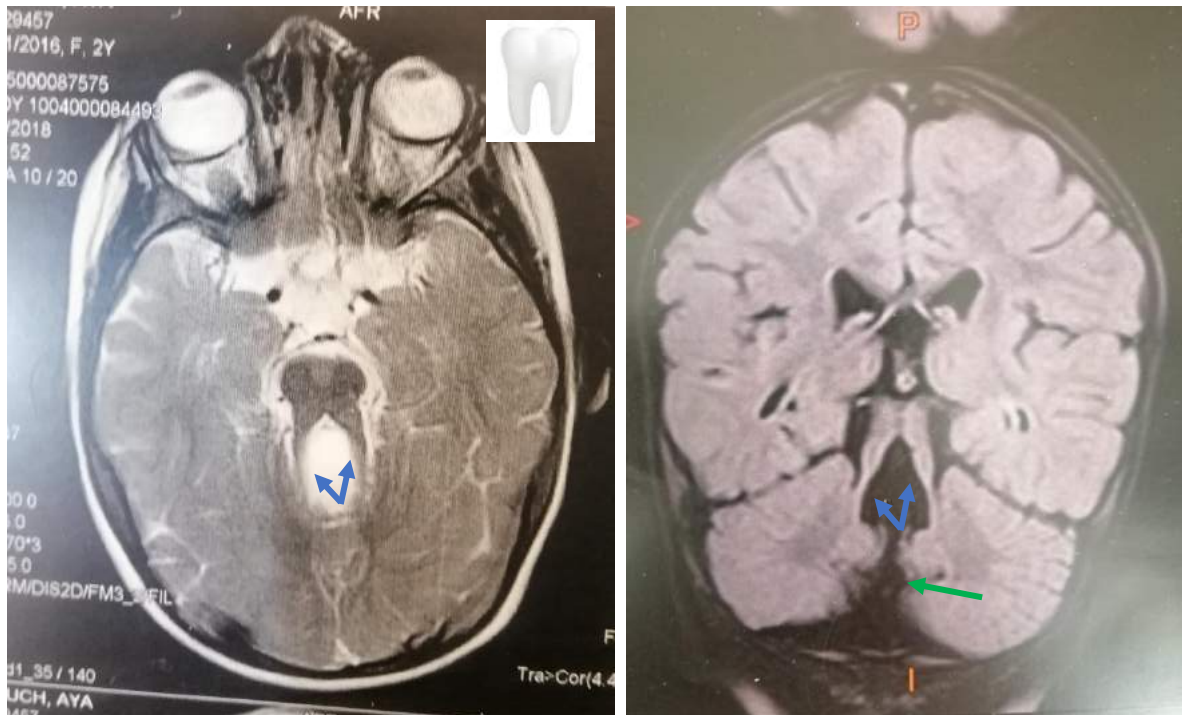


Figure 5: IRM cérébrales montrant le signe de la dent molaire

(A)IRM cérébrale T1 en coupe axiale : Pédoncules cérébelleux supérieurs épaissis , allongés et parallèles (flèche bleue).

(B)IRM cérébrale T2 en coupe coronale: Pédoncules cérébelleux supérieurs épaissis , allongés et parallèles (flèche bleue).

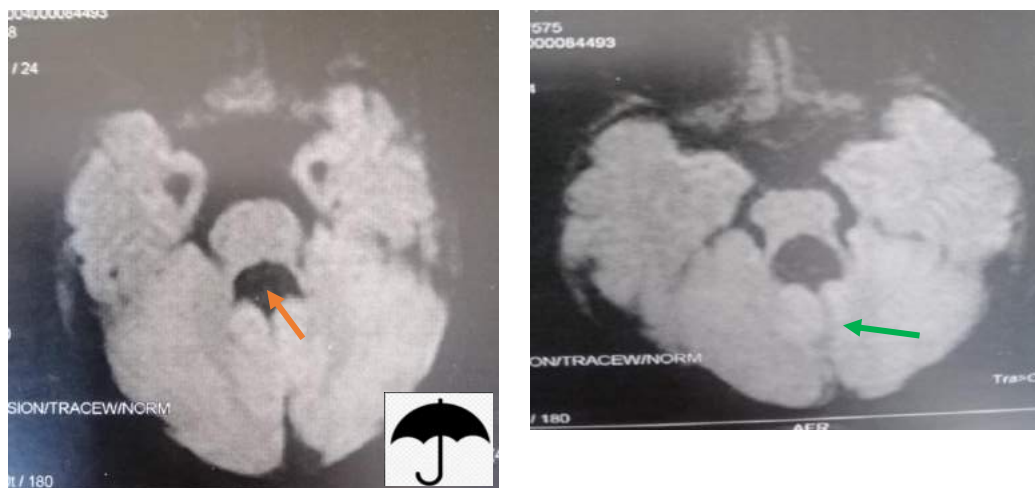


Figure 6 : IRM cérébrales en coupe axiales montrant l'élargissement du V4 et l'agénésie du vermis.

Aspect élargie du V4 : « aspect en bat wing » ou « en parapluie » (flèche orange)
Agénésie du vermis (flèche verte)



Figure 7: IRM cérébrale T1 en coupe axiale montrant l'agénésie du vermis (flèche verte)

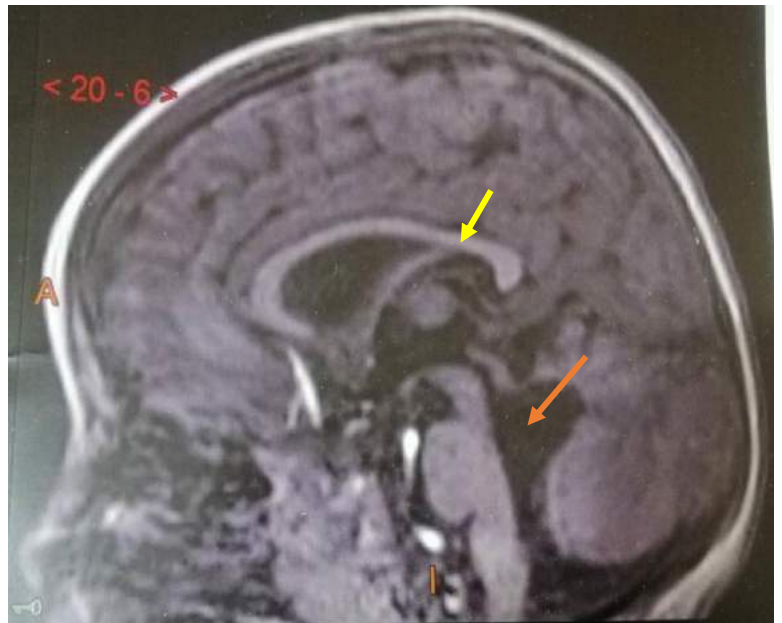


Figure 8: IRM cérébrale montrant l'élargissement du V4 (flèche orange) et un amincissement du corps calleux (flèche jaune)

→ aspect en faveur d'un syndrome de Joubert

Échographie abdomino-pelvienne : n'a pas montré l'existence de kystes rénaux ni d'atteinte hépatique

Conclusion :

Aya, âgée de 19 mois, hospitalisée pour un retard des acquisitions psychomotrices. L'examen trouve une hypotonie, un retard psychomoteur, un retard de langage, un retard staturopondéral manifeste, des mouvements anormaux des yeux à type de nystagmus. L'imagerie par résonance magnétique cérébrale a révélé une agénésie du vermis cérébelleux associé à un aspect typique du signe de la dent molaire et un amincissement du corps calleux .

Ces constatations radiologiques nous permettent de poser le diagnostic du syndrome de Joubert

La prise en charge

La prise en charge en charge a été symptomatique, comprenant :

- Rééducation fonctionnelle .
- Rééducation psychomotricienne.

Rééducation orthophonique.



Discussion

I- DEFINITION :

Le syndrome de Joubert est l'une des formes les plus fréquentes d'ataxies cérébelleuses congénitales héréditaires. Il a été décrit pour la première fois en 1969 par le Dr Marie Joubert.

Le Dr Joubert a décrit 4 frères et sœurs canadiens-français souffrant d'agénésie du vermis cérébelleux, d'anomalies respiratoires épisodiques (hypopnée / hyperpnée), de mouvements oculaires anormaux (en particulier l'apraxie oculomotrice), d'ataxie de la marche ainsi qu'une déficience intellectuelle de sévérité variable. [1]

À la suite de cette description clinique, des personnes affectées de la même manière ont été signalées dans le monde entier, et ces symptômes cliniques ont été regroupé sous le nom du «syndrome de Joubert».

L'examen neuropathologique et les progrès de l'imagerie cérébrale ont révélé que tous les patients porteurs du syndrome de Joubert ont une malformation caractéristique de la fosse cérébrale postérieure caractérisée par une hypoplasie du vermis cérébelleux(HV) , un épaississement des pédoncules cérébelleux supérieurs qui sont anormalement orientés et une fosse inter-pédonculaire profonde.

Ces caractéristiques se traduisent par le «signe de la dent molaire» (SDM) caractéristique sur l'imagerie par résonance magnétique cérébrale axiale (voir figure 9) et décrite pour la première fois par Maria et al. en 1997 .[2]

Cependant le syndrome de Joubert reste un syndrome cliniquement hétérogène. Il combine des signes neurologiques caractéristiques avec une implication multi-organes variable, principalement des yeux, des reins, du

squelette et du foie [3].Le spectre clinique large et variable associé au syndrome de Joubert se reflète dans la liste longue et confuse des désignations syndromiques précédemment utilisées associées aux diverses formes du syndrome.

Par exemple,

- *le syndrome cérébello-oculo-rénal* désigne des individus atteints d'atteinte oculaire et rénale;
- *Le syndrome de Senior-Löken* désigne les personnes atteintes d'une maladie rénale et oculaire;
- *Le COACH syndrome* acronyme pour Colobome, Oligophrénie / retard de développement, Ataxie, hypoplasie du vermis cérébelleux, Fibrose hépatique.

Ces désignations ne sont plus couramment utilisées. Le terme «syndrome de Joubert et troubles associés» a été inventé pour regrouper toutes les affections partageant le signe de la dent molaire.

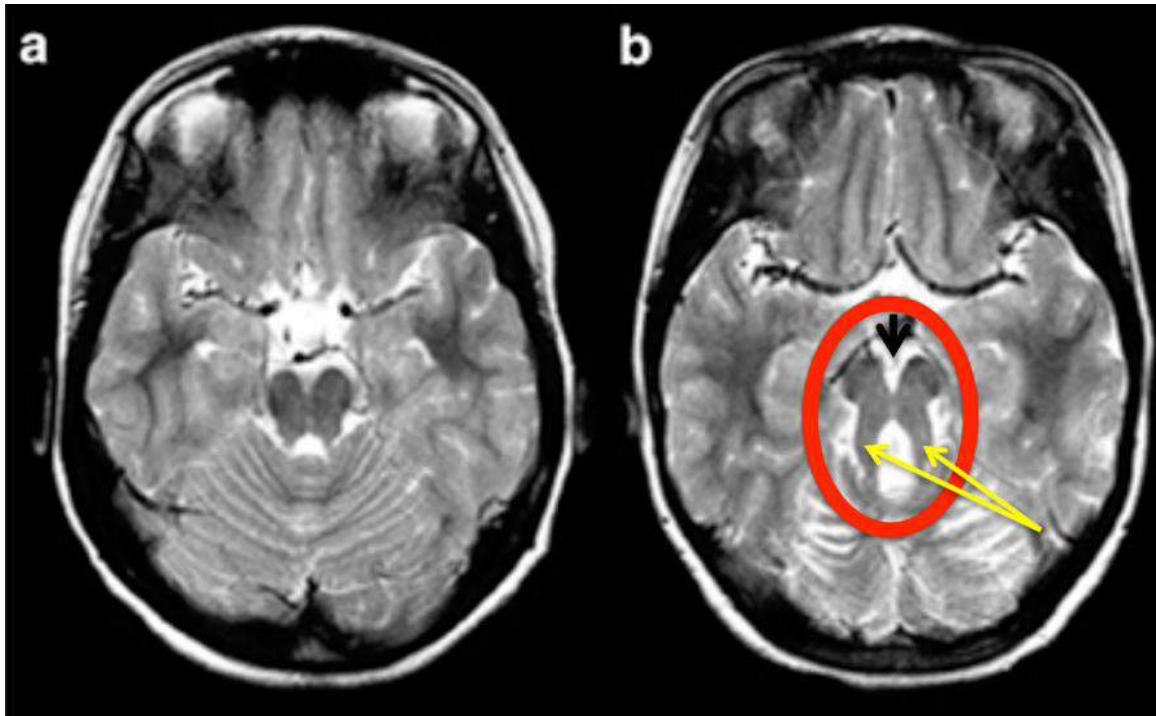


Figure 9: signe de la dent molaire sur IRM cérébrale . T2 axiale d'un individu normal (a) et un patient atteint du syndrome de Joubert (b). Notez le signe de la dent molaire (cercle rouge) , avec une fosse interpédonculaire profonde (flèche noire) et des pédoncules cérébelleux épais et horizontalisés

II- RAPPELS SUR LE CERVELET ET LA FOSSE CEREBRALE POSTERIEURE :

A. Rappel embryologique :

Vers la troisième semaine de développement embryonnaire apparaît la plaque neurale , il s'agit d'un renflement ectodermique en avant du nœud de Hensen qui se plisse en une gouttière puis, après fusion de ses deux lèvres, forme le tube neural. [4]

Cette fusion des lèvres débute dans la partie antéro-médiane et s'achève par les parties antérieure et caudale vers la fin de la quatrième semaine . L'embryon mesure alors à peine 3 mm. [4-5]

Ces phénomènes se font grâce à la sécrétion de protéines par la corde neurale et au déterminisme cellulaire . Avant la fermeture complète, la croissance est dominée par deux phénomènes : l'allongement plus rapide du tissu nerveux dans sa partie dorsale, en comparaison avec sa partie ventrale, ce qui oblige l'embryon à s'enrouler sur lui-même dans le sens de la longueur. Ceci entraîne une première courbure céphalique (6e semaine), puis une seconde courbure nucale (7e semaine).

Le développement du tube neural est différent selon les pôles : le pôle caudal reste cylindrique formant ainsi la moelle épinière tandis que le pôle céphalique se fléchit de façon plus accentuée et forme des vésicules où trois régions sont identifiables : le rhombencéphale, le mésencéphale et le prosencéphale. [6]

Ces trois parties sont à l'origine de différentes structures (voir tableau II)
[6-7]

❖ EVOLUTION DU RHOMBENCEPHALE

Le rhombencéphale s'allonge rapidement et se coude en avant (5e semaine de gestation), créant ainsi la flexion pontique [7]. Une cavité liquidienne se forme alors, la fosse rhomboïde, qui donnera naissance au 4^{ème} ventricule (V4). Cette flexion délimite en avant le métencéphale, dont sont originaires le cervelet et le pont et, en arrière, le myélencéphale qui donnera le bulbe et les pédoncules cérébelleux. [7-8]

A partir du 40^{ème} jour, des renflements dans le métencéphale se forment que l'on appelle les lèvres rhombiques. Elles seront à l'origine des hémisphères cérébelleux. [6]

Entre ces deux lèvres, se dessine un renflement qui envahit le toit du V4 et donne le vermis, ce dernier constitue le paléo-cervelet. Le vermis est entièrement constitué à la 12^{ème} semaine où apparaît le premier sillon des hémisphères cérébelleux qui permet de différencier le lobe antérieur du lobe postérieur; les lobes seront clairement définis par des sillons vers les 15^{ème} et 16^{ème} semaines. [9]

Tableau I: Développement du cervelet de la fosse cérébrale postérieure
Encha-Razavi et Escudier, 1999

Vésicule primaire	Vésicule secondaire	Dérivées		Lumière
		Plafond	Plancher	
Prosencéphale	Téleencéphale	N.Striés N.Caudé	Cortex	VL
	Diencéphale	Epiphyse Rétine Neuro-hypophyse Thalamus Hypothalamus	Lamina Terminalis	V3
Mésencéphale	Mésencéphale	Pédoncule	TQJ	AS
Rhombocéphale	Métencéphale	Protubérance	Cervelet Pont	V4
	Myéleencéphale	Bulbe Pédoncules cérébelleux	Toile choroïdienne	V4

VL = Ventricule latéral ; V3=IIIe ventricule; AS=aqueduc de Sylvius; V4=IVe ventricule; TQJ = tubercules quadrijumeaux

Le IVe ventricule est primitivement assez volumineux et va se réduire à une simple zone triangulaire communiquant en haut avec le V3 par l'aqueduc de Sylvius et se prolongeant en bas par le canal épendymaire . [10]

Le plancher du V4 est représenté par le tronc cérébral et le toit par une toile choroïde à partir de laquelle se forme le plexus choroïde qui fait hernie transversale dans le V4 . [11]

On distingue trois structure :

- La membrane antérieure.
- Le plexus choroïde qui va fusionner avec la membrane antérieure.
- La membrane postérieure qui dès le 3^{ème} mois va s'amincir par endroits puis se perforer , donnant au milieu le trou de Magendie et latéralement les deux trous Luschka.

Ces orifices permettent l'écoulement du liquide céphalo-rachidien du ventricule vers l'espace sous-arachnoïdien et dans la grande citerne en particulier. La perforation se faisant après un temps de latence, la pression est donc élevée par moments dans le système ventriculaire.

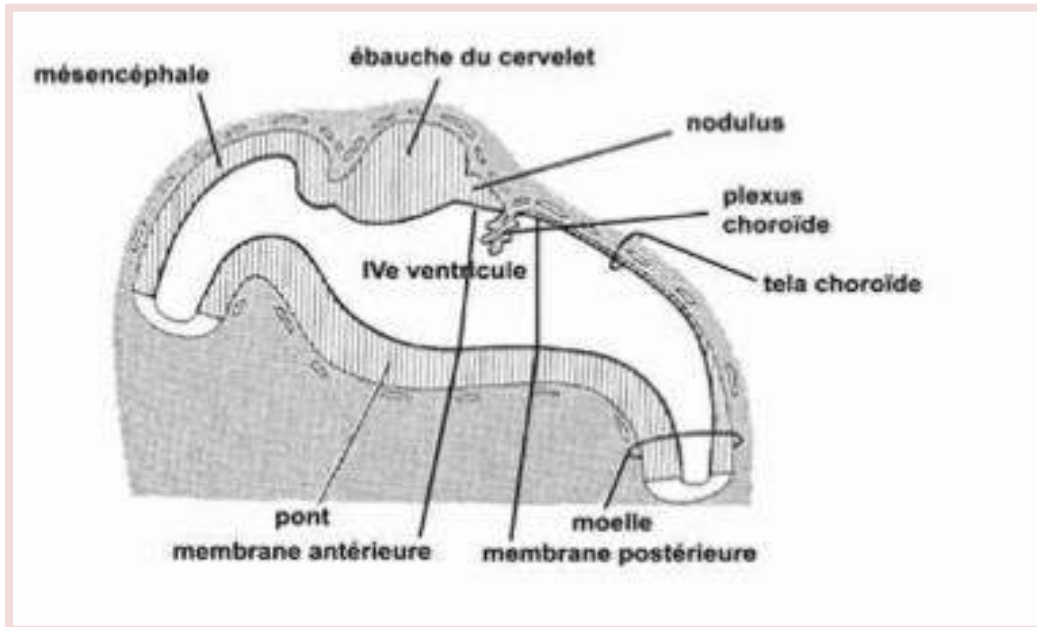


Figure 11: Développement du IVème ventricule (6^{ème} semaine in utero).

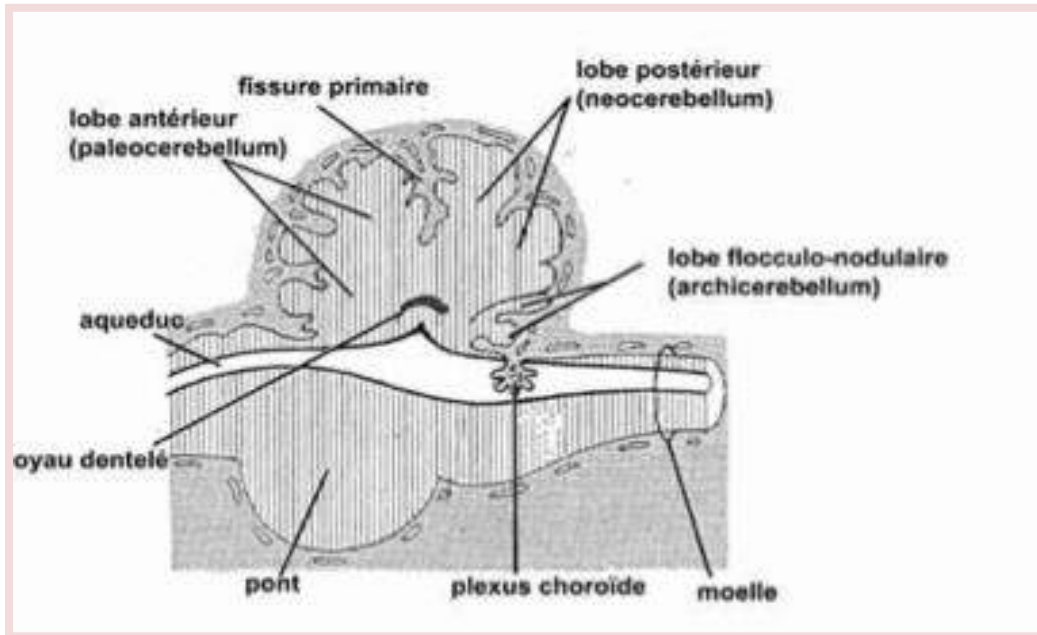


Figure 10: Développement du IVème ventricule (17ème semaine in utero).

B. Rappel sur les fonctions du cervelet

Le cervelet intervient dans deux domaines bien distincts :

a. Au niveau moteur :

Le cervelet n'est pas indispensable pour l'exécution des mouvements cependant il l'est pour la précision, l'harmonie et l'économie des forces.

Ses fonctions sont donc :

- La coordination des groupes musculaires.
- L'activation ou de l'inhibition des groupes musculaires agonistes ou antagonistes (feed-back).
- La coordination ciblée et économique de l'action musculaire.

b. Au niveau cognitif et affectif :

Plusieurs études récentes [12-15] abordent cet aspect : Les lésions cérébelleuses seraient à l'origine d'un «syndrome affectif et cognitif». Il se caractérise par :

- une diminution des fonctions exécutives (planification, fluence verbale, capacité d'abstraction, de raisonnement, de mémoire de travail)
- des difficultés au niveau de l'organisation et de la mémoire visuelle.
- des changements de personnalité (fluctuation des affects, inhibition, comportements inappropriés).
- une atteinte du langage (agrammatisme, dysprosodie, anomie modérée).

Plusieurs études s'interrogent également sur le rôle du cervelet dans la schizophrénie[16-17], les troubles bipolaires [16-18] et l'autisme chez l'enfant [19].

Hirsch et al affirment qu'une malformation cérébelleuse majeure est associée à un retard mental dans la moitié des cas. [20]

c. Connexions du cervelet

Le lobe flocculo-nodulaire (archéo-cérébellum) reçoit des afférences cutanées, proprioceptives et vestibulaires. À travers les noyaux vestibulaires, réticulaires et bulbopontiques, il contrôle les réflexes du redressement et de l'équilibration de la position érigée.

Le vermis (paléo-cérébellum), grâce aux voies somatotopiques, vestibulaires et sensorielles, contrôle les réflexes de redressement et d'adaptation, permettant ainsi une mobilité axiale et une mobilité d'attitude à la posture. Ces informations retournent vers le tronc cérébral et la moelle épinière à travers les voies des noyaux du toit du IV^e ventricule, du noyau rouge et du noyau ventrolatéral du thalamus.

Les lobes latéraux (néo-cérébellum) interviennent dans la régulation des gestes permettant des mouvements proportionnels. Ils reçoivent des informations à travers les afférences proprioceptives, somesthésiques et sensorielles, alors que les afférences corticales passent à travers le pont et les pédoncules cérébelleux moyens. Ils agissent sur le noyau ventrolatéral du thalamus et par-là sur le cortex moteur.

Les noyaux du cervelet (noyau fastigial, noyau intermédiaire, noyau dentelé) sont les points de départ des voies efférentes de contrôle de la mobilité extrapyramidale. Le cortex cérébelleux exerce une action inhibitrice sur les noyaux cérébelleux.

C. Rappel anatomique

La fosse cérébrale postérieure (FCP)ou fosse cérébelleuse est située à la partie postéro-inférieure de la cavité crânienne (figure n°12). C'est une loge

inextensible qui communique en haut avec les loges hémisphériques à travers l'incisure tentorielle (foramen ovale de Pacchionni) et en bas avec le canal rachidien par le foramen Magnum (trou occipital). [21-23]

Cet espace étroit contient d'arrière en avant : le cervelet, le 4^{ème} ventricule et le tronc cérébral. Limité en haut par la tente du cervelet, en bas et en arrière par l'écaille de l'occipital, et en avant par la face postérieure des deux pyramides pétreuses et la lame quadrilatère.

Ce plan osseux antérieur est marqué par : [21,22]

- En avant et en haut : le méat auditif interne, livrant passage des VII^{ème} et VIII^{ème} nerfs crâniens et de l'artère auditive interne.
- En arrière et en bas : la gouttière du sinus latéral.

Le contenu de la loge est représenté tout d'abord par une partie du névraxe (centré par le V4) correspondant au tronc cérébral et au cervelet, puis par les derniers nerfs crâniens, les vaisseaux sanguins et enfin par les formations méningées (figure n°13). [21]

a. LE TRONC CEREBRAL :

Le tronc cérébral représente la continuité entre le diencephale et la moelle épinière cervicale.

Celui-ci est formé de trois éléments superposés [24-27] (figure n°13) :

- La moelle allongée (bulbe rachidien).
- La protubérance annulaire (pont de varole).
- Le mésencéphale formé par les pédoncules cérébraux qui s'engagent sous les tractus optiques.

Il contient :

- Les noyaux des dix nerfs crâniens, les centres végétatifs et la substance réticulée qui intervient dans le contrôle des grandes fonctions de l'organisme telles que l'activité, la respiration, le sommeil, la vasomotricité et l'oculomotricité.
- La substance blanche constituée par les grandes voies motrices, sensibles, pyramidales, cérébelleuses et les voies d'association.

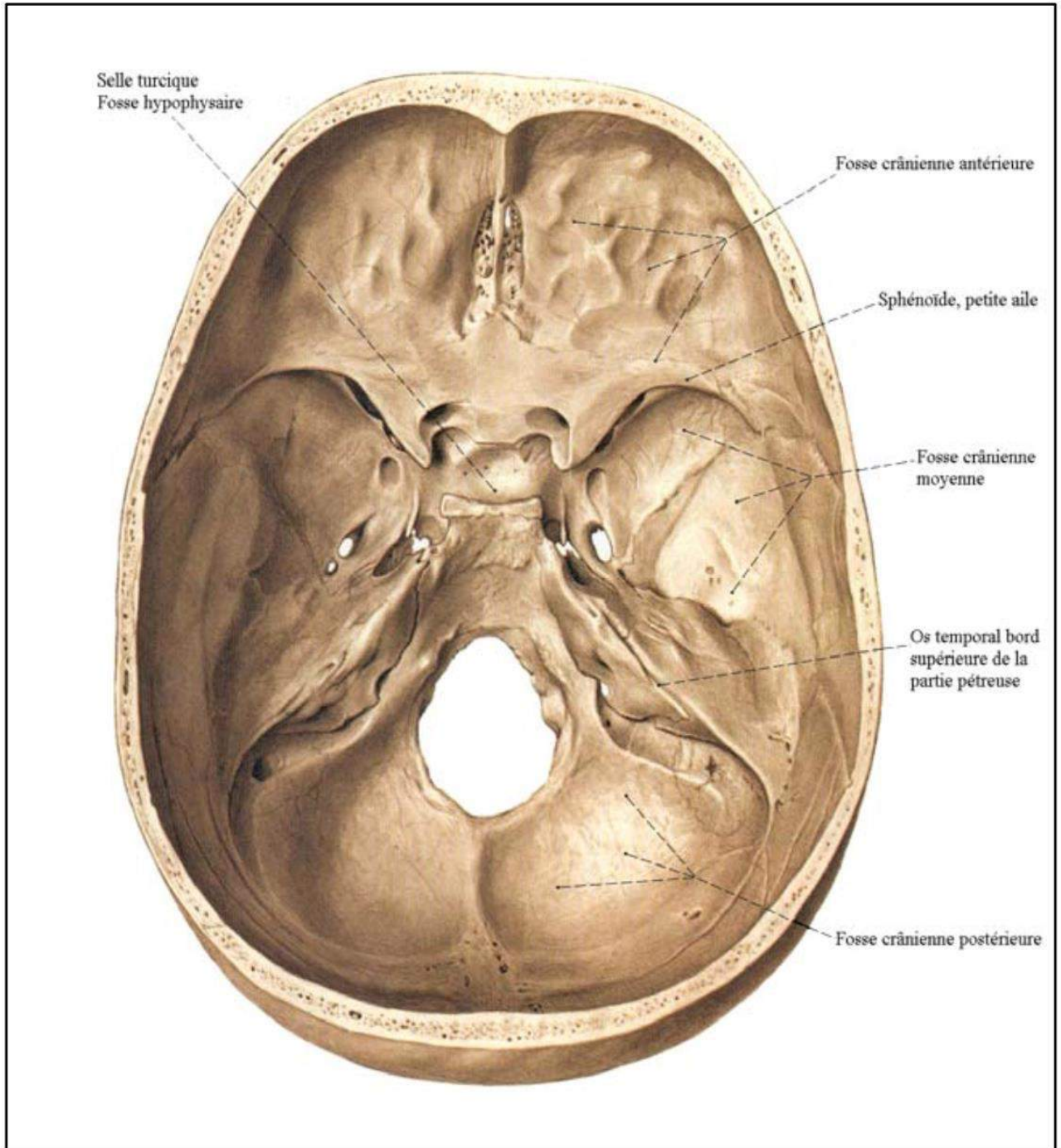


Figure 12: Base endocrânienne .

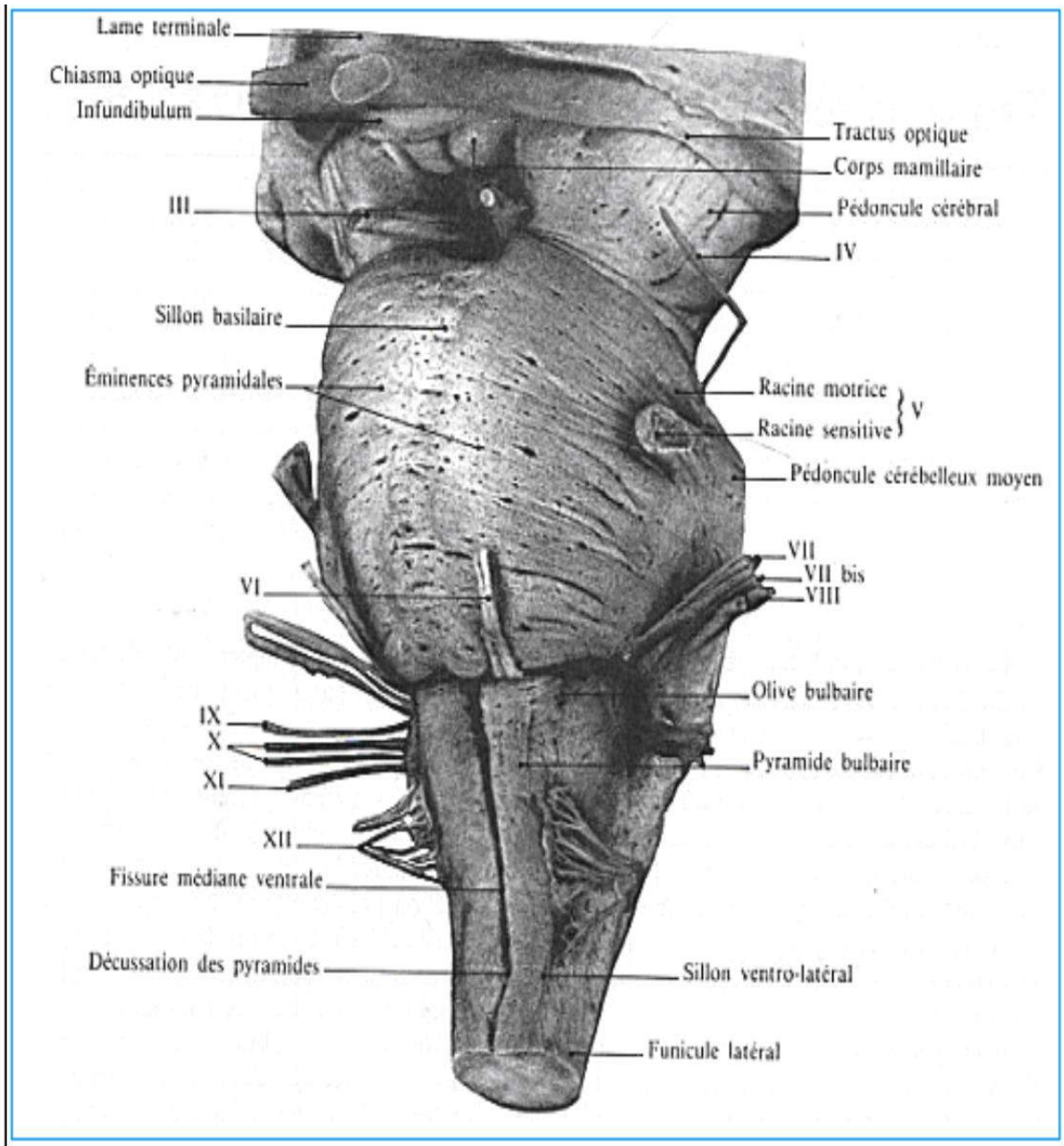


Figure 13:: Vue ventro-latérale gauche du tronc cérébral.

b. . LE QUATRIEME VENTRICULE :

C'est une dilatation du canal épendymaire . Il est compris entre le bulbe rachidien et le pont en avant, le cervelet en arrière et les pédoncules cérébelleux latéralement (figure n°14). Il a la forme d'une superposition de deux losanges, l'un antérieur c'est le plancher du 4^{ème} ventricule, l'autre postérieur ou toit. Sur le plancher bulbaire, dont les reliefs correspondent aux noyaux des nerfs crâniens, cheminent les plexus choroïdes. [23,28]

En haut , il communique avec le 3^{ème} ventricule par l'aqueduc mésencéphalique ou aqueduc de Sylvius, en bas avec la grande citerne cérébello-médullaire à travers l'orifice médian du ventricule ou trou de Magendie et latéralement avec le lac ponto-cérébelleux par les trous de Luschka. [21,28]

c. . LE CERVELET :

Le cervelet occupe la majeure partie de la FCP. Il est allongé transversalement en arrière du tronc cérébral et au-dessous des hémisphères cérébraux dont il est séparé par la tente du cervelet (figure n°15). [21,28]

Il possède une zone médiane ; le vermis et deux hémisphères cérébelleux séparés par une échancrure profonde où loge la faux du cervelet. [21,28]

Il renferme des noyaux gris centraux : les noyaux du toit, les noyaux interposés ou intermédiaires et enfin les noyaux dentelés situés dans les hémisphères cérébelleux. [21,28]

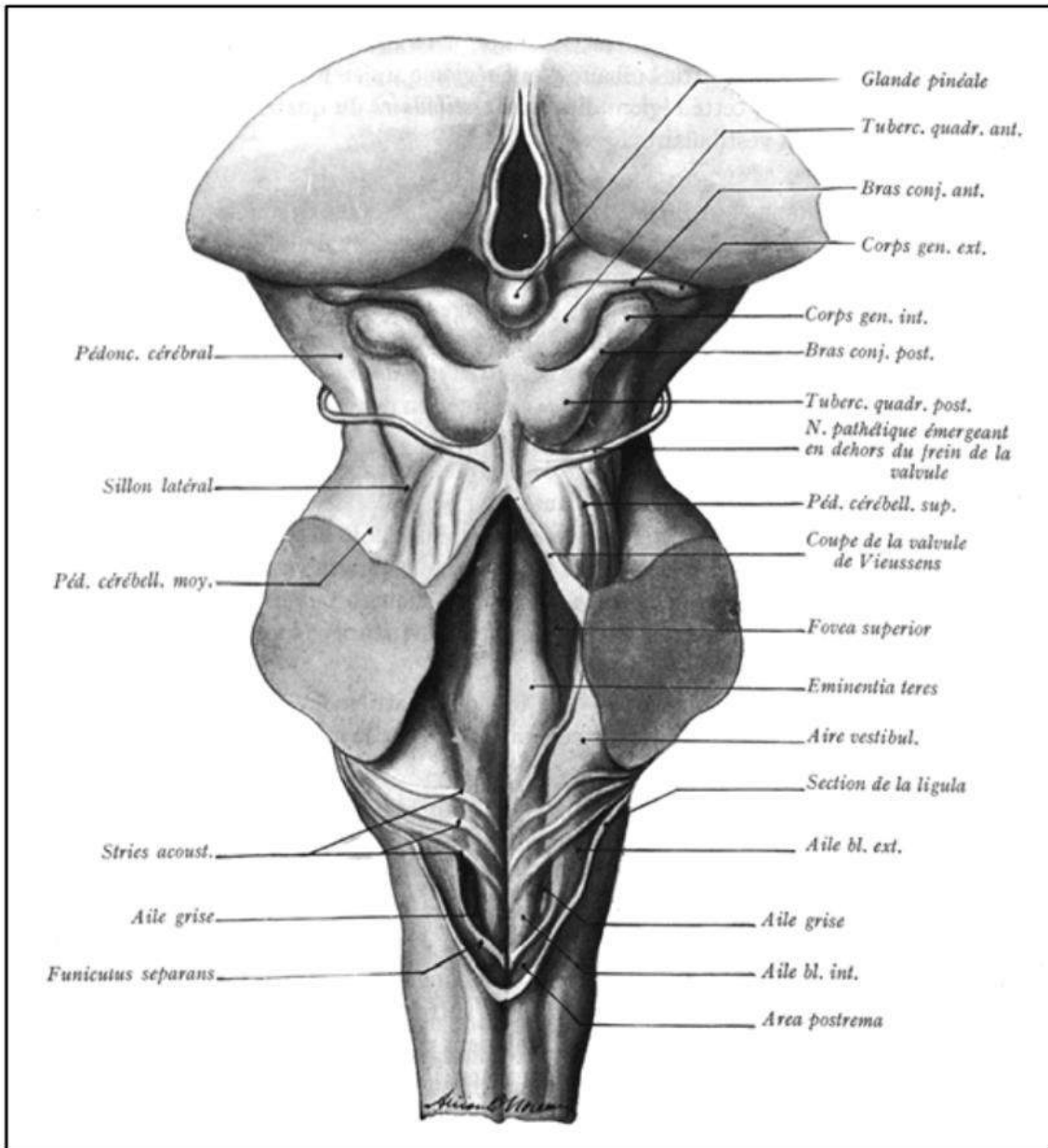
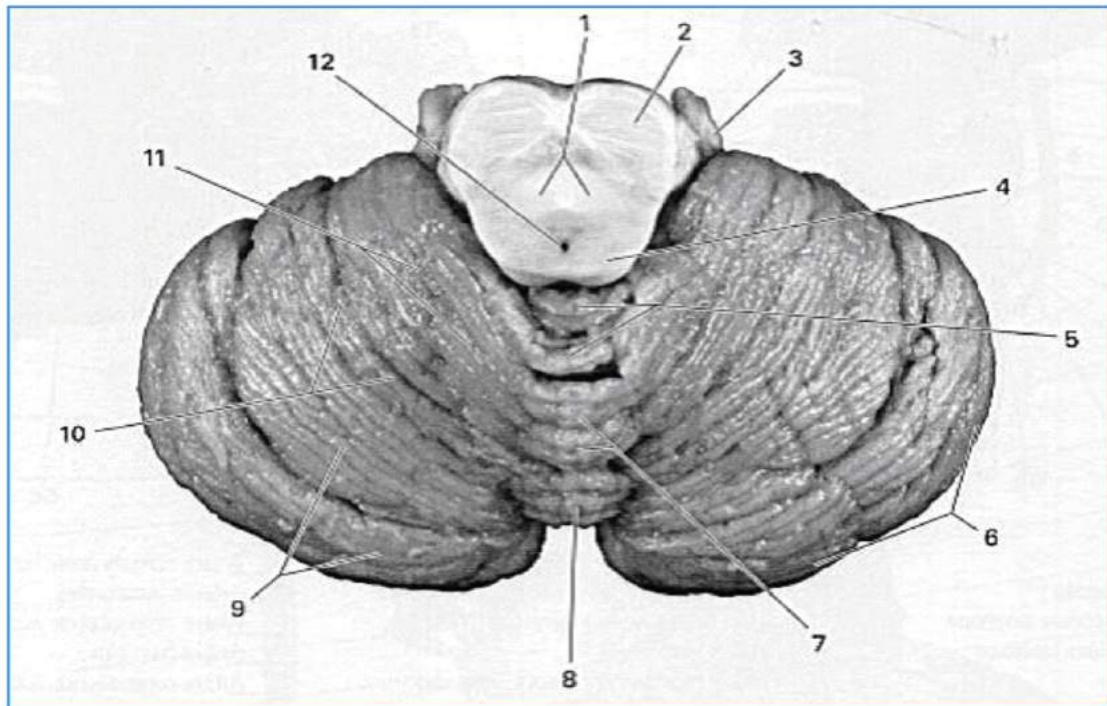


Figure 14: Plancher du 4^{ème} ventricule et vue postérieure du mésencéphale.



- | | |
|---|--------------------------------|
| 1. Pédoncule cérébelleux supérieur, décussation | 7. Cervelet, vermis, culmen |
| 2. Pont, partie basilaire (pied) | 8. Cervelet, vermis, déclive |
| 3. Nerf trijumeau (NCV) | 9. Cervelet, lobe postérieur |
| 4. Collicule inférieur | 10. Cervelet, fissure primaire |
| 5. Cervelet, vermis, lobule central | 11. Cervelet, lobe antérieur |
| 6. Cervelet, hémisphère | 12. Aqueduc de Sylvius |

Figure 15: Face supérieure du cervelet.

d. . L'ANGLE PONTO-CEREBELLEUX (APC) :

Espace sous-arachnoïdien prismatique à la partie antéro- latérale de la FCP. Il est limité en avant par la face postérieure du rocher, en arrière et en dehors par l'hémisphère cérébelleux, en arrière et en dedans par le tronc cérébral. Il est fermé en haut par la tente du cervelet et la racine du nerf trijumeau, et en bas par le feuillet arachnoïdien recouvrant les nerfs mixtes. [21,29]

L'APC contient :

- **Le paquet acousticofacial** constitué par une torsade de 4 nerfs : le nerf vestibulaire, le nerf cochléaire, le nerf facial et le nerf intermédiaire de Wrisberg. Il se dirige vers le conduit auditif interne (CAI) au fond duquel chacun des nerfs trouve son orifice.
- **L'artère cérébelleuse antéro-inférieure** ou **l'artère cérébelleuse moyenne.**
- **La veine pétreuse supérieure** (veine de Dandy) qui longe le bord extérieur du nerf trijumeau avant de se jeter dans le sinus pétreux supérieur. [21,30]

e. LES NERFS CRANIENS :

A l'exception du nerf olfactif et du nerf optique , tous les nerfs crâniens émergent du tronc cérébral et traversent les espaces leptoméningés de la FCP en direction des divers orifices de la base du crâne. (figure n°16). [21]

Ils se répartissent en trois principaux groupes [21] :

- **Un groupe supérieur** formé par le nerf moteur oculaire externe (VI) et le trijumeau (V).

- **Un groupe moyen** formé par le nerf facial (VII), le nerf auditif (VIII) et le nerf intermédiaire du Wrisberg (VII bis).
- **Un groupe inférieur** formé par le nerf glosso-pharyngien (IX), le nerf vague (X) et le nerf spinal (XI).

A ces trois groupes, on ajoute :

- **Le nerf grand hypoglosse** (XII) il quitte aussitôt la région en pénétrant par le canal condylien antérieur.
- **Le nerf pathétique** (IV) ne fait pas partie de la région puisqu'il passe immédiatement au-dessus de l'orifice tentoriel.
- **Le nerf oculomoteur commun** (III), ses noyaux d'origine sont situés dans les pédoncules cérébraux.

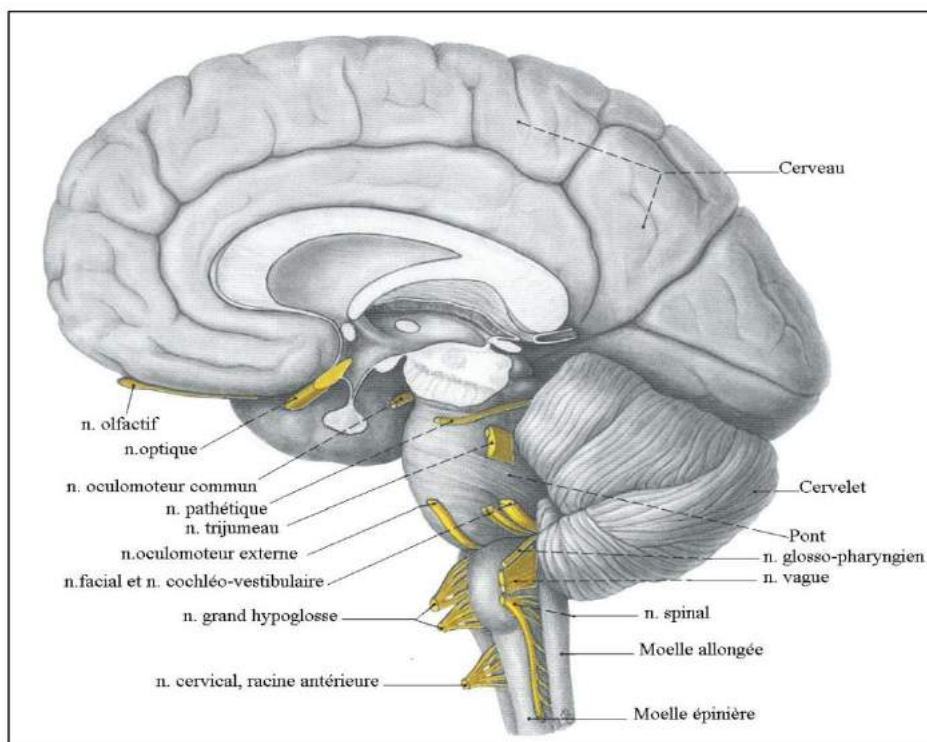


Figure 16: Vue d'ensemble du SNC et des nerfs crâniens (vue médiale).

f. LES FORMATIONS MENINGEES :

Elles sont représentées par les lacs cérébro-spinaux et par les formations choroïdiennes du toit du 4^{ème} Ventricule. Les cavités sous-arachnoïdiennes s'élargissent par endroits formant des citernes de liquide céphalo-rachidien (LCR) dont les plus importantes sont [21]:

- **Le lac cérébelleux supérieur** : entre la tente du cervelet et la face supérieure du cervelet.
- **La grande citerne** : à la face postéro-inférieure du cervelet , autour du trou occipital.
- **La citerne pré-pontique et les citernes ponto-cérébelleuses** : en avant de la face antérieure du pédoncule et du cervelet, contre la face postérieure du rocher, baignant l'origine des nerfs crâniens.

Ces citernes sont traversées par les nerfs crâniens ainsi que les artères issues de la circulation vertébro-basilaire.

g. LES VAISSEAUX :

1. La vascularisation artérielle : (figure n°17)

L'apport sanguin se fait par l'intermédiaire des deux artères vertébrales qui se réunissent, en avant du tronc cérébral juste après leur entrée dans la FCP afin de former le tronc basilaire. [21]

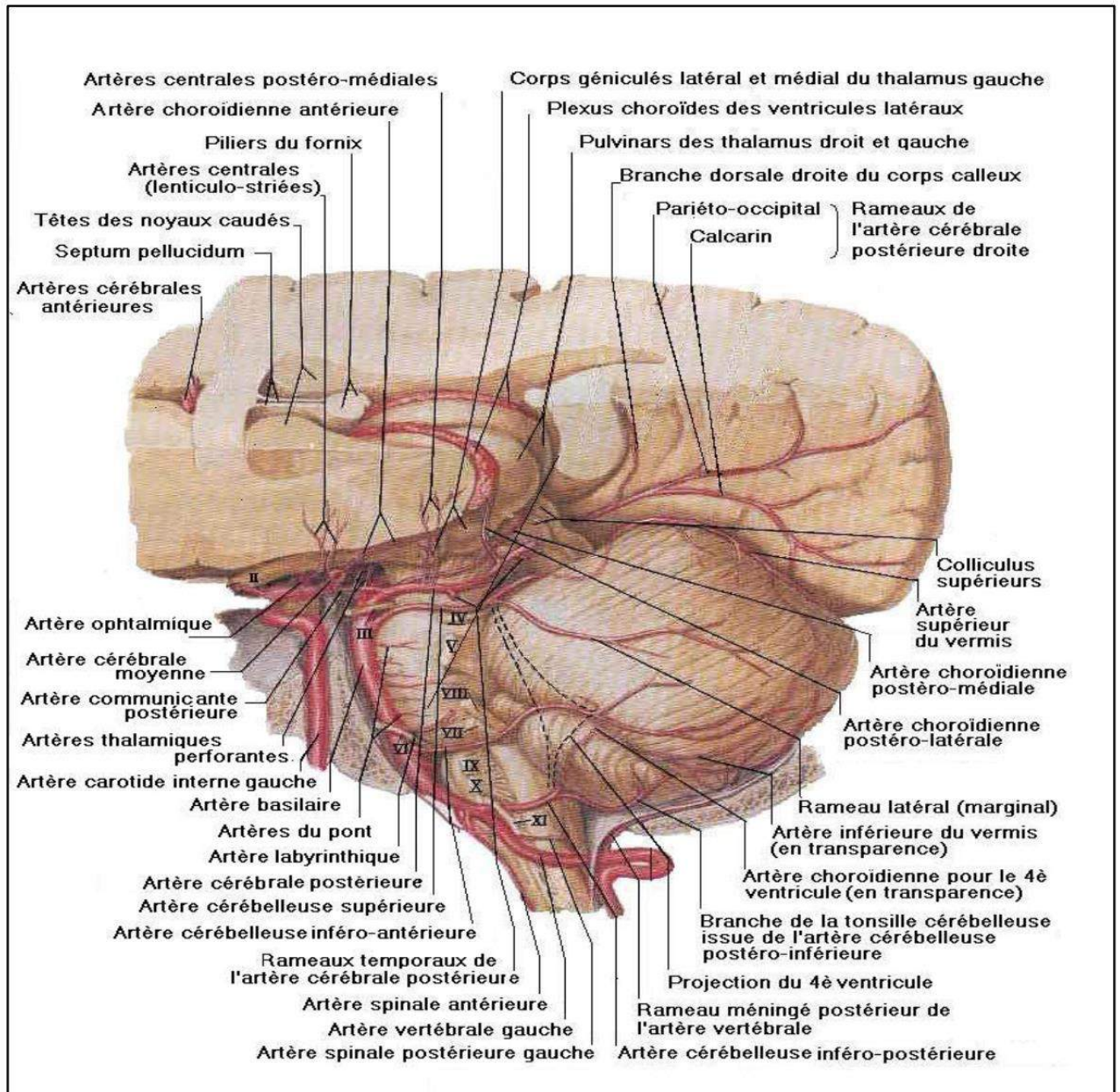


Figure 17: Artères de la fosse cérébrale postérieure .

Le tronc basilaire se bifurque au niveau du foramen de Pacchioni en deux artères cérébrales postérieures sus-tensorielles. De ce réseau principal est issu de chaque côté [21]:

- L'artère cérébelleuse supérieure.
- L'artère cérébelleuse moyenne.
- Les deux artères cérébelleuses postéro-inférieures.

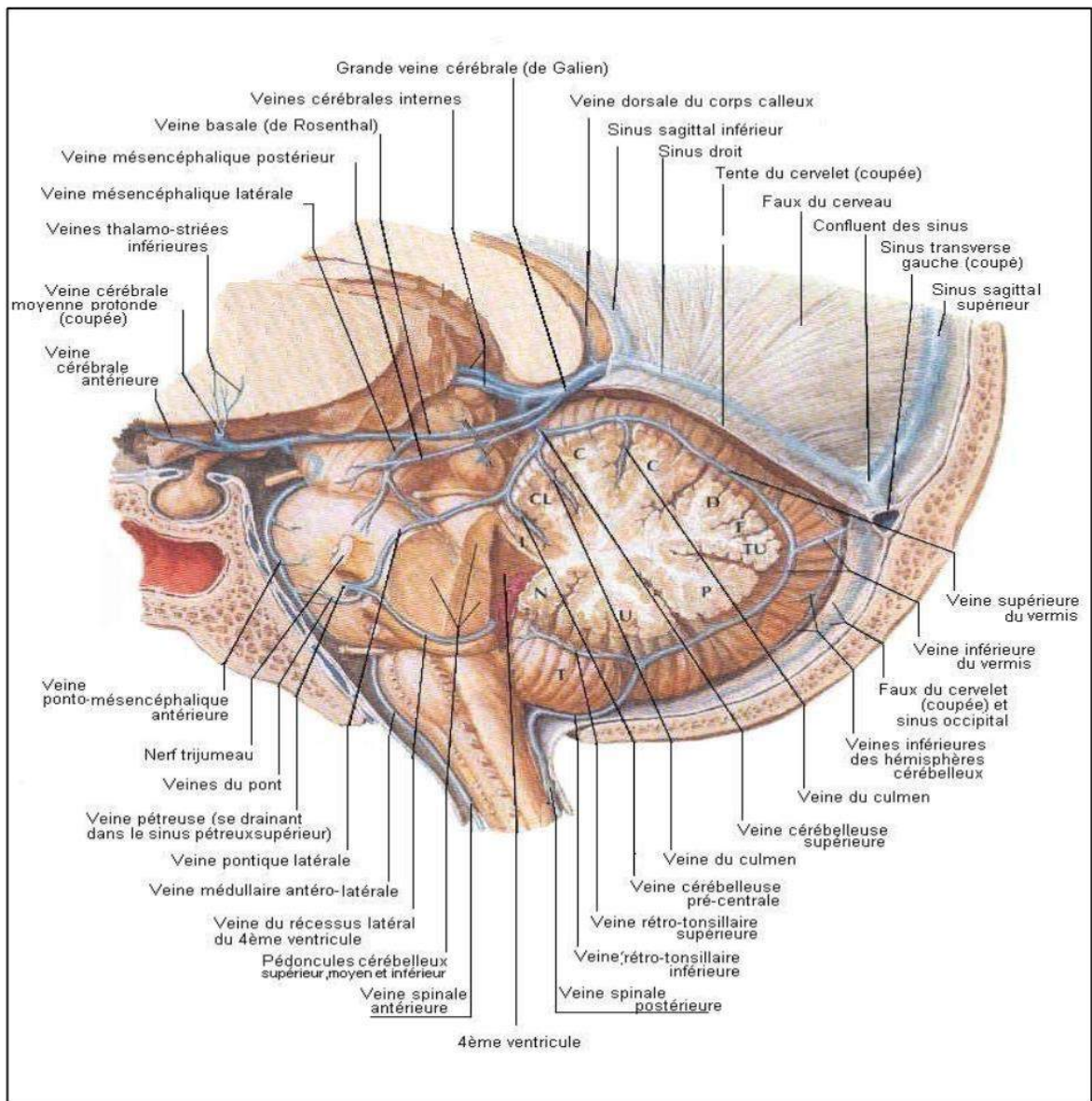
Quant à l'apport artériel méningé , il se fait à travers des artères dure-mériennes dont les branches sont également destinées à l'os bordant, les principales proviennent du système carotidien externe :

- Artère méningée moyenne.
- Branches de l'artère pharyngienne ascendante
- Branches de l'artère occipitale.

h. La vascularisation veineuse : (figure n°18)

Le retour veineux de la FCP rejoint deux groupes de drainage [21]:

- La veine jugulaire interne.
- Le plexus veineux épidual au niveau du foramen magnum et de la charnière cervico-occipitale.



Parties du cervelet : L : Lingula, CL : Lobule Central, C : Culmen, D : Déclive, F : Folium, TU : Tuber, P : Pyramide, U : Uvule, N : Nodule, T : Tonsille.

Figure 18: Veines de la fosse cérébrale postérieure

III- PREVALENCE ET EPIDEMIOLOGIE

La prévalence de JS a été estimée entre 1/ 80 000 et 1/ 100 000 [2,3, 31], mais cela peut représenter une sous-estimation car de plus en plus de gènes causals sont identifiés. Cette sous-estimation s'explique également par un sous diagnostique compte tenu du large éventail des manifestations phénotypiques et par la non connaissance de la maladie .

Le syndrome de Joubert est une maladie à transmission autosomique récessif décrite pour la première fois dans des groupes relativement isolés avec des taux élevés de consanguinité, initialement dans les populations canadienne-française, juive ashkénaze et arabe [32-35]. Fait intéressant, il existe de multiples mutations fondatrices dans plusieurs gènes pour chacune de ces populations.

La famille d'origine canadienne-française décrite par Joubert et al en 1969 [36] était connue pour avoir une consanguinité lointaine liée à un fondateur commun en France qui remonte à plus de 10 générations. Cependant, il existe au moins 3 gènes différents connus pour causer le SJ dans les familles de cette région du Canada (CPLANE1, CC2D2A, NPHP1), et l'ampleur des mutations, même au sein de gènes liés à une population consanguine, est très variable.

En fait, de nombreux individus affectés qui sont Canadiens-français hébergent des variantes pathogènes hétérozygotes [33], ce qui indique que le concept d'une seule mutation «fondatrice» dans une population consanguine ne s'applique pas au syndrome de Joubert.

Ce phénomène s'applique également aux familles du Moyen-Orient, où bien que le taux de consanguinité soit élevé, il existe une diversité dans le nombre de gènes responsables [37] .

L'équipe de Bachmann-Gagescu R. ont étudié une cohorte de 538 patients provenant de 440 familles [37]. 79 familles avaient >1 individu atteint. Les participants ont été recrutés dans 29 pays, la majorité provenaient d'Amérique du Nord. 19% des familles rapportaient une consanguinité.

L'âge moyen des individus au moment de l'étude étaient de 13.1 ans, avec 34% >10 ans et 30% entre 10-34ans.

56% étaient de sexe masculin

Tableau II:: Résultats épidémiologiques d'une cohorte de 538 patients atteints du syndrome de Joubert.

Caractéristiques	Nombre	%
L'âge		
0-9	178	33.5
10-19	157	29.5
20-29	65	12.2
30-39	24	4.5
≥ 40	6	1.1
Non connu	42	7.9
Décès		
IVG	11	2.1
Autres causes*	49	9.2
Total	532	100
Continent de résidence		
Amérique du nord	316	59.4
Europe	51	9.6
Australie	23	4.3
Amérique du sud	17	3.2
Asie (Moyen orient : 88)	125	23.5
Famille avec consanguinité connue	84	19.1
Sexe masculin	294	55.5
Famille avec ≥ 1 enfant atteint	79	17.9

**Inclus la mort in utéro*

IV- CLINIQUE

Bien que des critères diagnostiques clairs n'aient toujours pas été établis , les manifestations cliniques les plus souvent cités comme nécessaires au diagnostic incluent : [2 , 39-42]

1. IRM cérébrale révélant le SDM constitué de trois éléments : Hypoplasie vermienne , fosse inter pédonculaire profonde , pédoncules cérébelleux épaissis (présent dans 100% des cas) [2 , 38-43]
2. Hypotonie dans l'enfance (100%)
3. Retard de développement , retard mental de sévérité variable (98%)
4. Un des éléments suivants (non indispensables au diagnostic mais augmentent considérablement la probabilité clinique)
 - Mouvements respiratoires anormaux
 - Mouvements oculaires anormaux

Cependant, les manifestations cliniques du syndrome de Joubert sont multiples :

1. Syndrome dysmorphique :

Braddock et al ont analysé les traits du visage de 34 enfants atteints du SJ [44] . Les résultats comprenaient un visage long , une proéminence frontale ,un rétrécissement bitemporal , un ptosis , un prognathisme , une grande mandibule proéminente, une racine du nez large, un nez court , un philtrum absent , des anomalies des sourcils et des oreilles et une fente palatine. Les caractéristiques faciales semblaient devenir plus distinctes avec l'âge. Malgré ces résultats, Braddock et al. ont noté qu'il y avait une variabilité extrême résultant probablement de l'hétérogénéité génétique. [44]

2. Les signes neurologiques :

- **Hypotonie** : est généralement le premier signe observé à l'examen , elle est quasi-constante chez le nourrisson , elle évolue vers l'ataxie.
- **Ataxie** : remplace l'hypotonie à l'âge de la marche .
- **Mouvements oculaires anormaux** : Des mouvements oculaires anormaux caractéristiques sont presque toujours présents [45-47]

▪ *L'apraxie oculomotrice* est présente dans la grande majorité, et se manifeste par une incapacité à suivre visuellement les objets, à initier des saccades.

Il en résulte un *mouvement compensateur de poussée de la tête vers l'avant* qui est la marque de l'apraxie oculomotrice.

L'apraxie oculomotrice reflète probablement des anomalies de la décussation axonale. Ces anomalies ont été documentées avec L'IRM en tenseur de diffusion.

- *Le nystagmus* est également un signe courant.
- L'apraxie oculomotrice et le nystagmus s'améliorent avec l'âge.

- **Mouvements anormaux de la tête**

- **Retard du développement moteur et de langage :**

Dans une série [45] , l'âge moyen de la position assise était de 19 mois et celui de la marche était de 4 ans chez ceux qui étaient capables de développer ces compétences [45] .Les patients souffrent d'ataxie, de dyspraxie oromotrice et de dyspraxie de la parole. Certains enfants ont besoin d'appareils fonctionnels ou doivent utiliser la langue des signes pour communiquer. La déficience cognitive est très variable dans le syndrome de Joubert [47].

La déficience intellectuelle, allant de légère à très grave, est courante. Il est important de noter cependant que le déficit intellectuel n'est pas inévitable, et que plusieurs individus avec une intelligence limite ou même normale ont été signalés.

Des crises convulsives ont été signalées, bien qu'elles ne soient pas courantes. [34]

- **Troubles de comportement** : fréquents tels que l'impulsivité, l'autisme, la persévération et les crises de colère [47].

- **Anomalies du système nerveux central** : Les patients atteints du syndrome de Joubert peuvent avoir d'autres anomalies du SNC, celles-ci incluent *la méningomyélocèle occipitale, les hétérotopies, la polymicrogyrie, l'hydrocéphalie, l'hamartome hypothalamique et les anomalies du corps calleux* [48].

3. Les manifestations respiratoires :

- Les anomalies respiratoires consistent en de *courts épisodes alternés d'apnée et d'hyperpnée, ou d'hyperpnée épisodique isolée.*

Celles-ci ont tendance à commencer peu de temps après la naissance, à s'intensifier avec le stress émotionnel et à s'améliorer avec l'âge.

Elles Peuvent mettre en jeu le pronostic vital .

Elles disparaissent généralement vers l'âge de 6 mois.

4. Les manifestations oculaires :

- **Atteinte rétinienne** : La rétine fait partie des organes les plus fréquemment impliqués dans le syndrome.

Dans l'ensemble, une atteinte rétinienne cliniquement significative survient chez environ un tiers des sujets.

L'atteinte rétinienne est variable, il peut s'agir d'une **amaurose congénitale grave de Leber**, cécité congénitale sévère avec électrorétinogramme plat ou alors une rétinopathie pigmentaire évidente à l'examen du fond d'œil et qui se manifeste par la cécité nocturne et présente une évolution variable.

- **Colobome** : Les colobomes peuvent être unilatéraux ou bilatéraux et affectent principalement le segment postérieur de l'œil. Les colobomes sont fréquents chez les patients présentant des anomalies hépatiques, survenant jusqu'à 30%, dans le cadre du syndrome COACH [49].

- **Microphtalmie.**

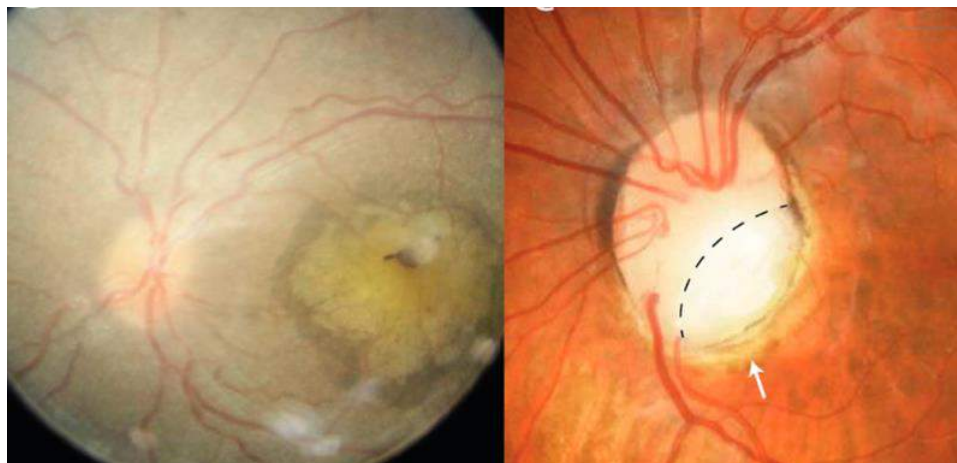


Figure19 :

(A) :Dystrophie rétinienne avec maculopathie [120]

(B) :Colobome papillaire (pointillés) [120]

5. Les atteintes rénales

L'atteinte rénale est présente chez environ 25% des patients [50].

- **Dysplasie kystique** : Gros reins kystiques .La fonction rénale peut être normale.
- **Néphronophthise** : survient plus tardivement. Il s'agit d'une maladie évolutive caractérisée par une néphrite tubulo-interstitielle et des kystes concentrés à la jonction corticomédullaire.

La plupart des patients se présentent vers l'âge de 9 ans, présentent des défauts de concentration urinaire et évoluent vers une insuffisance rénale terminale à la fin de la deuxième décennie .

6. Les atteintes hépatiques : Peu fréquentes .

- **Fibrose hépatique** : ainsi que ses principales complications à type de cirrhose et d'hypertension portale

7. Les atteintes squelettiques :

La polydactylie : rapportée dans environ 8 à 16% des cas [50].

- La forme la plus courante est post axiale affectant les mains et les pieds.

La polydactylie mésoaxiale est associée au syndrome numérique orofacial de type 6, un sous-type de **SJTA**.

8. Manifestations psychopathologiques :

La majorité des enfants atteints du syndrome de Joubert présentent des troubles psychiatriques [51]. : troubles anxieux (phobie sociale, agoraphobie et anxiété généralisée), dépression, trouble psychotique non spécifié , trouble

envahissant du développement (TED) non spécifié , trouble des conduites, tics et énurésie(1).

Plusieurs études de cas soulignent que les **troubles du spectre autistique(TSA)** sont souvent associés au syndrome de Joubert . Par exemple, Holroyd et al. [52] ont décrit les profils neuropsychiatriques d'un frère et de sa sœur atteints du syndrome de Joubert avec une grande variabilité au niveau de la sévérité et du type de traits autistiques. En effet, la sœur, dont l'hypoplasie vermienne était plus sévère remplissait tous les critères du DSM-III [53] pour le diagnostic d'autisme, contrairement à son frère qui ne présentait que certains comportements autistiques. La sœur avait des comportements stéréotypés, une altération des interactions et de la communication, des intérêts restreints, une détresse lors des changements d'environnement et un déficit sévère du comportement adaptatif alors que son frère présentait uniquement des persévérations, une peur de certains sons et le refus de certaines textures et il conservait de bonnes capacités d'interaction sociale.

Les TSA pourraient ne pas être les seuls troubles associés au syndrome de Joubert car plusieurs travaux ont mis en évidence l'existence de troubles psychopathologiques liés à une atteinte du vermis, qu'elle soit acquise ou congénitale . Levisohn et al. ont démontré qu'une atteinte isolée du vermis s'accompagnait de difficultés de régulation émotionnelle avec des changements comportementaux(agressivité , dépression , introversion) et émotionnels [54].

Les résultats soulignent également l'importante variabilité des manifestations psychiatriques et invitent à privilégier une réflexion personnalisée pour adapter les propositions de prise en charge à chaque enfant.

9. Autres manifestations :

- Croissance et puberté normales (sauf cas exceptionnel d'anomalie endocrinienne associée ou maladie rénale)
- Hamartomes linguaux
- Freins gingivaux

Sur la cohorte de 532 patients , l'équipe de Bachmann ont étudié la prévalence des différents signes cliniques . [37] Afin d'être le plus précis possible , n'ont été pris en compte que les patients pour qui la présence ou l'absence d'un signe clinique a été confirmé.

Par conséquent , le dénominateur pour calculer chacun des signes clinique varie .

La dystrophie rétinienne (n=99/329, 30 %) et l'atteinte rénale (n=102/407 , 25%) sont les deux atteintes les plus fréquemment retrouvées , suivies des colobomes (n=56/330 , 17%) , la polydactylie (n=56/387 , 15%) , la fibrose hépatique (n=50/362 , 14%) et l'encéphalocèle (n=29/386 , 8%) [37]

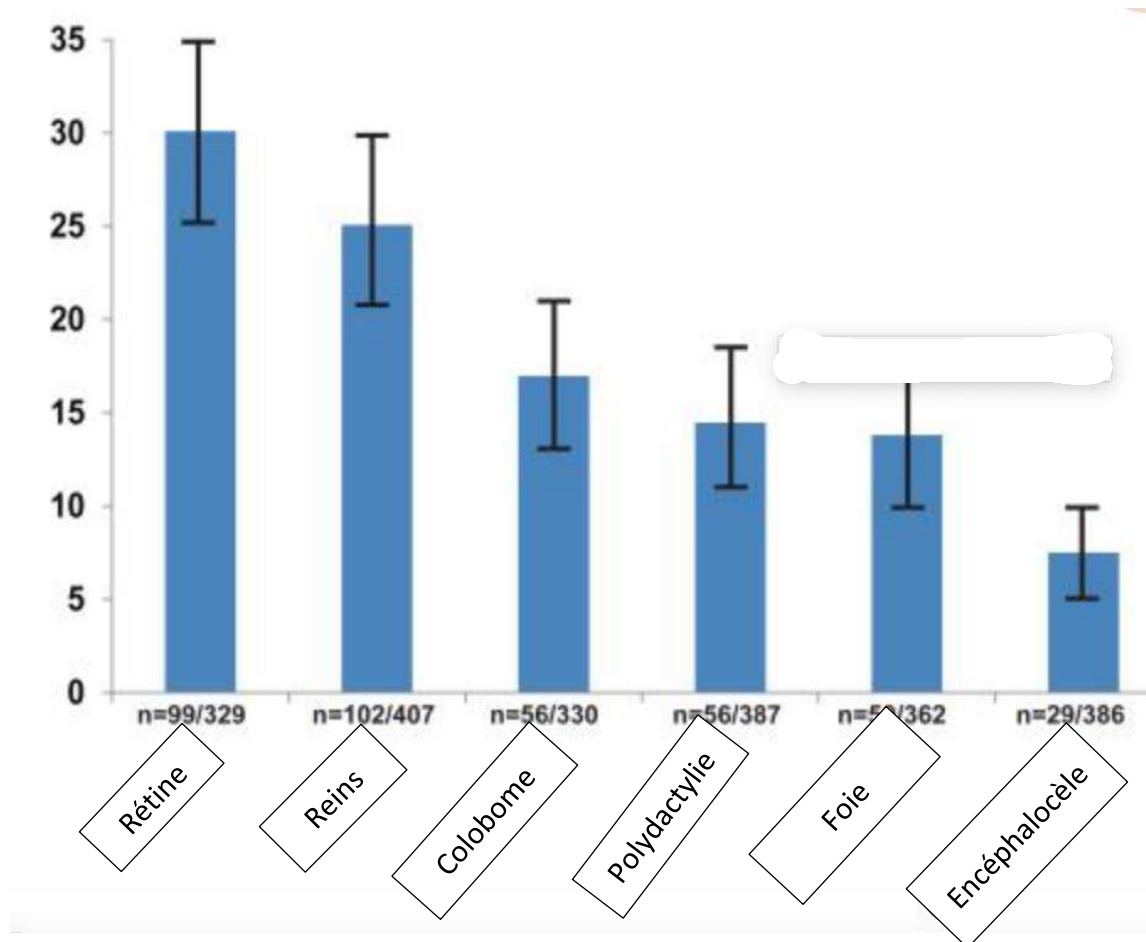


Figure20 : Diagramme de la prévalence des signes cliniques chez 532 patients

D'autres manifestations ont également été notées, telles qu'un strabisme et un ptosis chez respectivement 167 et 104 individus, des crises convulsives chez 55 patients. D'autres atteintes, moins fréquentes, la scoliose (n=28), la fente palatine (n=20), des problèmes d'audition (n=16), des hamartome linguaux (n=17), freins gingivaux (n=9), des malformations cardiaques congénitales (n=7) et une variété de manifestations psychopathologiques telles que l'anxiété, l'agressivité, la dépression et l'autisme (n=47) ont également été rapportées. [37]

V- ASPECTS GENETIQUES :

Au cours des deux dernières décennies, de nombreux progrès de recherche génétique ont été réalisés. En effet il a été prouvé que le syndrome de Joubert est tout autant hétérogène cliniquement que génétiquement.

En 2018, 28 gènes causals sont identifiés [55]. Le premier gène causal connu, AHI1, a été identifié en 2004 [56, 120], le deuxième NPHP1 en 2005. [57]

En ce qui concerne le gène AHI1, l'analyse des corrélations génotype-phénotype de plusieurs études [58,59] révèle à ce jour des résultats discordants sur certains points (atteinte rénale et cérébrale associées) mais il semble que le gène AHI1 soit responsable le plus souvent d'un syndrome de Joubert avec une atteinte rétinienne et sans atteinte rénale, du moins dans sa forme précoce. [60]

Les délétions du gène NPHP1 sont responsables d'une néphronophtise associée dans un très faible pourcentage de cas à une forme atténuée de JS. [61]

Les gènes CEP290, MKS3 et RPGRIP1L [62,63] (responsables également du syndrome de Meckel-Gruber), ont été identifiés plus récemment. La fréquence respective des mutations de ces gènes reste à évaluer dans de grandes séries de patients.

Les données concernant les corrélations génotype-phénotype sont encore insuffisantes mais il semble que le gène CEP290 soit associé à une atteinte rétinienne sévère, le gène MKS3 à des JS isolés ou avec atteinte rénale ou hépatique, le gène RPGRIP1L à une atteinte rénale fréquente. [63,64]

Les mutations majoritaires du gène NPHP1 sont de grandes délétions homozygotes emportant le gène. En revanche, il n'existe pas véritablement de hot-spots pour les gènes AHI1, MKS3, CEP290 et RPGRIP1L, CC2D2A et ARL13B dont les mutations sont réparties tout le long de ces gènes.

Tous ces gènes codent pour des protéines qui interagissent entre elles et qui sont localisées au niveau du cil primitif et du centrosome. Ces données fonctionnelles ont permis d'inclure le SJ dans le groupe dit des « **ciliopathies** ».

On compte, à ce jour, plus de 30 maladies humaines classées comme ciliopathies, parmi lesquelles, mentionnons le syndrome de Meckel, le syndrome de Bardet-Biedl, la néphronophtise, le syndrome d'Alstrom et bien d'autres. Avec dans l'ensemble, au moins 80 gènes de ciliopathie impliqués jusqu'à présent.

Les troubles des ciliopathies, secondaires à un dysfonctionnement des cils primaires ou des cils mobiles, présentent des phénotypes récurrents avec une implication multi-organes, car les cils sont présents sur presque tous les types de cellules. Les défauts du cil primaire peuvent affecter les reins, la rétine, le foie, le cerveau et les os. Le phénotype est donc une combinaison variable de reins kystiques, de polydactylie, de rétinopathie, de fibrose hépatique, de retard de développement, de déficience intellectuelle et d'anomalies du système nerveux central.

Bien qu'ils soient rares individuellement, les troubles de la ciliopathie peuvent collectivement avoir une prévalence élevée de l'ordre de 1/2000 (sur la base de la prévalence des trois caractéristiques communes de la maladie : kystes rénaux 1 sur 500 , dégénérescence rétinienne 1 sur 3000 et polydactylie 1 sur 500) [65].

L'intérêt de la détermination de l'étiologie génétique sous-jacente précise du SJTA est d'une grande importance pour plusieurs raisons. Pour les patients et leurs familles, il facilite le conseil génétique et les tests prénataux. Il aide également à poser le diagnostic quand l'imagerie n'est pas parlante, améliore la précision du pronostic et permet une gestion médicale personnalisée.

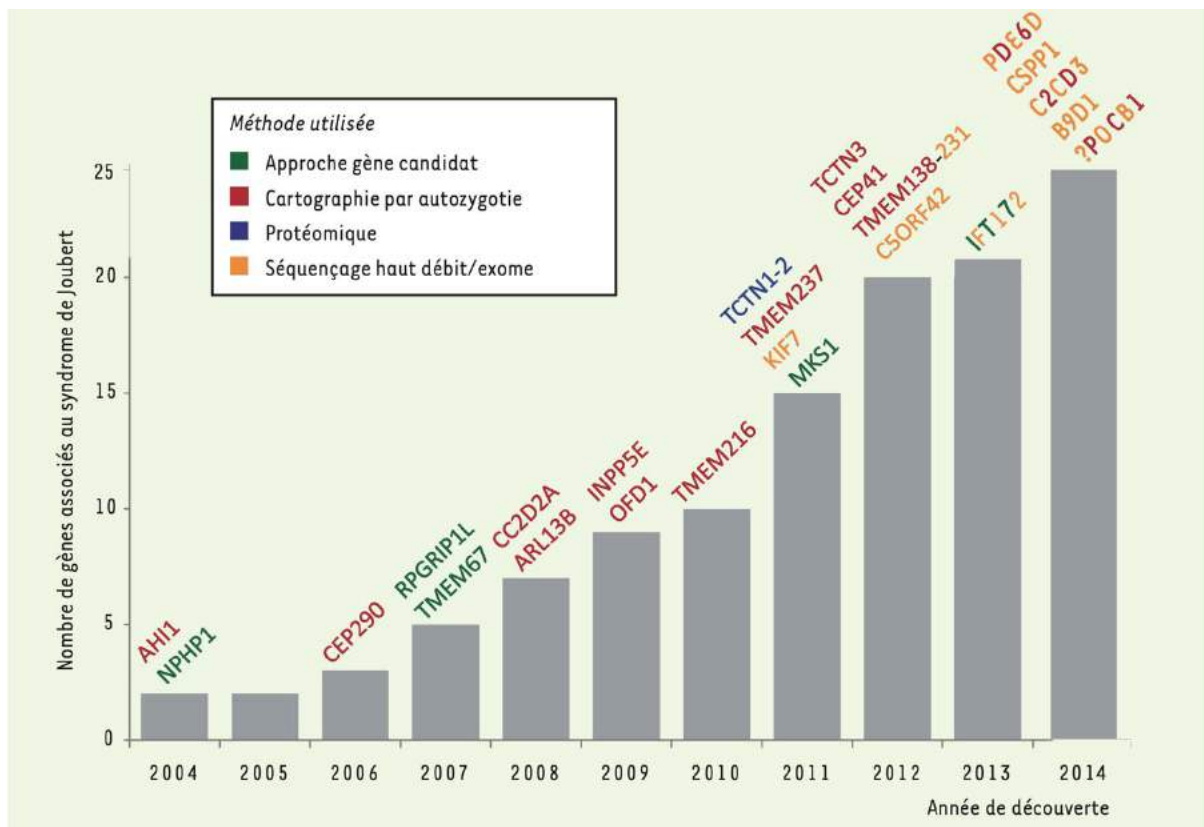


Figure21 : Chronologie et méthodologies de l'identification des gènes associés au syndrome Joubert : Nombre de gènes identifiés dont le dysfonctionnement cause le syndrome de Joubert, en fonction de l'année.

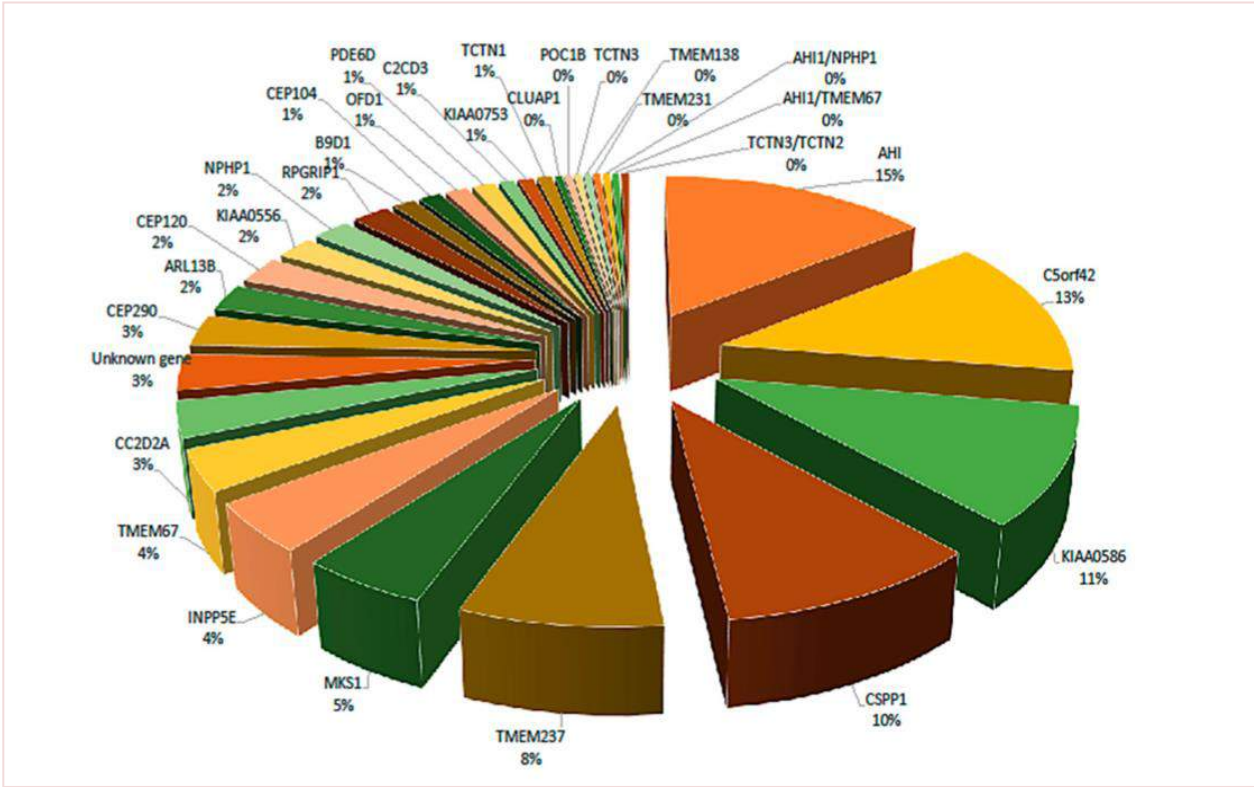


Figure22 : Proportions des différentes mutations retrouvées chez 245 patients atteints du syndrome de Joubert. [120] Les mutations concernent 28 gènes , mais approximativement la moitié de ces mutations étaient retrouvées sur uniquement 4 gènes : AHI (15%) ,C5orf42 (13%), KIAA0586(11%) , CSPP1(10%)

VI. LES SYNDROMES MALFORMATIFS ASSOCIES

En 1992, Saraiva et Baraitser ont regroupé les phénotypes de 101 patients atteints du syndrome de Joubert et ont défini les critères diagnostiques suivants:

- Hypoplasie du vermis ,
- Hypotonie,
- Retard de développement
- Et au moins une des deux caractéristiques suivantes : respiration anormale et/ou mouvements oculaires anormaux.

Deux groupes cliniques ont été identifiés (SJ type A et B), en fonction de l'absence ou de la présence d'une dystrophie rétinienne et / ou d'une maladie rénale.

Quand présents, le SJ est appelé le syndrome cérébello-oculo-rénal.

D'autres caractéristiques également rencontrées dans les deux groupes ont été décrites, tels que les colobomes chorio-rétiens, la polydactylie, la fibrose hépatique, les tumeurs des tissus mous, la fente palatine et les malformations cardiaques congénitales [39].

Bien qu'utile, cette classification basée uniquement sur des données cliniques n'a pas permis la distinction entre le SJ et d'autres syndromes caractérisés par une malformation cérébelleuse, comme le syndrome de Dandy-Walker ou l'hypoplasie isolée du vermis cérébelleux.

De plus, il n'était pas clair si d'autres affections cérébello-oculo-rénales, telles que le syndrome COACH ou le syndrome Senior-Loken ou encore le syndrome de Dekaban-Arima faisaient partie du même spectre du SJ ou représentaient des entités distinctes [66,67]

En 1997, Maria et ses collaborateurs ont décrit une anomalie du cervelet et du tronc cérébral constamment retrouvée à l'imagerie lors du syndrome de Joubert [68] ; *le signe de la dent molaire*. Par la suite, le SDM a été identifié chez des patients présentant des caractéristiques cliniques du SJ avec une implication multiorganique variable.

Ce qui a permis d'identifier un groupe de pathologies lié au SDM, initialement appelées syndromes cérébello-oculo-rénal [72] et plus tard le syndrome de Joubert et les troubles associés (JSRD : Joubert syndrom and related disorders).

Outre le syndrome de Joubert, il s'agissait de JS associé à une dystrophie rétinienne, JS avec polymicrogyrie, le syndrome Dekaban – Arima, le syndrome Senior-Loken (SLS), COACH syndrome ou encore le syndrome orofaciodigital VI (OFDVI ou Varadi – Papp) [69].

Cependant, l'utilisation de ces acronymes a été compliquée par la grande hétérogénéité clinique intra- et inter-familiale et le chevauchement phénotypique qui en résulte.

De plus, la confusion est née suite à l'adoption du même terme pour identifier des syndromes distincts, par exemple l'acronyme SLS utilisé à la fois pour le syndrome oculorénal de dystrophie rétinienne et de néphronophtise (NPH), et pour le même phénotype associé aux signes neurologiques et au SDM.

Récemment, grâce à l'identification de plusieurs gènes et à l'établissement de corrélation génotype-phénotype, une classification plus descriptive a été

proposée, qui attribue les patients à des groupes distincts en fonction de l'implication multiorganique[69-71] .

Selon cette classification, un diagnostic de JSRD est posé devant l'association du SDM à l'imagerie à des signes neurologiques , à savoir une hypotonie évoluant vers l'ataxie, un retard de développement et, dans presque tous les cas, des mouvements oculaires anormaux. D'autres signes neurologiques tels que des anomalies respiratoires néonatales et un retard mental de degré variable sont favorables mais non essentiels pour le diagnostic.

Les JSRD sont divisés en huit sous-groupes cliniques principaux:

- 1- JS pur
- 2- JS avec atteinte oculaire (JS-O)
- 3- JS avec atteinte rénale (JS-R)
- 4- JS avec atteinte oculorénale (JS-OR)
- 5- JS avec atteinte hépatique (JS-H ou syndrome COACH)
- 6- JS avec atteinte orofaciodigitale (JS-OFD ou OFDVI syndrome)
- 7- JS avec syndrome acro-calleux
- 8- JS avec dystrophie thoracique asphyxiante de Jeune

1. Syndrome de Joubert pur :

Dans cette catégorie , le SJ « pur » présente les trois critères diagnostic principaux , souvent associé à une apraxie oculomotrice et/ou des anomalies respiratoires , peut également être associé à une polydactylie et d'autres manifestations moins fréquentes. [73]

La majorité des enfants porteurs du syndrome de Joubert , sont considérés comme « SJ pur » , jusqu'à ce qu'ils présentent une atteinte rétinienne et/ou rénale ou hépatique avec l'âge.

2. Syndrome de Joubert avec atteinte oculaire (JS-O)

L'atteinte rétinienne peut aller de l'amaurose congénitale de Leber (LCA ou cécité congénitale) à des rétinopathies pigmentaires évidentes au fond d'œil ou à des formes plus légères de dystrophie rétinienne détectables uniquement par électrorétinogramme, les deux avec une vue partiellement conservée. [74]

La dégénérescence rétinienne peut se développer avec l'âge , mais n'est généralement pas aussi rapidement évolutive que dans les formes génétiques des rétinites pigmentaires classiques[75].

Les personnes atteintes d'une maladie rétinienne ont rarement des colobomes oculaires [74].

Dans l'ensemble , une dystrophie rétinienne a été rapportée chez 24-32% des personnes atteintes [74 ; 76] et est fortement liée aux gènes AHI1 , ARL3 , CEP290 [67, 77].

3. Syndrome de Joubert avec atteinte rénale (JS-Ren)

L'atteinte rénale est représentée dans la plupart des cas par une néphronophtise, une maladie progressive caractérisée par la formation de petits kystes à la jonction corticomédullaire et la fibrose interstitielle, entraînant des troubles de concentration urinaire et évoluant vers une insuffisance rénale chronique terminale (IRCT). Typiquement , dans la néphronophtise juvénile , l'IRCT survient à une médiane d'âge de 13 ans [78].

L'évaluation pathologique des reins révèle la présence de kystes cortico-médullaires , une atrophie et une fibrose interstitielle . Quant à l'évaluation échographique , elle met en évidence des reins de petite taille avec une échogénicité accrue à la jonction corticomédullaire . [79,80]

Autre atteinte rénale , des reins polykystiques ressemblant à une polykystose rénale autosomique récessive avec risque d'hypertension artérielle [79 , 81].

Dans plusieurs enquêtes, entre 23 et 32% des personnes atteintes de JS présentent des manifestations rénales [1, 79, 82].

4. Syndrome de Joubert avec atteinte oculo-rénale (JS-OR)

L'association d'une atteinte rénale à une rétinopathie est souvent retrouvée , elle est liée à une multitude de gènes responsables du syndrome de Joubert. Historiquement, la combinaison de rétinopathie et de néphronophtise était connue sous le nom du syndrome de Senior-Løken [2 , 3] et a été rapportée chez environ un tiers des personnes avec atteinte rénale [82].

5. Syndrome de Joubert avec atteinte hépatique (JS-H)

L'association du JS avec une maladie hépatique est rarement symptomatique à la naissance, bien qu'elle se caractérise par une fibrose hépatique congénitale causé par des cils dysfonctionnels.

Histologiquement la fibrose hépatique congénitale se définit par la présence d'une fibrose péri portale associée à une prolifération de canaux biliaires [73]. Ces anomalies résultent d'un défaut de remodelage de la plaque ductale [72,73,83]

Les symptômes sont généralement liés à l'hypertension portale, et les individus peuvent présenter des enzymes hépatiques élevées isolées voire une maladie avancée telle qu'une cholangite sclérosante primitive et/ou une hémorragie variqueuse gastro-œsophagienne avec thrombocytopénie. [84-86]

Les colobomes chorioretiniens font souvent partie du spectre clinique , mais ne sont pas obligatoire pour le diagnostic.En effet , ils ont été décrits chez des patients appartenant à d'autres sous-groupes de JSRD , porteurs de mutation AHI1 , NPH1 ou CEP290.

De même, une néphronophtise peut également être présente dans une minorité de cas , dans 60% des cas elle est due à une mutation du gène TMEM67 [69,73]

Classiquement appelé COACH syndrome (C=coloboma , O = Oligophrenia , A= congenital ataxia , H=hepatic fibrosis).

6. Syndrome de Joubert avec atteinte oro-facio-digital (SJ-OFD)

Les manifestations orales comprennent la fente labiale et/ou palatine , des freins multiples , fissure de la langue et les hamartomes gingivaux ou linguaux .

D'autres caractéristiques faciales comprennent l'hypertélorisme et la micrognathie ou la mâchoire en retrait.

La polydactylie dans le SJ est souvent préaxiale ou méso-axiale avec des métacarpes en forme de Y [87,88]., mais la forme moins spécifique de polydactylie postaxiale a également été rapportée. [73]

Dans l'ensemble, la polydactylie a été décrite chez 13 à 15% des individus atteints de JS [73,88]. Ces caractéristiques sont typiques dans le groupe hétérogène des ciliopathies connues sous le nom syndrome OFD (syndrome orofaciodigital).

7. Syndrome de Joubert avec syndrome acro-calleux (JS-AC)

En addition des malformations cérébelleuses décrites dans le SJ, certaines personnes touchées ont également des anomalies du corps calleux.

Lors d'une inspection des clichés d'IRM, une enquête a révélé que jusqu'à 80% des sujets atteints de SJ présentaient une sorte de dysgénésie calleuse [90]. Certaines familles présentant des caractéristiques JS-AC présentent des mutations dans le gène KIF7, qui provoquent également un syndrome acrocalleux avec polydactylie et hydrocéphalie [89].

8. Syndrome de Joubert avec dystrophie thoracique asphyxiante de Jeune (JS-JATD)

Le syndrome de Jeune, ou dysplasie thoracique asphyxiante est une dysplasie à côtes courtes caractérisée par un thorax étroit, des membres courts et des anomalies squelettiques radiologiques avec aspect en " trident " du cotyle et anomalies métaphysaires , avec ou sans polydactylie.

Des caractéristiques squelettiques similaires ont été décrites chez des sujets atteints de JS et de SDM, le plus souvent une petite taille, une cage thoracique étroite, un raccourcissement des membres de topographie rhizomélique, des épiphyses phalangiennes de forme conique, une brachydactylie et une polydactylie [91-93].

Tableau III: Classification du syndrome de Joubert et troubles associés

Sous groupe clinique	Critères obligatoires	Signes cliniques souvent associés*	Ancienne appellation	Gènes **
JS pur (JS)	SDM		JS JS type A	Plusieurs gènes impliqués
JS avec atteinte oculaire (JS-O)	SDM Dystrophie rétinienne (LCA incluse)		JS type B	AHI 1
JS avec atteinte rénale (JS-R)	SDM NPH			NPHP1 RPGRIP1L
JS avec atteinte oculorénale (JS-OR)	SDM Dystrophie rétinienne (LCA possible) NPH	FHC (rapporté dans certains cas)	Sd cerebello-occulo-rénal SLS avec SDM JS type B Sd Debbakan Arima	CEP 290
JS avec atteinte hépatique (JS-H)	SDM FHC	Colobomes NPH	Sd COACH Sd Gentile	TMEM67
JS avec atteinte orofaciodigitale (JS-OFD)	SDM Tumeurs congénitales de la cavité buccale (Hamartome inclus) Polydactylie	Fente labiale et/ou palatine	Sd Varaddi Papp Sd Orofaciodigital VI	TMEM216

**Manifestations non corrélées à un sous type clinique spécifique telles que : polydactylie postaxiale , encéphalocèle, autres malformations du SNC , polymicrogyrie , maladie de Hirschsprung, malformation cardiaque congénitale.*

***Outre les gènes listées ci-dessus , d'autres gènes ont été incriminées dans différents sous types cliniques.*

Abréviation : FHC : fibrose hépatique congénitale , SDM : signe de la dent molaire , LCA : amaurose congénitale de Leber , NPH : néphronophtise , SLS : syndrome de Senior-Loken.

VII- IMAGERIE

1. Imagerie anténatale :

Compte tenu de la faible prévalence du syndrome de Joubert (~ 1/100000 naissances vivantes) et des constatations échographiques non spécifiques , le diagnostic in utéro reste problématique , en particulier en début de grossesse. Des valeurs normales pour les dimensions prénatales de la grande citerne et du vermis ont été décrites [94-96], cependant il reste difficile de distinguer le normal de l'anormal, surtout avant 18 semaines d'aménorrhée lorsque le vermis cérébelleux est encore en développement [97] .

Le terme « Variante de dandy-walker » a été adopté pour décrire les patients avec une hypoplasie du vermis cérébelleux avec ou sans la présence de kyste de la fosse cérébrale postérieure ou d'hydrocéphalie et qui ne répondent pas à d'autres diagnostics spécifiques. [98]

Ce terme non spécifique comprend une variété de causes sous-jacentes et notamment la malformation de Dandy walker . [99-101]

Enfin, l'imagerie postnatale et l'examen post mortem fœtal ne confirment pas toujours les découvertes échographiques prénatales de la FCP . [102,103]

Dans ce rapport, nous décrirons l'imagerie prénatale des fœtus à risque de SJ (échographie et IRM) . Et à travers une revue de la littérature nous discuterons des implications de l'imagerie dans l'évaluation des grossesses à risque .

a : Échographie fœtale :

Les données de la littérature restent très faibles, en réalité aucune étude n'a encore été réalisée sur une large cohorte de patients afin de décrire les manifestations échographiques prénatales du syndrome de Joubert.

Cela s'explique notamment par la difficulté du diagnostic prénatal échographique qui reste très aspécifique. [122]

On peut retrouver : [104,122]

- une clarté nucale épaissie ,
- une méga grande citerne ,
- une hypoplasie voire agénésie du vermis cérébelleux ,
- un encéphalocèle occipital ,
- une ventriculomégalie ,
- une hypoplasie congénitale du pénis , des kystes rénaux , une polydactylie et une polyhydramnios.

Cependant il faut noter que l'hypoplasie vermienne n'est pas visible avant la 18^{ème} semaine d'aménorrhée. [97]

Le tableau V résume les résultats d'imagerie observés dans plusieurs cas publiés de fœtus atteints de JS.

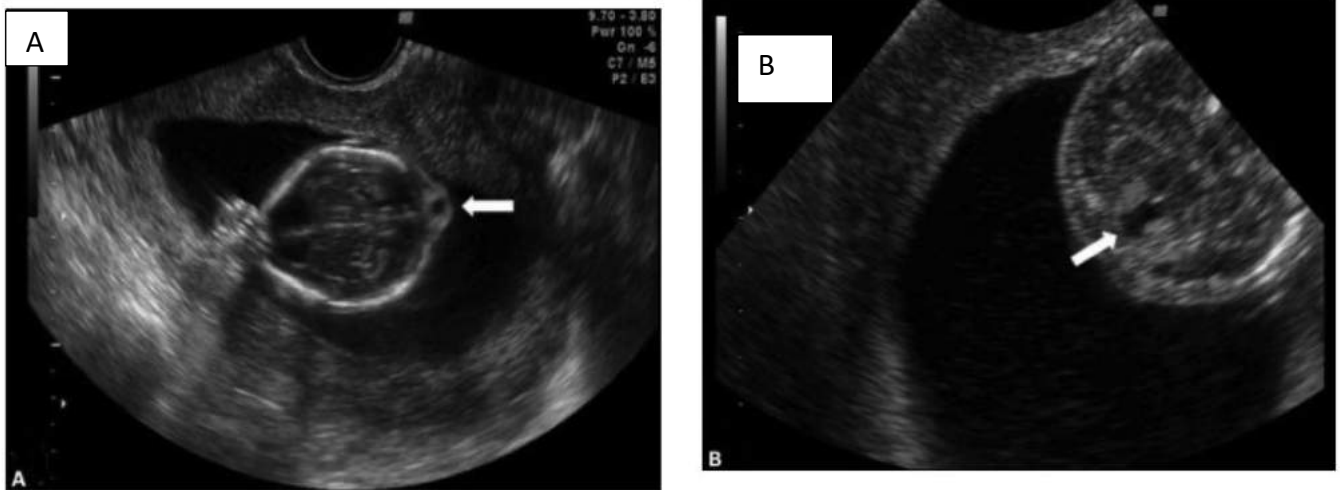


Figure 23 :Échographies fœtales à 17SA d'un fœtus atteint du syndrome de Joubert.
 Echographie foetale révélant une masse kystique extracrânienne Echographie fœtale , coupe
 transverse de la FCP montrant un defect du vermis cerebelleux

*→ Diagnostic de syndrome de Joubert avec encéphalocèle a été retenu
 (confirmé par l'examination post mortem) [122]*

Il est cependant compliqué d'estimer la fréquence des manifestations échographiques retrouvées chez les fœtus atteints du syndrome de Joubert car les cas rapportés décrivent uniquement des cas hautement sélectionnés et appliquent des critères variables pour parler d'hypoplasie vermienne et de méga grande citerne ou encore tout simplement ne signalent pas toutes les manifestations échographiques retrouvées.

De plus, il est important de préciser que toutes les constatations échographiques peuvent également être retrouvées dans d'autres troubles rendant le diagnostic prénatal définitif difficile en absence d'antécédents familiaux.

En revanche, pour les couples avec un enfant atteint, le diagnostic prénatal du syndrome de Joubert est moins problématique.

Lors d'une grossesse ultérieure, il est très improbable que des caractéristiques telles qu'une méga grande citerne, une hypoplasie du vermis cérébelleux , un encéphalocèle ou une polydactylie soient liés à une autre pathologie. [109,122]

De même une clarté nuchale épaissie associée à d'autres manifestations extra crânielles telles que la polydactylie , peut être très évocatrice du diagnostic en présence d'antécédents familiaux. [109,122]

Tableau IV: Résumé des manifestations prénatales rapportées.

Étude	AF	Sexe	Constatations initiales	Age au diagnostic	Confirmation	Évolution
Lingling Zhu et al. , 2017 [123]	-	ND	28SA : HV ,VM	28SA	IRM in utéro : SDM	
Doherty et al. , 2005 [109]	+	M	17SA : HV	17SA	AF Echo/IRM in utéro HV post mortem	IMG à 22SA
Campbell et al. , 1984 [124]	+	F	21SA : MCM	26SA	AF MCM post mortem	IMG à 26SA
Ivarsson et al. , 1993 [125]	+	ND	8-11SA :EO , KR	17SA	AF OE,KR	IMG à 18SA
Van Dorp et al. , 1991 [126]	+	F	17SA : OE , MCM , HV	17SA	AF MCM , EO , colobomes post mortem	IMG à 17SA
Van Zalen-Sprock et al , 1996 [127]	+	ND	8-11 SA : MCM , OE	Before birth	AF OE OE,HV post mortem	IMG
Wang et al. , 1999 [128]	+	M	32SA : HV , EO	32SA	AF EO EO , HV post mortem	IMG à 32SA
Aslan et al. , 2002 [122]	CSG	M	32SA : PH , HV , VM , PD , RESP	32SA	Echo in utéro SDM sur l'IRM postnatale *	Enfant né
Anderson et al. , 1999 [129]	-	F	18SA : normal	Nss	HV , VM à l'IRM Signes clinique *	Enfant vivant
Ni Scanail et al. , 1999 [130]	-	F	24SA : HV , MCM	Enfance	SDM Signes cliniques *	Enfant vivant
Reynders et al. , 1997 [131]	-	ND	13.5SA : CNE	ND	ND	Enfant né
Souka et al . , 1998 [132]	-	ND	11SA : CNE 20SA : HV	ND(après 20SA)	ND	IMG

Abréviations : AF :Antécédents familiaux , SA :semaine d'aménorrhée , HV : hypoplasie vermienne, IMG : Interruption médicale de grossesse, MCM : méga cisterna magna, ND : non documenté, EO :encéphalocèle occipital, KR : kystes rénaux, PH : polyhydramnios , VM : ventriculomégalie, PD : polydactylie , RESP : anomalies respiratoires , CSG : consanguin, Nss : à la naissance, CNE : clarté nuchale épaisse

**1 : Outre le SDM à la naissance , l'enfant présentait une hypotonie , tachypnée , polydactylie , hamartome lingual , nystagmus et dystrophie rétinienne.*

**2 : Outre le SDM à la naissance , l'enfant présentait une hypotonie , apnée/tachypnée , colobomes , nystagmus.*

**3 : l'enfant présentait un nystagmus , des reins polykystiques , des anomalies du cycle respiratoire.*

Un diagnostic échographique prénatal réussi de SJ basé sur les résultats de l'imagerie cérébrale révélant une hypoplasie vermienne qui affecte généralement le vermis inférieur. L'hypoplasie du vermis apparaît comme une communication de LCR entre le quatrième ventricule et la grande citerne qui persiste après la 18ème semaine de gestation.

Une échographie précoce (avant 18 semaines) peut donner des faux positifs , c'est le cas lorsque le vermis ne recouvre pas encore le quatrième ventricule [97] , ou en scannant juste en dessous du niveau des hémisphères cérébelleux, donnant la fausse impression d'une agénésie vermienne ou d'hypoplasie .

Autre limite de l'échographie prénatale est la difficulté à obtenir des coupes sagittales en raison de l'orientation foetale. L'échographie multiplanaire tridimensionnel peut être utile pour obtenir des vues sagittales, bien que son efficacité dans le diagnostic des anomalies vermiennes n'ait pas été prouvée.

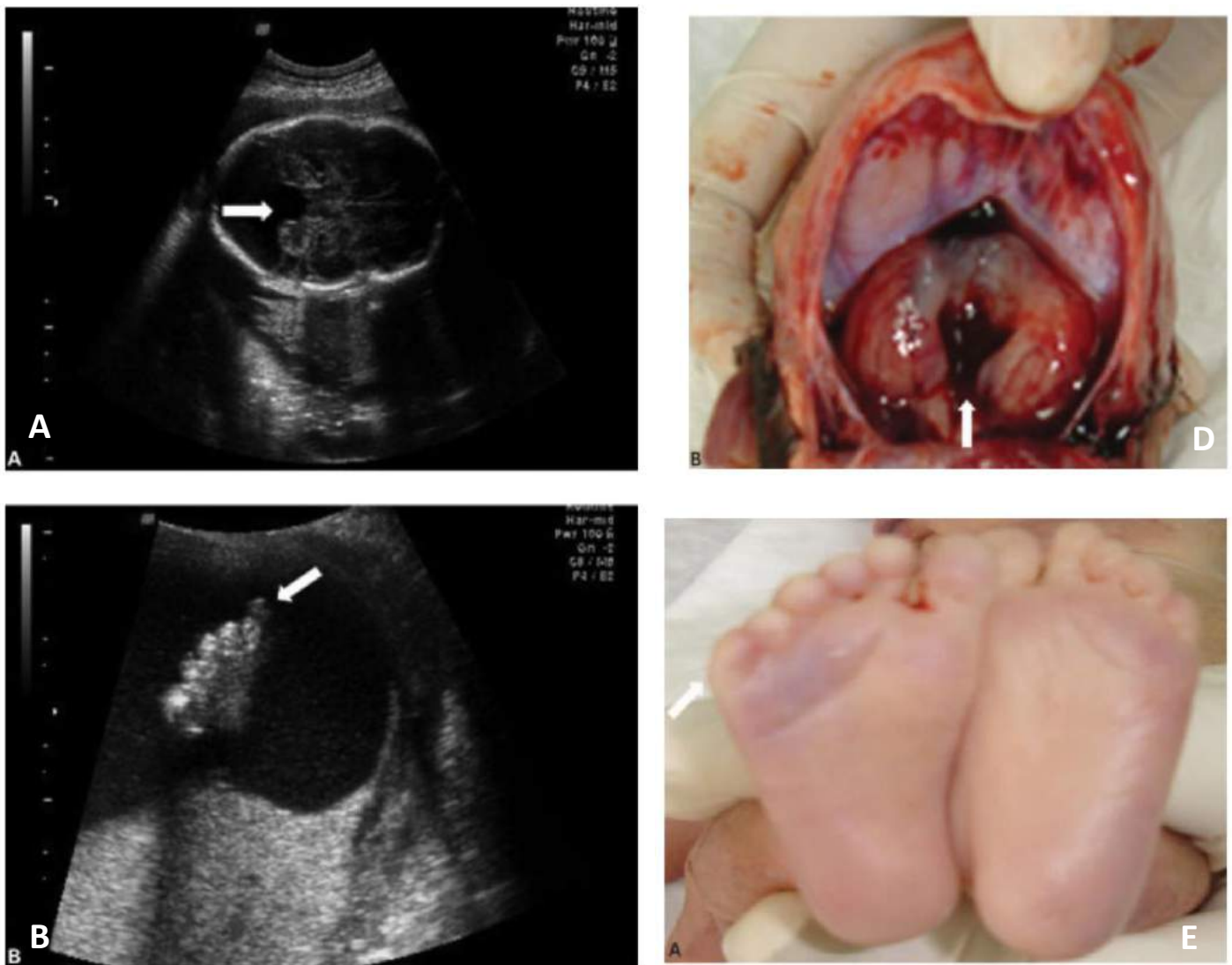
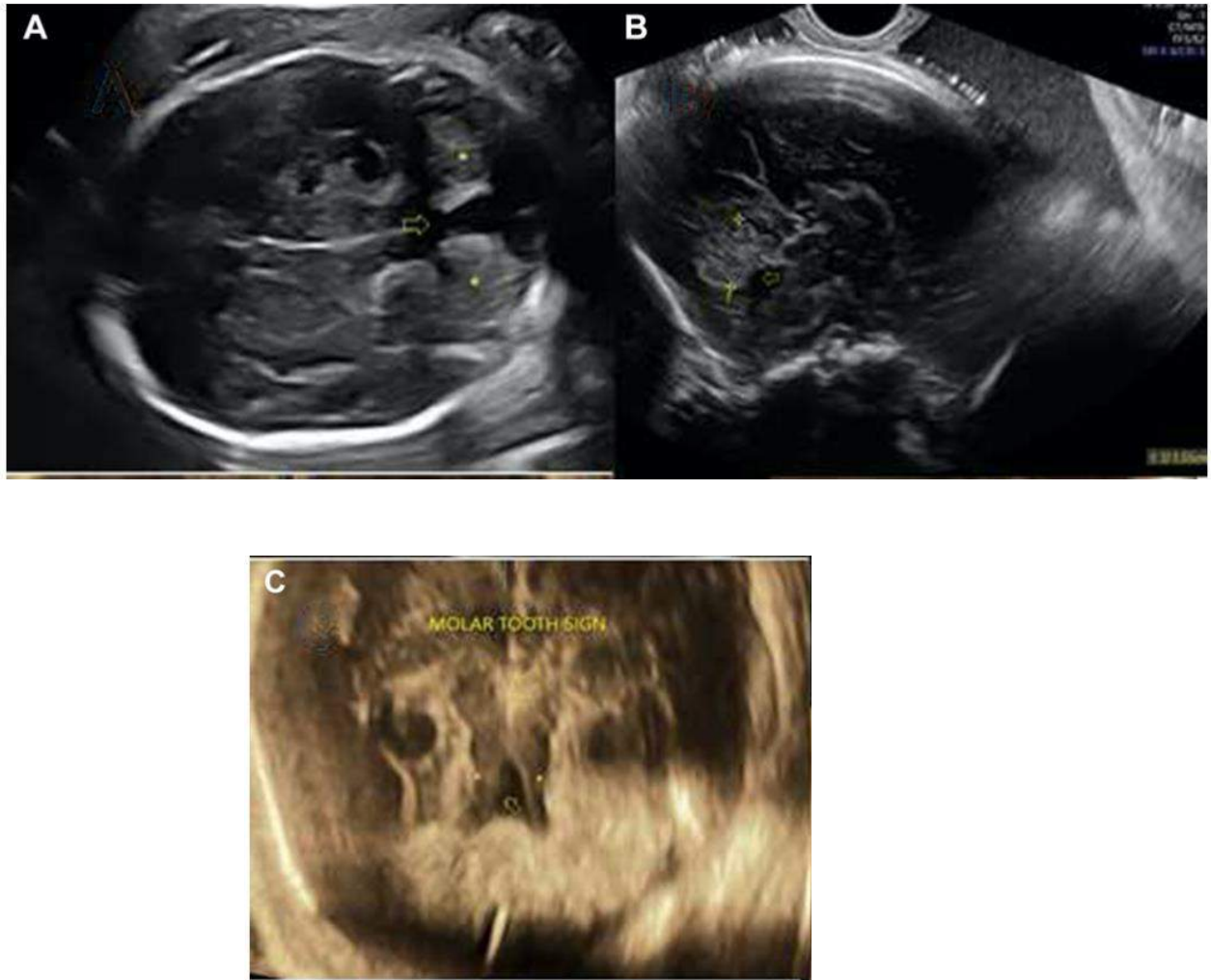


Figure :

Aslan et al [122]

Figure 24: Corrélation des images échographiques fœtales avec les constatations post mortem.

- (A) Échographie fœtale de la FCP en coupe transversale montrant une agénésie du vermis cérébelleux.
- (B) Échographie fœtale montrant une polydactylie post axiale du pied droit
- (C) Photographie du cerveau fœtale montrant une absence du vermis cérébelleux .
- (D) Examen post mortem montrant la polydactylie axiale du pied droit .



Lingling Zhu . [123]

Figure 25: Échographies fœtales montrant le SDM et l'hypoplasie du vermis cérébelleux.

A: coupe axiale montrant un 4ème ventricule de forme allongée (flèche) et des hémisphères cérébelleux très séparés (astérisque).

B : coupe sagittale montrant une hypoplasie du vermis cérébelleux et une forme anormale du 4ème ventricule (flèche).

C : signe de la dent molaire ; pédoncules cérébelleux supérieurs allongés et épaissis (astérisque) , 4ème ventricule allongé (flèche) et une fosse interpédonculaire profonde .

b. IRM fœtale :

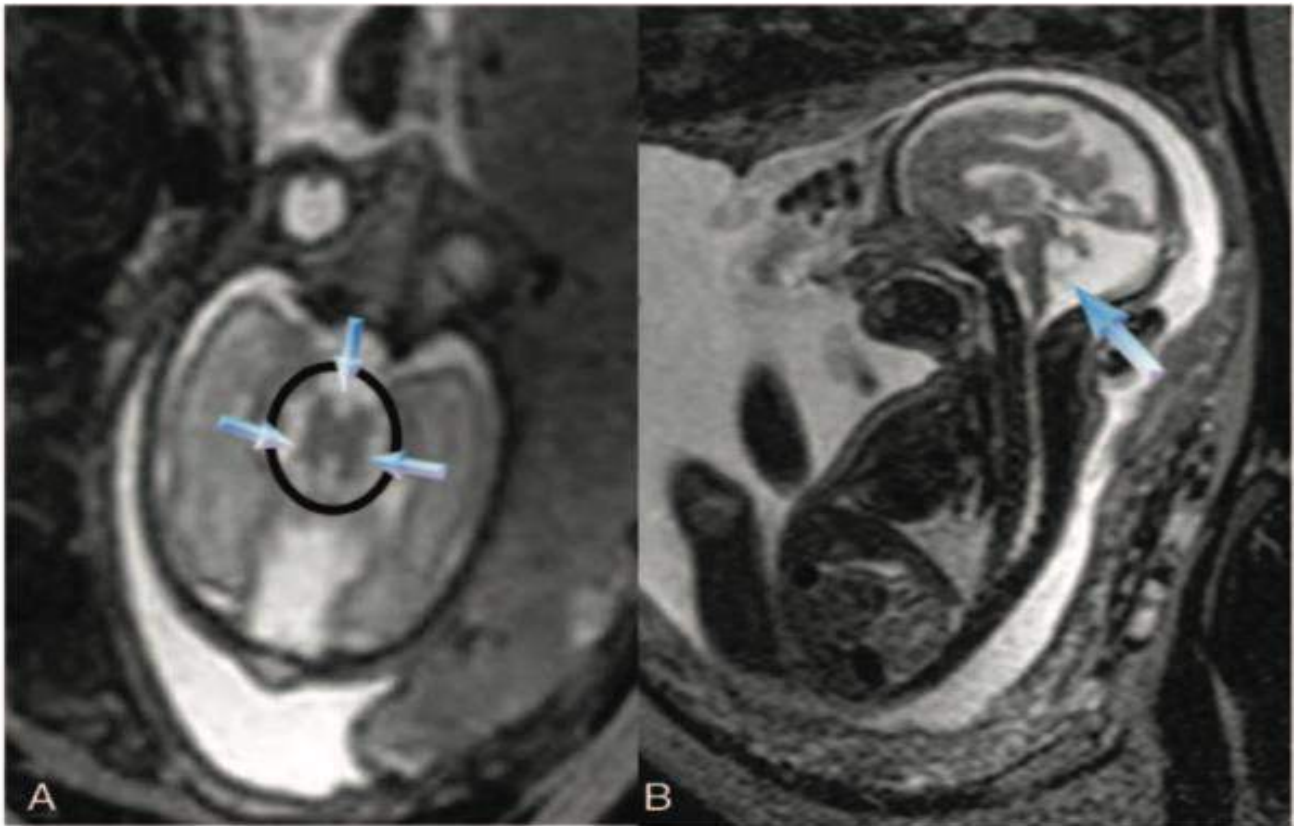
En imagerie anténatale, l'échographie est l'examen de référence. L'IRM fœtale reste un examen complémentaire dont les indications doivent être posées très soigneusement pour différentes raisons : Il s'agit d'un examen coûteux et du fait qu'elle n'est pas réalisée en pratique quotidienne, elle est source d'angoisse pour les parents qui voient dans cet examen un signe de gravité de la pathologie de leur enfant. Pour toutes ces raisons, la réalisation de l'IRM fœtale ne doit se faire qu'après étude du dossier par une équipe multidisciplinaire de diagnostic anténatal et après réalisation d'une échographie anténatale par une équipe expérimentée.

Néanmoins, l'IRM prénatale peut être très utile dans le diagnostic des anomalies de la fosse cérébrale postérieure . [105,106]

Elle présente des avantages par rapport à l'échographie fœtale , elle fournit une image en haute résolution , élimine les artéfacts rencontrés à l'échographie et offre des informations multi-paramétriques en effectuant une exploration dans tous les plans de l'espace quel que soit le positionnement fœtal. De plus , la croissance de la voûte crânienne peut limiter la visualisation de l'encéphale en échographie , ce qui n'est pas le cas à l'IRM.

Les manifestations radiologiques à l'IRM fœtale :

Le signe pathognomonique est le SDM , complexe malformatif du 4^{ème} ventricule défini par la triade :une fosse inter pédonculaire élargi avec un isthme étroit , une horizontalisation et une élongation des pédoncules cérébelleux supérieurs , ainsi qu'une hypoplasie ou une aplasie vermienne [107,108] . Il peut être identifié à l'IRM fœtale, mais celui-ci n'est pas toujours visible à 20SA [106,109]

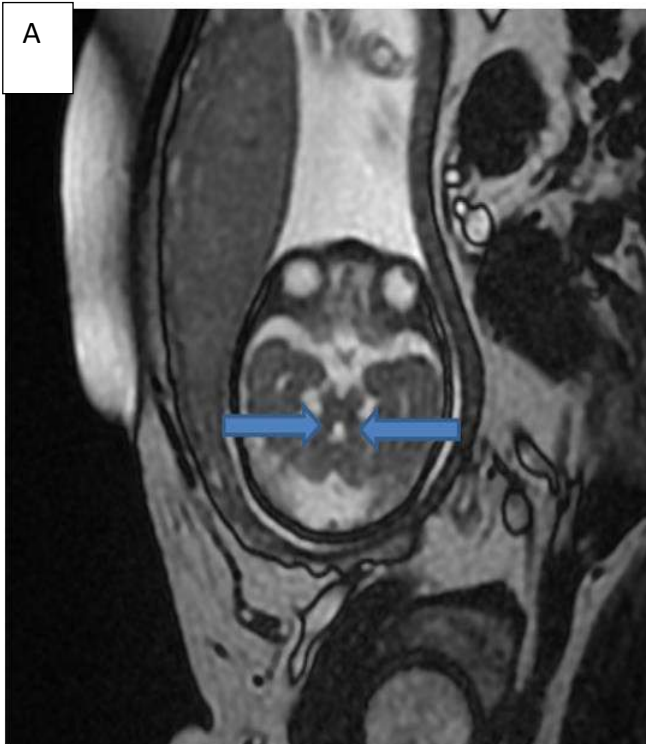


Zhu and Xie Medicine

Figure 26:: IRM fœtale réalisée à la 22ème semaine d'aménorrhée.

A : Coupe axial T2 : Le signe de la dent molaire avec une fosse interpedonculaire épaisse, pédoncules cérébelleux supérieurs horizontalisés , épaissie et allongés et une méga grande citerne.

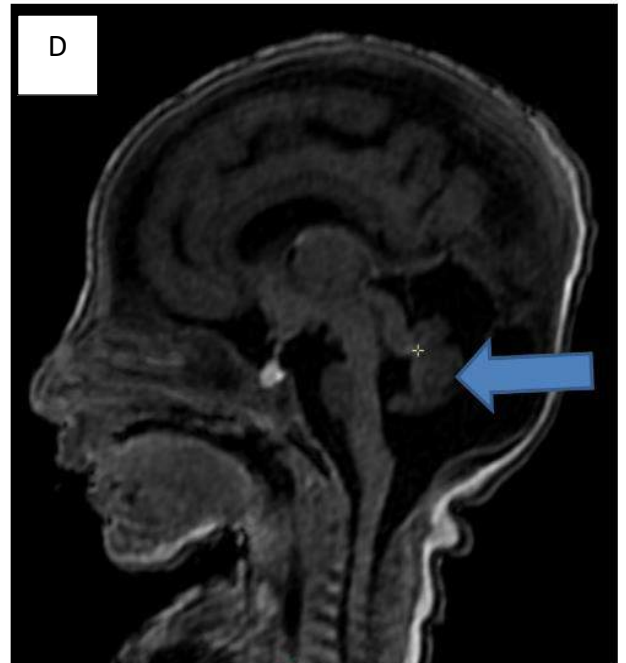
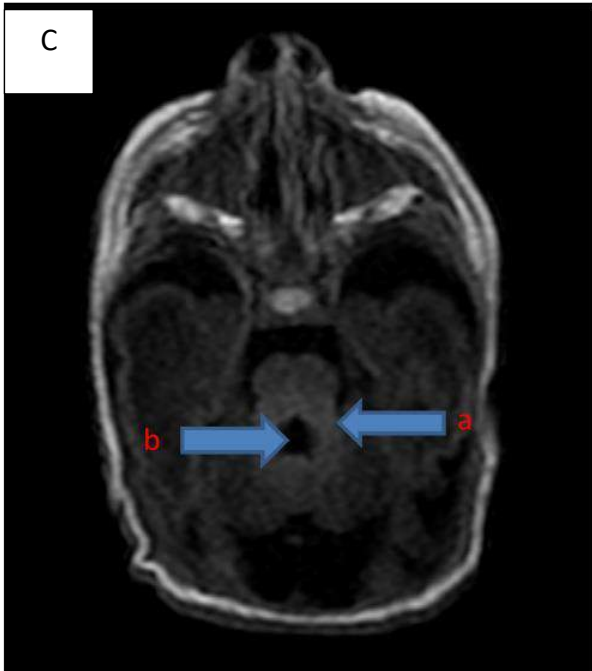
B : Coupe sagittale T2 : 4ème ventricule élargi



Aurégan et al.

Figure 27: IRM fœtales montrant un complexe malformatif de la FCP

- (A) IRM fœtale coupe axiale en pondération T2 : aspect de dent molaire (flèches) avec horizontalisation des pédoncules cérébelleux, hypoplasie vermienne et élargissement de la fosse inter pédonculaire .
- (B) IRM fœtale coupe sagittale en pondération T2 : dysmorphie du 4ème ventricule témoignant de l'atrophie vermienne (flèche).



Aurégan et al.

Figure 28: IRM cérébrales réalisés à J4 confirmant les constatations prénatales :
 (C) IRM cérébrale , coupe axiale en pondération T1 réalisée du 4ème jour de vie :
 signe de la dent molaire avec horizontalisation des pédoncules cérébelleux supérieurs (flèche a) et
 élargissement de la fosse interpedonculaire (flèche b).
 (D) IRM cérébrale , coupe sagittale en pondération T1 réalisée au 4ème jour de vie :
 atrophie vermienne (flèche)

c. Évaluation et suivi d'une grossesse à risque du syndrome de Joubert :

L'équipe médicale du département de radiologie de l'université de Washington a établi des recommandations pour l'évaluation des grossesses à risque du syndrome de Joubert. [109]

→ **A 11 à 14SA** : une échographie doit être réalisée afin de rechercher une clarté nucale épaissie.

→ **A 16 , 18 et 20 SA** : les échographies servent à surveiller la croissance du vermis et de rechercher également d'autres anomalies morphologiques qui peuvent être associées au syndrome de Joubert.

→ **A 20-22 SA** : L'IRM fœtale permet de détecter des anomalies de la FCP ou de confirmer une anatomie normale.

Le but étant de permettre aux parents de faire un choix éclairé : poursuivre ou interrompre la grossesse .

D'autres évaluations peuvent être indiquées, en fonction des circonstances uniques de chaque grossesse.

Notez qu'avec des antécédents familiaux connus de SJ, un caryotype n'est nécessaire que s'il n'a pas été réalisé lors de la première grossesse.

Bien que les mutations NPHP1 soient une cause rare de SJ, le test ADN NPHP1 doit être envisagé, surtout s'il y a des antécédents familiaux de maladie rénale ou si le premier enfant a une mutation NPHP1 avérée.

Des tests génétiques pour des mutations concernant d'autres gènes tels que AHI1 pourraient être disponibles dans un avenir proche.

Étant donné les progrès rapides de la recherche génétique, se référer à un généticien semble nécessaire.

Tableau V: Recommandations pour l'évaluation des grossesses à risque de SJ [109]

Age gestationnel	Examen	Manifestations à rechercher
11-12 SA	Échographie	Datation Clarté nucale
16 SA	Échographie	Évaluation de la morphologie générale Évaluation précise de la FCP Mensuration de la grande citerne Rechercher un encéphalocèle , une polydactylie , anomalies rénales.
<18SA	Caryotype	Si , non réalisé lors d'une grossesse antérieure
	Test ADN	Si mutation avérée lors de grossesse antérieure ou si test ADN non réalisé .
18SA	Échographie	Mensuration du vermis (hauteur , diamètre) Réévaluation de la FCP , grande citerne , encéphalocèle , polydactylie , anomalies rénales.
20SA	Échographie	Mensuration du vermis (hauteur , diamètre) Réévaluation de la FCP , grande citerne , encéphalocèle , polydactylie , anomalies rénales. Peut inclure une écho 3D
20-22SA	IRM	Rechercher des anomalies supratentorielles Confirmer les manifestations de la FCP retrouvées à l'échographie.

Ventriculomégalie , micropénis et polyhydramnios ont également été rapportés chez des fœtus atteints du SJ et doivent donc être recherchés.

Selon l'âge gestationnel au moment du diagnostic, le couple peut avoir la possibilité d'interrompre la grossesse et doit être conseillé en conséquence. L'autopsie est d'une grande valeur pour confirmer le diagnostic.

Pour les grossesses qui se poursuivent, des échographies répétées doivent être envisagées pour surveiller la ventriculomégalie, le polyhydramnios et la croissance fœtale.

Lors de l'accouchement les soins obstétricaux de routine sont généralement suffisants mais il est recommandé de le réaliser dans une structure qui dispose d'une réanimation pédiatrique au cas où le nourrisson souffre d'apnée sévère au cours de la période périnatale.

2. Imagerie post natale

a. Échographie transfontanellaire (ETF) :

La fontanelle antérieure d'un enfant se ferme habituellement entre le 6^{ème} et le 24^{ème} mois, fournissant une fenêtre acoustique utile pour l'évaluation échographique du cerveau [110,111].

Les structures de la FCP restent tout de même mal évaluées en raison de la distance accrue qui sépare le transducteur et la FCP , ainsi que l'hyperéchogenité de la tente du cervelet et du vermis . [112]

Il est alors utile de l'explorer via la fontanelle mastoïdienne et le foramen magnum [113-115]. Les hémisphères cérébelleux, le vermis, la partie supérieure de la moelle cervicale, le V4, l'aqueduc de Sylvius et la grande citerne sont visualisés en utilisant ces fenêtres acoustiques. [113].

L'ETF est capable de détecter des anomalies qui rentrent dans le cadre du syndrome de Joubert telles que :

- ✓ la dilatation des ventricules latéraux et le 3e ventricule,
- ✓ les anomalies de gyration et les anomalies de la ligne médiane[111,112]
- ,
- ✓ une hypoplasie voire agénésie vermienne ,
- ✓ une méga grande citerne .

Elle doit dans ce cas conduire à la réalisation d'une IRM cérébrale .

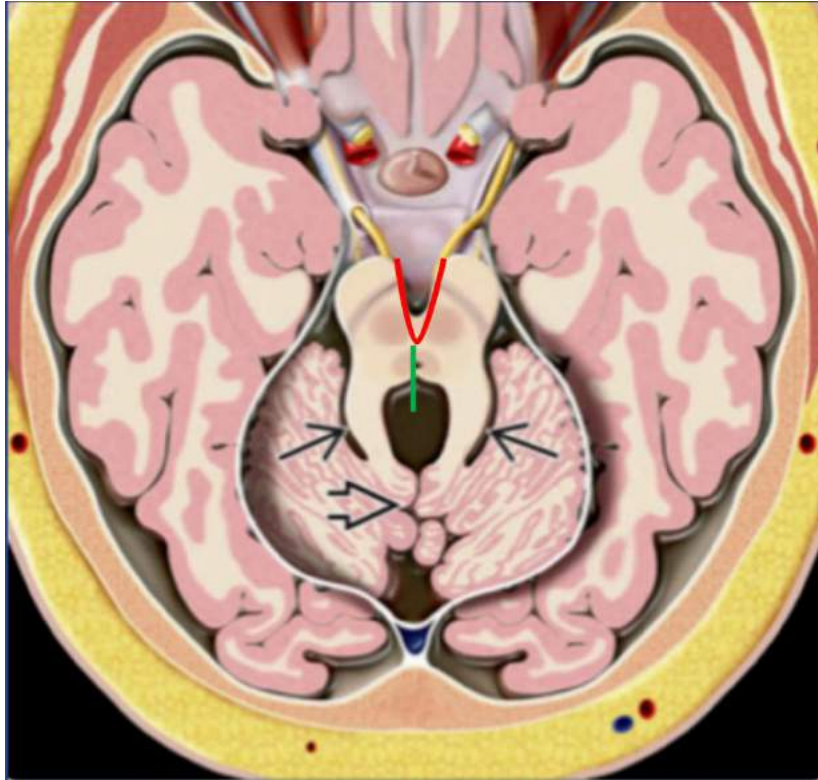
b. L'IRM cérébrale :

Le syndrome de Joubert jouit d'une grande hétérogénéité clinique , génétique mais également radiologique . En effet, diverses manifestations radiologiques, supra et infra tentorielles peuvent être retrouvées.

Cependant, l'élément clé du diagnostic reste **le signe de la dent molaire**.

Celui-ci est constitué de :

- Une horizontalisation et épaissement des pédoncules cérébelleux supérieurs (→)
- Un aspect aminci de l'isthme (1)
- Une fosse inter pédonculaire profonde (V)



*Osborn A.G., Salzman K.L , Jhaveri M.D (2016).
Diagnostic imaging : Brain , (3ème édition).
Philadelphie , Etats Unis : Elsevier*

Figure 29: schéma représentatif du signe de la dent molaire

L'équipe de Poretti a étudié en 2011 les manifestations radiologiques à l'IRM cérébrale de 75 patients et en 2017 celles de 110 patients , les constatations neuroradiologiques ont été étudiées selon 5 critères : [116,117]

- Le degré d'hypoplasie du vermis (légère, modérée, sévère, agénésie);
- La taille des hémisphères cérébelleux (normale ou anormale ; réduite ou agrandie);
- La taille de la fosse postérieure (normale ou élargie);
- Les anomalies du tronc cérébral (présentes ou absentes), et
- Les anomalies supratentorielles (présentes ou absentes).

Les manifestations radiologiques supra et infratentorielles sont résumées dans le tableau VII et VIII.

Cervelet : [116,117]

Tous les patients atteints du syndrome de Joubert présentent une hypoplasie du vermis cérébelleux , celle-ci peut être sévère (43%) , modérée (30%) et légère (29%).

1% des cas peuvent présenter une agénésie du vermis.

Outre l'hypoplasie vermienne , le vermis paraît dysplasique chez la grande majorité (94%).

Les hémisphères cérébelleux peuvent être normaux (74%) , élargis (18%) ou rétrécis (8%).

Une foliation anormale des hémisphères (dysplasique) est retrouvée chez 8% des cas.

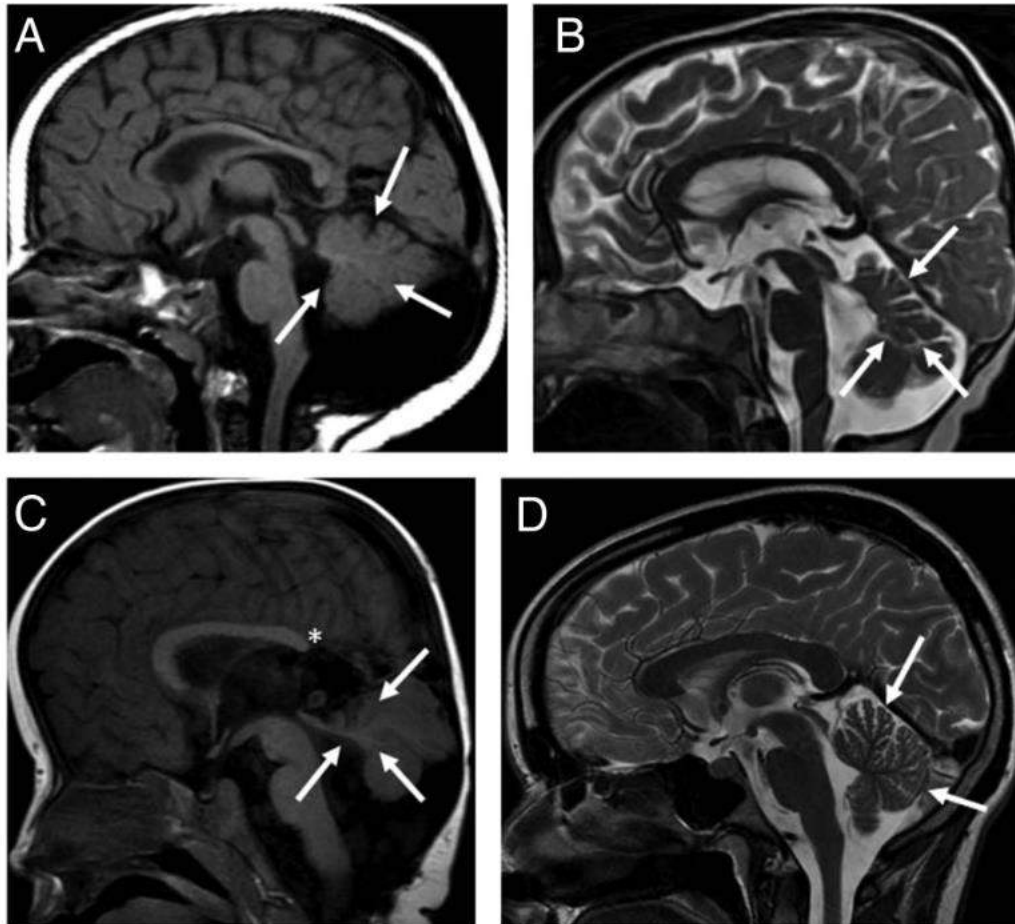


Figure 30: Degré variable d'hypoplasie du vermis cérébelleux :

(A) L'image IRM pondérée T1 montre une réduction du volume et de la sulcation du vermis cérébelleux représentant une hypoplasie légère (flèches).

(B) Une image IRM pondérée T2 médio-sagittale révèle une réduction du volume du vermis cérébelleux avec une perte de foliation représentant une hypoplasie modérée (flèches).

(C) L'image IRM pondérée T1 montre une réduction marquée du volume du vermis cérébelleux avec une perte complète de foliation représentant une hypoplasie sévère (flèches). De plus, le splénium du corps calleux est manquant (astérisque).

Chez tous les patients, le reste du vermis cérébelleux est dysplasique et le quatrième ventricule est agrandi avec un déplacement rostral du fastigium.

(D) Pour comparaison, image IRM pondérée T2 d'un vermis cérébelleux normal.

4^{ème} ventricule et la fosse postérieure : [116,117]

Le 4^{ème} ventricule est le plus souvent élargi (70%) avec une perte de l'aspect triangulaire et une élévation du fastigium en coupes sagittales . Le tout lui confère une déformation dite « en parapluie » ou « bat wing sign » sur les coupes axiales.

La taille de la fosse cérébrale postérieure est élargie dans 42% des cas et la majorité de ces patients présentent une augmentation du volume du LCS rétro-cérébelleux.

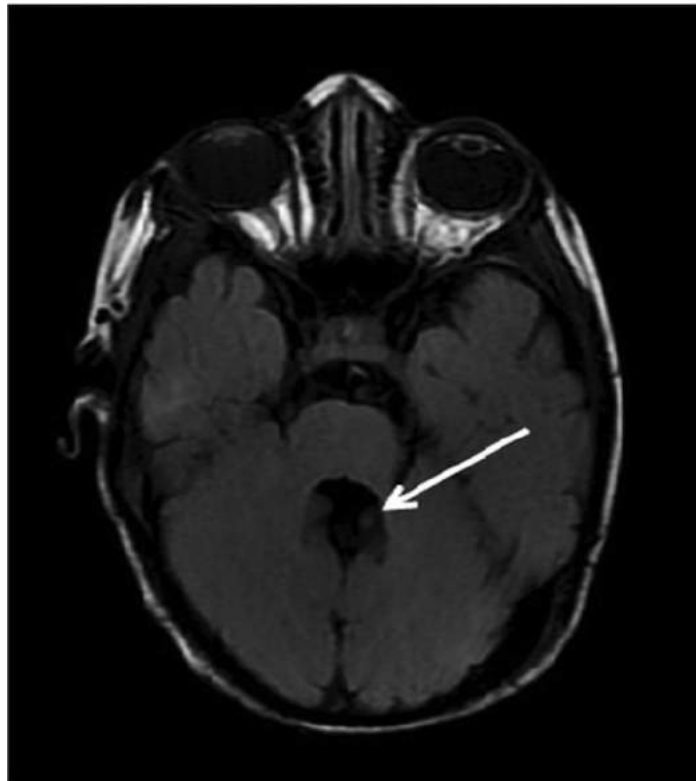


Figure 31: IRM séquence FLAIR au niveau du 4^{ème} ventricule montrant le « bat wing sign » (flèche blanche)

Le signe de la dent molaire : [116,117]

Tous les patients atteints du syndrome de Joubert présentent le SDM à l'IRM. Cependant, la forme de celle-ci varie considérablement d'un patient à un autre.

Les pédoncules cérébelleux supérieurs peuvent être asymétriques (4%). Sur le plan axial, ils sont parallèles l'un à l'autre dans 50%. Chez le reste des patients ils ont une forme variable (forme en A, forme en Y ou incurvés).

En orientation sagittale, les pédoncules cérébelleux sont horizontalisés (80%), ascensionnés ou obliques dans 9%.

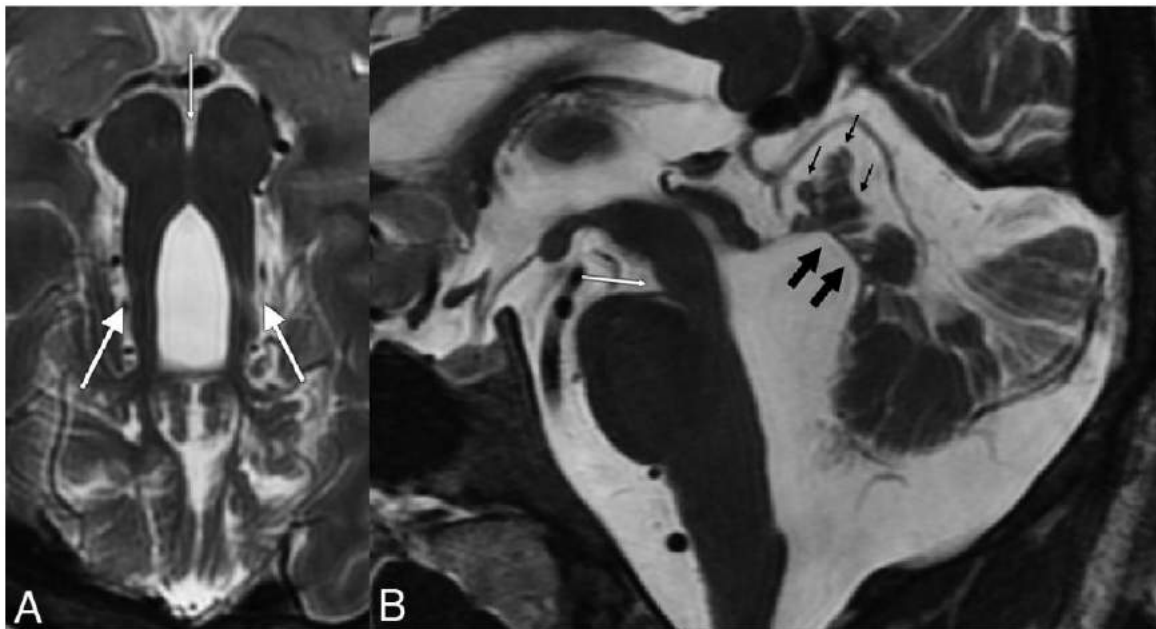


Figure 32: A - Image IRM axiale pondérée en T2 montre le classique SDM, avec des pédoncules cérébelleux épaissis, allongés, parallèles et horizontaux (flèches blanches épaisses) et une fosse interpédonculaire profonde (flèche blanche fine).

B - une image IRM pondérée T2 montre une hypoplasie-dysplasie vermienne sévère (flèches noires fines), et une distorsion et une hypertrophie du quatrième ventricule avec un déplacement rostral du fastigium (flèches noires épaisses), une hypertrophie de la FCP, une fosse interpédonculaire profonde (flèche blanche) et un isthme pontomésencéphalique étroit.

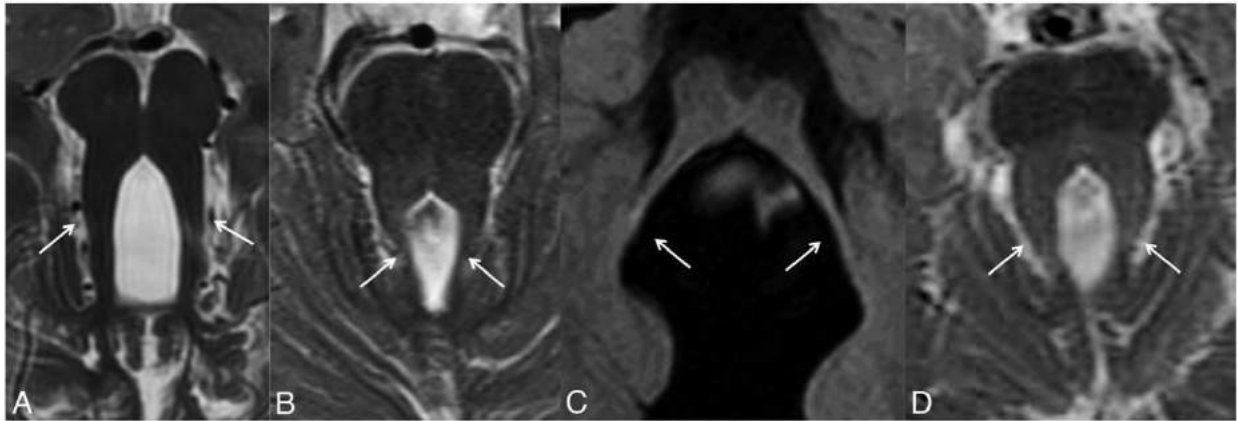


Figure 33: *Différentes malformations des pédoncules cérébelleux supérieurs*

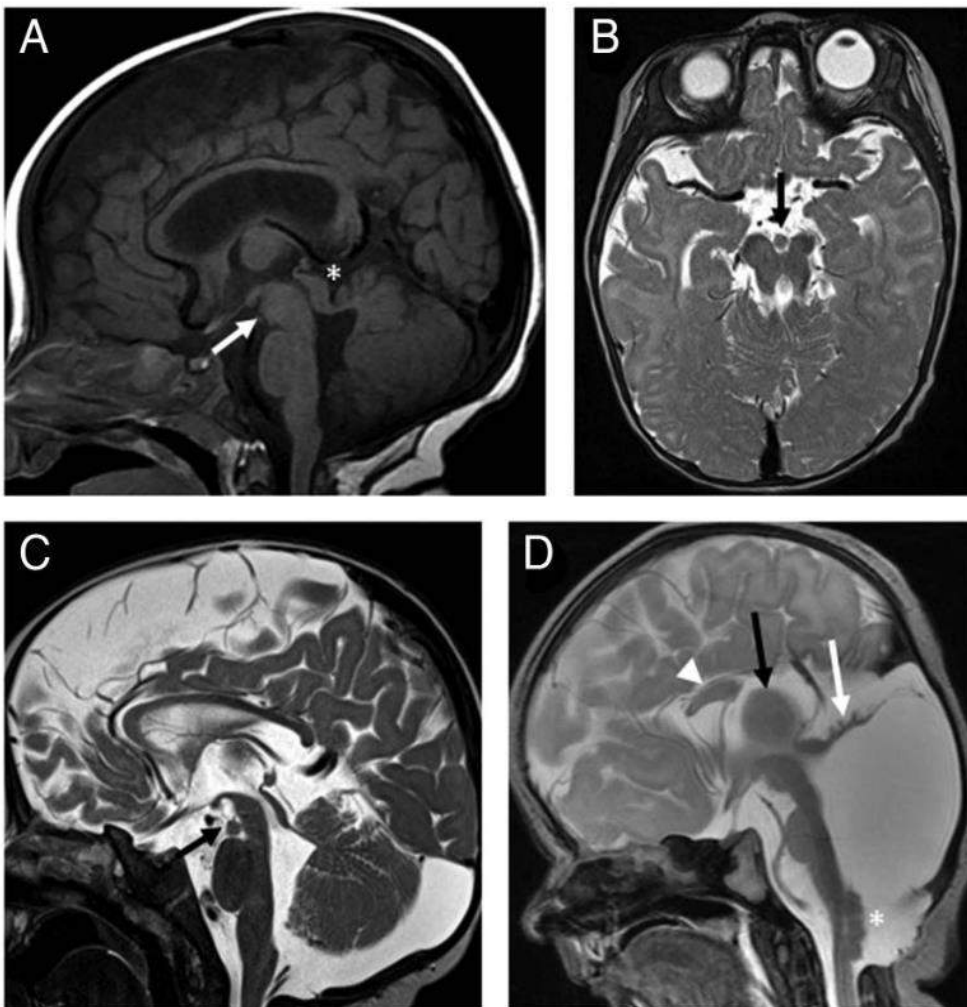
Les images axiales pondérées T1 et T2 montrent des pédoncules cérébelleux supérieurs parallèles (A), de type Y (B), de type A (C) et incurvés (D) (flèches blanches).

Le tronc cérébral : [116,117]

Les anomalies de taille et/ou de forme du tronc cérébral sont fréquentes.

On peut retrouver une hétérotopie mésencéphalique (3%).

Chez 12% des patients, le contour ventral du mésencéphale avait une protubérance convexe, et chez 4% une protubérance a été observée au niveau de la face dorsale de la jonction cervico-médullaire.



(A) L'image IRM pondérée T1 coupe sagittale montre une protubérance ventrale du mésencéphale (flèche) et une dysplasie de la lame tectale (astérisque). De plus, une hypoplasie modérée du vermis cérébelleux et un amincissement du corps calleux sont observés.

(B) Les images IRM pondérées en T2 en coupe axiale (C) sagittale révèlent un tissu hétérotopique isointense de matière grise dans la fosse interpédonculaire (flèches) qui semble être continu avec les péduncules cérébraux et sans connexion diencephalique et représente une hétérotopie interpédonculaire. De plus, une légère hypoplasie du vermis cérébelleux, un allongement du mésencéphale et un amincissement du corps calleux sont observés.

(D) L'image pondérée T2 médiosagittale révèle une protubérance ventrale du mésencéphale, qui est allongée, une légère hypoplasie du pons et une protubérance dorsale au niveau de la médulla inférieure (astérisque). De plus, une hypoplasie et une dysplasie sévères du vermis cérébelleux (flèche blanche), une hypertrophie de la fosse postérieure et de la citerne prépontine, une agénésie partielle du corps calleux (tête de flèche) et une masse proéminente (flèche noire) sont observées.

Figure 34: Les anomalies morphologiques du tronc cérébral [116,117]

Méningocèle :

Deux localisations de méningocèle ont été identifiées : occipital (2%) et au niveau du foramen de magnum (2%)

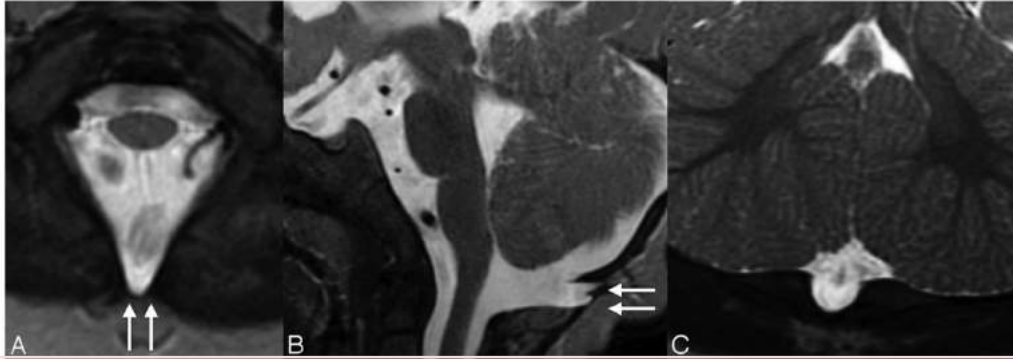


Figure 35: Images IRM axiales (A), mi-sagittales (B) et coronales (C) T2 montrent une saillie des méninges à travers une fissure dans la marge osseuse dorsale du foramen magnum, représentant une céphalocèle (flèches blanches).

Manifestations supratentorielles : [116,117]

28% des patients présentent une malrotation hippocampique.

Une dysgénésie du corps calleux est présente chez un faible taux de patient (9%) , avec un amincissement global le plus souvent , plus rarement une agénésie partielle voire une dysplasie « boomerang shape ».

Encore plus rarement , on peut avoir une agénésie du septum pellucidum.

Quant aux malformations du développement cortical , on retrouve des anomalies de migration neuronale telle qu'une hétérotopie nodulaire ou encore une polymicrogyrie.

Une légère hypertrophie des ventricules latéraux a été observée chez 23% des patients et rarement des thalami fusionnés (1%) .

Un hamartome hypothalamique a été identifié chez 1% des patients et des anomalies de l'hypophyse ont été observées chez 2% , notamment une hypoplasie et une neurohypophyse ectopique.

Tableau VI: Manifestations radiologiques infratentorielles retrouvées chez 110 patients selon l'étude de Andrea Poretti et al. [116]

Anomalies du cervelet et du tronc cérébral	Patient %
Vermis cérébelleux	
<i>Taille</i>	
• Hypoplasie légère	29
• Hypoplasie modérée	27
• Hypoplasie sévère	47
• Agénésie	1
<i>Morphologie</i>	
• Dysplasie	94
Hémisphères cérébelleux	
<i>Taille</i>	
• Réduite	8
• Élargie	18
<i>Morphologie</i>	
• Anormale foliation des hémisphères	8
Fissure inter hémisphérique	
• « fente » <1mm	84
• 1-2mm	4
• >2mm	11
• λ-like	1
4^{ème} ventricule	
<i>Taille</i>	
• Élargie	70
<i>Forme</i>	
• Anormale	98
Collection rétro cérébelleuse	
• Présente	21
• Augmentée	16
Citerne prépontique	
• Elargie	26
Méningocèle à travers le foramen de magnum	2
Pédoncules cérébelleux supérieurs	
<i>Largeur</i>	
• Faiblement élargis	19
• Très élargis	78
<i>Morphologie</i>	
• Asymétriques	4
<i>Orientation axiale</i>	
• Parallèle	50
• A-like	18

<ul style="list-style-type: none"> • V-like • Incurvés 	3 29
<i>Orientation sagittale</i> <ul style="list-style-type: none"> • Horizontalisés • Obliques 	80 9
Fosse inter pédonculaire <ul style="list-style-type: none"> • Peu profonde • Très profonde 	35 31
Mésencéphale <i>Morphologie</i> <ul style="list-style-type: none"> • Dysmorphique 	19
<i>Longueur</i> <ul style="list-style-type: none"> • Raccourci • Allongé 	1 72
<i>Épaisseur</i> <ul style="list-style-type: none"> • Réduite • Épaissie 	4 22
<i>Hétérotopie mésencéphalique</i>	3
Tectum <ul style="list-style-type: none"> • Dysmorphique 	
Pons <i>Morphologie</i> <ul style="list-style-type: none"> • Dysmorphique 	5
<i>Épaisseur</i> <ul style="list-style-type: none"> • Fine • Épaissie 	17 2
Bulbe <i>Morphologie</i> <ul style="list-style-type: none"> • Dysmorphique 	6
<i>Épaisseur</i> <ul style="list-style-type: none"> • Réduite • Épaissie 	1 6
<i>Protubérance postérieure</i>	4

Tableau VII: Manifestations radiologiques supratentorielles chez 110 patients selon l'étude de Andrea Poretti et al. [116]

Manifestations radiologiques supratentorielles	Patients %
Malrotation hippocampique	28
Ventriculomégalie	23
Agénésie/Dysgénésie du corps calleux	9
Hétérotopie (periventriculaire , subcorticale)	4
Méningocèle occipitale	2
Absence de septum pellucidum	2
Polymicrogyrie	2
Anomalie de la glande pituitaire (hypoplasie , ectopie)	2
Hamartome hypothalamique	1
Thalami fusionnés	1
Anomalie de la substance blanche (diffuse ou focale)	0

c. Échographie rénale :

Selon l'étude de Fleming , réalisée sur 24 patients atteints l'anomalie la plus communément retrouvée est une augmentation de l'échogenicité du cortex et de la médullaire entraînant une baisse de la différenciation cortico-médullaire , avec ou sans la présence de kystes rénaux (11 des 24 patients) . [121]

La dysplasie kystique se manifeste par la présence de micro- ou macro-kystes.

Leur nombre et leur localisation (corticaux, médullaires, sous capsulaires, diffus) doivent être appréciés . Les kystes peuvent être de taille très variable.

Enfin, l'examen vérifiera l'existence d'une dilatation des cavités rénales, des uretères ou des anomalies de la vessie.

A noter , que l'atteinte peut ne concerner qu'un seul rein. [121]

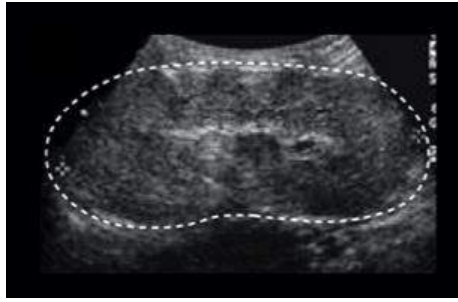


Figure 36: Échographie rénale d'un patient atteint du SJ montrant un rein augmenté de taille et hyperéchogène avec une baisse de la différenciation cortico-médullaire . [121]

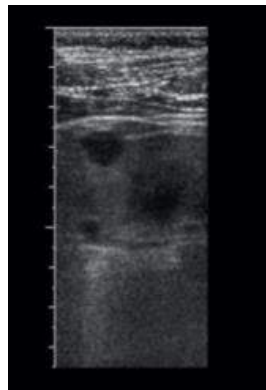


Figure 37: Échographie rénale d'un patient atteint du SJ montrant des kystes corticaux . [121]



Figure 38: Échographie rénale d'un patient atteint du SJ montrant une médulla hyperéchogène. [121]

VIII- ÉVOLUTION

Actuellement , nous manquons de données sur l'évolution et le pronostic des enfants atteints du syndrome de Joubert.

Durant les premières années de vie , le décès est imputé à des anomalies respiratoires avec un âge moyen de décès à 20 mois .[118]

Les enfants qui survivent ces premières années de vie ont généralement des anomalies respiratoires décroissantes et leur espérance de vie augmente considérablement. Cependant ils présentent une variabilité marquée au niveau du développement cognitif et moteur. [118]

Selon l'étude de Steilin réalisée sur 19 enfants atteints du syndrome de Joubert :

- 62.5% des patients ont appris à marcher entre 2 et 10 ans avec une médiane de 4 à 5 ans.
- Le reste est soit décédé avant l'âge de 3 ans , soit a perdu la capacité de marche à l'âge de 12 ans.
- Le développement cognitif est également très variable avec Q.I dont la moyenne est entre 60 et 85 , certains présentaient même un QI compatible avec l'âge tandis que d'autres présentaient un QI inférieur à 30 .

Aussi , est-il important noter que les enfants atteints d'une même fratrie ne présentent pas forcément le même développement cognitif et moteur , ce qui a également été le cas dans la première fratrie atteinte du syndrome de Joubert [33].

La détermination du pronostic est donc impossible pour les enfants atteints , néanmoins il est important de suivre avec attention l'atteinte rénale et oculaire car celles-ci peuvent évoluer durant les années et changer donc le pronostic.[118]

IX- . SUIVI – TRAITEMENT

La “ Joubert Syndrome and related disorders foundation” a établi des guidelines pour l'évaluation et le suivi des patients atteints du syndrome de Joubert afin de prévenir les complications médicales , qui grâce à un dépistage approprié , pourraient être évitées .[118] Cependant, comme les connaissances du syndrome de Joubert et de ses complications restent limitées , ces recommandations doivent être évaluées et modifiées à mesure que de nouvelles informations sont disponibles.

1. Évaluation initiale :

- 1- Examen clinique minutieux à la recherche de tous les signes cliniques relatifs au syndrome de Joubert.
- 2- Évaluation neurologique pour apprécier le développement neurologique et les fonctions cérébelleuses de l'enfant.
- 3- Évaluation génétique avec une attention portée sur la généalogie, la croissance, la polydactylie, micro/macrocéphalie , dysmorphie faciale , fentes , hamartomes linguaux , organes génitaux et autres anomalies.
- 4- Évaluation de la fonction oromotrice par un ergothérapeute ou un orthophoniste qualifié.
- 5- Réaliser une IRM cérébrale avec coupes axiales , coronales et sagittales (idéalement réaliser des coupes axiales de 3mm passant par le mésencéphale et le pons) . Les images doivent être interprétées par un radiologue spécialisé en neuropédiatrie.
- 6- Évaluation du développement moteur à l'aide de l'échelle de Bayley.

- 7- Évaluation du sommeil avec attention portée à l'apnée/hyperpnée.
- 8- Un polysomnogramme est recommandé chez tous les enfants diagnostiqués de moins de 1 an. Après l'âge de 1 an, ce test peut être utile si l'enfant présente des symptômes de l'apnée du sommeil.
- 9- Fond d'œil à la recherche d'une dysplasie rétinienne et de colobomes. Si des anomalies visuels sont suspectées, une étude des potentiels évoqués visuels peut être utile dès l'âge de 6 mois, ne nécessitant pas de sédation.
- 10- Electrorétinogramme si possible. Idéalement, cela devrait être fait entre l'âge de 8 mois et 3 ans, lorsque la sédation requise est minimale.
- 11- Examen spécifique de la motilité oculaire (avec électrooculogramme chez les enfants plus âgés).
- 12- Échographie abdominale avec étude des reins et du foie.
- 13- Exploration rénale : créatinine, urée, numération formule sanguine, analyse des urines. Prendre la tension artérielle.
- 14- Exploration hépatique : transaminase, albumine et la bilirubine.
- 15- Caryotype haute résolution.

2. Evaluation annuelle :

- 1- Évaluation pédiatrique et neurologique annuelle à la recherche d'anomalies systémiques et motrices.
- 2- Les patients peuvent présenter une insuffisance rénale progressive. Par conséquent, des échographies rénales annuelles, urée , créatinine, numération formule sanguine, analyse des urines du matin et mesure de la tension artérielle sont recommandées au moins jusqu'à l'âge de 20ans.
- 3- Les anomalies ophtalmologiques peuvent être progressives. Par conséquent, l'évaluation ophtalmologique annuelle de la rétine est recommandée avec l'électrorétinogramme de suivi (si indiqué par l'ophtalmologiste.)
- 4- Surveiller annuellement la croissance et la maturation sexuelle avec une évaluation endocrinologique si indiquée.
- 5- Évaluation hépatique par échographie et bilan hépatique.
- 6- Les patients peuvent avoir des problèmes de déglutition (hamartomes linguaux , freins gingivaux ...) et nécessitent donc une évaluation continue des fonctions oromotrices et la recherche de symptômes d'apnée obstructive.

Ces guidelines sont utiles pour le suivi des patients mais il est important de noter que chaque patient peut avoir des besoins uniques et que par conséquent le suivi des enfants atteints du syndrome de Joubert doit être personnalisé et adapté à chacun.

Aucun traitement n'est encore disponible pour guérir le syndrome de Joubert, ou pour améliorer le pronostic en atténuant l'expressivité de la maladie. Cependant, le rythme rapide des découvertes génétiques et l'utilisation de technologies innovantes devraient grandement améliorer notre compréhension des ciliopathies afin d'ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Actuellement , une prise en charge précoce en kinésithérapie motrice est recommandée , elle peut commencer très tôt , dès 3 ou 4 mois.

La prise en charge peut ensuite être complétée par de l'orthoptie , de l'ergothérapie , de l'orthophonie , de la psychomotricité en fonction des besoins de l'enfant.

A noter que selon l'atteinte rénale , un suivi par un néphrologue peut être nécessaire , en effet certains patient atteignent le stade de maladie rénale chronique (MRC) voire d'IRCT nécessitant ainsi des séances d'hémodialyse ou une transplantation rénale. [118 , 121]

Également , un suivi rapproché et régulier par un ophtalmologue est conseillé



Conclusion

Le syndrome de Joubert jouit d'une grande variabilité clinique définissant plusieurs entités entrant dans le cadre du « syndrome de Joubert et troubles associés ».

Si le diagnostic peut être suspecté cliniquement devant une hypotonie , un retard de développement ainsi que des mouvements respiratoires et oculaires anormaux , c'est l'imagerie qui permet de poser le diagnostic positif montrant parfois des anomalies très caractéristiques.

L'image type est « le signe de la dent molaire » , qui traduit une hypoplasie du vermis cérébelleux , une fosse interpédonculaire élargie et des pédoncules cérébelleux épaissis.

Il peut s'y associer des anomalies tronculaires , ventriculaires , des méningocèles mais également des manifestations supratentorielles . En effet le spectre neuroradiologique du syndrome de Joubert est vaste et hétérogène.

Grâce aux progrès de l'imagerie , il est à présent possible de suspecter le diagnostic en anténatal au moyen du couple échographie fœtale – IRM fœtale , bien que le diagnostic in utéro continue d'être problématique.

La prise en charge quant à elle , reste symptomatique et nécessite d'être adaptée à chaque enfant selon le type d'atteinte.



ANNEXE 1 :

Fiche d'exploitation : Données analysées :

Pour chaque patient, ont été relevées les données suivantes :

- **Données épidémiologiques :**

- L'âge, le sexe, l'origine, la notion de consanguinité parentale.

- **Données cliniques :**

- Antécédents personnels (période anténatale et périnatale, Terme, mode d'accouchement, l'adaptation à la vie extra-utérine, le développement psychomoteur et statur pondéral.)
- Antécédents familiaux : Cas similaires dans la famille.
- Motif de consultation
- Signes fonctionnels (respiratoires, neurologiques, ophtalmologiques, squelettiques, neuropsychiatriques) : âge d'apparition des symptômes et évolution des signes cliniques.
- Signes de l'examen physique

- **Explorations paracliniques :**

- Bilan biologique :
 - ✓ Hémogramme
 - ✓ Bilan biochimique, métabolique, Immunitaire, thyroïdien
 - ✓ Sérologies virales
 - ✓ Caryotype standard
- Bilan radiologique :
 - ✓ Echographie transfontanellaire (ETF)
 - ✓ Echographie abdomino-pelvienne
 - ✓ IRM cérébrale
- Explorations ophtalmologiques :
 - ✓ Fond d'œil
- Analyse génétique

- **Prise en charge thérapeutique**

- **Données évolutives**



Résumés

Résumé

Titre: Syndrome de Joubert : manifestations radiologiques

Auteur: Kenza Horache

Mots Clés: ciliopathie , IRM cérébrale , hypoplasie vermis cérébelleux , signe de la dent molaire

Le syndrome de Joubert est une maladie génétique rare décrite pour la première fois en 1969 par le Dr Marie Joubert.

Il s'agit d'une ciliopathie, caractérisée par des épisodes d'hyperpnée, des mouvements oculaires anormaux, une ataxie et un retard de développement.

Il s'y associe une image radiologique pathognomonique à l'IRM cérébrale " Le signe de la dent molaire" (SDM). Celui-ci traduit une atteinte de la fosse cérébrale postérieure avec une hypoplasie du vermis cérébelleux, une fosse inter pédonculaire élargie et des pédoncules cérébelleux épaissis.

La présence d'autres manifestations cliniques : cérébrales ; oculaires ; rénales; hépatique ou encore squelettique permet de définir les 8 sous-types du syndrome de Joubert , regroupés sous le nom de "syndrome de Joubert et troubles associés".

Lors de la réalisation d'une échographie fœtale, le diagnostic anténatal peut être suspectée devant une hypoplasie vermienne, une méga grande citerne ou encore un encéphalocèle. Il sera confirmé par la suite par une IRM fœtale qui montre le SDM. Ce qui permet ainsi aux parents de faire un choix éclairé : interruption ou poursuite de la grossesse.

A la naissance, une échographie transfontanellaire peut être réalisée mais c'est l'IRM cérébrale qui certifie le résultat. Outre le SDM, d'autres manifestations infratentorielles (élargissement de la fosse cérébrale postérieure, anomalie de taille des hémisphères cérébelleux, anomalies du tronc cérébral ,méningocèle ..) ainsi que supratentorielles (malrotation hippocampique , anomalie du corps calleux , ventriculomégalie ...) peuvent être relevées.

Quant au suivi de la maladie, il nécessite une approche personnalisée et adaptée à chaque enfant selon le type d'atteinte.

Dans ce travail , nous mettons le point sur cette pathologie rare à travers deux observations cliniques . Nous essayerons ainsi de décrire les constatations neuroradiologiques mais également de dégager les aspects épidémiologiques, génétiques, cliniques et le suivi de cette maladie.

Abstract

Title: Joubert syndrome : neuroimaging findings

Author: Kenza Horache

Keywords: ciliopathy , brain MRI , hypoplasia of cerebellar vermis , molar tooth sign

Joubert syndrome , is a rare congenital nervous system developmental disorder , first described by Marie Joubert in 1969.It's a ciliopathy characterized by episodic hyperpnea , abnormal eye movements , ataxia and mental retardation. And it is associated with a pathognomonic brain image on the axial plane 'the molar tooth sign'(MTS) , which can reflect thickened superior cerebellar peduncles , cerebellar vermis hypoplasia and deepened interpeduncular fossa.

It may also cause a series of others symptoms ;cerebral, ocular , renal , hepatic and skeletal . And according to the organ involved , Joubert syndrome can be divided into 8 clinical subtypes known as 'Joubert syndrome and related disorders'.

The prenatal diagnosis can be suspected in ultrasonography, the imaging findings include cerebellar vermis hypoplasia, a dilated cisterna magna , an encephalocele . Subsequently confirmed by a fetal MRI which shows the MTS. And this , in order to provide accurate information for counseling families who may have a fetus with JS.

At birth, a transfontanellar ultrasound can be performed but it is the brain MRI that certifies the result, besides the MTS, other infratentorial abnormalities can be noted (enlargement of the posterior fossa , size anomalies of the cerebellar hemispheres ,abnormalities of the brainstem, meningocele...) and supratentorial(hippocampal malrotation , corpus callosum abnormalities , ventriculomegaly ...).

As for the follow-up, a personalized and adapted approach is necessary .

In this work, we tack stock of this rare pathology through two clinical observations. We will try to describe the neuroradiological findings but also to identify the epidemiological, genetic, clinical aspects and the follow-up of this disease.

ملخص

العنوان: متلازمة جوبيرت: المظاهر الإشعاعية

المؤلف: كنزة حوراش

الكلمات الأساسية: اعتلال عصبي؛ التصوير بالرنين المغناطيسي للدماغ؛ علامة الضرس؛ نقص

تنسج دودة الدماغ

متلازمة جوبيرت هي مرض وراثي نادر تم وصفه لأول مرة في عام 1969 من قبل الدكتورة ماري جوبيرت. وهو اعتلال عصبي، يتميز بنوبات فرط التنفس، حركات العين الغير طبيعية، الرنح وتأخر النمو، مرتبط بصورة الأشعة السينية على التصوير بالرنين المغناطيسي للدماغ "علامة الضرس". هذا يتمثل في إصابة الحفرة الدماغية الخلفية مع نقص تنسج دودة المخيخ، حفرة متضخمة بين الحويصلات وسيقان المخيخ سميكة.

وجود أعراض أخرى: على مستوى الدماغ؛ البصر؛ الكلي؛ الكبد والهيكل العظمي تسمح بتحديد 8 أنواع فرعية من متلازمة جوبيرت، مجمعة معاً تحت اسم "متلازمة جوبيرت والاضطرابات المرتبطة بها".

يمكن الاشتباه بالمرض عند التشخيص السابق للولادة حين وجود نقص تنسج دودة المخيخ، زيادة حجم الصهريج الكبير، وقيلة دماغية، يتم تأكيد ذلك لاحقاً بواسطة التصوير بالرنين المغناطيسي للجنين الذي يُظهر "علامة الضرس". الشيء الذي يسمح للوالدين باتخاذ قرار مستنير: إنهاء الحمل أو استمراره.

عند الولادة، يمكن إجراء الفحص بالموجات فوق الصوتية عبر خط الجبين، ولكن التصوير بالرنين المغناطيسي للدماغ هو الذي يؤكد صحة النتيجة. بالإضافة إلى "علامة الضرس" يمكن ملاحظة مظاهر أخرى متعددة (تضخم الحفرة الخلفية، تشوهات حجم جذع الدماغ، قيلة النخاعية السحائية، تشوهات الجسم الثفني، تضخم البطين...).

أما بالنسبة لرصد المرض، فهو يتطلب نهجاً شخصياً يتكيف مع كل طفل حسب نوع الإصابة. في هذا العمل، نقوم بتقييم هذا المرض النادر من خلال وصف ملاحظتين سريريتين. وسنحاول وصف نتائج الأشعة العصبية التي يمكن العثور عليها و التطرق أيضاً إلى الجوانب الوبائية، الجينية، السريرية، العلاجية، وكذا طرق متابعة هذا المرض.



Bibliographie

- [1] **Doherty D.** Joubert syndrome: insights into brain development, cilium biology, and complex disease. *Semin Pediatr Neurol* 2009;16:143–54
- [2] **Parisi MA.** Clinical and molecular features of Joubert syndrome and related disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2009;151C:326 – 40
- [3] **Brancati F, Dallapiccola B, Valente EM.** Joubert syndrome and related disorders. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:20
- [4] **C. TAMRAZ, Y. G. COMAIR.** The brainstem and cerebellum. *Atlas of regional anatomy of the brain using MRI, softcover Ed (Springer)* 2006; 8: 227-56.
- [5] **ALBERT L. RHOTON, JR.** Posterior fossa veins. *Neurosurgery*, 2000; 47 (S3), 69-92.
- [6] **M. VINCHON, R. ASSAKER, G. SOTO-ARES, M.M. RUCHOUX, P.DHELLEMES.** Les astrocytomespilocytiques du cervelet de l'enfant. *Neurochirurgie (Masson, Paris)* 2001; 47 : 83-91
- [7] **ALLAN H.ROPPER, ROBERT H. BROWN.** Intracranial neoplasms and paraneoplastic disorders. *Adams and victor's principles neurology 8th ed. (McGraw-Hill)* 2005; 31:546-59
- [8] **ALBERT L. RHOTON, JR.** Cerebellum and fourth ventricle. *Neurosurgery*, 2000; 47(3): 7-27
- [9] **MICHEAL D. TAYLOR, JAMES T. RUTKA.** Medulloblastoma. *Neurooncologyof CNS tumors (Springer)* 2006; 35:461-70

- [10] **PATRICK Y.WEN, SIEW KOON TEOH, PETER MCLAREN BLACK.** Clinical,imaging, and laboratory diagnosis of brain tumors. Youmans (editor) 1999;11:217-47
- [11] **ALBERT L. RHOTON, JR.** The temporal bone and transtemporal approaches. Neurosurgery, 2000; 47(3): 211-65
- [12] **Hans Gutzmann,** Klaus-Peter Köhl, Emotion control and cerebellar atrophy in senile dementia, Archives of Gerontology and Geriatrics, Volume 6, Issue 1, 1987, Pages 61-71.
- [13] **Neau, J.-P., Anllo, E.A., Bonnaud, V., Ingrand, P. and Gil, R.** (2000), Neuropsychological disturbances in cerebellar infarcts. Acta Neurologica Scandinavica, 102: 363-370. doi:10.1034/j.1600-0404.2000.102006363.x
- [14] **Catherine J. Stoodley, Jeremy D. Schmahmann,** The cerebellum and language: Evidence from patients with cerebellar degeneration, Brain and Language, Volume 110, Issue 3, 2009, Pages 149-153, ISSN 0093-934X, <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2009.07.006>.
- [15] **Marion Cook, Bruce Murdoch, Louise Cahill & Brooke-Mai Whelan** (2004) Higher-level language deficits resulting from left primary cerebellar lesions, Aphasiology, 18:9, 771-784, DOI: 10.1080/02687030444000291
- [16] **Beth M. Turner, Sergio Paradiso, Cherie L. Marvel, Ronald Pierson, Laura L. Boles Ponto, Richard D. Hichwa, Robert G. Robinson,** The cerebellum and emotional experience, Neuropsychologia, Volume 45, Issue 6, 2007, Pages 1331-1341, ISSN 0028-3932,

- [17] **Peter Martin, M.D., Matthias Albers, M.D., Cerebellum and Schizophrenia: A Selective Review, *Schizophrenia Bulletin*, Volume 21, Issue 2, 1995, Pages 241–250, <https://doi.org/10.1093/schbul/21.2.241>**
- [18] **Lea Pollak, Colin Klein, Jose Martin Rabey & Juana Schiffer (1996) Posterior Fossa Lesions Associated with Neuropsychiatric Symptomatology, *International Journal of Neuroscience*, 87:3-4, 119-126, DOI: 10.3109/00207459609070831**
- [19] **Karen Pierce, Eric Courchesne, Evidence for a cerebellar role in reduced exploration and stereotyped behavior in autism, *Biological Psychiatry*, Volume 49, Issue 8, 2001, Pages 655-664, ISSN 0006-3223, [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)01008-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)01008-8).**
- [20] **Hirsch, J., Pierre-Kahn, A., Renier, D., Sainte-Rose, C., & Hoppe-Hirsch, E. (1984). The Dandy-Walker malformation, *Journal of Neurosurgery*, 61(3), 515-522. Retrieved Aug 15, 2020**
- [21] **Bouchet A, Cuilleret J. Anatomie topographique descriptive et fonctionnelle, le système nerveux central. 2ème éd. Paris : SIMEP ;1991.**
- [22] **Eberhat CG, Kepner JL, Goldthwaite PT, kun LE, Duffner PK, Friedman HS, et al. Histopathologic grading of medulloblastomas. *Cancer* 2002;94(2):552-560.**
- [23] **El Khaldi FE. Apport de l'imagerie dans les tumeurs de l'angle ponto-cérébelleux. Thèse Doctorat médecine, Casablanca;2005,n°102.**
- [24] **Benchakour A. Prise en charge des tumeurs de la fosse cérébrale postérieure. Thèse Doctorat médecine, Casablanca;2005,n°363.**

- [25] **Lahladi A.** Anatomie topographique – système nerveux, Volume II. Livres Ibn Sina,1986;Rabat.
- [26] **Rouviere H, Delmaras A.** Anatomie humaine descriptive, topographique et fonctionnelle (Tome III). Ed. Paris :Masson;1984.
- [27] **Solvét P, Sahel M, Gerber S, Le Bras F, Dormont D, Marsault C.** Les explorations neuroradiologiques diagnostiques.Aupelf de neurochirurgie 1996:71-82.
- [28] **Fournier D, Pasc-Papon A, Menei P, Mercier P, Guy G.** Tumeurs intraventriculaires. Encycl Méd chir (Elsevier, Paris), Neurologie 1997,17-250-A10:14.
- [29] **Bourret P et Louis R.** Anatomie du système nerveux central. Expansion scientifique française, Paris 1986.
- [30] **Pellet W. Malca S, Touta A.**Les tumeurs de l'angle ponto-cérébelleux. Aupelf de neurochirurgie 1996:196-213.
- [31] **Kroes H.Y., Monroe G.R., van der Zwaag B., Duran K.J., de Kovel C.G., van Roosmalen M.J., Harakalova M., Nijman I.J., Kloosterman W.P., Giles R.H., Knoers N.V. and van Haaften G.,** Joubert syndrome: Genotyping a Northern European patient cohort, Eur J Hum Genet 24 (2016), 214–220.
- [32] **Edvardson S., Shaag A., Zenvirt S., Erlich Y., Hannon G.J., Shanske A.L., Gomori J.M., Ekstein J. and Elpeleg O.,** Joubert syndrome 2 (JBTS2) in Ashkenazi Jews is associated with a TMEM216 mutation, Am J Hum Genet 86 (2010), 93–97.

- [33] **Srour M., Hamdan F.F., McKnight D., Davis E., Mandel H., Schwartzentruber J., Martin B., Patry L., Nassif C., Dionne-Laporte A., Ospina L.H., Lemyre E., Massicotte C., Laframboise R., Maranda B., Labuda D., Decarie J.C., Rypens F., Goldsher D., Fallet-Bianco C., Soucy J.F., Laberge A.M., Maftai C., Care4Rare Canada C., Boycott K., Brais B., Boucher R.M., Rouleau G.A., Katsanis N., Majewski J., Elpeleg O., Kukulich M.K., Shalev S. and Michaud J.L.** Joubert syndrome in french canadians and identification of mutations in CEP104, *Am J Hum Genet* 97 (2015), 744–753.
- [34] **Srour M., Hamdan F.F., Schwartzentruber J.A., Patry L., Ospina L.H., Shevell M.I., Desilets V., Dobrzeniecka S., Mathonnet G., Lemyre E., Massicotte C., Labuda D., Amrom D., Andermann E., Sebire G., Maranda B., Consortium F.C., Rouleau G.A., Majewski J. and Michaud J.L.,** Mutations in TMEM231 cause Joubert syndrome in French Canadians, *J Med Genet* 49 (2012), 636–641.
- [35] **Srour M., Schwartzentruber J., Hamdan F.F., Ospina L.H., Patry L., Labuda D., Massicotte C., Dobrzeniecka S., Capo-Chichi J.M., Papillon-Cavanagh S., Samuels M.E., Boycott K.M., Shevell M.I., Laframboise R., Desilets V., Consortium F.C., Maranda B., Rouleau G.A., Majewski J. and Michaud J.L.,** Mutations in C5ORF42 cause Joubert syndrome in the French Canadian population, *Am J Hum Genet* 90(2012), 693–700.

- [36] **Joubert M., Eisenring J.J., Robb J.P. and Andermann F.**, Familial agenesis of the cerebellar vermis. A syndrome of episodic hyperpnea, abnormal eye movements, ataxia, and retardation, *Neurology* 19 (1969), 813–825.
- [37] **Bachmann-Gagescu R, Dempsey JC, Phelps IG, et al.** Joubert syndrome: a model for untangling recessive disorders with extreme genetic heterogeneity. *J Med Genet.* 2015;52(8):514-522.
doi:10.1136/jmedgenet-2015-103087
- [38] **Maria BL, Quisling RG, Rosainz LC et al:** Molar tooth sign in Joubert syndrome: clinical, radiologic, and pathologic significance. *J Child Neurol* 1999; 14: 368 – 376.
- [39] **Saraiva JM, Baraitser M:** Joubert syndrome: a review. *Am J Med Genet* 1992; 43: 726 – 731
- [40] **Steinlin M, Schmid M, Landau K, Boltshauser E:** Follow-up in children with Joubert syndrome. *Neuropediatr* 1997; 28: 204 – 211.
- [41] **Joubert M, Eisenring JJ, Robb JP, Andermann F:** Familial agenesis of the cerebellar vermis. A syndrome of episodic hyperpnea, abnormal eye movements, ataxia, and retardation. *Neurology* 1969; 19: 813–825.
- [42] **Maria BL, Boltshauser E, Palmer SC, Tran TX:** Clinical features and revised diagnostic criteria in Joubert syndrome. *J Child Neurol* 1999; 14: 583–590; discussion 590–591.
- [43] **Maria BL, Hoang KB, Tusa RJ et al:** ‘Joubert syndrome’ revisited: key ocular motor signs with magnetic resonance imaging correlation. *J Child Neurol* 1997; 12: 423 – 430.

- [44] **Braddock SR, Henley KM, Maria BL.** 2007. The face of Joubert syndrome: A study of dysmorphology and anthropometry. *Am J Med Genet Part A* 143A:3235–3242.
- [45] **Kawaguchi R, Yu J, Honda J, et al.** A membrane receptor for retinol binding protein mediates cellular uptake of vitamin A. *Science* 2007;315:820-825.
- [46] **Pasutto F, Sticht H, Hammersen G, et al.** Mutations in STRA6 cause a broad spectrum of malformations including anophthalmia, congenital heart defects, diaphragmatic hernia, alveolar capillary dysplasia, lung hypoplasia, and mental retardation. *American journal of human genetics* 2007;80:550-560.
- [47] **Wang K, Li M, Hakonarson H.** ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. *Nucleic acids research* 2010;38:e164.
- [48] **Fares-Taie L, Gerber S, Chassaing N, et al.** ALDH1A3 Mutations Cause Recessive Anophthalmia and Microphthalmia. *American journal of human genetics* 2013;92:265-270.
- [49] **Glass CK, Rosenfeld MG.** The coregulator exchange in transcriptional functions of nuclear receptors. *Genes & development* 2000;14:121-141.
- [50] **Farboud B, Privalsky ML.** Retinoic acid receptor-alpha is stabilized in a repressive state by its C-terminal, isotype-specific F domain. *Mol Endocrinol* 2004;18:2839-2853.
- [51] **Vanwalleghem S, et al.** Manifestations psychopathologiques dans le syndrome de Joubert. *Ann Med Psychol (Paris)* (2017)

- [52] **Holroyd S, Reiss AL, Bryan RN.** Autistic features in Joubert syndrome: a genetic disorder with agenesis of the cerebellar vermis. *Biol Psychiatry* 1991;29: 287–94.
- [53] **American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-III.** Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 1980.
- [54] **Levisohn L, Cronin-Golomb A, Schmahmann JD.** Neuropsychological consequences of cerebellar tumor resection in children: cerebellar cognitive affective syndrome in a paediatric population. *Brain J Neurol* 2000;123(Pt 5): 1041–50.
- [55] **Myriam Srouf .** Genetic Landscape of Joubert syndrome in French Canadians
- [56] **Chassaing N, Ragge N, Kariminejad A, et al.** Mutation analysis of the STRA6 gene in isolated and non-isolated anophthalmia/microphthalmia. *Clinical genetics* 2013;83:244-250.
- [57] **Berryer MH, Hamdan FF, Klitten LL, et al.** Mutations in SYNGAP1 cause intellectual disability, autism, and a specific form of epilepsy by inducing haploinsufficiency. *Human mutation* 2013;34:385-394.
- [58] **Ferland RJ et al..** Abnormal cerebellar development and axonal decussation due to mutations in AHI1 in Joubert syndrome. *Nat Genet.* 2004 Sep;36(9):1008-13.
- [59] **Valente EM et al.** AHI1 gene mutations cause specific forms of Joubert syndrome-related disorders. *Ann Neurol.* 2006 Mar;59(3):527-34.

- [60] **Parisi MA et al.** AHI1 mutations cause both retinal dystrophy and renal cystic disease in Joubert syndrome. *J Med Genet.* 2006 Apr;43(4):334-9.
- [61] **Castori M et al.** NPHP1 gene deletion is a rare cause of Joubert syndrome related disorders. *J Med Genet.* 2005 Feb;42(2):e9.
- [62] **Arts HH et al.** Mutations in the gene encoding the basal body protein RPGRIP1L, a nephrocystin-4 interactor, cause Joubert syndrome. *Nat Genet.* 2007 Jul;39(7):882-8.
- [63] **Brancati F et al.** CEP290 mutations are frequently identified in the oculo-renal form of Joubert syndrome-related disorders. *Am J Hum Genet.* 2007 Jul;81(1):104-13.
- [64] **Delous M et al.** The ciliary gene RPGRIP1L is mutated in cerebello-oculo-renal syndrome (Joubert syndrome type B) and Meckel syndrome. *Nat Genet.* 2007 Jul;39(7):875-81.
- [65] **Wilson JG, Roth CB, Warkany J.** An analysis of the syndrome of malformations induced by maternal vitamin A deficiency. Effects of restoration of vitamin A at various times during gestation. *The American journal of anatomy* 1953;92:189-217.
- [66] **Matsuzaka T, Sakuragawa N, Nakayama H et al.** (1986). Cerebro-oculo-hepato-renal syndrome (Arima syndrome): a distinct clinicopathological entity. *J Child Neurol* 1: 338–346.
- [67] **Verloes A, Lambotte C** (1989). Further delineation of a syndrome of cerebellar vermis hypo/aplasia, oligophrenia, congenital ataxia, coloboma, and hepatic fibrosis. *Am J Med Genet* 32: 227–232.

- [68] **Maria BL, Hoang KB, Tusa RJ et al.** (1997). “Joubert syndrome” revisited: key ocular motor signs with magnetic resonance imaging correlation. *J Child Neurol* 12: 423–430.
- [69] **Brancati F, Dallapiccola B, Valente EM** (2010). Joubert syndrome and related disorders. *Orphanet J Rare Dis* 5: 20.
- [70] **Valente EM, Brancati F, Dallapiccola B** (2008). Genotypes and phenotypes of Joubert syndrome and related disorders. *Eur J Med Genet* 51: 1–23.
- [71] **Zaki MS, Abdel-Aleem A, Abdel-Salam G et al.** (2008). The molar tooth sign: a new Joubert syndrome and related cerebellar disorders classification system tested in Egyptian families. *Neurology* 70: 556–565.
- [72] **Satran D, Pierpont ME, Dobyns WB** (1999). Cerebello-ocular syndromes including Arima, Senior–Loken and COACH syndromes: more than just variants of Joubert syndrome. *Am J Med Genet* 86: 459–469.
- [73] **M. Parisi and I. Glass**, Joubert Syndrome, 2003 Jul 9 [Updated 2017 Jun 29]. In: M.P. Adam, H.H. Ardinger, R.A. Pagon, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019.
- [74] **B.P. Brooks, W.M. Zein, A.H. Thompson, M. Mokhtarzadeh, D.A. Doherty, M. Parisi, I.A. Glass, M.C. Malicdan, T. Vilboux, M. Vemulapalli, J.C. Mullikin, W.A. Gahl and M. Gunay-Aygun**, Joubert syndrome: Ophthalmological findings in correlation with genotype and hepatorenal disease in 99 patients prospectively evaluated at a single center, *Ophthalmology* 125 (2018), 1937–1952.
- [75] **M. Steinlin, M. Schmid, K. Landau and E. Boltshauser**, Follow-up in children with Joubert syndrome, *Neuropediatrics* 28 (1997), 204–211.

- [76] **D. Doherty, M.A. Parisi, L.S. Finn, M. Gunay-Aygun, M. Al-Mateen, D. Bates, C. Clericuzio, H. Demir, M. Dorschner, A.J. van Essen, W.A. Gahl, M. Gentile, N.T. Gordon, A. Hikida, D. Knutzen, H. Ozyurek, I. Phelps, P. Rosenthal, A. Verloes, H. Weigand, P.F. Chance, W.B. Dobyns and I.A. Glass,** Mutations in 3 genes (MKS3, CC2D2A and RPGRIP1L) cause COACH syndrome (Joubert syndrome with congenital hepatic fibrosis), *J Med Genet* 47 (2010), 8–21.
- [77] **S.F. Wang, T.J. Kowal, K. Ning, E.B. Koo, A.Y. Wu, V.B. Mahajan and Y. Sun,** Review of Ocular Manifestations of Joubert Syndrome, *Genes (Basel)* 9 (2018).
- [78] **F. Hildebrandt, B. Strahm, H.G. Nothwang, N. Gretz, B. Schnieders, I. Singh-Sawhney, R. Kutt, M. Vollmer and M. Brandis,** Molecular genetic identification of families with juvenile nephronophthisis type 1: Rate of progression to renal failure. APN Study Group. Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie, *Kidney Int* 51 (1997), 261–269.
- [79] **L.R. Fleming, D.A. Doherty, M.A. Parisi, I.A. Glass, J. Bryant, R. Fischer, B. Turkbey, P. Choyke, K. Daryanani, M. Vemulapalli, J.C. Mullikin, M.C. Malicdan, T. Vilboux, J.A. Sayer, W.A. Gahl, and M. Gunay-Aygun,** Prospective evaluation of kidney disease in joubert syndrome, *Clin J Am Soc Nephrol* 12 (2017), 1962–1973.
- [80] **S. Srivastava, E. Molinari, S. Raman and J.A. Sayer,** Many Genes-One Disease? Genetics of Nephronophthisis (NPHP) and NPHP-Associated Disorders, *Front Pediatr* 5 (2017), 287.

- [81] **M. Gunay-Aygun, M.A. Parisi, D. Doherty, M. Tuchman, E. Tsilou, D.E. Kleiner, M. Huizing, B. Turkbey, P. Choyke, L. Guay-Woodford, T. Heller, K. Szymanska, C.A. Johnson, I. Glass and W.A. Gahl**, MKS3-related ciliopathy with features of autosomal recessive polycystic kidney disease, nephronophthisis, and Joubert Syndrome, *J Pediatr* 155 (2009), 386–392 e381.
- [82] **T. Vilboux, D.A. Doherty, I.A. Glass, M.A. Parisi, I.G. Phelps, A.R. Cullinane, W. Zein, B.P. Brooks, T. Heller, A. Soldatos, N.L. Oden, D. Yildirimli, M. Vemulapalli, J.C. Mullikin, P. Nisc Comparative Sequencing, M.C. Malicdan, W.A. Gahl and M. Gunay-Aygun**, Molecular genetic findings and clinical correlations in 100 patients with Joubert syndrome and related disorders prospectively evaluated at a single center, *Genet Med* (2017).
- [83] **Smith UM, Consugar M, Tee LJ et al.** (2006). The trans- membrane protein meckelin (MKS3) is mutated in Meckel–Gruber syndrome and the wpk rat. *Nat Genet* 38: 191–196.
- [84] **Poala SB, Bisogno G, Colombatti R** (2010) Thrombocytopenia and splenomegaly: an unusual presentation of congenital hepatic fibrosis. *Orphanet J Rare Dis* 5:4 85 Wahab AA, Al Mansoori M, El-Halwli M, et al (2013) Unexplai- ned cyanosis revealling hepatopulmonary syndrome in cas a child with asymptomatic congenital hepatic fibrosis: A case report. *J Case Rep* 7:120–3
- [85] **Yoshihara D, Kugita M, Sasaki M, et al** (2013). Telmisartan ameliorates fibrocystic liver disease in an orthologous rat model of human

autosomal recessive polycystic kidney disease. PLoS One.8(12):e81480. doi: 10.1371/journal.pone.0081480. eCollection 2013)

- [86] **C. Bonnard, M. Shboul, S.H. Tonekaboni, A.Y.J. Ng, S. Tohari, K. Ghosh, A. Lai, J.Y. Lim, E.C. Tan, L. Devisme, M. Stichelbout, A. Alkindi, N. Banu, Z. Yuksel, J. Ghoumid, N. Elkhartoufi, L. Boutaud, A. Micalizzi, M.S. Brett, B. Venkatesh, E.M. Valente, T. Attie-Bitach, B. Reversade and A. Kariminejad, Novel mutations in the ciliopathy-associated gene CPLANE1 (C5orf42) cause OFD syndrome type VI rather than Joubert syndrome, Eur J Med Genet 61 (2018), 585–595.**
- [87] **J.G. Gleeson, L.C. Keeler, M.A. Parisi, S.E. Marsh, P.F. Chance, I.A. Glass, J.M. Graham Jr., B.L. Maria, A.J. Barkovich and W.B. Dobyns, Molar tooth sign of the midbrain-hindbrain junction: Occurrence in multiple distinct syndromes, Am J Med Genet A 125A (2004), 125–134; discussion 117.**
- [88] **A. Putoux, S. Thomas, K.L. Coene, E.E. Davis, Y. Alanay, G. Ogur, E. Uz, D. Buzas, C. Gomes, S. Patrier, C.L. Bennett, N. Elkhartoufi, M.H. Frison, L. Rigonnot, N. Joye, S. Pruvost, G.E. Utine, K. Boduroglu, P. Nitschke, L. Fertitta, C. Thauvin-Robinet, A. Munnich, V. Cormier-Daire, R. Hennekam, E. Colin, N.A. Akarsu, C. Bole-Feysot, N. Cagnard, A. Schmitt, N. Goudin, S. Lyonnet, F. Encha-Razavi, J.P. Siffroi, M. Winey, N. Katsanis, M. Gonzales, M. Vekemans, P.L. Beales and T. Attie-Bitach, KIF7 mutations cause fetal hydroletharus and acrocallosal syndromes, Nat Genet 43 (2011), 601–606.**
- [89] **E.U. Senocak, K.K. Oguz, G. Haliloglu, M. Topcu and A. Cila, Structural abnormalities of the brain other than molar tooth sign in Joubert syndrome-related disorders, Diagn Interv Radiol 16 (2010), 3–6.**
- [90] **J. Halbritter, A.A. Bizet, M. Schmidts, J.D. Porath, D.A. Braun, H.Y. Gee, A.M. McInerney-Leo, P. Krug, E. Filhol, E.E. Davis, R. Airik,**

P.G. Czarnecki, A.M. Lehman, P. Trnka, P. Nitschke, C. Bole-Feysot, M. Schueler, B. Knebelmann, S. Burtey, A.J. Szabo, K. Tory, P.J. Leo, B. Gardiner, F.A. McKenzie, A. Zankl, M.A. Brown, J.L. Hartley, E.R. Maher, C. Li, M.R. Leroux, P.J. Scambler, S.H. Zhan, S.J. Jones, H. Kayserili, B. Tuysuz, K.N. Moorani, A. Constantinescu, I.D. Krantz, B.S. Kaplan, J.V. Shah, U.K. Consortium, T.W. Hurd, D. Doherty, N. Katsanis, E.L. Duncan, E.A. Otto, P.L. Beales, H.M. Mitchison, S. Saunier and F. Hildebrandt, Defects in the IFT-B component IFT172 cause Jeune and Mainzer-Saldino syndromes in humans, *Am J Hum Genet* 93 (2013), 915–925.

- [91] **A.M. Lehman, P. Eydoux, D. Doherty, I.A. Glass, D. Chitayat, B.Y. Chung, S. Langlois, S.L. Yong, R.B. Lowry, F. Hildebrandt and P. Trnka**, Co-occurrence of Joubert syndrome and Jeune asphyxiating thoracic dystrophy, *Am J Med Genet A* 152A (2010), 1411–1419.
- [92] **R. Shaheen, M. Schmidts, E. Faqeih, A. Hashem, E. Lausch, I. Holder, A. Superti-Furga, U.K. Consortium, H.M. Mitchison, A. Almoisheer, R. Alamro, T. Alshiddi, F. Alzahrani, P.L. Beales and F.S. Alkuraya**, A founder CEP120 mutation in Jeune asphyxiating thoracic dystrophy expands the role of centriolar proteins in skeletal ciliopathies, *Hum Mol Genet* 24 (2015), 1410–1419.
- [93] **Mahony BS, Callen PW, Filly RA, Hoddick WK**. 1984. The fetal cisterna magna. *Radiology* 153: 773–776.
- [94] **Serhatlioglu S, Kocakoc E, Kiris A, Sapmaz E, Boztosun Y, BozgeyikZ**. 2003. Sonographic measurement of the fetal cerebellum, cisterna magna, and cavum septum pellucidum in normal fetuses in the second and third trimesters of pregnancy. *J Clin Ultrasound* 31: 194–200.

- [95] **Zalel Y, Seidman DS, Brand N, Lipitz S, Achiron R.** 2002. The development of the fetal vermis: an in-utero sonographic evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 19: 136–139.
- [96] **Bromley B, Nadel AS, Pauker S, Estroff JA, Benacerraf BR.** 1994. Closure of the cerebellar vermis: evaluation with second trimester US. *Radiology* 193: 761–763.
- [97] **Nyberg DA, Cyr DR, Mack LA, Fitzsimmons J, Hickok D, Mahony BS.** 1988. The Dandy-Walker malformation prenatal sonographic diagnosis and its clinical significance. *J Ultrasound Med* 7: 65–71.
- [98] **Barkovich AJ, Kjos BO, Norman D, Edwards MS.** 1989. Revised classification of posterior fossa cysts and cystlike malformations based on the results of multiplanar MR imaging. *Am J Roentgenol* 153: 1289–1300.
- [99] **Nyberg DA, Mahony BS, Hegge FN, Hickok D, Luthy DA, Kapur R.** 1991. Enlarged cisterna magna and the Dandy-Walker malformation: factors associated with chromosome abnormalities. *Obstet Gynecol* 77: 436–442.
- [100] **Nyberg DA, McGahan JP, Pretorius DH, Pilu G.** 2002. *Diagnostic Imaging of Fetal Anomalies* (2nd edn), Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia.
- [101] **Carroll SG, Porter H, Abdel-Fattah S, Kyle PM, Soothill PW.** 2000. Correlation of prenatal ultrasound diagnosis and pathologic findings in fetal brain abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol* 16: 149 – 153.

- [102] **Laing FC, Frates MC, Brown DL, Benson CB, Di Salvo DN, Doubilet PM.** 1994. Sonography of the fetal posterior fossa: false appearance of mega-cisterna
- [103] **Chen CP, Su YN, Huang JK, Liu YP, Tsai FJ, Yang CK, et al.** Fetal magnetic resonance imaging demonstration of central nervous system abnormalities and polydactyly associated with Joubert syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2010; 49: 243-6.
- [104] **Adamsbaum C, Moutard ML, Andre C, et al.** 2005. MRI of the fetal posterior fossa. *Pediatr Radiol* 35: 124–140.
- [105] **Levine D, Barnes PD, Robertson RR, Wong G, Mehta TS.** 2003. Fast MR imaging of fetal central nervous system abnormalities. *Radiology* 229: 51–61.
- [106] **Nag C, Ghosh M, Das K, et al.** Joubert syndrome: the molar tooth sign of the mid-brain. *Ann Med Health Sci Res* 2013;3:291–4.
- [107] **Karakas E, Cullu N, Karakas O, et al.** Joubert syndrome: the clinical and radiological findings. *J Pak Med Assoc* 2014;64:91–4.
- [108] **Doherty D, Glass IA, Siebert JR, et al.** Prenatal diagnosis in pregnancies at risk for Joubert syndrome by ultrasound and MRI. *Prenat Diagn* 2005; 25:442.
- [109] **Acheson R M , Jefferson E.** Some observations on the closure of the anterior fontanelle. *Archives of disease in childhood*, 1954, 29(145):196.
- [110] **Wezel-Meijler G.** Neonatal cranial ultrasonography: guidelines for the procedure and atlas of normal ultrasound anatomy, 2007.

- [111] **Inder T E, WELLS S J, Mogridge N B et al.** Defining the nature of the cerebral abnormalities in the premature infant: a qualitative magnetic resonance imaging study. *The Journal of pediatrics*, 2003, 143(2):171-179.
- [112] **Brennan C M, Taylor G A.** Sonographic imaging of the posterior fossa utilizing the foramen magnum. *Pediatric radiology*, 2010, 40(8): 1411-1416.
- [113] **Yikilmaz A, Taylor G A.** Cranial sonography in term and near-term infants. *Pediatric radiology*, 2008,38(6): 605-616.
- [114] **Buckley K M et al.** Use of the mastoid fontanelle for improved sonographic visualization of the neonatal midbrain and posterior fossa. *American journal of roentgenology*, 1997, 168(4): 1021-1025.
- [115] **Poretti A, Snow J, Summers AC, et al.** *J Med Genet* 2017, Joubert syndrome: neuroimaging findings in 110 patients in correlation with cognitive function and genetic cause ;54:521–529.
- [116] **Poretti A, Huisman TA, Scheer I, Boltshauser E.** Joubert syndrome and related disorders: spectrum of neuroimaging findings in 75 patients. *AJNR AmJ Neuroradiol* 2011;32:1459–63.
- [117] **Steinlin M, Schmid M, Landau K, Boltshauser E.** Follow-up in children with Joubert syndrome. *Neuropediatrics*. 1997 Aug;28(4):204-11. doi: 10.1055/s-2007-973701. PMID: 9309710.
- [118] **The Joubert syndrome and related disorders foundation**
<https://jsrdf.org/wp-content/uploads/2016/02/JSRDF-Recommendations-For-Evaluation.pdf>

- [119] **Wang SF, Kowal TJ, Ning K, Koo EB, Wu AY, Mahajan VB, Sun Y.** Review of Ocular Manifestations of Joubert Syndrome. *Genes (Basel)*. 2018 Dec 4;9(12):605. doi: 10.3390/genes9120605. PMID: 30518138; PMCID: PMC6315342.
- [120] **Fleming LR, Doherty DA, Parisi MA, Glass IA, Bryant J, Fischer R, Turkbey B, Choyke P, Daryanani K, Vemulapalli M, Mullikin JC, Malicdan MC, Vilboux T, Sayer JA, Gahl WA, Gunay-Aygun M.** Prospective Evaluation of Kidney Disease in Joubert Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Dec 7;12(12):1962-1973. doi: 10.2215/CJN.05660517. Epub 2017 Nov 16. PMID: 29146704; PMCID: PMC5718273.
- [121] **Aslan, Halil & Gungorduk, Kemal & Yildirim, Gökhan & Olgac, Yusuf & Ceylan, Yavuz.** (2008). Prenatal Ultrasonographic Features of Joubert Syndrome. *Journal of clinical ultrasound : JCU*. 36. 576-80. 10.1002/jcu.20491.
- [122] **Zhu, Lingling & Xie, Limei.** (2017). Prenatal diagnosis of Joubert syndrome: A case report and literature review. *Medicine*. 96. e8626. 10.1097/MD.00000000000008626.
- [123] **Campbell S, Tsannatos C, Pearce JM.** 1984. The prenatal diagnosis of Joubert's syndrome of familial agenesis of the cerebellar vermis. *Prenat Diagn* 4: 391–395.
- [124] **Ivarsson SA, Bjerre I, Brun A, et al.** Joubert syndrome associated with leber amaurosis and multi-cystic kidneys. *Am J Med Genet* 1993;45:542.

- [125] **van Dorp DB, Palan A, Kwee ML, et al.** Joubert syndrome: a clinical and pathological description of an affected male and a female fetus from the same sibship. *Am J Med Genet* 1991;40:100.
- [126] **van Zalen-Sprock RM, van Vugt JM, van Geijn HP.** First-trimester sonographic detection of neurodevelopmental abnormalities in some single-gene disorders. *Prenat Diagn* 1996;16:199.
- [127] **Wang P, Chang FM, Chang CH, et al.** Prenatal diagnosis of Joubert syndrome complicated with encephalocele using two-dimensional and three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14:360.
- [128] **19 Anderson JS, Gorey MT, Pasternak JF, Trommer BL.** 1999. Joubert's syndrome and prenatal hydrocephalus. *Pediatr Neurol* 20: 403 – 405.
- [129] **20 Ni Scanaill S, Crowley P, Hogan M, Stuart B.** 1999. Abnormal prenatal sonographic findings in the posterior cranial fossa: a case of Joubert's syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 13: 71–74.
- [130] **21 Reynders CS, Pauker SP, Benacerraf BR.** First trimester isolated fetal nuchal translucency: significance and outcome. *J Ultrasound Med* 1997;16: 101.
- [131] **Souka AP, Snijders RJ, Novakov A, et al.** Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:391.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

قسم ابقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم
أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفي الأول.
 - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقبت من تهديد.
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.
- والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



سنة : 2020
أطروحة رقم: 380

متلازمة جوبيرت: المظاهر الإشعاعية بصدد حالتين وإستعراض الأدبيات

أطروحة
قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرف
السيدة كنزة حوراش
المزودة في 18 مارس 1993 بالدار البيضاء
طبية داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة
دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : اعتلال عصبي؛ التصوير بالرنين المغناطيسي للدماغ؛ علامة الضرس؛
نقص تنسج دودة الدماغ

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد حسن بومدين أستاذ في طب الأشعة
مشرف	السيد حسن النوالي أستاذ في طب الأشعة
عضو	السيد رشيد أبي القاسم أستاذ في طب الأطفال
عضو	السيدة رشيدة صواب أستاذة في طب الأشعة
عضو	السيدة رشيدة لتيب أستاذة في طب الأشعة