

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndrome de Joubert

Argumentaire

Novembre 2021

Centre de Référence
Malformations et Maladies congénitales du cervelet

*Hôpital Trousseau, APHP.Sorbonne Université
CHU Lyon - CHU Lille*



Membre de la Filière de Santé Maladies Rares du Neurodéveloppement DéfiScience



Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence
Malformations et Maladies congénitales du cervelet
Il a servi de base à l'élaboration du PNDS Syndrome de Joubert.
Le PNDS est téléchargeable sur le site de la Haute Autorité de Santé(www.has-sante.fr) et sur le site de la
filiale et du centre de référence

Sommaire

Liste des abréviations	4
Liste des participants	5
Préambule.....	6
Méthode de travail	7
Argumentaire.....	8
1 Recherche documentaire.....	8
1.1 Sources	8
1.2 Sélection de mots clés ou descripteurs	8
1.3 Critères de sélection des articles	9
2 Chapitres - Thèmes de recherche	9
2.1 Recommandations Experts Internationaux	9
2.2 Diagnostic clinique, neuroradiologique et neuropathologique	9
2.3 Diagnostic génétique, conseil génétique, diagnostic prénatal, corrélations génotype-phénotype (études de cohorte)	10
2.4 Anomalies ophtalmologiques	11
2.5 Atteintes rénales	11
2.6 Atteintes hépatiques	11
2.7 Atteintes endocrinologiques	12
2.8 Atteintes oro-faciales et polydactylie	12
2.9 Atteintes respiratoires (apnées, dyskinésies ciliaires)	12
2.10 Anesthésie-risque vital	13
2.11 Neurodéveloppement, comportement	13
2.12 Prise en charge-Traitement	13
2.13 Suivi	14
2.14 Evolution, âge adulte	14
Références bibliographiques.....	15

LISTE DES ABREVIATIONS

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

LISTE DES PARTICIPANTS

Ce travail a été coordonné par les Dr Lydie Burglen, Dr Audrey Riquet, Dr Christelle Rougeot, Centre de Référence Malformations et Maladies congénitales du cervelet, 2M2C, Paris-Lille-Lyon

Ont participé à l'élaboration du PNDS

Rédacteurs coordonnateurs

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

Dr Audrey Riquet, Neuropédiatrie, CHU Lille

Dr Christelle Rougeot, Neuropédiatrie, CHU Lyon

Groupe de rédaction multidisciplinaire

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

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

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

D^r Caroline Pâris, Neuropédiatrie, CHU Besançon

D^r Vasily Smirnov, Ophtalmologie, CHU Lille

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

D^r Mathias Ruiz, Hépatologie pédiatrique, CHU Lyon

Dr Aurélie Plessier, Hépatologie, Hôpital Beaujon, APHP

D^r Robin Pouyau, Réanimation pédiatrique, CHU Lyon

D^r Caroline Thumerelle, Pneumologie pédiatrique, CHU Lille

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

Mme Alice Mary, Neuropsychologie, CHU Lille

Mme Caroline Frys, Ergothérapie, CHU Lille

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

Groupe de relecteurs

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

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

Pr Vincent des Portes, Neuropédiatrie, CHU Lyon

Dr Isabelle Drumare, Ophtalmologie, CHU Lille

Dr Frédéric Lecouvez, Médecine Générale, Lille

Dr Agnès Mourcia, Pédiatrie de ville, Lille

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

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

Mme Alix Dobbevaelare, Orthophonie, CHU Lille

Mme Elise Bernard, Neuropsychologie, CHU Besançon

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

Associations de patients

Association Mieux Vivre avec le Syndrome de Joubert

Déclarations d'intérêt

Aucun des participants à l'élaboration du PNDS n'a signalé de conflit d'intérêt par rapport au contenu du PNDS. Les rédacteurs ont rempli une déclaration d'intérêt.

PREAMBULE

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

Le présent Argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques identifiées et analysées pour la rédaction du PNDS.

METHODE DE TRAVAIL

La méthode utilisée pour l'élaboration de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) a reposé, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critique de la littérature médicale internationale disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème du PNDS. Les recommandations publiées en 2020 par un groupe d'experts internationaux ont servi de base à ce travail de synthèse et d'analyse. L'étude de la cohorte française qui a fait l'objet d'une thèse de Médecine en 2021 a également constitué un support pour ce travail.

Un groupe de rédaction a été constitué par le centre de référence Malformations et Maladies congénitales du cervelet de Paris, Lille et Lyon, sous la coordination des Dr Burglen, Riquet et Rougeot.

Après analyse et synthèse de la littérature médicale et scientifique pertinente, le groupe de rédaction a rédigé, avec le soutien du Dr Madeleine Harion, neuropédiatre sur le site Paris, une première version du PNDS. Cette version, qui s'est appuyée sur des recommandations publiées en 2020 par un groupe d'experts internationaux, complétée par un panel d'experts français multidisciplinaire, a été soumise à un groupe de lecture multidisciplinaire et multiprofessionnel. Ce groupe est composé de professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique diverse, et de représentants d'associations de patients. Il a donné un avis sur le fond et la forme du document, en particulier sur la lisibilité et l'applicabilité du PNDS. Les commentaires du groupe de lecture ont été ensuite analysés par le groupe de travail qui a rédigé la version finale du PNDS. Le PNDS présenté est le fruit d'un travail collegial.

ARGUMENTAIRE

1 Recherche documentaire

1.1 Sources

Recherche documentaire et sélection des articles

La littérature concernant le Syndrome de Joubert est conséquente depuis la première description en 1969, et en particulier depuis l'identification de gènes causals: 864 entrées pubmed sont recensées dont 734 depuis l'identification des 2 premiers gènes en 2004.

L'expertise du CRMR sous la forme de données non publiées mais formalisée par la soutenance d'une thèse de médecine en 2021, a été retenue comme source pour un certain nombre de thèmes (épidémiologie, analyses génétiques, profil cognitif, fréquence des malformations associées).

Sources Consultées	Bases de données bibliographique: Medline - http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez Portail Orphanet - https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/?Ing=FR OMIM - https://www.omim.org Genereviews - https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/
Période de recherche	Période de recherche : 2004-Juin 2021 Sauf certains articles clé antérieurs
Langues retenues	Français, Anglais
Nombre d'études recensées	734
Nombre d'études retenues	88

1.2 Sélection de mots clés ou descripteurs

Mots clés utilisés

Mot clé majeur :

Joubert syndrome

Mots clés additionnels utilisés pour la répartition des articles en chapitres (/= or) :

Review

Diagnostic criteria

Radiologic/radiological/ Magnetic resonance imaging/neuroimaging/molar tooth

Liver/cirrhosis

Kidney/ nephronophtthisis

Ophthalmological/ocular/retinopathy/nystagmus/oculomotor apraxia/coloboma

Skeletal/polydactyly/short ribs

Pituitary

Obesity

Anesthesia/hyperpnea/apnea

Mortality

Cognitive/neuropsychological/behavior/emotion

Language/communication

Rehabilitation

Follow up/outcomes

Adult/adulthood

Gene/oligogenic

1.3 Critères de sélection des articles

Nous avons regroupé les articles sélectionnés selon les chapitres (ou champs) proches des chapitres du PNDS.

- Les tableaux ci-dessous présentent les références de ces articles et, selon les cas, des commentaires ou notifications de leurs apports principaux.
- Les Etudes Cliniques, Case reports et Revues systématiques de la littérature ainsi que tous les articles permettant d'établir des recommandations de bonnes pratiques et jugés importants par le groupe de rédaction ont été sélectionnés.

2 Chapitres - Thèmes de recherche

2.1 Recommandations Experts Internationaux

thème	Source Reference article	Commentaires et résultats
Recommandations par un groupe d'experts internationaux	Bachmann-Gagescu R et al, Am J Med Genet A. 2020	Recommandations sur les critères diagnostiques, le diagnostic génétique et le suivi multi-organes, à partir d'une revue extensive de la littérature de 1969 à 2020 et de l'expérience du suivi des cohortes des experts (>600 patients)

2.2 Diagnostic clinique, neuroradiologique et neuropathologique

thème	Source Reference article	Commentaires et résultats
Critères diagnostiques	Saraiva et Baraitser, American Journal of Medical Genetics. 1991. Maria BL et al., J Child Neurol. 1999	Critères diagnostiques révisés et caractéristiques cliniques de SJ
Description clinique	Chance, J Child Neurol. 1999; Romani, Lancet Neurol. 2013 Aydinoz, J Child Neurol. 2007	Description du syndrome et anomalies associées Description d'anomalies associées : situs inversus
Diagnostic neuroradiologique	Braddock, Am J Med Genet Part A. 2007 Poretti, Pediatr Neurol. 2014 Maria BL, J Child Neurol. 1999 Poretti, Am J Neuroradiol. 2011 Poretti, Am J Neuroradiol 2007 Widjaja, Pediatr Radiol. 2006	Description des particularités de la morphologie faciales (inconstantes) Caractérisation de la « dent molaire » comme signe pathognomonique du SJ et description des anomalies neuroradiologiques du SJ Diffusion tensor imaging : mise en évidence des anomalies de décussation
Diagnostic neuropathologique	Friede et Bolthausen, 1978 Yachnis et Rorke, 1997	Description de la neuropathologie du syndrome de Joubert
Description de formes « mild »	Enokizono M et al., J Neurol Sci. 2017	Description des aspects cliniques et neuroradiologiques permettant de décrire les formes atténuées de SJ
Syndrome de Poretti-Bolthausen	Poretti et al. Cerebellum 2014 Powell, Brain Comm, 2021	Description d'une pathologie entrant dans le cadre du diagnostic différentiel

2.3 Diagnostic génétique, conseil génétique, diagnostic prénatal, corrélations génotype-phénotype (études de cohorte)

	Source Reference article	Commentaires et résultats
Diagnostic prénatal	Fluss et al, Journal of Child Neurology. 2006; Quarello et al, Ultrasound Obstet Gynecol. 2014; Pugash et al, Ultrasound obstetr gynecol. 2011; Shen et al, Fetal Diagn Ther. 2014; Saleem et al, Neuropediatrics. 2011	Description de situations de diagnostic prénatal morphologique (écho, IRM) de SJ, avec ou sans antécédent familial ; indiquant le terme à partir duquel la détection de la malformation est possible
Diagnostic génétique et conseil génétique	Bachmann-Gagescu R et al, Am J Med Genet A. 2020 Dixon-Salazar, Sci Transl Med. 2012	Recommandations sur le diagnostic génétique et conseil génétique. Intérêt de la technique d'exome pour le diagnostic
Hétérogénéité génétique Corrélations génotype-phénotype-études de cohorte	Beck, Hum Mutat. 2014; Oka, Clinical Genetics. 2016; Stephen, Hum Genet. 2017; Chaki, Cell 2012; Roosing, J Med Genet. 2016; Shaheen, Hum Mol Genet. 2015; Tuz, Am J Hum Genet. 2014; Coene, Am J Hum Genet. 2009 Bachmann-Gagescu, J Med Genet. 2015 Vilboux et al., Genet Med. 2017 Suzuki et al., Clin Genet. 2016 Ben-Salem, Human Genome Variation. 2014 Rhada Rama Devi, Pediatric Neurology. 2020 Harion M. Thèse de doctorat en Médecine, Sorbonne Université, 2021.	Identification de nouveaux gènes de SJ avec description clinique Etude de 440 sujets atteints de SJ aux Etats-Unis, ayant bénéficié d'un panel de 27 gènes connus et corrélations génotype-phénotype. Etude monocentrique aux Etats-Unis de 100 sujets atteints de SJ et réalisation d'un panel de 27 gènes suivi d'un séquençage d'exome si et étude de corrélations. Réalisation de séquençage d'exome chez 30 cas de SJ, description des diagnostics génétiques obtenus. Etude du spectre mutationnel du syndrome de Joubert dans une cohorte de 70 familles arabes Réalisation de séquençage d'exome chez 59 cas de SJ, description des diagnostics génétiques obtenus et du phénotype. Etude de la cohorte de 409 patients atteints de SJ suivis par le CRMR Français. Description clinique, aspects développementaux, signes associés et corrélation génotype-phénotype.
Chevauchements phénotypiques	Lehman, American Journal of Medical Genetics Part A. 2010	Chevauchement des phénotypes de syndrome de Jeune et SJ

Groupe des ciliopathies	Putoux, Nat genet. 2011 Budny, Hum Genet. 2006 ; Franco, Cilia 2016 ; Thauvin, Clin Genet. 2013 Ansley, Nature 2003	Description des syndromes associés à des mutations du gène KIF7. Description du syndrome oro-facio-digital associé à des mutations du gène OFD1. Description du syndrome de Bardet-Biedl et physiopathologie.
	Hildebrandt, N Eng J Med. 2011 Tobin, Genet Med. 2009 Badano, Annu Rev Genomics Hum Genet. 2006	Revue sur les ciliopathies

2.4 Anomalies ophtalmologiques

thème	Source Reference article	Commentaires et résultats
Revue des atteintes ophtalmologiques du SJ	Brooks et al., Ophthalmology. 2018 Wang et al., Genes. 2018 Parisi et al., Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2009 Weiss, Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009	Evaluation ophtalmologique de 99 sujets atteints de SJ. Corrélations génotype-phénotype. Description clinique de l'atteinte ophtalmologique du SJ Description des mouvements oculaires anormaux dans le SJ

2.5 Atteintes rénales

thème	Source Reference article	Commentaires et résultats
Ciliopathies rénales	McConnachie DJ et al., Am J Kidney Dis. 2021	Génétique et physiopathologie des différentes ciliopathies rénales
Néphronoptise	Srivastava et al., Front Pediatr. 2018	Génétique et physiopathologie de la néphronoptise
Revue des atteintes rénales du SJ	Parisi et al., Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2009 Fleming et al., Clin J Am Soc Nephrol CJASN. 2017 Nuovo et al., Nephrol Dial Transplant. 2020	Description clinique de l'atteinte rénale du SJ. Evaluation prospective monocentrique de l'atteinte rénale de 97 patients et corrélations génétiques. Mise en évidence de la sensibilité de l'hypoosmolarité urinaire comme facteur prédictif de l'atteinte rénale du SJ (cohorte de 93 patients).

2.6 Atteintes hépatiques

	Source Reference article	Commentaires et résultats
Atteinte hépatique des ciliopathies	Rock N et al., Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2014	Physiopathologie, clinique et évolution des atteintes hépatiques

Atteinte hépatique du SJ.	Strongin A et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018	de ciliopathie. Caractérisation des manifestations hépatiques chez 100 sujets atteints de SJ et identification de facteurs de risque d'hypertension portale.
Syndrome COACH	Verloes et Lambotte, Am J Med Genet. 1989 Satran et al., Am J Med Genet. 1999 Doherty et al., J Med Genet. 2010	Identification du syndrome COACH chez 3 sujets. Inclusion du syndrome COACH dans le SJ. Diagnostic génétique de sujets atteints de syndrome de COACH.

2.7 Atteintes endocrinologiques

thème	Source Reference article	Commentaires et résultats
Atteinte endocrinologique du SJ	Parisi et al., European Journal of Human Genetics. 2007. Parisi et al., Transl Sci Rare Dis. 2019.	Description de cas de SJ avec atteintes endocrinologiques.

2.8 Atteintes oro-faciales et polydactylie

thème	Source Reference article	Commentaires et résultats
Atteinte oro-facio-digitale du SJ	Parisi et al., Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2009. Parisi et al., Transl Sci Rare Dis. 2019. Thauvin et al., J Med Genet 2006. Briel et al., J Med Genet. 2017.	Description des atteintes oro-facio-digitales les plus fréquentes dans le SJ.

2.9 Atteintes respiratoires (apnées, dyskinésies ciliaires)

thème	Source Reference article	Commentaires et résultats
Accès d'apnées/hyperpnées	Joubert et Robb. Neurology, 1969. Maria et al., J Child Neurol. 1999 ; Parisi et al., Transl Sci Rare Dis. 2019 ; Brancati F, Dallapiccola B, Valente EM. Orphanet J Rare Dis. 2010.	Description d'épisodes alternatifs d'apnées et d'hyperpnées, caractéristiques du SJ.
Dyskinésie ciliaire primitive	Hannah et al., Mol Genet Genomic Med, 2019.	Expansion du phénotype lié au gène <i>OFD1</i> .
Revue	Brancati F et al., Joubert Syndrome and related disorders. Orphanet J Rare Dis. 2010.	

2.10 Anesthésie-risque vital

thème	Source Reference article	Commentaires et résultats
Anesthésie	Vodopich DJ et al., Paediatr Anaesth, 2004; Bachmann-Gagescu R et al, Am J Med Genet A. 2020; Atalay, Soylu, & Tekcan, 2016 ; Bhaskar et al, 2013 ; Buntbroich & Dullenkopf, 2013a, 2013b ; Habre, Sims, & D'Souza, 1997 ; Galante 2009 ; Matthews, 1989 ; Platis et al., 2006 ; Sriganesh et al., 2014 ; Sriganesh, Smita, & Aravind, 2010	Description de protocoles d'anesthésie chez des patients avec SJ, avec ou sans complications (apnées). Mise en exergue du risque d'apnées après anesthésie et recommandations Limitation des anesthésies générales, privilégier l'anesthésie régionale associée à une sédation légère (ne déprimant pas la fonction respiratoire). Importance de la surveillance post-anesthésie
Pronostic vital	Dempsey, Am J Med Genet Part A. 2017	Etude sur la mortalité dans le SJ

2.11 Neurodéveloppement, comportement

thème	Source Reference article	Commentaires et résultats
Développement cognitif	Poretti A et al., Neuropediatrics, 2009. Summers et al., Am J Med Genet A. 2017. Poretti et al., J Med Genet, 2017.	Mise en exergue des cas de SJ sans déficit cognitif Description de tests de QI chez 76 patients : 65% de patients avec déficience intellectuelle. Des anomalies électroencéphalographiques sont corrélées à un moins bon développement cognitif. Evaluation de 110 IRMs cérébrales de patients et mise en évidence d'une déficience cognitive plus sévère lors d'hypoplasie vermiennne plus sévère.
Développement cognitivo-comportemental	Bulgheroni et al., Am J Med Genet Part A, 2016.	Evaluation intellectuelle, adaptative et comportementale chez 54 patients.

2.12 Prise en charge-Traitement

thème	Source Reference article	Commentaires et résultats
Rééducation	Bachmann-Gagescu R et al, Am J Med Genet A. 2020	Recommandations pour la prise en charge rééducative motrice, scolaire et psychologique.
Thérapie de l'atteinte rétinienne (perspectives)	Russel et al, Lancet 2017	Exemple de thérapie génique dans une autre forme de rétinopathie

2.13 Suivi

thème	Source Reference article	Commentaires et résultats
Modalités de suivi	Valente, Eur J Hum Genet. 2013 Bachmann-Gagescu R et al, Am J Med Genet A. 2020	Carte syndrome de Joubert Recommandations internationales pour le suivi

2.14 Evolution, âge adulte

thème	Source Reference article	Commentaires et résultats
Vie adulte, socio-professionnelle	Romaniello et al., Disability and Rehabilitation. 2021	Description du retentissement fonctionnel et de l'autonomie de 36 patients adultes.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Joubert M, Robb JP. Familial agenesis of the cerebellar vermis. *Neurology*. 1969 Sep;19(9):813-25.
2. Parisi MA, Doherty D, Chance PF, Glass IA. Joubert syndrome (and related disorders) (OMIM 213300). *European Journal of Human Genetics*. 2007 May;15(5):511–21.
3. Valente EM, Brancati F, Boltshauser E, Dallapiccola B. Clinical utility gene card for: Joubert Syndrome - update 2013. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2013 Oct [cited 2021 Jul 4];21(10). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3778348/>
4. Romani M, Micalizzi A, Valente EM. Joubert syndrome: congenital cerebellar ataxia with the “molar tooth.” *Lancet Neurol* [Internet]. 2013 Sep [cited 2020 Nov 9];12(9). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3809058/>
5. Maria BL, Boltshauser E, Palmer SC, Tran TX. Clinical Features and Revised Diagnostic Criteria in Joubert Syndrome. *J Child Neurol*. 1999 Sep 1;14(9):583–90.
6. Brancati F, Dallapiccola B, Valente EM. Joubert Syndrome and related disorders. *Orphanet J Rare Dis*. 2010 Jul 8;5:20.
7. Weiss AH, Doherty D, Parisi M, Shaw D, Glass I, Phillips JO. Eye Movement Abnormalities in Joubert Syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Oct;50(10):4669–77.
8. Maria BL, Quisling RG, Rosainz LC, Yachnis AT, Gitten J, Dede D, et al. Molar Tooth Sign in Joubert Syndrome: Clinical, Radiologic, and Pathologic Significance. *J Child Neurol*. 1999 Jun 1;14(6):368–76.
9. Poretti A, Boltshauser E, Valente EM. The Molar Tooth Sign Is Pathognomonic for Joubert Syndrome! *Pediatric Neurology*. 2014 Jun 1;50(6):e15–6.
10. Poretti A, Boltshauser E, Loenneker T, Valente EM, Brancati F, Il'Yasov K, et al. Diffusion Tensor Imaging in Joubert Syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007 Nov;28(10):1929–33.
11. Quarello E, Molho M, Garel C, Couture A, Legac MP, Moutard ML, et al. Prenatal abnormal features of the fourth ventricle in Joubert syndrome and related disorders. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2014;43(2):227–32.
12. Shen O, Ben-Sira L, Rosenak D, Michaelson-Cohen R. Early Second-Trimester Molar Tooth Sign. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(3):259–62.
13. Pugash D, Oh T, Godwin K, Robinson AJ, Byrne A, Van Allen MI, et al. Sonographic ‘molar tooth’ sign in the diagnosis of Joubert syndrome. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2011;38(5):598–602.
14. Saleem SN, Zaki MS, Soliman NA, Momtaz M. Prenatal Magnetic Resonance Imaging Diagnosis of Molar Tooth Sign at 17 to 18 Weeks of Gestation in Two Fetuses at Risk for Joubert Syndrome and Related Cerebellar Disorders. *Neuropediatrics*. 2011 Feb;35–8.
15. Fluss J, Blaser S, Chitayat D, Akoury H, Glanc P, Skidmore M, et al. Molar Tooth Sign in Fetal Brain Magnetic Resonance Imaging Leading to the Prenatal Diagnosis of Joubert Syndrome and Related Disorders. *J Child Neurol*. 2006 Apr 1;21(4):320–4.
16. Friede RL, Boltshauser E. Uncommon Syndromes of Cerebellar Vermis Aplasia. I: Joubert Syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1978;20(6):758–63.
17. Yachnis AT, Rorke LB. Neuropathology of Joubert Syndrome. *J Child Neurol*. 1999 Oct 1;14(10):655–9.

18. Aldinger KA, Mosca SJ, Tétreault M, Dempsey JC, Ishak GE, Hartley T, et al. Mutations in LAMA1 Cause Cerebellar Dysplasia and Cysts with and without Retinal Dystrophy. *Am J Hum Genet.* 2014 Aug 7;95(2):227–34.
19. Powell L, Olinger E, Wedderburn S, Salem Ramakumaran V, Kini U, Clayton-Smith J, et al. Identification of LAMA1 mutations ends diagnostic odyssey and has prognostic implications for patients with presumed Joubert syndrome. *Brain Communications* [Internet]. 2021 Jul 16 [cited 2021 Aug 10];(fcab163). Available from: <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab163>
20. Bulgheroni S, D'Arrigo S, Signorini S, Briguglio M, Sabato MLD, Casarano M, et al. Cognitive, adaptive, and behavioral features in Joubert syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A.* 2016;170(12):3115–24.
21. Summers AC, Snow J, Wiggs E, Liu AG, Toro C, Poretti A, et al. Neuropsychological phenotypes of 76 individuals with Joubert syndrome evaluated at a single center. *Am J Med Genet A.* 2017 Jul;173(7):1796–812.
22. Poretti A, Snow J, Summers AC, Tekes A, Huisman TAGM, Aygun N, et al. Joubert syndrome: neuroimaging findings in 110 patients in correlation with cognitive function and genetic cause. *J Med Genet.* 2017 Aug;54(8):521–9.
23. Poretti A, Huisman TAGM, Scheer I, Boltshauser E. Joubert Syndrome and Related Disorders: Spectrum of Neuroimaging Findings in 75 Patients. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011 Sep;32(8):1459–63.
24. Bachmann-Gagescu R, Dempsey JC, Phelps IG, O'Roak BJ, Knutzen DM, Rue TC, et al. Joubert syndrome: a model for untangling recessive disorders with extreme genetic heterogeneity. *J Med Genet.* 2015 Aug;52(8):514–22.
25. Wang SF, Kowal TJ, Ning K, Koo EB, Wu AY, Mahajan VB, et al. Review of Ocular Manifestations of Joubert Syndrome. *Genes (Basel)* [Internet]. 2018 Dec 4 [cited 2021 Jun 2];9(12). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6315342/>
26. Brooks BP, Zein WM, Thompson AH, Mokhtarzadeh M, Doherty DA, Parisi M, et al. Joubert Syndrome: Ophthalmological Findings in Correlation with Genotype and Hepatorenal Disease in 99 Patients Prospectively Evaluated at a Single Center. *Ophthalmology.* 2018 Dec 1;125(12):1937–52.
27. *RetinitePigmentaire-FRfrPub659.pdf* [Internet]. [cited 2021 Jun 15]. Available from: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/RetinitePigmentaire-FRfrPub659.pdf>
28. Bachmann-Gagescu R, Dempsey JC, Bulgheroni S, Chen ML, D'Arrigo S, Glass IA, et al. Healthcare recommendations for Joubert syndrome. *Am J Med Genet.* 2020 Jan;182(1):229–49.
29. Nuovo S, Fuiano L, Micalizzi A, Battini R, Bertini E, Borgatti R, et al. Impaired urinary concentration ability is a sensitive predictor of renal disease progression in Joubert syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2020 Jul;35(7):1195–202.
30. Srivastava S, Molinari E, Raman S, Sayer JA. Many Genes—One Disease? Genetics of Nephronophthisis (NPHP) and NPHP-Associated Disorders. *Front Pediatr.* 2018 Jan 5;5:287.
31. Parisi MA. Clinical and molecular features of Joubert syndrome and related disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2009 Nov 15;151C(4):326–40.
32. Fleming LR, Doherty DA, Parisi MA, Glass IA, Bryant J, Fischer R, et al. Prospective Evaluation of Kidney Disease in Joubert Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Dec 7;12(12):1962–73.
33. Strongin A, Heller T, Doherty D, Glass IA, Parisi MA, Bryant J, et al. Characteristics of liver disease in 100 Individuals with Joubert syndrome prospectively evaluated at a single center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Mar;66(3):428–35.

34. Braddock SR, Henley KM, Maria BL. The face of Joubert syndrome: A study of dysmorphology and anthropometry. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2007;143A(24):3235–42.
35. Parisi MA. The molecular genetics of Joubert syndrome and related ciliopathies: The challenges of genetic and phenotypic heterogeneity. *Transl Sci Rare Dis*. 2019; 4(1–2):25–49.
36. Poretti A, Dietrich Alber F, Brancati F, Dallapiccola B, Valente EM, Boltshauser E. Normal cognitive functions in joubert syndrome. *Neuropediatrics*. déc 2009;40(6):287-90.
37. Bruel A-L, Franco B, Duffourd Y, Thevenon J, Jego L, Lopez E, et al. 15 years of research on Oral-Facial-Digital syndromes: from 1 to 16 causal genes. *J Med Genet*. 2017 Jun;54(6):371–80.
38. Coene KLM, Roepman R, Doherty D, Afroze B, Kroes HY, Letteboer SJF, et al. OFD1 Is Mutated in X-Linked Joubert Syndrome and Interacts with LCA5-Encoded Lebercilin. *Am J Hum Genet*. 2009 Oct 9;85(4):465–81.
39. Hannah WB, DeBrosse S, Kinghorn B, Strausbaugh S, Aitken ML, Rosenfeld M, et al. The expanding phenotype of OFD1-related disorders: Hemizygous loss-of-function variants in three patients with primary ciliary dyskinesia. *Mol Genet Genomic Med*. 2019 Aug 1;7(9):e911.
40. Halbritter J, Bizet AA, Schmidts M, Porath JD, Braun DA, Gee HY, et al. Defects in the IFT-B Component IFT172 Cause Jeune and Mainzer-Saldino Syndromes in Humans. *Am J Hum Genet*. 2013 Nov 7;93(5):915–25.
41. Tuz K, Bachmann-Gagescu R, O'Day DR, Hua K, Isabella CR, Phelps IG, et al. Mutations in CSPP1 Cause Primary Cilia Abnormalities and Joubert Syndrome with or without Jeune Asphyxiating Thoracic Dystrophy. *Am J Hum Genet*. 2014 Jan 2;94(1):62–72.
42. Lehman A m., Eydoux P, Doherty D, Glass I a., Chitayat D, Chung B y. h., et al. Co-occurrence of Joubert syndrome and Jeune asphyxiating thoracic dystrophy. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2010;152A(6):1411–9.
43. Shaheen R, Schmidts M, Fageih E, Hashem A, Lausch E, Holder I, et al. A founder CEP120 mutation in Jeune asphyxiating thoracic dystrophy expands the role of centriolar proteins in skeletal ciliopathies. *Hum Mol Genet*. 2015 Mar 1;24(5):1410–9.
44. Roosing S, Romani M, Isrie M, Rosti RO, Micalizzi A, Musaev D, et al. Mutations in CEP120 cause Joubert syndrome as well as complex ciliopathy phenotypes. *J Med Genet*. 2016 Sep;53(9):608–15.
45. Thauvin-Robinet C, Thomas S, Sinico M, Aral B, Burglen L, Gigot N, et al. OFD1 mutations in males: phenotypic spectrum and ciliary basal body docking impairment. *Clin Genet*. 2013 Jul;84(1):86–90.
46. Aydinov S, Ersen A, Karademir F, Suleymanoglu S, Ozkaya H, Gocmen I. A Case of Cerebello-oculo-renal Syndrome with Situs Inversus Totalis: A New Phenotype. *J Child Neurol*. 2007 Feb 1;22(2):204–7.
47. Dempsey JC, Phelps IG, Bachmann-Gagescu R, Glass IA, Tully HM, Doherty D. Mortality in Joubert syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2017;173(5):1237–42.
48. Radha Rama Devi A, Naushad SM, Lingappa L. Clinical and Molecular Diagnosis of Joubert Syndrome and Related Disorders. *Pediatric Neurology*. 2020 May 1;106:43–9.
49. Chaki M, Airik R, Ghosh AK, Giles RH, Chen R, Slaats GG, et al. Exome capture reveals ZNF423 and CEP164 mutations, linking renal ciliopathies to DNA damage response signaling. *Cell*. 2012 Aug 3;150(3):533–48.
50. Dixon-Salazar TJ, Silhavy JL, Udpa N, Schroth J, Bielas S, Schaffer AE, et al. Exome Sequencing Can Improve Diagnosis and Alter Patient Management. *Sci Transl Med*. 2012 Jun 13;4(138):138ra78.

51. Stephen J, Vilboux T, Mian L, Kuptanon C, Sinclair CM, Yildirimli D, et al. Mutations in KIAA0753 cause Joubert syndrome associated with growth hormone deficiency. *Hum Genet.* 2017 Apr;136(4):399–408.
52. Oka M, Shimojima K, Yamamoto T, Hanaoka Y, Sato S, Yasuhara T, et al. A novel HYL51 homozygous mutation in living siblings with Joubert syndrome. *Clinical Genetics.* 2016;89(6):739–43.
53. Beck BB, Phillips JB, Bartram MP, Wegner J, Thoenes M, Pannes A, et al. Mutation of POC1B in a severe syndromic retinal ciliopathy. *Hum Mutat.* 2014 Oct;35(10):1153–62.
54. Parisi M, Glass I. Joubert Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Mirzaa G, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2021 Jun 14]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1325/>
55. Suzuki T, Miyake N, Tsurusaki Y, Okamoto N, Alkindy A, Inaba A, et al. Molecular genetic analysis of 30 families with Joubert syndrome. *Clin Genet.* 2016 Dec;90(6):526–35.
56. Ben-Salem S, Al-Shamsi AM, Gleeson JG, Ali BR, Al-Gazali L. Mutation spectrum of Joubert syndrome and related disorders among Arabs. *Human Genome Variation.* 2014 Nov 6;1(1):1–10.
57. Vilboux T, Doherty DA, Glass IA, Parisi MA, Phelps IG, Cullinane AR, et al. Molecular genetic findings and clinical correlations in 100 patients with Joubert syndrome and related disorders prospectively evaluated at a single center. *Genet Med.* 2017 Aug;19(8):875–82.
58. Chance PF, Cavalier L, Satran D, Pellegrino JE, Koenig M, Dobyns WB. Clinical Nosologic and Genetic Aspects of Joubert and Related Syndromes. *J Child Neurol.* 1999 Oct 1;14(10):660–6.
59. Ansley SJ, Badano JL, Blacque OE, Hill J, Hoskins BE, Leitch CC, et al. Basal body dysfunction is a likely cause of pleiotropic Bardet–Biedl syndrome. *Nature.* 2003 Oct;425(6958):628–33.
60. Badano JL, Mitsuma N, Beales PL, Katsanis N. The ciliopathies: an emerging class of human genetic disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2006;7:125–48.
61. Tobin JL, Beales PL. The nonmotile ciliopathies. *Genetics in Medicine.* 2009 Jun;11(6):386–402.
62. Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N. Ciliopathies. *N Engl J Med.* 2011 Apr 21;364(16):1533–43.
63. Franco B, Thauvin-Robinet C. Update on oral-facial-digital syndromes (OFDS). *Cilia* [Internet]. 2016 May 2 [cited 2021 Jun 15];5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4852435/>
64. Budny B, Chen W, Omran H, Fliegauf M, Tzschach A, Wisniewska M, et al. A novel X-linked recessive mental retardation syndrome comprising macrocephaly and ciliary dysfunction is allelic to oral–facial–digital type I syndrome. *Hum Genet.* 2006 Sep 1;120(2):171–8.
65. Putoux A, Thomas S, Coene KLM, Davis EE, Alanay Y, Ogur G, et al. KIF7 mutations cause fetal hydrolethrus and acrocallosal syndromes. *Nat Genet.* 2011 Jun;43(6):601–6.
66. Russell S, Bennett J, Wellman JA, Chung DC, Yu Z-F, Tillman A, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2017 Aug 26;390(10097):849–60.
67. Poretti A, Häusler M, von Moers A, Baumgartner B, Zerres K, Klein A, et al. Ataxia, Intellectual Disability, and Ocular Apraxia with Cerebellar Cysts: A New Disease? *Cerebellum.* 2014 Feb 1;13(1):79–88.
68. Rock N, McLin V. Liver involvement in children with ciliopathies. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* sept 2014;38(4):407-14.
69. Matthews NC. Anaesthesia in an infant with Joubert’s syndrome. *Anaesthesia.* 1989 Nov 1;44(11):920–1.

70. Atalay YO, Soylu AI, Tekcan D. Anaesthesia and orphan disease: sedation with ketofol in two patients with Joubert syndrome. *European Journal of Anaesthesiology | EJA*. 2016 Nov;33(11):868–9.
71. Bhaskar P, John J, Sivamurthy SK, Lone RA, Tysarowski PA, Riyas MK, et al. Anesthetic management of an infant with Joubert syndrome for cardiac surgery. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2013 Sep 1;25(6):488–90.
72. Bunttenbroich S, Dullenkopf A. Total intravenous anesthesia in a patient with Joubert–Boltshauser syndrome. *Pediatric Anesthesia*. 2013;23(2):204–5.
73. Habre W, Sims C, D’souza M. Anaesthetic management of children with Joubert syndrome. *Pediatric Anesthesia*. 1997;7(3):251–3.
74. Platis CM, Kachko L, Trabikin E, Simhi E, Bahar M, Katz J. Postoperative respiratory complications in Joubert syndrome. *Pediatric Anesthesia*. 2006;16(7):799–800.
75. Sriganesh K, Vinay B, Jena S, Sudhir V, Saini J, Umamaheswara Rao GS. Anesthetic management of patients with Joubert syndrome: a retrospective analysis of a single-institutional case series. *Pediatric Anesthesia*. 2014;24(11):1180–4.
76. Sriganesh K, Smita V, Aravind HS. Clonidine as a sole sedative agent for MRI study in a child with Joubert syndrome. *Pediatric Anesthesia*. 2010;20(6):578–9.
77. Vodopich DJ, Gordon GJ. Anesthetic management in Joubert syndrome. *Pediatric Anesthesia*. 2004;14(10):871–3.
78. Galante D, Meola S, Cinnella G, Dambrosio M. Regional caudal blockade in a pediatric patient affected by the Joubert syndrome. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2009;53(5):693–4.
79. Saraiva JM, Baraitser M. Joubert syndrome: A review. *Am J Med Genet [Internet]*. 1992 [cited 2020 Nov 9];43(4):726–31. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajmg.1320430415>.
80. Widjaja E, Blaser S, Raybaud C. Diffusion tensor imaging of midline posterior fossa malformations. *Pediatr Radiol*. juin 2006;36(6):510-7.
81. Enokizono M, Aida N, Niwa T, Osaka H, Naruto T, Kurosawa K, et al. Neuroimaging findings in Joubert syndrome with C5orf42 gene mutations: A milder form of molar tooth sign and vermian hypoplasia. *J Neurol Sci*. 15 mai 2017;376:7-12.
82. McConnachie DJ, Stow JL, Mallett AJ. Ciliopathies and the Kidney: A Review. *Am J Kidney Dis*. mars 2021;77(3):410-9.
83. Verloes A, Lambotte C. Further delineation of a syndrome of cerebellar vermis hypo/aplasia, oligophrenia, congenital ataxia, coloboma, and hepatic fibrosis. *Am J Med Genet*. 1989 Feb;32(2):227-32.
84. Satran D, Pierpont ME, Dobyns WB. Cerebello-oculo-renal syndromes including Arima, Senior-Löken and COACH syndromes: more than just variants of Joubert syndrome. *Am J Med Genet*. 1999 Oct 29;86(5):459-69.
85. Doherty D, Parisi MA, Finn LS, Gunay-Aygun M, Al-Mateen M, Bates D, Clericuzio C, Demir H, Dorschner M, van Essen AJ, Gahl WA, Gentile M, Gordon NT, Hikida A, Knutzen D, Ozyurek H, Phelps I, Rosenthal P, Verloes A, Weigand H, Chance PF, Dobyns WB, Glass IA. Mutations in 3 genes (MKS3, CC2D2A and RPGRIP1L) cause COACH syndrome (Joubert syndrome with congenital hepatic fibrosis). *J Med Genet*. 2010 Jan;47(1):8-21.
86. Romaniello R, Gagliardi C, Desalvo P, Provenzi L, Battini R, Bertini E, et al. Challenges and resources in adult life with Joubert syndrome: issues from an international classification of functioning (ICF) perspective. *Disabil Rehabil*. 19 mai 2021;1-8.
87. Harion M, Qebibo L, Riquet A, et al. New insights into CC2D2A related Joubert Syndrome Soumis, *Genet Med*, Nov 2021.
88. Harion M. Syndrome de Joubert. Description de 409 cas et étude de corrélations gene-phénotype. Thèse de doctorat en Médecine, Sorbonne Université, 2021.

