

Assemblée Générale Incontinentia Pigmenti France



25 Septembre 2022



Agenda

- Rapport d'activité de l'année 2021, et point à date 2022
- Approbation des comptes au 31/12/2021
- Comptes prévisionnels 2022
- Projets de l'année 2023
- Approbation du budget 2023
- Election du conseil d'administration
- Annexes



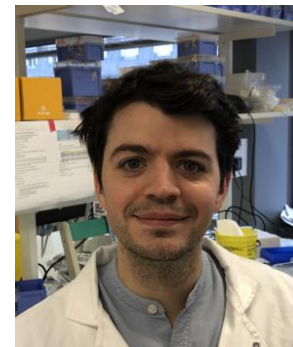
Laboratoire de Génétique Humaine des Maladies Infectieuses (Imagine) - Hôpital Necker, et le lab. de l'Université Rockefeller à New-York (Pr JL Casanova)

Nous avons participé en Juillet 2020 à une étude sur la réponse immunitaire aux virus en général, et à la Covid-19 en particulier, des personnes porteuses de l'IP.

Certaines patientes présentent des auto-anticorps aux interférons de type I, qui constituent la 1^{ère} ligne de défenses contre les attaques virales. Cette fragilité, dans 35% des cas, est 50 fois plus élevée que dans la population générale, ce qui a conduit début 2021 à placer l'IP sur la liste des catégories prioritaires pour la vaccination contre la Covid-19.

En 2021 et 2022, nous continuons notre collaboration avec l'Institut Imagine pour étudier les facteurs déterminant la survenue de ces auto-anticorps et étendre l'étude à davantage de pays (à ce jour, 107 patientes et 8 pays). Cette étude bénéficie de notre soutien financier (8000 € en 2021, et 12 000 € en 2022) et celui de la filière de santé Fimarad (maladies rares dermatologiques).

Merci aux 2 chevilles- ouvrières de ce travail :



*Paul Bastard,
médecin-
chercheur, et
Jérémie Rosain,
doctorant*



Université de Lübeck (Allemagne) – Institut de Pharmacologie et Toxicologie.

Les travaux d'équipe de **Markus Schwaninger** ont mis en évidence, sur un modèle de souris, le lien entre les déficiences vasculaires cérébrales (vaisseaux sanguins rétrécis, microthromboses) et les atteintes neurologiques des patientes IP (convulsions, épilepsie, retards de développement)

À l'origine, une absence de contrôle du processus inflammatoire, lié à l'inactivation du gène NEMO, qui conduit à la destruction des cellules vasculaires cérébrales. Les travaux en cours portent sur la compréhension du mécanisme conduisant aux atteintes vasculaires cérébrales et à la recherche de médicaments, plus précisément d'inhibiteurs de ce processus inflammatoire, ou des anti-agrégat plaquettaires. L'association IPF a soutenu financièrement ces travaux en 2020 et 2021.



*Markus Schwaninger et Josephine Lampe,
docteurs en recherche*



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK
INSTITUT FÜR EXPERIMENTELLE UND KLINISCHE
PHARMAKOLOGIE UND TOXIKOLOGIE



Institut de Génétique et Biophysique (IGB) de Naples.

L'approche de l'équipe de **Matilde Valeria Ursini** consiste à produire un modèle de souris, avec un gène NEMO déficient et identifié par un marqueur. Cette technique permet de tracer l'évolution des cellules durant le développement embryonnaire, et notamment l'interaction de NEMO avec d'autres gènes, qui pourrait expliquer les atteintes neurologiques les plus graves (corrélation génotype – phénotype)

De plus, L'Institut de Naples gère une biobanque, collecte de prélèvements biologiques (sang, ADN, peau,...), qui constitue la base de données biologiques la plus importante au monde sur l'IP.

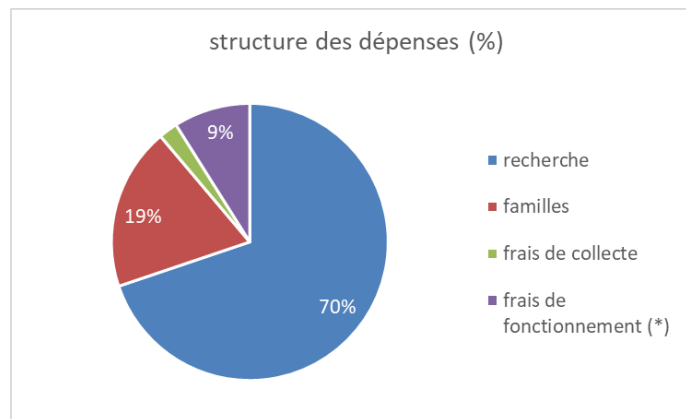
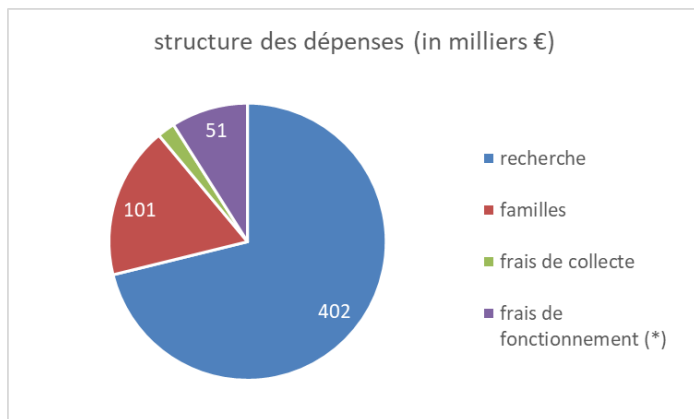


Alessandra Pescatore, Valeria Ursini, Francesca Fusco, docteurs en recherche à l'IGB de Naples



La recherche constitue un axe majeur de nos contributions financières

- **Au total, depuis 2004, IPF a largement soutenu la recherche sur l'IP :**
 - IGB Naples : 206 000 €
 - Inserm / Institut Imagine Necker : 114 750 €
 - Inserm / BIG Grenoble : 30 000 €
 - Université de Lübeck : 50 000 €
 - **Total : 400 750 €, soit 70% de nos dépenses (565 510 €)**

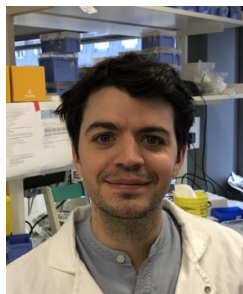


(*) y compris gazette, site Internet, communication sur la maladie



IP - Recherche génétique et clinique

Merci pour votre soutien aux patients !



IP – Relabellisation du Centre de référence MAGEC en 2022

- Le Centre de Référence pour l'IP est MAGEC, pour Maladies rares Génétiques à Expression Cutanée. Il a été labellisé en 2012, et renouvelé en 2017. 244 patients IP sont suivis.
- L'activité du centre, par son expertise et son expérience, est fondamentale pour toutes les actions de soin, formation, communication, information, publication, recherche et animation de réseau.
- À ce titre, IPF soutient la relabellisation de MAGEC.
- Avec des attentes :
 - Développer l'accompagnement à la transition enfant-adulte ;
 - Améliorer la coordination avec la médecine de ville ;
 - Associer les associations à la gouvernance.



Les filières de santé

Fédérations et Filières : IPF au sein de ces organisations



Pr Christine Bodemer
Coordinatrice Filière FIMARAD

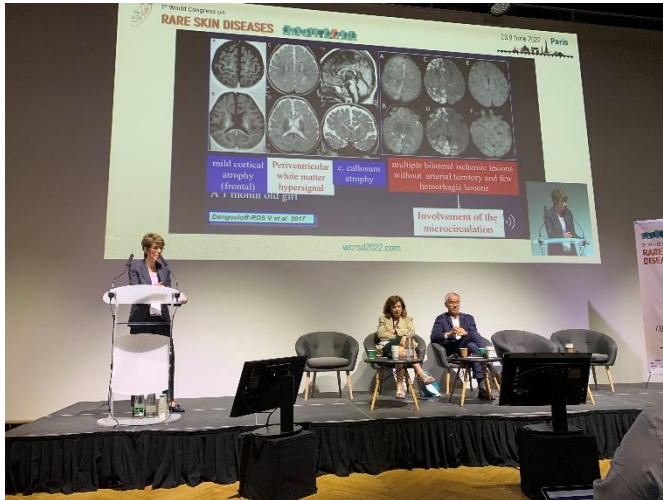
L'association est membre de différentes organisations afin de porter la voix des malades.

D'une part, nous faisons partie de l'Alliance Maladies Rares et d'autres part de différentes filières. Pour l'Incontinentia Pigmenti, les troubles sont extrêmement variables (dermato, et/ou neuro, et/ou ophtalmo, et/ou dentaire...). Notre pathologie est donc « à cheval » sur plusieurs disciplines.

Aussi, nous sommes adhérents aux filières ci-dessous :



1^{ère} Conférence mondiale des maladies rares de la peau Cité Internationale, Paris, 7-8-9 Juin 2022



8^{eme} congrès int'l des dysplasies ectodermiques

Institut Imagine, Hôpital Necker – 9-10-11 Juin 2022



Course des héros – Lyon 26 Juin 2022

- Nous avons récolté 11 565 € pour financer le week-end des familles



Activité de l'association

Implication des familles : chacun peut apporter sa contribution

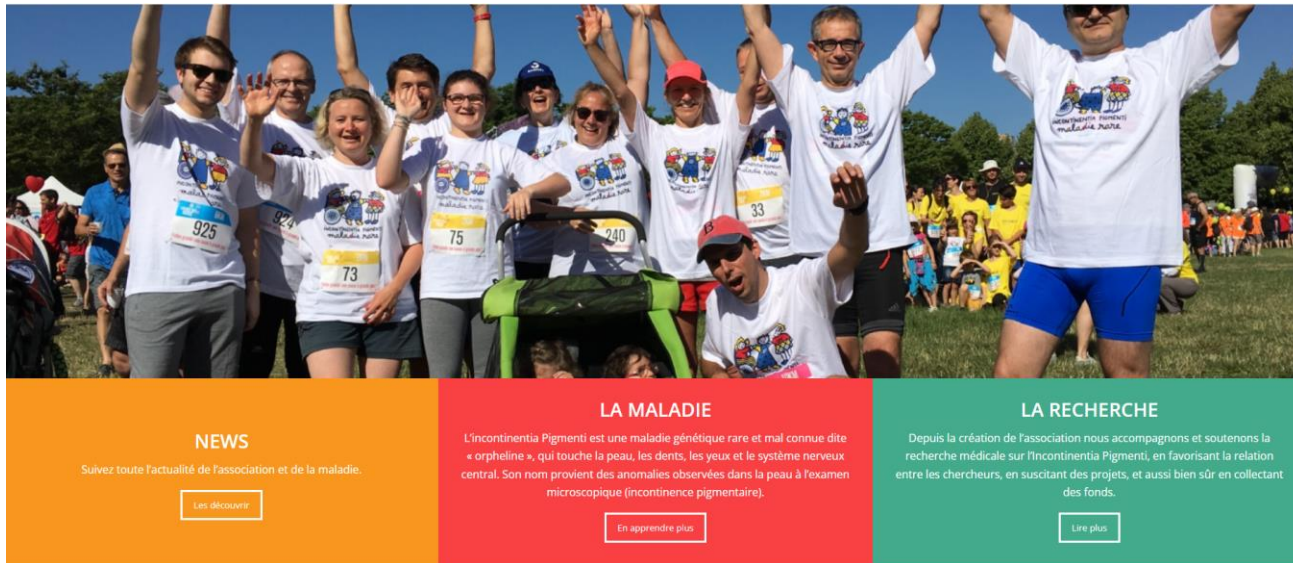
Anthony et Céline, les parents de Maelys, atteinte par l'IP, organisent un tournoi de belote le 20 novembre, pour sensibiliser les habitants de Saint-Germain-en-Brionnais (71) à la maladie.



- **Noémie Tellier**, maman de Capucine, 2 ans et demi, est mandataire immobilier indépendante pour le réseau SAFTI France/Espagne, et propose un partenariat aux adhérents de l'association IPF.
- **Anyck Pezery** a organisé une tombola avec des articles donnés par les Parfums Caron, et qui a permis de collecter 1 500 €



Site Internet – mise à niveau en 2022



- **Le site Internet est fondamental pour communiquer :**
 - Pour les patients et familles qui cherchent des informations et des contacts
 - Pour un médecin confronté pour la 1ere fois à la maladie
- <https://incontinentia-pigmenti.fr/>
- <https://incontinentia-pigmenti.first2com.com/>



Action médico-sociale



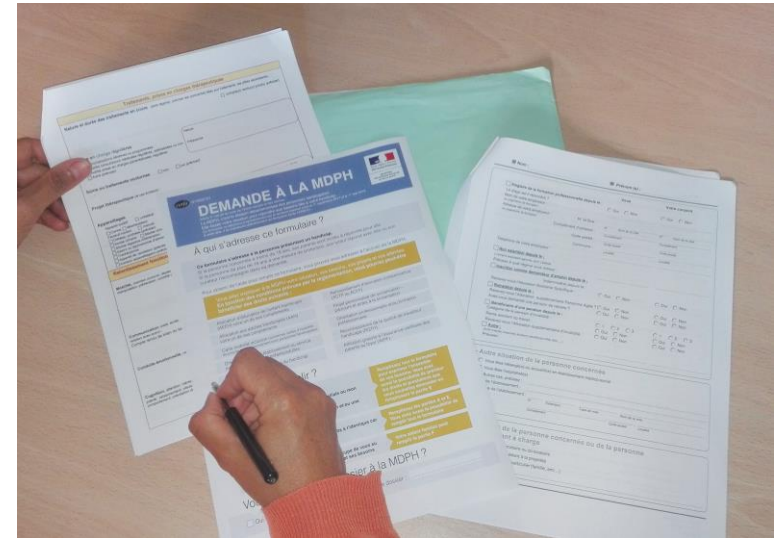
Filière Santé Maladies Rares Dermatologiques



**FOCUS SUR...
LE DOSSIER MDPH**

Comment constituer, déposer et suivre un dossier ?
Les informations essentielles !

www.fimarad.org



- **Notre conviction : Les aspects médico-sociaux sont des déterminants majeurs pour la qualité de vie :**
 - L'accompagnement au développement, à la transition enfant-adulte, est une tâche essentielle.
 - Un document d'aide à l'établissement du dossier MDPH a été construit par la filière de santé Fimarad
 - Le PNDS, publié en 2019, inclut un chapitre sur les recommandations médico-sociales.



Activité de l'association

- **Soutien financier aux patients et réponse aux questions des familles**
- **IPF fit partie d'un groupe de 8 associations dont l'objectif est l'échange et mutualisation des connaissances, idées et expériences.**
- **Groupes de travail NFED (Nat'l Foundation for Ectodermal dysplasias – USA) :**
 - Construire un **registre/biobanque** avec les données génétiques, épidémiologiques et cliniques pour mieux comprendre le mécanisme de l'IP.
 - Estimer plus précisément la **prévalence** de la maladie, et de chacune des atteintes (dermato, dentaire, ophtalmo, neuro) pour pouvoir évaluer les bénéfices d'un traitement.
- **Comités de pilotage de la filière de santé Fimarad**
- **IPF représente des associations de patients eu sein du projet européen ENTRAIN (neuro-inflammation), sous la direction de Markus Schwaninger**



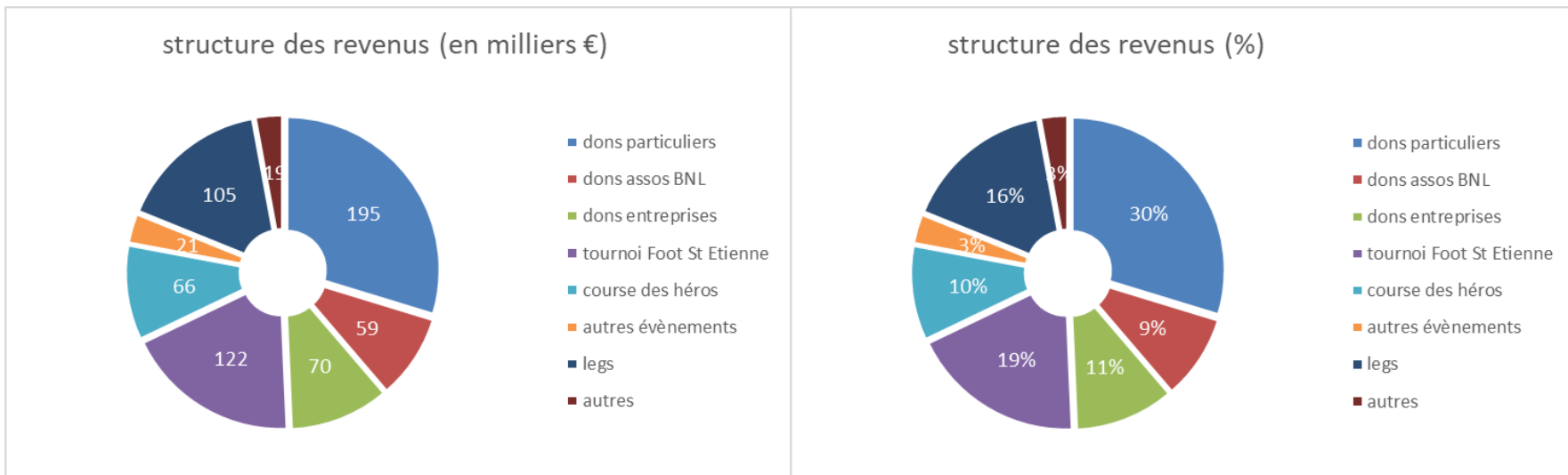
Week-end des familles – 24-25 Septembre 2022

N'ayant pas pu se tenir en 2021, Le 8ème weekend des familles se déroule au CIS Paris, 17 Bld Kellermann le **samedi 24 et dimanche 25 septembre 2022**

C'est un moment d'échange et de convivialité essentiel. Il est précédé le vendredi par une journée de consultations pluridisciplinaires qui a bénéficié à 11 enfants.



Nos ressources de 2004 à 2021 – 657 112 €



- Dons organismes à but non lucratif, dont Fondation IPIF (USA)
- Dons des Entreprises de 2005 à 2015, législation plus restrictive ensuite
- Tournoi de foot de Saint-Etienne de 2005 à 2013
- 6 Courses des héros entre 2012 et 2019, reprise en 2022
- Legs en 2017 (105 000 €) qui a permis de faire un effort de recherche en 2017-18-19



Axes de travail pour 2023

- **Continuer les recherches génétique et clinique :**
 - Avec les 3 labos actuellement impliqués : Université de Lübeck, Institut Imagine Necker et IGB Naples
 - Organiser des réunions bi-annuelles de suivi des travaux
 - En associant aux financements les associations d'autres pays (ex. NFED aux USA)
- **Améliorer la connaissance de la maladie :**
 - Faciliter l'accès à l'information pour les médecins confrontés pour la 1^{ère} fois à la maladie (sites Internet de la filière Fimarad et du Centre de Référence MAGEC)
 - Développer une version en Anglais de notre site Internet
 - Participer aux travaux des filières de santé et des centres de référence
- **Mobiliser les énergies pour collecter des fonds**
 - Collecter des fonds, toutes les actions sont les bienvenues
 - Participer à la course des héros, à Paris et à Lyon, peut-être dans d'autres villes
 - Car les dépenses augmentent (AssoConnect) et le bénévolat n'est pas pérenne.
- **Mobiliser les énergies pour faire fonctionner l'association**
 - Participer aux réunions et groupes de travail Filière (videoconférence),...



Vote des résolutions

- Approbation du rapport d'activité 2021
- Approbation des comptes au 31/12/2021
- Approbation du Budget 2023
- Renouvellement du Conseil d'Administration
 - Se (re)présentent :
 - Martine FERNANDEZ,
 - Anastasia LEPRINCE,
 - Céline MEUNIER, Trésorière
 - Christel MONNET,
 - Jacques MONNET, Président
 - Anyck PEZERY, Vice-Présidente
 - Anne-Laure PIERRET
 - Jeremy SATRE, association Camille



Assemblée Générale Incontinentia Pigmenti France

annexes



IP - prise en charge et parcours de soins

- Les connaissances ont été regroupées dans un document, le PNDS (Protocole National de Diagnostic et de Soins), pour être mis à la disposition de l'ensemble du corps médical.
 - Essentiel pour un médecin ou pédiatre confronté pour la 1^{ère} fois à la maladie
 - Ce document regroupe toutes les recommandations en matière de diagnostic, de prise en charge, de traitement et de parcours de soins :
 - en dermato, neuro, ophtalmo et dentaire;
 - En matière de diagnostic moléculaire et conseil génétique
 - Et accompagnement au développement pendant l'enfance et l'adolescence, axes déterminants pour la qualité de vie, extrêmement critiques pour les familles.
 - Psychomotricité, orthophonie, orthoptie, ergothérapie, kinésithérapie, prise en charge psychologique, soutien scolaire,...
 - Prise en charge coordonnée, adaptée à la personne, par une équipe pluri-disciplinaire.
 - Après 5 années de travail, Le PNDS a été publié en Mars 2019
 - Il a été traduit en Anglais en Juin 2019
 - Publication dans la revue JEADV en mars 2020, mais sans la partie aspects cognitifs et comportementaux / accompagnement au développement, qui fera l'objet d'un complément.



PNDS accompagnement au développement

Différents soutiens, en plus des examens, traitements et soins médicaux, sont nécessaires durant l'enfance d'un patient atteint d'IP notamment à cause des atteintes qui peuvent entraîner des différences esthétiques, des problèmes d'élocution et impacter les relations sociales et les activités scolaires. Un suivi psychologique peut être essentiel pour l'enfant et ses parents et doit toujours être proposé, quelque soit la forme d'IP. Les atteintes IP plus sévères qui entraînent un retard du développement psychomoteur ou un décalage par rapport au référentiel standard, nécessitent de mettre très rapidement des prises en charge complémentaires et ceci en fonction des difficultés. L'accompagnement doit se poursuivre pendant l'adolescence et l'âge adulte. Il doit se mettre en place le plus précocement possible dès que la présence de difficultés est repérée. Il peut néanmoins être indiqué à tout âge, de la petite enfance, à l'âge adulte.

Suivant les cas, les soutiens suivants sont recommandés. Les manifestations neurologiques et ophtalmologiques précoces néonatales, et leurs séquelles, concernent une minorité de patients atteints d'IP. Elles conditionnent cependant la survenue d'un handicap qui peut être majeur. Les aménagements nécessaires justifient la mobilisation complémentaire de professionnels spécialisés (kinésithérapeute, ergothérapeute, orthophoniste, psychomotricien, neuropsychologue, orthoptistes), libéraux et/ou relevant de services hospitaliers ou médico-sociaux.

. Les aspects cognitifs et comportementaux sont toujours extrêmement critiques pour les familles, peut être parmi les déterminants majeurs de la qualité de vie.



Cerebral angiogenesis ameliorates pathological disorders in *Nemo*-deficient mice with small-vessel disease

Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism

0(0) 1–17

© The Author(s) 2020




Article reuse guidelines:

sagepub.com/journals-permissions

DOI: 10.1177/0271678X20910522

journals.sagepub.com/home/jcbfm



Yun Jiang¹, Kristin Müller¹, Mahtab A. Khan¹ , Julian C. Assmann¹, Josephine Lampe^{1,2}, Knut Kilau^{1,2}, Marius Richter¹, Maximilian Kleint¹, Dirk A Ridder¹, Norbert Hübner^{2,3,4}, Marc Schmidt-Supprian⁵, Jan Wenzel^{1,2,*}  and Markus Schwaninger^{1,2,*} 

Abstract

Cerebral small-vessel diseases (SVDs) often follow a progressive course. Little is known about the function of angiogenesis, which potentially induces regression of SVDs. Here, we investigated angiogenesis in a mouse model of incontinentia pigmenti (IP), a genetic disease comprising features of SVD. IP is caused by inactivating mutations of *Nemo*, the essential component of NF- κ B signaling. When deleting *Nemo* in the majority of brain endothelial cells (*Nemo*^{beKO} mice), the transcriptional profile of vessels indicated cell proliferation. Brain endothelial cells expressed Ki67 and showed signs of DNA synthesis. In addition to cell proliferation, we observed sprouting and intussusceptive angiogenesis in *Nemo*^{beKO} mice. Angiogenesis occurred in all segments of the vasculature and in proximity to vessel rarefaction and tissue hypoxia. Apparently, NEMO was required for productive angiogenesis because endothelial cells that had escaped *Nemo* inactivation showed a higher proliferation rate than *Nemo*-deficient cells. Therefore, newborn endothelial cells were particularly vulnerable to ongoing recombination. When we interfered with productive angiogenesis by inducing ongoing ablation of *Nemo*, mice did not recover from IP manifestations but rather showed severe functional deficits. In summary, the data demonstrate that angiogenesis is present in this model of SVD and suggest that it may counterbalance the loss of vessels.

Keywords

Angiogenesis, small vessel disease, incontinentia pigmenti, NF- κ B, endothelial cell

Received 24 October 2019; Revised 23 January 2020; Accepted 29 January 2020



RESEARCH

Open Access

Early management of sight threatening retinopathy in *incontinentia pigmenti*



Sarah Michel^{1*}, Clothilde Reynaud¹, Alejandra Daruich^{1,2}, Smail Hadj-Rabia^{3,4}, Dominique Bremond-Gignac^{1,2}, Christine Bodemer^{3,4†} and Matthieu P. Robert^{1,5†}

Abstract

Background: Early blindness secondary to incurable retinal detachment is one of the main complications of *incontinentia pigmenti* (IP). The efficiency of ophthalmological management for preventing such evolution has not been proven.

The objective of this retrospective study was to report a screening and treatment strategy of the vascular retinopathy in newborns and infants with IP.

Results: All files of patients diagnosed with IP within the two first months of life in a single tertiary referral center, between 2010 and 2015, were retrospectively included. The minimum follow-up duration was three years. Patients had undergone systematic indirect ophthalmoscopy examination, looking for signs of peripheral retinal vasculopathy, according to a standardized schedule: at diagnosis, at age 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18 and 24 months, and then once a year. Urgent laser therapy was performed under anesthesia in case of signs of retinal ischemia. Nineteen children files (17 girls) were studied. Median age at IP diagnosis was 1 day [0–44]; median age at first retinal evaluation was 25 days. Retinal manifestations occurred in 7 patients ($n = 10/38$ eyes, 26.3%); they were diagnosed at median age 19 days [3–59]. These patients underwent one or two ablative session per eye (mean 1.7, median 2), under general anaesthesia. No retinal detachment or fold occurred during the follow-up (median 6 years [3–9.8]).

Conclusion: Ocular screening should be performed in all cases of IP as soon as possible after diagnosis. A strict ophthalmological monitoring and prophylactic treatment of retinal vasculopathy can efficiently prevent the early blinding complications of the disease.

Keywords: *Incontinentia pigmenti*, Vasculopathy, Early screening, Early preventive laser therapy, Retinal detachment



• Publication – Recommendations diagnostic, traitements et soins

DOI: 10.1111/jdv.16403

JEADV



POSITION STATEMENT

Multidisciplinary consensus recommendations from a European network for the diagnosis and practical management of patients with incontinentia pigmenti

C. Bodemer,^{1,*} A. Diociaiuti,² S. Hadj-Rabia,¹ M.P. Robert,³ I. Desguerre,⁴ M.-C. Manière,⁵ M. de la Dure-Molla,⁶ P. De Liso,⁷ M. Federici,⁸ A. Galeotti,⁹ F. Fusco,¹⁰ S. Freitag,¹¹ C. Demily,¹² C. Taieb,¹³ M. Valeria Ursini,¹⁰ M. El Hachem,² J. Steffann¹⁴

¹Department of Dermatology, Reference Centre for Genodermatoses (MAGEC) Necker Enfants Malades Hospital, Imagine Institute, FIMARAD, ERN-Skin, Paris Centre University, Paris, France

²Department of Dermatology, ERN-Skin, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italy

³Department of Ophthalmology, Imagine Institute, Necker Enfants Malades Hospital, Paris Centre University France, Paris, France

⁴Department of Pediatric Neurology, Imagine Institute, Necker Enfants Malades Hospital, Paris Centre University France, Paris, France

⁵Department of Pediatric Odontology, Expert Centre (MAFACE), Strasbourg Hospital, Université de Chirurgie Dentaire, Strasbourg, France

⁶Expert Centre for Rare Face and Oral Cavity Malformations, Rothschild Cavity, Paris, France

⁷Neurology Unit, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italy

⁸Ophthalmology Unit, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italy

⁹Dentistry Unit, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italy

¹⁰Institute of Genetics and Biophysics 'Adriano Buzzati-Traverso', IGB-CNR, Naples, Italy

¹¹Department of Pathology, Necker Enfants Malades Hospital, Paris, France

¹²Reference Centre Génopsy, CRMR Maladies Rares à Expression Psychiatrique, Centre Hospitalier Le Vinatier, Bron, France

¹³National Network for Rare Diseases FIMARA, Necker Enfants Malades Hospital, Paris, France

¹⁴Department of Genetics, Imagine Institute, Necker Enfants Malades Hospital, Paris Centre Université, Paris, France

*Correspondance: C. Bodemer. E-mail: christine.bodemer@aphp.fr

Abstract

Background Incontinentia pigmenti (IP) is a rare multisystemic X-linked dominant genetic disorder characterized by highly diagnostic skin lesions. The disease can be misdiagnosed in infants, and complications affecting the eyes and/or the brain can be severe. Our objective was to highlight the urgency of an appropriate diagnosis and management strategy, as soon as the first symptoms appear, and the need for a well-codified monitoring strategy for each child.

Methods An in-depth literature review using a large number of databases was conducted. The selection criteria for articles were literature review articles on the disease, case series and retrospective studies based on the disease, clinical studies (randomized or not) on treatment, articles discussing patient care and management (treatment, diagnosis, care pathways), and recommendations. The research period was from 2000 until 2018. A group of multidisciplinary experts in IP management was involved, issued from different healthcare providers of the European Network for Rare Skin Diseases (ERN-Skin). The final recommendations have been submitted to two patient representative associations and to a general practitioner and a neonatal specialist prior to their finalization.






Results and conclusion The diagnosis of IP must be promptly performed to detect potential extracutaneous manifestations, thus allowing the timely implementation of specific therapeutic and monitoring strategies. Eye involvement can be a therapeutic urgency, and central nervous system (CNS) involvement requires a very rigorous long-term follow-up. Assessments and patient support should take into account the possible co-occurrence of various symptoms (including motor, visual and cognitive symptoms).

Received: 24 November 2019; revised: 28 February 2020; Accepted: 10 March 2020



- Publication : Labo de génétique humaine Imagine (Ncker)

Auto-antibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19

 Paul Bastard^{1,2,3,*},  Lindsey B. Rosen^{4,†},  Qian Zhang^{3,‡},  Eleftherios Michailidis^{5,‡},  Hans-Heinrich Hoffmann⁵...

+ See all authors and affiliations

Science 24 Sep 2020:
eabd4585
DOI: 10.1126/science.abd4585

Article

Figures & Data

Info & Metrics

eLetters

 PDF

Abstract

Interindividual clinical variability in the course of SARS-CoV-2 infection is immense. We report that at least 101 of 987 patients with life-threatening COVID-19 pneumonia had neutralizing IgG auto-Abs against IFN- ω (13 patients), the 13 types of IFN- α (36), or both (52), at the onset of critical disease; a few also had auto-Abs against the other three type I IFNs. The auto-Abs neutralize the ability of the corresponding type I IFNs to block SARS-CoV-2 infection in vitro. These auto-Abs were not found in 663 individuals with asymptomatic or mild SARS-CoV-2 infection and were present in only 4 of 1,227 healthy individuals. Patients with auto-Abs were aged 25 to 87 years and 95 were men. A B cell auto-immune phenocopy of inborn errors of type I IFN immunity underlies life-threatening COVID-19 pneumonia in at least 2.6% of women and 12.5% of men.

SIGN UP FOR THE SCIENCE eTOC

Get the latest issue of *Science* delivered right to you!



- Schéma : auto-anticorps contre les interférons de type 1

