



## PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS POUR LES MALADIES RARES **INCONTINENTIA PIGMENTI**

### Argumentaire Scientifique

**Centre de référence promoteur** : Hôpital Necker Enfants -Malades

**Responsable** : **Pr Christine Bodemer**

Adresse du siège : **Hôpital Necker Enfants Malades, 149 rue de Sèvres, 75015, Paris**

Téléphone : 01 44 49 46 64

Courriel : christine.bodemer@aphp.fr

#### **Centre(s) de référence associé(s) :**

- **Dr Matthieu Robert**

Ophthalmologiste, Centre de Référence des Maladies rares en ophtalmologie OPHTARA, Hôpital Necker Enfants Malades, 149 rue de Sèvres, 75015, Paris

- **Pr Isabelle Desguerre**

Service de neurologie, Hôpital Necker Enfants Malades, 149 rue de Sèvres, 75015, Paris

- **Dr Julie Steffann**

Généticienne, Hôpital Necker Enfants Malades, 149 rue de Sèvres, 75015, Paris

- **Pr Marie-Cécile Manière et Dr François Clauss**

Département d'Odontologie Pédiatrique, Faculté de Chirurgie dentaire 8 rue Ste Elisabeth 67000 Strasbourg et Centre de référence des maladies rares orales et dentaires O-Rares, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

- **Dr Muriel de la Dure Molla**

& l'équipe du centre de référence des malformations rares de la face et de la cavité buccale (MAFACE), Hôpital Rothschild, 5 rue du Santerre 75012 Paris

- **Dr Caroline Demily, Mme Emilie Favre, Mme Marie-Noëlle Babinet**

Centre de Référence GénoPSY, CRMR Maladies Rares à Expression Psychiatrique, Centre Hospitalier Le Vinatier, 95 bd Pinel, 69678 BRON

- **L'association Incontinentia Pigmenti France : Jacques Monnet**

Association française de patients

#### **Coordonnateur du PNDS :**

**Pr Christine Bodemer**

Hôpital Necker Enfants Malades,

149 rue de Sèvres, 75015 PARIS

Téléphone : 01 44 49 46 64

Courriel : [christine.bodemer@aphp.fr](mailto:christine.bodemer@aphp.fr)

#### **Chef de projet du PNDS :**

**Dr Charles Taieb**

Hôpital Necker Enfants Malades,

149 rue de Sèvres, 75015 PARIS

Téléphone : 0 771 772 100

Courriel : [charles.taieb@aphp.fr](mailto:charles.taieb@aphp.fr)

## SOMMAIRE

<b>1</b>	<b>INTRODUCTION</b>	<b>4</b>
<b>1.1</b>	<b>STRATEGIE DE LA REVUE DE LA LITTERATURE</b>	<b>5</b>
<b>1.2</b>	<b>PRESENTATION DE L'INCONTINENTIA PIGMENTI</b>	<b>5</b>
1.2.1	<i>Définition</i>	5
1.2.2	<i>Epidémiologie</i>	6
1.2.3	<i>Etiologie</i>	6
1.2.4	<i>Formes cliniques</i>	6
<b>2</b>	<b>DEPISTAGE ET DIAGNOSTIC CLINIQUE DE L'INCONTINENTIA PIGMENTI ET DE SES COMPLICATIONS</b>	<b>7</b>
<b>2.1</b>	<b>CRITERES DIAGNOSTIQUES</b>	<b>10</b>
<b>2.2</b>	<b>ATTEINTES CUTANÉES<sup>25-27</sup></b>	<b>12</b>
2.2.1	<i>Les stades d'évolution de l'IP</i>	12
2.2.2	<i>Histologie cutanée</i>	13
2.2.3	<i>Diagnostic différentiel</i>	14
<b>2.3</b>	<b>ATTEINTES DES PHANERES ET APPENDICES CUTANES</b>	<b>14</b>
<b>2.4</b>	<b>ATTEINTES OPHTALMIQUES<sup>11,29</sup></b>	<b>15</b>
2.4.1	<i>Atteintes oculaires</i>	15
2.4.2	<i>Éléments diagnostics à l'examen ophtalmologique</i>	15
<b>2.5</b>	<b>ATTEINTES ODONTOLOGIQUES</b>	<b>16</b>
<b>2.6</b>	<b>ATTEINTES DU SNC<sup>19,32</sup></b>	<b>16</b>
<b>2.7</b>	<b>ATTEINTE COGNITIVE</b>	<b>17</b>
<b>2.8</b>	<b>AUTRES COMPLICATIONS DE L'IP</b>	<b>17</b>
<b>2.9</b>	<b>CAS PARTICULIER DES HOMMES<sup>40</sup></b>	<b>18</b>
<b>2.10</b>	<b>CAS PARTICULIER DES FEMMES ADULTES IP</b>	<b>18</b>
<b>3</b>	<b>DIAGNOSTIC MOLECULAIRE ET CONSEIL GENETIQUE</b>	<b>19</b>
<b>3.1</b>	<b>DIAGNOSTIC MOLECULAIRE</b>	<b>19</b>
<b>3.2</b>	<b>CONSEIL GENETIQUE</b>	<b>19</b>
<b>4</b>	<b>PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ATTEINTS D'INCONTINENTIA PIGMENTI ET PARCOURS DE SOINS</b>	<b>20</b>
<b>4.1</b>	<b>PRISE EN CHARGE ET SUIVI DERMATOLOGIQUE</b>	<b>26</b>
4.1.1	<i>Prise en charge thérapeutique de l'atteinte cutanée</i>	26
4.1.2	<i>Suivi dermatologique</i>	26
<b>4.2</b>	<b>PRISE EN CHARGE ET SUIVI OPHTALMOLOGIQUE<sup>11,14,49-53</sup></b>	<b>27</b>
4.2.1	<i>Prise en charge thérapeutique de l'atteinte ophtalmologique</i>	27
4.2.2	<i>Suivi ophtalmologique</i>	27
<b>4.3</b>	<b>PRISE EN CHARGE NEUROLOGIQUE</b>	<b>27</b>
4.3.1	<i>Prise en charge thérapeutique neurologique</i>	27
4.3.2	<i>Suivi neurologique</i>	28
<b>4.4</b>	<b>PRISE EN CHARGE ODONTOLOGIQUE</b>	<b>29</b>
4.4.1	<i>Pendant l'enfance et l'adolescence : denture temporaire et mixte</i>	29
4.4.2	<i>A l'âge adulte : réhabilitation prothétique implanto portée</i>	30

<b>4.5</b>	<b>AUTRES ATTEINTES IP</b> .....	<b>30</b>
<b>5</b>	<b>ACCOMPAGNEMENT DES PATIENTS</b> .....	<b>31</b>
<b>5.1</b>	<b>UNE EQUIPE PLURIDISCIPLINAIRE</b> .....	<b>31</b>
<b>5.2</b>	<b>UNE ADAPTATION DE L'ENVIRONNEMENT DE LA PERSONNE</b> .....	<b>33</b>
<b>5.3</b>	<b>UNE PRISE EN CHARGE COORDONNEE</b> .....	<b>33</b>
<b>5.4</b>	<b>CONSEILS PRATIQUES - PRISES EN CHARGES COMPLEMENTAIRES</b> .....	<b>35</b>
<b>6</b>	<b>FICHE SYNTHETIQUE DU PARCOURS D'UN PATIENT ATTEINT D'IP</b> .....	<b>36</b>
<b>7</b>	<b>ANNEXES</b> .....	<b>38</b>
<b>7.1</b>	<b>ANNEXE 1. RECHERCHE DOCUMENTAIRE ET SELECTION DES ARTICLES</b> .....	<b>38</b>
<b>7.2</b>	<b>ANNEXE 3. LA TRANSITION</b> .....	<b>39</b>
<b>7.3</b>	<b>ANNEXE 4. LISTE DES PARTICIPANTS</b> .....	<b>40</b>
<b>7.4</b>	<b>ANNEXE 5 : MODALITES DE CONCERTATION DU GROUPE DE TRAVAIL MULTIDISCIPLINAIRE</b> .....	<b>41</b>
<b>7.5</b>	<b>ANNEXE 6 : REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	<b>42</b>
<b>7.6</b>	<b>ANNEXE 7 : LES AUTEURS ATTIRENT L'ATTENTION DES PROFESSIONNELS DE SANTE</b> .....	<b>47</b>

# 1 INTRODUCTION

L'incontinentia Pigmenti (IP), maladie rare de transmission dominante liée à l'X, a été caractérisée à partir de lésions cutanées spontanément progressivement régressives qui représentent un critère de diagnostic clinique majeure. Il s'agit cependant d'une maladie multi-systémique avec des anomalies dentaires, une alopécie et une dystrophie unguéale et de potentielles complications viscérales, rares mais qui peuvent être majeures en particulier ophtalmologiques et neurologiques.

Il est indispensable que le diagnostic d'IP soit porté sans retard, pour que le dépistage de ces complications soit réalisé au plus tôt, avec la mise en place de stratégies thérapeutiques et de suivi spécifiques qu'il n'est plus possible d'ignorer.

Un Protocole National de Diagnostic et de soins (PNDS) est donc indispensable pour cette maladie rare, dont la complexité et le fardeau pour les patients et leurs familles sont souvent méconnus.

Ce PNDS a été élaboré selon les règles strictes nécessaires avec : - une analyse approfondie des données de la littérature, - une synthèse de ces données incluant les recommandations d'un groupe de spécialistes multidisciplinaires experts chacun dans son domaine pour l'IP, - plusieurs relectures d'un premier document incluant les corrections/suggestions de l'association des patients atteints d'IP, une relecture avant finalisation par un médecin généraliste et un néonatalogiste (compte tenu de l'apparition généralement en période néonatale des lésions cutanées mais aussi des complications ophtalmologiques et neurologiques sévères).

L'analyse des données de la littérature est résumée dans des tableaux 1, 5 et 6.

Les stratégies de prise en charge et de surveillance sont abordées dans chaque chapitre concernant une atteinte viscérale potentielle.

L'objectif est de montrer l'urgence d'un diagnostic et d'une prise en charge adaptée pour un enfant atteint d'IP dès les premières manifestations, et l'impérieuse nécessité d'un suivi bien codifié pour chaque enfant en fonction de ses besoins.

Un résumé synthétique du PNDS tenant compte des données de la littérature (qui correspondent généralement à des petites séries de patients) confrontées à l'expérience du groupe d'experts est rapporté au chapitre 7 de ce document.

## 1.1 Stratégie de la revue de la littérature

Voir la synthèse des données de la revue de la littérature dans les tableaux suivant :

- [Tableau 1](#) : Etudes cliniques concernant le diagnostic
- [Tableau 5](#) **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** : Etudes cliniques concernant la prise en charge
- [Tableau 6](#) : Parcours de soins

## 1.2 Présentation de l'Incontinentia pigmenti

### 1.2.1 Définition

L'incontinentia pigmenti (IP) est une dysplasie ectodermique multi-systémique rare à transmission dominante liée à l'X. Elle est généralement létale chez le fœtus de sexe masculin et se manifeste chez les nouveau-nés de sexe féminin par une éruption vésiculo-pustuleuse, à prédominance acrale, avec une disposition rapidement linéaire, le long des lignes de Blaschko (LB). Cette première phase est classiquement suivie par celles des plaques verruqueuses et de lésions maculeuses hyperpigmentées, selon les lignes de Blaschko. Ces lésions cutanées vont spontanément régresser progressivement, avec cependant à l'âge adulte de possibles lésions hyperpigmentées localisées résiduelles, fréquemment dans les plis axillaires ou inguinaux, la détection de lésions

hypopigmentées linéaires plus particulièrement sur les membres inférieurs, une alopecie persistante souvent au vertex, une dystrophie unguéale, des anomalies dentaires. Une atteinte de la rétine et du système nerveux central (SNC) sont **plus rares, concerne une minorité des patients**, mais peuvent être sévères, sont d'apparition précoce avec de possibles séquelles tout au long de la vie.

Exceptionnellement l'enfant de sexe masculin peut être atteint.

### 1.2.2 Epidémiologie

La prévalence à la naissance est d'environ 1/143 000. Le ratio femme/homme est de 20 :1.

### 1.2.3 Etiologie

L'IP est causé par des mutations familiales (10-25%) ou sporadiques de novo (>50%) du gène IKBKG (Inhibitor Of Nuclear Factor Kappa B Kinase Subunit Gamma).<sup>1</sup> Le gène IKBKG, code pour la protéine NEMO « NF-kappa-B essential modulator », sous-unité régulatrice du complexe kinase IκB impliqué dans l'activation du facteur nucléaire-kB (NF-kB). Ce facteur de transcription « NF-kB » contrôle l'activité de nombreux gènes cibles codant pour des chemokines, des cytokines, des molécules d'adhésion et des molécules protectrices contre l'apoptose. Une délétion récurrente des exons 4-10 est retrouvée dans 80% des cas d'IP.<sup>2</sup>

### 1.2.4 Formes cliniques

L'IP est une génodermatose affectant la peau, les dents, les yeux et le système nerveux central. Le phénotype typique est le résultat d'un mosaïcisme fonctionnel, phénomène survenant dans les affections dominantes liées à l'X, au cours desquelles le mécanisme physiologique d'inactivation aléatoire d'un des chromosomes X est conservé. Deux populations cellulaires peuvent ainsi s'observer : celles pour lesquelles l'X inactivé est l'X porteur de la mutation génétique, et une population pour laquelle l'X inactivé est l'X sain. Les zones atteintes correspondent aux cellules exprimant l'X porteur de l'anomalie génétique. Les patients présentent à la naissance, ou dans les premiers jours, semaines de vie, une éruption érythémateuse et vésiculo-pustuleuse de

disposition linéaire (lignes de Blaschko) qui évolue au cours du temps, avec différentes phases qui peuvent être intriquées : vésiculo-pustuleuse et inflammatoire, verruqueuse, hyperpigmentée, hypo pigmentée et atrophique (voir 2.2.1 les stades d'évolution de l'IP).<sup>3</sup> Ces manifestations cutanées constantes sont hautement caractéristiques par leur sémiologie, topographie et leur survenue chez une petite fille, dans la très grande majorité des cas.<sup>4-6</sup> Des manifestations extracutanées surviennent dans 50% des cas, d'intensité et de délai de survenue très variables par rapport aux lésions cutanées.<sup>7</sup> Le diagnostic est clinique dans la majorité des cas, Il peut être confirmé par la recherche moléculaire. Les caractéristiques cliniques, les outils diagnostiques, les complications potentielles pour chaque organe et leur prise en charge sont abordés successivement, organe par organe dans le chapitre suivant.

## 2 Dépistage et Diagnostic clinique de l'Incontinentia Pigmenti et de ses complications

**Tableau 1: Etudes cliniques concernant le diagnostic**

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Santa-Maria, 2017 Brésil <sup>8</sup>	Evaluation des malformations dentaires	Série de cas GRADE C Niveau 4	14	Questionnaire clinique, examen dentaire, radiographie	Modifications dentaires (fréquence, type et localisation).	Perte de 6 dents ou plus chez les patients IP
Maahs 2014 Brésil <sup>9</sup>	Evaluation des analyses céphalométriques	Etude observationnelle transversale GRADE C Niveau 4	9/16	Radiographie frontale et latérale	Modification des paramètres céphalométriques	Mesure de la distance LMMD plus petite pour les patients IP
Okita 2013 Japon <sup>10</sup>	Décrire les formes cliniques d'IP au Japon	Série de cas GRADE C Niveau 4	10	Multiplex PCR, examen clinique et histologique	Critère de Landy, Intégration de l'histopathologie chez le nouveau-né,	Caractéristiques histopathologiques présentes chez 100% des patients avec biopsie
O'doherty 2011 Irlande <sup>11</sup>	Décrire les formes cliniques oculaires de l'IP	Série de cas GRADE C Niveau 4	11/19	Evaluation ophtalmologique, angiographie à la fluorescéine	Critère de Landy, Évaluation de l'acuité visuelle, évaluation orthoptique, examen du segment antérieur, examen	Angiographie à fluorescéine plus sensible que l'ophtalmoscopie indirecte

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
					de la rétine dilatée et rétinoscopie	
Hadj-Rabia 2011 France <sup>12</sup>	Description des formes d'IP	Cohorte prospective GRADE B Niveau 2	25	Examen clinique et histologique (coloration : hématoxyline-éosine, Orcéine et Masson-Fontana, Mart-1 ou Melan-A)	Critères élargis de Landy	NA
Fryssira, 2010 Grèce <sup>13</sup>	Décrire les formes cliniques d'IP en Grèce	Rétrospectif (1997-2007) GRADE C Niveau 4	12 femmes	Histologie (biopsie), examens oculaires, dentaires et neurologiques	Critères de Landy	NA
Escudero, 2009 Espagne <sup>14</sup>	Présentation d'un cas clinique	Etude de cas GRADE C Niveau 4	1 cas	Utilisation de RETCam (angiographie) avec injection IV de fluorescéine de sodium (5 ml/kg)	NA	Angiographie plus sensible que l'ophtalmoscopie
Fraitag 2009 France <sup>15</sup>	Décrire et valider les formes histologiques d'IP adultes	Série de cas GRADE C Niveau 4	26 Femmes Stade 4	Biopsie de la peau (coloration : hématoxyline-éosine, Orcéine et Masson-Fontana)	Epiderme : épaisseur épidermique, cellules apoptotiques, pigmentation et nombre de mélanocytes Derme : dilatation capillaire, incontinence pigmentaire, corps éosinophiles ronds, cellules inflammatoires, fibrose, fibres élastiques et indices de peau	Dans des formes cliniques modérées à l'âge adulte, l'histologie est utile.
Chang 2008 Taiwan <sup>16</sup>	Décrire les premiers cas d'IP à Taiwan	Rétrospectif, Série de cas GRADE C Niveau 4	4	Examens cliniques, comptage des éosinophiles, biopsie de la peau	Critères de Landy	NA
Selvadurai 2008 <sup>17</sup>	Décrire les anomalies	Etude de cas GRADE C Niveau 4	1	Examen clinique, microscopie confocale et	NA	La cornea verticillata de l'IP correspond à une épithéliopathie avec dégénérescence nucléaire

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	cornéennes dans l'IP			anatomopathologie de l'épithélium cornéen		
Bell 2008 Etats Unis <sup>18</sup>	Présentation d'un cas clinique	Etude de cas GRADE C Niveau 4	1	Trypsine digest	NA	NA
Pascual 2006 Espagne <sup>19</sup>	Décrire les formes neurologiques de l'IP	Cohorte familiale prospective (1965-2004) GRADE B Niveau 2	5/12	Suivi neurologique	Examen physique, enregistrement d'EEG, IRM	NA
Phan 2005 Australie <sup>20</sup>	Décrire les formes cliniques	Rétrospectif GRADE C Niveau 4	53	Examens cliniques	Critères de Landy	NA
Shields 2006 <sup>21</sup>	Décrire les atteintes de l'épithélium pigmentaire dans l'IP	Etude de cas			Shields 2006	Décrire les atteintes de l'épithélium pigmentaire dans l'IP
Kim 2006 Taiwan <sup>22</sup>	Décrire les formes cliniques et complications de l'IP	Rétrospectif (1995-2005) GRADE C Niveau 4	24	Examens cliniques, biologique, imagerie, questionnaires	Critères de Landy	NA
Hadj-Rabia 2003 France <sup>6</sup>	Description des formes d'IP	Etude rétrospective (1986-1999) GRADE C Niveau 4	13/40	Critères de Landy et neuro-imagerie	Critères de Landy Echographie transfontanellaire, tomodynamométrie, IRM	NA
Goldberg 1998 <sup>23</sup>	Décrire les atteintes vasculaires maculaires de l'IP	Rétrospectif GRADE C Niveau 4	12 patients	/	/	hypo- et/ou hyperpigmentations multifocales de l'épithélium pigmentaire de la rétine (39% des yeux), non perfusions vasculaires rétiniennes (31% des yeux), décollement de rétine (8% des yeux).

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Goldberg 1993 <sup>24</sup>	Décrire les atteintes oculaires d'IP	Rétrospectif GRADE C Niveau 4	9 yeux de 13 patients	/	/	Occlusions capillaires stables (2), occlusions capillaires évolutives (2), occlusions évolutives avec réouvertures / remodelage (3), occlusion de l'artère centrale de la rétine (1), décollement tractionnel de la rétine (2).

## 2.1 Critères diagnostiques

Il est impératif d'évoquer le diagnostic d'IP sans perte de temps, dès l'observation de lésions vésiculeuse-pustuleuses, crouteuses, à prédominance acrale et disposition (ou tendance de disposition) linéaire, chez une petite fille (attention exceptionnellement l'IP peut aussi s'observer chez le garçon). Le diagnostic est en effet urgent afin qu'un examen ophtalmologique puisse être réalisé sans retard. Ces lésions cutanées permettront aussi de donner toute leur signification à d'éventuelles anomalies neurologiques.

Le diagnostic se fait sur des critères cliniques principalement et le dépistage génétique.

Des critères cliniques de diagnostic d'Incontinentia Pigmenti ont été proposés dès 1993 par Landy et Donnai. Ils peuvent être réactualisés pour tenir compte de descriptifs plus récents clinique et histologique. Cette réactualisation est résumée dans le [Tableau 2](#).

Tableau 2 Critères diagnostiques actualisés d'une IP (à partir des critères de Landy et Donnai 1993, complétés par Hadj-Rabia et al 2003)

3,6

CRITERES MAJEURS
<ul style="list-style-type: none"><li>- Eruption néonatale typique (cf. description) avec érythème, vésicules, (stade 1)</li><li>- Hyperéosinophilie</li><li>- Hyperpigmentation typique selon les lignes de Blaschko s'atténuant à l'adolescence (+++) (Stade 3)</li><li>- Lésions alopeciques et atrophiques linéaires souvent sur les membres (Stade 4)</li><li>- Histologie cutanée évocatrice</li></ul>
CRITERES MINEURS
<ul style="list-style-type: none"><li>- Dents : oligodontie ou anodontie, microdontie, dents coniques</li><li>- Cheveux : Alopécie. Cheveux laineux (terne, sec)</li><li>- Ongles : Dépressions ponctiformes, onychogryphose</li><li>- Rétine : néovascularisation périphérique</li><li>- Atteinte de la glande mammaire (hypoplasie, asymétrie, hypogalactie) et/ou du mamelon (ombilication, surnuméraire, difficulté de l'alimentation)</li></ul>

En l'absence de cas familiaux, la présence d'un seul critère majeur est suffisante pour porter diagnostic d'IP, les critères mineurs ne font que le conforter. En cas d'atteinte d'un parent de sexe féminin du premier degré, la présence d'un critère mineur suffit pour évoquer le diagnostic d'IP.

L'absence complète de critère mineur doit faire remettre en cause le diagnostic.

## 2.2 Atteintes cutanées<sup>25-27</sup>

### 2.2.1 Les stades d'évolution de l'IP

L'incontinentia pigmenti comporte classiquement quatre stades successifs ([Tableau 3](#)). La durée de chaque stade est variable d'un individu à l'autre et les différents types de lésions peuvent coexister. L'éruption cutanée survient classiquement le long des lignes de Blaschko donnant cet aspect non pathognomonique mais très évocateur de lésions à disposition linéaire, voir tourbillonnante (tronc).

Le diagnostic d'IP devant une éruption vésiculo-bulleuse à prédominance acrale, et à disposition linéaire, ne pose généralement pas de problèmes en période néonatale, à fortiori s'il s'agit d'un nouveau-né de sexe féminin. Ces lésions vont régresser spontanément, dans la petite enfance (stade 1 et 2), ou progressivement jusqu'à l'adolescence (stade 3). La possible persistance de lésions résiduelles linéaires hyperpigmentées, souvent dans les plis, est un élément clinique important du diagnostic de l'IP de l'adulte. Les lésions de Stade 4, hypopigmentées et linéaires, alopeciques, persistent tout au long de la vie. Elles sont parfois très discrètes et peuvent, si nécessaire, être mieux caractérisées par une biopsie cutanée.

Il est important de souligner que si, dans la très grande majorité des cas, les poussées successives de Stade 1 et 2 des premiers mois de vie régressent spontanément, des poussées tardives, linéaires, selon les lignes de Blaschko, ou verruqueuses et sous unguéales, ont parfois été observées des années après cette période néonatale. Elles sont souvent déclenchées par un épisode viral. Il faut alors savoir penser au diagnostic sur la sémiologie clinique voir les caractéristiques de l'histologie cutanée, même si le diagnostic d'IP était méconnu. L'histologie prend en particulier toute son importance en cas de lésions verruqueuses sous unguéales, tardives, douloureuses, pour éliminer d'autres diagnostics de tumeurs sous unguéale bénignes ou malignes.<sup>28</sup>

Les 4 stades sont présentés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 3 Les quatre stades d'évolution de l'IP au niveau cutané (Minic et al, 2014)<sup>25</sup>**

STADES	CLINIQUE	DUREE DES SIGNES	DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL
--------	----------	------------------	-------------------------

<b>STADE 1 VESICULO-PUSTULEUX</b>	Vésiculo-pustules, voir bulles sur base érythémateuse à prédominance acrale et disposition linéaire	Premières semaines de la vie, jusqu'à 18 mois	Dermatoses avec éruptions vésiculo-pustuleuses voir bulleuses dans la petite enfance. Avant tout, infection bactérienne, virale (HSV, VZV), voir Epidermolyses bulleuses. Importance de la disposition linéaire
<b>STADE 2 VERRUQUEUX</b>	Lésions Verruqueuses	Premiers mois de la vie, pendant quelques mois	Verrue simple, chondrodysplasie ponctuée, Nævus épidermique
<b>STADE 3 HYPER- PIGMENTATION</b>	Hyperpigmentation	Premiers mois de vie, s'atténuant progressivement jusqu'à une disparition complète, ou incomplète, ou des lésions localisées et résiduelles persistantes à l'âge adulte (généralement plis axillaires, inguinaux)	Syndrome avec Mosaïcisme pigmentaire. Importance de la régression spontanée des lésions, dans le cas de l'IP
<b>STADE 4 HYPOPIGMENTATION</b>	Hypopigmentation et alopecie	Présente probablement dès l'enfance même si sous-évaluée persistante tout au long de la vie	Vitiligo et alopecie localisée

### 2.2.2 Histologie cutanée

L'histologie cutanée montre des bulles spongiotiques éosinophiles (stade I), un épiderme acanthosique et hyperkératosique avec des kératinocytes dyskératosiques (stade II) et des dépôts dermiques de mélanine (stade III). L'association : spongieuse à polynucléaires éosinophiles (Stade 1), hyperkératose (Stade 2) incontinence pigmentaire (stade 3) et apoptose kératinocytaire (à tous les stades) doit être considérée comme hautement évocatrice du diagnostic de IP. Au stade 4, l'histologie peut être très utile car ce sont parfois les seules lésions à l'âge adulte d'une IP méconnue. L'aspect caractéristique est celui d'une absence d'annexe associée à une apoptose kératinocytaire à bien rechercher.

### 2.2.3 Diagnostic différentiel

Les lésions vésiculo-bulleuses du stade I doivent être différenciées d'autres dermatoses bulleuses comme les épidermolyses bulleuses, une dermatite herpétiforme, un impetigo bulleux, l'herpès et la varicelle congénitale qui ne suivent généralement pas de topographie linéaire. Les hamartomes épidermique épidermolytiques de disposition blaschko-linéaire peuvent être confondues avec l'IP.

D'autres types de mosaïcismes pigmentaires avec lésions en regard des lignes de Blaschko existent. Ils ne sont généralement pas précédés d'une phase inflammatoire, et les lésions ne régressent pas spontanément comme dans l'IP.

Enfin d'autres dermatoses liées à l'X ont une présentation linéaire chez les filles atteintes (hypoplasie dermique en aire, chondrodysplasie ponctuée de type Conradi-Hünemann-Happle par exemple). L'aspect des lésions est cependant différent de celui des lésions vésiculeuses de l'IP.

## 2.3 Atteintes des phanères et appendices cutanés

Des zones alopéciques peuvent siéger sur le scalp, les extrémités ou le tronc. Les alopecies du scalp peuvent correspondre à une zone cicatricielle survenue après une éruption inflammatoire de stade I ou bien être présentes d'emblée. Elles siègent généralement sur le vertex. Ces zones alopéciques peuvent être de petite taille et peu visible. Les cheveux sont souvent fins et épars ainsi que les cils et les sourcils épars. Les cheveux peuvent avoir une consistance particulière, dite laineuse (sans anomalie caractérisable de la tige pileuse). Différentes anomalies des ongles, et en particulier un aspect strié, voir épaissi, peuvent être observées, de modérées à sévères, non pathognomoniques.<sup>2</sup>

## 2.4 Atteintes ophtalmiques <sup>11,29</sup>

### 2.4.1 Atteintes oculaires

Les anomalies oculaires constituent rarement un signe révélateur du diagnostic ; plus d'un tiers des patients présentent une atteinte ophtalmologique incluant une vasculopathie rétinienne évolutive précoce (anomalie la plus fréquente, qui fait toute la gravité de la maladie du fait de son histoire naturelle pouvant aboutir à une cécité), une atteinte des nerfs optiques, ou des anomalies cornéennes (cornea verticillata) asymptomatiques.

Les atteintes oculaires peuvent aboutir au décollement de la rétine <sup>29</sup> et une malvoyance sévère. Une prise en charge précoce de dépistage permet d'éviter ces conséquences dramatiques.

### 2.4.2 Éléments diagnostics à l'examen ophtalmologique

Tous les signes sont inconstants. On retrouve variablement :

- Une cornea verticillata, très évocatrice chez un nourrisson,
- Des lésions multifocales hypo- et/ou hyper-pigmentées de l'épithélium pigmentaire rétinien, également très évocatrices dans ce contexte,
- Des anomalies vasculaires de la rétine périphérique constituant la séquence suivante en l'absence de traitement : zones de non perfusion vasculaire périphériques, anastomoses artério-veineuses, néovascularisation, décollement de rétine,
- Des anomalies vasculaires maculaires dont la présence peut être suspectée cliniquement devant des anomalies du reflet fovéal, à l'OCT devant un amincissement rétinien et dont le diagnostic requiert une angiographie à la fluorescéine,
- Plus rarement, des atrophies ou hypoplasies des nerfs optiques.

## 2.5 Atteintes odontologiques

Le tableau phénotypique dentaire de l'IP est large et complexe. Les principales anomalies du développement dento-maxillaire sont des agénésies dentaires multiples en denture temporaire et permanente (prévalence respective d'environ 60% et 90% respectivement),<sup>8</sup> des anomalies morphologiques coronaires (dans environ 70% des cas), des retards d'éruption dentaire et différents types de dysmorphoses dento-maxillaires (classe II dans 40% des cas, classe III dans 30% des cas, hypodéveloppement maxillo-mandibulaire transversal), un palais profond ou une fente labio-palatine.<sup>9,30</sup> Les agénésies les plus fréquentes en denture permanente sont celles des incisives latérales et secondes prémolaires maxillaires, puis les secondes prémolaires mandibulaires.<sup>31</sup> Les incisives présentent fréquemment des anomalies de formes (encoche, absence d'un angle proximal, dent en grain de riz). Les molaires peuvent présenter un nombre diminué de cuspides. Les anomalies dentaires sont considérées comme un critère diagnostique majeur de l'IP, depuis une révision de ces critères.<sup>6</sup>

Dans ce contexte, un bilan oral clinique et radiologique précoce et multidisciplinaire associant des spécialistes en odontologie pédiatrique, orthopédie dento-faciale, prothèse et imagerie est indiqué. Un premier examen buccodentaire est recommandé dès l'âge de 2 ans.

## 2.6 Atteintes du SNC<sup>19,32</sup>

Les atteintes du SNC décrites dans la littérature sont des convulsions en période néonatale avec le risque d'une épilepsie partielle lésionnelle secondaire, une atteinte cognitive secondaire associée à un déficit moteur plus ou moins sévère (hémiparésie, paraparésie, tétraparésie) chez 15 à 30% des patients selon les séries<sup>2,33</sup>. Certaines atteintes neurologiques sont létales : atteinte dramatique du SNC anténatale, état de mal convulsif.

Les manifestations neurologiques et ophtalmologiques précoces néonatales conditionnent le pronostic à long terme et la survenue d'un handicap. Les patients ne présentant pas d'anomalies néonatales du SNC ont généralement un développement physique et cognitif normal dans la majorité des cas.

Une évaluation clinique neurologique est recommandée au moment du diagnostic dermatologique en période néonatale.<sup>33,34</sup> Les lésions dermatologiques peuvent être minimales et « passées inaperçues » et la pathologie peut se révéler par des crises convulsives de type partielles dès H24 et surtout dans les premiers jours de vie qui conduiront à la réalisation d'un EEG, d'une IRM cérébrale et la mise en place d'un traitement antiépileptique voire des corticoïdes.

Le suivi neurologique est conditionné par les séquelles possibles motrices, cognitives et épileptiques. Une évaluation neurologique, cognitive et IRM, est souhaitable à l'âge de 2-3 ans à titre systématique, même chez les enfants sans atteinte neurologique clinique dépistée..

## 2.7 Atteinte cognitive

L'atteinte cognitive, lorsqu'elle est présente, est de sévérité variable, allant de la déficience intellectuelle sévère, à un profil de trouble des apprentissages (en particulier des troubles de la lecture et du raisonnement mathématique) sans déficience intellectuelle. Bien que les données publiées dans la littérature évoquent plutôt des profils homogènes, elles sont encore trop peu nombreuses pour déterminer si certaines fonctions cognitives sont plus susceptibles d'être perturbées que d'autres. Il est par contre important de retenir que la présence de troubles cognitifs a été observée en l'absence de trouble moteur.<sup>32,35</sup>

La présence de symptômes psychiatriques n'a été rapportée qu'une fois dans la littérature chez une patiente qui présentait une IP et un trouble bipolaire.<sup>36</sup> Il n'est donc pas possible de trancher, à partir de l'analyse de la littérature, entre l'absence de risque psychiatrique accru ou un manque d'étude sur le sujet. La région chromosomique affectée dans l'IP (Xq28) semble toutefois être associée à des troubles psychiatriques.<sup>37-39</sup> Il convient par ailleurs de considérer la survenue possible, à tous les âges, de symptômes psychiatriques réactionnels au handicap moteur, au handicap visuel et aux autres signes cliniques affectant le visage et les membres, avec une altération de l'image corporelle.

## 2.8 Autres complications de l'IP

Une atteinte des glandes mammaires n'est pas exceptionnelle et semble donc pouvoir être associée aux critères mineurs diagnostiques. Elles sont rapportées dans le [Tableau 2](#).

D'autres anomalies plus ponctuelles (cas cliniques souvent isolées) ont été décrites, en particulier osseuse : syndactylie, héli-surnuméraire vertèbres, scoliose, ou vasculaires : formes létales d'HTAP.

## 2.9 Cas particulier des hommes <sup>40</sup>

Lorsque le gène de l'Incontinentia Pigmenti, situé sur le seul chromosome X du fœtus mâle est muté, la survie n'est pas possible.

Cependant plusieurs cas de garçons atteints d'Incontinentia pigmenti ont été décrits :

- Présence d'un chromosome X supplémentaire. L'un des 2 chromosomes X va subir une inactivation comme chez la fille
- Mutations classiques de l'IP post zygotiques (ou mosaïcisme somatique). La mutation *IKBKG* est alors présente dans un nombre limité de cellules permettant la survie. L'IP du garçon présente les mêmes caractéristiques cliniques que celles de la fille.
- Mutations particulières du gène *IKBKG* : il a été décrit des formes très rares familiales associant des signes cliniques de dysplasie ectodermique hypo/anhydrotique chez le garçon et des signes très modérés d'IP chez la maman. Il ne s'agit donc pas véritablement d'une IP chez le garçon mais d'une dysplasie ectodermique, associée à déficit immunitaire et à des manifestations osseuses. La conséquence clinique de ces mutations particulières n'est donc pas la même que dans les formes classiques d'incontinentia pigmenti.

## 2.10 Cas particulier des femmes adultes IP

Le diagnostic est simple lorsque les manifestations typiques sont survenues en période néonatale. Des critères mineurs liés à des anomalies du développement peuvent être les seules manifestations observées, voir des lésions d'hyperpigmentation résiduelles, ou d'hypopigmentation linéaire alopeciques (stade 4) permanentes. Chez l'adulte, lorsque le diagnostic n'est pas connu, il est important de bien analyser toutes les particularités dermatologiques, en s'aidant au

besoin d'une biopsie cutanée devant des lésions de type 4 minime et considérées jusque-là banales. Affirmer le diagnostic peut donner toute leur signification à des manifestations neurologiques, ophtalmologiques, obstétricales (fausses couches) jusque-là inexplicables.

### 3 Diagnostic moléculaire et conseil génétique

#### 3.1 Diagnostic moléculaire

Les caractéristiques génétiques sont détaillées dans la « Clinical utility gene card ». <sup>41</sup> L'IP est causée par des mutations du gène *IKBKG* situé dans la région Xq28. <sup>41</sup> Dans 2/3 des cas environ, la mutation survient de novo, le plus souvent sur l'allèle paternel. Le taux de détection d'une mutation dans la séquence codante du gène est d'environ 80%. La mutation la plus fréquente de l'IP est une délétion récurrente des exons 4 à 10 du gène *IKBKG*, mais de nombreuses autres mutations de ce gène ont été rapportées. <sup>41-43</sup> Aucune corrélation génotype-phénotype évidente n'a été mise en évidence.

La mise en évidence d'une mutation permet de confirmer le diagnostic clinique et de préciser le conseil génétique. La recherche de la délétion commune des exons 4 à 10 du gène *IKBKG* est réalisée dans un premier temps (PCR long-Range). <sup>44</sup> En cas de négativité, le séquençage de la séquence codante d'*IKBKG* est réalisé à la recherche d'une mutation ponctuelle ou de délétion ou de duplication de plus petite taille <sup>45</sup>. La recherche de mutation de ce gène est compliquée par l'existence d'un pseudogène *IKBKGP1* non fonctionnel car délété des 2 premiers exons mais très fortement homologue à *IKBKG*. Ce pseudogène « parasite » toutes les techniques d'études allant du séquençage classique par la méthode de Sanger jusqu'aux nouvelles techniques de séquençage à haut-débit.

#### 3.2 Conseil génétique

- L'incontinentia Pigmenti suit une mode de transmission dominant lié à l'X

- Quelques cas de garçons atteints doivent faire rechercher un caryotype 47, XXY ou la présence d'une mutation du gène IKBKG à l'état de mosaïque somatique.
- Un examen rigoureux de la mère doit être réalisé à la recherche d'une éruption cutanée néonatale, de lésions cutanées à minima (alopécie du crâne, macules hypochromes et atrophiques en bandes), de signes dentaires parfois discrets (dents coniques, talons cuspidés) ou oculaires, d'antécédents de fausses couches.
- Lorsqu'une mutation a été identifiée un diagnostic prénatal est possible et peut se faire selon 2 techniques (prélèvement du liquide amniotique ou choriocentèse). Ce diagnostic comporte des limites importantes étant donné la très grande variabilité phénotypique de l'IP. Un diagnostic pré-implantatoire est également possible pour l'IP<sup>46</sup> et consiste à la réalisation d'une fécondation in vitro avec transfert des embryons non porteurs de la mutation maternelle.

#### 4 Prise en charge des patients atteints d'Incontinentia pigmenti et parcours de soins

Le traitement est principalement symptomatique.<sup>5</sup>

**Tableau 1 : Etudes cliniques concernant la prise en charge**

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
TRAITEMENT CUTANE						
Kaya 2009 Turquie <sup>47</sup>	Description de la prise en charge des manifestations cutanées d'un nouveau-né atteint d'IP	Etude de cas GRADE C Niveau 4	1 nouveau-né	Topique corticoïde (difluocortolone valérate 0.1%) et antiseptique	Stade bullo-vésiculeux (disparition des vésicules)	Disparition des vésicules après 5 jours de traitement

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
				(chlorquinaldol 1%) 2 fois/j		
Jessup 2009 Etats Unis <sup>48</sup>	Description du traitement cutané d'un nouveau-né atteint d'IP	Etude de cas GRADE C Niveau 4	1 enfant	Topique avec tacrolimus à 0,1%	Stade bullo-vésiculeux (disparition des vésicules)	Régression des vésicules
Donati, 2009 Italie <sup>28</sup>	Description de la prise en charge d'un patient présentant un STIP	Etude de cas GRADE C Niveau 4	1 STIP	Acide rétinoïque (0,05%) 2 fois/j, 6 mois (STIP)	Disparition de la tumeur et de la douleur	Diminution de la douleur à 1 mois de traitement, disparition des manifestations cliniques à 6 mois
<b>TRAITEMENT OPHTALMOLOGIQUE</b>						
Batioglu 2010 Turquie <sup>49</sup>	Description de la prise en charge d'un patient présentant une atteinte oculaire d'IP	Etude de cas GRADE C Niveau 4	1 nouveau-né	Photocoagulation par laser	Réfraction sous cycloplégique, examen ophtalmologique de la rétine	Aucun signe de décollement tractionnel de la rétine 1 an après le traitement au laser
Ranchod, 2010 Etats Unis <sup>50</sup>	Description de la prise en charge d'un patient présentant une atteinte oculaire d'IP	Etude de cas GRADE C Niveau 4	1 enfant (2 ans)	Photocoagulation par laser (diode rouge, 764 impacts)	Examen ophtalmologique de la rétine	Examen de contrôle à 5 mois a montré une régression complète de la néovascularisation rétinienne
O'doherty 2011 Irlande <sup>11</sup>	Décrire les formes cliniques oculaires de l'IP en Irlande	Série de cas GRADE C Niveau 4	2/11	Photocoagulation par laser	Évaluation de l'acuité visuelle, évaluation orthoptique, examen du segment antérieur, examen de la rétine dilatée	Arrêt de la progression de la rétinopathie après le traitement mais un décollement survenu quelques mois plus tard
Escudero 2009 Espagne <sup>14</sup>	Présentation d'un cas clinique d'IP	Etude de cas GRADE C Niveau 4	1 enfant (4 mois)	Photocoagulation par laser (Diode, 1200 impacts)	NA	NA
Balaratnasingam 2009 Australie <sup>51</sup>	Présentation de cas cliniques présentant des atteintes rétinienne d'IP	Etude de cas GRADE C Niveau 4	3	Cryothérapie, photocoagulation par laser	Le décollement de rétine est considéré comme échec de la prise en charge	Evolution positive pour 1 cas avec cryothérapie, 1 échec pour la photocoagulation et 1 échec sans traitement
DeVetten 2007 Canada <sup>52</sup>	Présentation d'un cas clinique d'IP	Etude de cas GRADE C Niveau 4	1	Photocoagulation par laser (diode)	Examen ophtalmologique de la rétine, acuité visuelle	Après traitement au laser, régression de la néovascularisation dans les 2 semaines et à 6 mois. Acuité à 20/84

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Nguyen 2001 Etats Unis <sup>53</sup>	Présentation d'un cas clinique d'IP	Etude de cas GRADE C Niveau 4	1 nouveau-né	Photocoagulation par laser (diode)	Examen ophtalmologique de la rétine	2 semaines après le traitement régression de la pathologie, succès à 4 mois
<b>TRAITEMENT DENTAIRE</b>						
Worsaae 2007 Danemark <sup>54</sup>	Série de cas	Etude de cas GRADE C Niveau 4	1/112 cas d'oligodontie	Procédures chirurgicales (Restauration prothétique fixe sur implant)	Complications de la chirurgie	Succès à la fin du traitement (en moyenne 28 mois de suivi)
Domínguez-Reyes A, et al. 2002 Espagne <sup>55</sup>	Présentation d'un cas clinique d'IP.  Discussion sur le traitement dentaire	Etude de cas GRADE C Niveau 4	1 enfant (fille, 3 ans)	/	Atteintes odontologiques	<p><u>Description des atteintes odontologiques du cas clinique</u> : retards d'éruption et développement dentaire + agénésies + dents coniques</p> <p><u>Traitement dentaire proposé</u> : en cas de perte de la dimension verticale due à plusieurs pertes de dents : prothèse. Si migration dentaire présente : traitement complexe avec réhabilitation</p> <p>Manque des dents : grande importance sociale -&gt; à prendre en compte dans la prise en charge -&gt; recommander la pratique de mesures préventives, hygiéniques et diététiques pour éduquer à la fois la famille et le patient.</p> <p>-&gt; Suivre de près le processus d'éruption et de développement dentaire, maintenir la dimension verticale et obtenir la meilleure occlusion.</p>

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Chen AY, Chen K 2017 Taiwan <sup>31</sup>	Présentation d'un cas clinique d'IP et objectif de mettre en place un protocole éventuel de traitement dentaire afin de réhabiliter la fonction et l'esthétique et maintenir la santé dentaire du patient avec IP	Etude de cas GRADE C Niveau 4	1 Enfant (fille, 5 ½ ans)	/	Atteintes odontologiques Âge	<p><u>Cas clinique : description des atteintes odontologiques</u> : 4 dents temporaires manquantes et plusieurs dents permanentes manquantes.  <u>Traitement dentaire suggéré</u> : 1) traitement dentaire préventif régulier tous les 6 mois, 2) préservation des molaires temporaires pouvant remplacer les prémolaires manquantes, 3) prothèse provisoire possible en denture mixte ou permanente, réhabilitation complète de la bouche avec traitement orthodontique et traitement implantaire à l'âge adulte.</p> <p><u>Discussion</u> : si dents manquantes : traitement proposé : se baser sur âge du patient, occlusion, fonction masticatoire, besoins relatifs au remodelage et à l'alignement des dents et aux possibles considérations esthétiques.  -&gt; Pendant la croissance : Surveillance et gestion des soins dentaires seraient davantage axées sur la correction esthétique de la malformation des dents et de leur santé  -&gt; Après croissance : planification définitive traitement final</p>
Doruk C 2003 Turquie <sup>56</sup>	Présentation d'un cas clinique d'IP et du traitement dentaire	Etude de cas GRADE C Niveau 4	1 fille de 16 ans	1) Expansion maxillaire, 2) traitements orthodontiques puis 3) prothèses	Atteintes odontologiques	<p><u>Description du cas clinique, atteintes odontologiques</u> : dents manquantes, aucune molaire, mauvaises position dents, déficit transversal maxillaire ; dents forme conique  <u>Traitement</u> : expansion maxillaire bien qu'aucune molaire (toutes les dents couvertes car pas de dents d'ancrage) puis même appareil utilisé en contention</p>

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>; puis appareils orthodontiques fixes à des fins prothétiques (= préparation avant prothèses pour bonne position des dents)</p> <p>-&gt; Le traitement orthodontique : meilleure base pour procédures prothétiques.</p>
<b>TRAITEMENT NEUROLOGIQUE</b>						
Wolf 2015 Allemagne <sup>57</sup>	Description clinique et neuroradiologique	Etude de cas GRADE C Niveau 4	1 nouveau -né	Corticothérapie haute dose (dexaméthasone)	Observations cliniques : rash et convulsions	Diminution de l'activité convulsive
Tomotaki 2016 Japon <sup>58</sup>	Présentation d'un cas clinique d'IP	Etude de cas GRADE C Niveau 4	1 nouveau -né	Corticothérapie (prednisolone 2mg/Kg/j)	Examen IRM, EEG	Encéphalopathie guérie
Wolf 2005 Allemagne <sup>34</sup>	Présentation d'un cas clinique d'IP	Etude de cas GRADE C Niveau 4	1	phenobarbital (10 mg/kg), lorazepam (0.1 mg/kg), fosphenytoine (20 mg/kg) dexamethasone puis Hydrocortisone	EEG	Convulsion stoppée, sociabilisation

**Tableau 2 : Parcours de soins**

Auteur, année, pays	Recommandations
<b>PARCOURS DE SOIN BUCCO-DENTAIRE</b>	
<b>Thomas 2016 France</b> <sup>59</sup>	Prise en charge bucco-dentaire de l'Incontinentia Pigmenti est pluridisciplinaire et rassemble dans certains cas : chirurgien-dentiste (spécialisés en médecine bucco-dentaire et chirurgie Orale), odontologistes pédiatriques, orthodontiste et chirurgien maxillo-facial
<b>HAS 2010 France</b> <sup>60</sup>	« Traitement implantoprothétique de l'adulte atteint d'agénésies dentaires multiples liées à une maladie rare » : Guide technique sur la prise en charge des oligodonties, des fentes palatines
<b>Santa-Maria, 2017 Brésil</b> <sup>8</sup>	Evaluation dentaire dès que possible, avec une plus grande attention à partir de l'âge de 3 ans, (examens de radiographie et stratégies multidisciplinaires mises en place)
<b>PARCOURS DE SOIN OPHTALMOLOGIQUE</b>	
<b>O'doherty 2011 Irlande</b> <sup>11</sup>	Examen sous anesthésie générale dès que possible. Si rétine normale : suivi clinique deux fois par an. Si rétine anormale à la naissance : angiographie par fluorescéine, puis examen clinique de la rétine toutes les 2 semaines pendant 3 mois, puis mensuel pendant 6 mois puis tous les trois mois pendant un an.
<b>Bell 2007 Etas Unis</b> <sup>18</sup>	Une surveillance doit être mise en place toute la vie s'il existe une atteinte de la rétine.
<b>Wong, 2004, Royaume Uni</b> <sup>61</sup>	Surveillance ophtalmologique annuelle pendant toute l'enfance.
<b>Holmström 2000 Suède</b> <sup>62</sup>	Surveillance ophtalmologique dès que possible : mensuelle jusqu'à 3-4 mois, puis tous les 3 mois jusqu'à 1 an, puis 2 fois par an jusqu'à 3 ans, puis annuelle. Arrêt possible à 3 ans si aucune atteinte.
<b>PARCOURS DE SOIN GLOBAL</b>	
<b>Hadj 2003, France</b> <sup>6</sup>	Suivi multidisciplinaire pendant la première année de vie, Suivi neurologique si examen clinique neurologique ou ophtalmologique démontrant des atteintes.
<b>Kim 2006 Corée</b> <sup>22</sup>	Une coopération étroite entre les dermatologues, les pédiatres, les neurologues, les conseillers génétiques et les dentistes est cruciale pour une meilleure compréhension de l'IP et la prédiction de l'apparition d'anomalies potentielles au cours de la vie.
<b>Morice-Picard 2013 France</b> <sup>2</sup>	Examen dermatologique et neurologique : Une fois par mois pendant 1 an, deux fois par an jusqu'à 5 ans puis selon évolution Examen ophtalmologique : Une fois par mois jusqu'à 4 mois, tous les 3 mois de 4 mois à l'âge d'un an, deux fois par an jusqu'à l'âge de 3 ans, tous les ans après l'âge de 3 ans Examens complémentaires ciblés : IRM cérébrale si anomalie, Radiographies si anomalie squelettiques

La prise en charge et le suivi sont multidisciplinaires. Ils nécessitent « un chef d'orchestre » pour son organisation, avec un réseau d'experts. Le chef d'orchestre est fréquemment le dermatologue du fait de la fréquence des formes purement dermatologiques et du caractère précoce et hautement diagnostique des manifestations cutanées.

La prise en charge et le suivi de chaque atteinte tissulaire qui sont recommandés, en fonction des données de la littérature et de l'avis des experts pour cette maladie rare, sont les suivants :

## 4.1 Prise en charge et suivi dermatologique

### 4.1.1 Prise en charge thérapeutique de l'atteinte cutanée

Elle est symptomatique et limitée.

Ont été diversement rapportés différentes stratégies : une corticothérapie locale <sup>47</sup>, Tacrolimus en topique <sup>48</sup>, corticothérapie systémique<sup>63</sup>, laser rubis<sup>64</sup>, antibiotiques topiques et systémiques non recommandés <sup>2</sup>, curetage ou excision chirurgicale de lésions verruqueuses sous unguéale <sup>65</sup>

Le plus importante est de souligner que les lésions cutanées vont progressivement régresser spontanément et qu'il est important de ne pas risquer d'être iatrogène inutilement. Une antisepsie locale est classique chez le nouveau-né devant des lésions vésiculo bulleuses, pour éviter une surinfection mais celles-ci sont initialement stériles.

Les dermocorticoïdes peuvent essayer de contrôler une phase inflammatoire quand elle est importante et invalidante. Des tentatives de traitement par laser des lésions hyperpigmentées se sont traduites par des récurrences de poussées inflammatoires et sont donc à éviter.

Une photoprotection est conseillée du fait des atteintes cutanées inflammatoires et pigmentées.

Les lésions tardives verruqueuses sous unguéales sont à bien diagnostiquer et à traiter quand elles sont douloureuses. Le traitement standard est exérèse chirurgicale avec curetage de l'os. Des chirurgies itératives peuvent être nécessaires. Un cas de régression complète après écrêtinate per os (rétinoïdes) pendant 6 mois a été rapporté. <sup>66</sup> Un traitement par laser CO2 peut s'envisager sur des tumeurs péri-unguérales.

### 4.1.2 Suivi dermatologique

Il est attentif dans les premiers mois de la vie : une fois par mois pendant 6 mois, puis deux fois par an jusqu'à 5 ans, puis en fonction de l'évolution.<sup>2</sup> Ce suivi est bien entendu à adapter à chaque patient, dans le cas d'atteinte profuse prolongée de lésions inflammatoires, de lésions verruqueuses invalidante, fréquence de visites, la première année en particulier, peut-être plus grande.

## 4.2 Prise en charge et suivi ophtalmologique <sup>11,14,49-53</sup>

### 4.2.1 Prise en charge thérapeutique de l'atteinte ophtalmologique

Elle peut être une urgence.

L'examen clinique de la rétine périphérique est urgent dès le diagnostic clinique d'IP porté. Il comprend une dilatation pupillaire complète selon le même protocole que celui utilisé pour la surveillance de la rétinopathie du prématuré (ophtalmoscopie indirecte par un praticien rompu à l'examen de la rétine des nouveau-nés)

En cas de vasculopathie périphérique, l'enfant doit être adressé en urgence en centre spécialisé pour examen sous anesthésie générale avec si possible rétinophotographies et angiographie à la fluorescéine, puis traitement des zones de non perfusion par photocoagulation au laser Argon par voie externe.

### 4.2.2 Suivi ophtalmologique

- *En cas de traitement laser précoce* : la surveillance post-laser comprend : un examen clinique à J15, J30, J45, M2, M3 post-traitement, puis rejoint le suivi proposé en cas de normalité initiale de l'examen.

Une nouvelle séance de laser est proposée en cas d'apparition de nouvelles lésions

- *En cas de normalité de l'examen initial* : programme de surveillance clinique proposé : examens cliniques à M1, M2, M3, M6, M12, M18, M24, puis tous les ans à vie (M = mois de vie).

## 4.3 Prise en charge neurologique

### 4.3.1 Prise en charge thérapeutique neurologique

Le mécanisme de l'atteinte neurologique est vasculaire (micro-vascularisation) comme l'atteste les IRM réalisées en période néonatales avec œdème cytotoxique de la substance blanche et lésions corticales focales.<sup>67</sup> A distance de la période néonatale des lésions séquellaires clastiques de la substance blanche sont décrites ainsi que dans certains cas graves des ulegyries et des calcifications cérébrales.

- En période néonatale le traitement a deux objectifs :

1. Anti-comitiaux à visée symptomatique si état de mal épileptique ou crises comitiales répétées (Dilantin IV ou anticomitial PO)
2. Antiinflammatoires l'état de mal convulsif est lié à un mécanisme de vascularite inflammatoire. L'utilisation d'anti-inflammatoires peut donc se justifier pour essayer de limiter les conséquences neurologiques de cette poussée inflammatoire. Les stéroïdes ont été proposés première ligne :

solumedrol IV relayé par une corticothérapie PO sur quelques semaines.<sup>34,57,58</sup> Les anti-TNF ont été utilisés ponctuellement<sup>12</sup> et apparaissent intéressants, mais n'ont pas fait l'objet d'études.

Des propositions de thérapie génique ont été discutées pour atténuer la pathologie cérébrovasculaire sévère.<sup>68</sup>

- A distance, différents traitements anti-comitiaux seront proposés selon l'activité de l'épilepsie lésionnelle, en fonction de l'âge et de la séméiologie des crises.

Une prise en charge des séquelles neurologiques est indispensable et précoce avec des kinésithérapies motrices si atteinte motrice, de l'orthophonie si atteinte cognitive et de l'ergothérapie. Ce suivi multidisciplinaire est indispensable pour permettre de dépister les complications neurocognitives et orthopédiques et de les prendre en charge. Durant les premiers mois et les premières années de vie une évaluation régulière du développement cognitif est à mettre en place. L'intégration scolaire se fera en tenant compte des besoins de l'enfant (ANSI, adaptation des moyens si handicap moteurs), suivi par une structure de soins adaptées (SSESD, CAMSP) après réalisation d'une demande et d'un dossier MDPH (maison départementale du handicap).

#### 4.3.2 Suivi neurologique

- Un examen neurologique **systematique** est nécessaire au moment du diagnostic

Deux situations :

##### 1<sup>ere</sup> situation

Pas de manifestation neurologique à la naissance : examen neurocognitive à 9 mois et 24 mois, IRM cérébrale de principe entre 2 et 3 ans et demi

Manifestation neuro à la naissance : EEG néonatale, EEG à 4 mois et 24 mois systématique, IRM cérébrale néonatale et à 30 mois

##### 2<sup>sde</sup> situation

- Suivi neurologique et épiléptologique régulier selon les besoins au moins tous les 6 mois les 3 premières années.
- Bilan neurocognitif systématique à 5 ans à l'entrée au CP.
- La fréquence du renouvellement de l'évaluation cognitive (bilan neuropsychologique et si besoins bilans psychomoteurs, orthophonique, orthoptique et/ou ergothérapie) va se définir pour chaque patient, en fonction des besoins avec une attention constante nécessaire. L'évaluation des capacités cognitives ne doit pas être restreinte à celle de l'efficience

intellectuelle globale (QI). Elle doit également inclure une évaluation détaillée des fonctions mnésiques, des fonctions exécutives, des fonctions attentionnelles, des fonctions visuo-spatiales, des praxies, du langage (oral et écrit), des compétences logico-mathématiques et de la cognition sociale. L'interprétation des résultats du patient doit prendre en compte la présence de comorbidités (trouble moteur ou visuels) et le risque iatrogénique (traitements antiépileptiques) et doit toujours lui être restitué ainsi qu'à la famille.

- Une prise en charge rééducative précoce avec kinésithérapie, psychomotricité et orthophonie plus tard en CAMSP ou libéral est à organiser par le neuropédiatre en fonction des besoins. Elle devra se poursuivre tout au long de la vie chaque fois que nécessaire, avec mise en place d'une prise en charge adaptée, centrée sur la personne (remédiation cognitive, rééducations) et/ou sur l'environnement (aménagement scolaires, aménagements professionnels, orientation spécialisée)

## 4.4 Prise en charge odontologique

### 4.4.1 Pendant l'enfance et l'adolescence : denture temporaire et mixte

- 2-3 ans : examen bucco-dentaire précoce : diagnostic des agénésies dentaires et anomalies morphologiques coronaires en denture temporaire
- 3-4 ans : Initiation d'un traitement prothétique par prothèse pédiatrique adjointe dans les cas d'agénésies multiples. Coronoplasties des incisives temporaires dans les cas d'anomalies morphologiques coronaires associées
- 6 ans : orthopantomogramme, diagnostic des agénésies en denture permanente et bilan précoce d'orthopédie dento-faciale
- 7 ans : Coronoplasties éventuelles des incisives permanentes conoïdes
- 9-12 ans : Suivi de croissance et de l'éruption des dents permanentes<sup>55</sup> et second OTP à 9 ans
- 12 ans : Traitement orthodontique pré-prothétique et pré-implantaire jusqu'à la fin de croissance, suivi de la croissance.
- Fin de croissance<sup>31</sup> : réhabilitation implanto-prothétique définitive (facettes ou couronnes céramiques si indiquées, prothèses fixes supra-implantaires)

#### 4.4.2 A l'âge adulte : réhabilitation prothétique implanto portée

Bilan multi-disciplinaire (implantologiste, parodontologiste, spécialistes en orthopédie dento-faciale, en prothèse) est nécessaire pour évaluer le traitement adéquat : réhabilitation prothétique, implanto-prothétique et orthodontique.

Le traitement implantaire nécessite la réalisation d'un Examen d'imagerie sectionnelle CBCT et peut s'accompagner de la nécessité de greffes osseuses et/ou muco-gingivales. L'auto transplantation n'est pas recommandée.

#### 4.5 Autres atteintes IP

D'autres atteintes moins classiques peuvent être observées exceptionnellement (ex. cardiovasculaire, etc...) . Elles nécessitent un contact avec un centre de référence concernant la prise en charge de l'IP, dans lequel la prise en charge multidisciplinaire organisée pour la maladie permettra l'intervention d'un spécialiste de l'organe concerné, avec une réflexion partagée avec l'équipe spécialisée dans la prise en charge de l'IP.

## 5 Accompagnement des patients

Il dépendant de la situation de chaque patient, évaluée rigoureusement tout au cours de son développement.

### 5.1 Une équipe pluridisciplinaire

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, quelle que 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.

#### - **Psychomotricité :**

Un bébé qui bouge mal peu dès quelques mois être pris en charge en psychomotricité avec des exercices d'éveil qui vont compenser ses difficultés, la psychomotricité (notamment fine) s'adresse aussi aux enfants plus grands qui ont des difficultés gestuelles liées à des hémiparésies

- **Orthophonie :**

L'orthophonie avec des méthodes adaptées dans des centres spécialisés (CAMPS) ou en libéral avec un spécialiste, peut contribuer très tôt aussi (dès 2/3 ans) au développement de la parole et du langage

- **Ergothérapie :**

L'ergothérapie qui intervient plus tard au moment de la scolarisation s'il y a des difficultés à tenir un crayon, à écrire peut proposer des solutions et également rééduquer, des prises en charge d'apprentissage sur ordinateur peuvent aussi faciliter l'apprentissage

- **Orthoptie :**

Les troubles visuels de diverses natures peuvent quant à eux être compensés par des rééducations orthoptiques (rééducation et motricité visuelle)

- **Kinésithérapie :**

La kinésithérapie est indispensable pour la mobilisation des articulations, pour apprendre à se mouvoir, c'est un complément par rapport à la psychomotricité avec des approches différentes

- **Prise en charge psychologique :**

En fonction des difficultés cognitives et des âges (problème particulier à l'adolescence de jeunes filles atteintes d'une maladie rare), des prises en charge psychologique sont également parfois utiles, voire nécessaires, car adolescence et handicap ne vont pas bien ensemble. La prise en charge psychologique du handicap esthétique lié aux agénésies est également à prendre en compte.

- **Soutien scolaire :**

Il faut préconiser la mise en place d'un soutien scolaire AVS (Auxiliaire de Vie Scolaire), matériel ordinateur. Le soutien d'un(e) AVS est souvent indispensable pour maintenir l'enfant dans le circuit scolaire ordinaire, et compenser ses difficultés de lecture et d'écriture.

Pour définir les besoins en fonction des atteintes, il est nécessaire de prendre avis auprès d'un service spécialiste du neurodéveloppement. Les services neurologiques des hôpitaux développent des centres de référence pour les maladies rares avec incidence psychiatriques, pour améliorer le suivi du développement.

Annexe 3. La Transition

## 5.2 Une adaptation de l'environnement de la personne

Afin de limiter l'impact des troubles sensoriels, moteurs et cognitifs, ils sont souvent complémentaires des soins de rééducation et de remédiation. Ces aménagements peuvent être recommandés dans différents contextes : domicile, lieu de loisir, école, travail (ex. une auxiliaire de vie, un auxiliaire à la vie scolaire, ordinateur, fauteuil roulant, d'attelle, etc). Certains aménagements sont octroyés après sollicitation de la MDPH.

Les orientations scolaires, professionnelles ou médico-sociales spécialisées nécessitent la constitution d'un dossier MDPH. En fonction de la situation du patient, elles permettent l'accès à des modes de scolarisation (ex. ULIS, IME), à des dispositifs de formation professionnelle (ex. IMPro, dispositif UEROS), à un lieu de vie (ex. foyer d'hébergement), à des centres d'accueil de jour, ou au milieu professionnel (ex. reconnaissance RQTH, ESAT).

## 5.3 Une prise en charge coordonnée

La coordination de la prise en charge du handicap fonctionnel et neurocognitif des patients atteints d'une forme sévère d'IP est indispensable, comme pour toutes les affections entraînant ce type de handicap. L'objectif de l'accompagnement doit être défini au préalable avec le patient (et sa famille). Son intérêt doit régulièrement être réévalué.

Les évaluations et les accompagnements doivent prendre en compte la co-occurrence possible de symptômes de nature différente (notamment, motrice, visuelle et cognitive) ainsi que l'environnement et le mode de vie du patient. Les accompagnements doivent être coordonnés pour assurer la pertinence globale de la prise en charge. Le médecin référent du patient ou le neurologue ainsi que des dispositifs médico-sociaux (ex. CAMPS, SESSAD) peuvent assurer cette coordination. Le recours à des équipes hospitalières ou médico-sociales spécialisées peut s'avérer nécessaire pour permettre une approche pluridisciplinaire dans le cas de situations complexes (réseau des CRM « génodermatoses », « maladies rares à expression psychiatrique », réseau des CRM « déficience intellectuelle de cause rare », Centre de référence des troubles des apprentissages, équipes relais handicaps rares, réseaux spécialisés dans la réhabilitation socio-professionnelle, etc. ).

Tableau 4 : Champ d'activité des professionnels impliqués dans l'accompagnement des patients IP en situation de handicap

PROFESSION	TYPE D'APPROCHE	SPECIALITE
ORTHOPTISTE	Rééducation de la <b>fonction visuelle</b>	La perception visuo-spatiale, l'oculomotricité, l'attention visuo-spatiale, le champ visuel
PSYCHOMOTRICIEN	Prise en charge <b>centrée sur le corps</b> à travers duquel sont appréhendés les aspects psychiques et cognitifs	Schéma corporel, la latéralité, l'organisation spatio-temporelle, les troubles gestuels, les troubles du dessin
ORTHOPHONISTE	Rééducation du <b>langage et communication</b>	Praxies buco-faciales, déglutition, phonation, langage oral, langage écrit verbal (lecture, écriture) et mathématique, communication augmentative et alternative
ERGOTHERAPEUTE	<b>Indépendance et autonomie dans l'environnement quotidien</b>	Aménagement du domicile, orthèse, communication alternative, aménagement matériels, troubles gestuels
NEUROPSYCHOLOGUE	<b>Remédiation des fonctions cognitives</b> en lien avec les aspects thymiques et relationnels	Mémoire, fonctions exécutives, attention, cognition sociale, langage, praxies, gnosies
PSYCHOLOGUE	<b>Aspects thymiques et relationnels, contenus des pensées</b>	Représentations et vécu de la maladie et du handicap, de ses répercussions sur la vie familiale et sociale

## 5.4 Conseils pratiques - Prises en charges complémentaires

Tout frais particulier engagé pour l'enfant (acquisition d'un fauteuil ou de tout autre appareillage, installations spécifiques, frais de psychomotricité, d'ergothérapie, d'orthodontie, prothèses, etc.) non pris en charge financièrement par l'assurance maladie ou dont les frais dépassent les remboursements dont la famille bénéficie, peut faire l'objet d'une demande de prise en charge :

- Apprès du service des prestations extra-légales de la Sécurité sociale (dossier à demander à votre CPAM).
- Apprès de la mutuelle : la majorité des mutuelles disposent d'un fond pour répondre aux besoins spécifiques de leurs adhérents en situation de handicap.
- Apprès de la MDPH (Maison départementale des personnes handicapées) dont dépend l'enfant. Il est nécessaire que la famille de l'enfant contacte sa MDPH pour effectuer une révision de son allocation pour frais particulier.
- Apprès de l'association IPF (via le site internet [www.incontinentia-pigmenti.fr/](http://www.incontinentia-pigmenti.fr/) ou par e-mail à [incontinentiapigmenti@hotmail.fr](mailto:incontinentiapigmenti@hotmail.fr))

## 6 Fiche synthétique du parcours d'un patient atteint d'IP

### DERMATOLOGIE

- **Suivi attentif les 1ers mois de la vie :**
  - 1 fois / mois pendant 6 mois
  - 2 fois / an jusqu'à 5 ans
  - Puis en fonction de l'évolution
  - 1 visite annuelle dans le centre de référence, avec en fonction des besoins une évaluation multidisciplinaire est souhaitable jusqu'à l'âge adulte
- *Fréquence des visites plus grande dans le cas d'atteinte profuse prolongée de lésions inflammatoires, de lésions verruqueuses invalidantes*

### OPHTALMOLOGIE

- **Dès le diagnostic d'IP :**
  - Examen clinique de la rétine périphérique (dilatation pupillaire complète)
  - Si vasculopathie périphérique : examen sous AG (avec si possible rétinophotographies et angiographie à la fluorescéine) / traitement au laser Argon
- **Suivi :**
  - En cas de traitement laser précoce :
    - Examens cliniques à J15, J30, J45, M2, M3 post-traitement
    - Puis le patient rejoint le suivi en cas de normalité initiale de l'examen
  - En cas de normalité de l'examen initial :
    - Examens cliniques à M1, M2, M3, M6, M12, M18, M24 (M=mois de vie)
    - Puis tous les ans à vie

### NEUROLOGIE

- **Dès le diagnostic d'IP :**
  - Examen neurologique systématique → 2 situations :
    1. Si pas de manifestation neurologique à la naissance :
      - Examen neurocognitif : à 9 mois et à 24 mois
      - IRM cérébrale de principe : à 2 ans et demi
    2. Si manifestation neurologique à la naissance :
      - EEG : Néonatale, à 4 mois et à 24 mois
      - IRM cérébrale : Néonatale et à 30 mois
- **Suivi :**
  - Suivi neurologique et épileptologique régulier selon les besoins :
    - Au moins tous les 6 mois les 3 premières années.
  - Bilan neurocognitif systématique :
    - À 5 ans à l'entrée au CP
  - Renouvellement de l'évaluation cognitive → fréquence selon le patient :
    - Bilan neuropsychologique
    - Si besoin : Bilans psychomoteurs, orthophonique, orthoptique et/ou ergothérapeutique
    - Mais aussi, évaluation détaillée : des fonctions mnésiques, des fonctions exécutives, des fonctions attentionnelles, des fonctions visuo-spatiales, des praxies, du langage (oral et écrit), des compétences logico-mathématiques, de la cognition sociale
  - Prise en charge rééducative avec kinésithérapie, psychomotricité et orthophonie : tout au long de la vie, à chaque fois que nécessaire

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prise en charge psychologique</li> </ul>
<b>ODONTOLOGIE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b><u>Pendant l'enfance et l'adolescence</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2-3 ans : examen bucco-dentaire précoce</li> <li>• 3-4 ans : Initiation d'un traitement prothétique dans les cas d'agénésies multiples. Coronoplasties des incisives temporaires dans les cas d'anomalies morphologiques coronaires associées</li> <li>• 6 ans : OTP, diagnostic des agénésies en denture permanente et bilan précoce d'orthopédie dento-faciale</li> <li>• 7 ans : Coronoplasties éventuelles des incisives permanentes conoïdes</li> <li>• 9-12 ans : Suivi de croissance et de l'éruption des dents permanentes et second OTP à 9 ans</li> <li>• 12 ans : Traitement orthodontique pré-prothétique et pré-implantaire jusqu'à la fin de croissance, suivi de la croissance.</li> <li>• Fin de croissance : réhabilitation implanto-prothétique définitive</li> </ul> </li> <li>➤ <b><u>Age adulte :</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bilan multidisciplinaire : implantologiste, parodontologiste, spécialistes en orthopédie dento-faciale, en prothèse</li> <li>• Réhabilitation prothétique, implanto-prothétique, orthodontique</li> <li>• Dans le cas d'un traitement implantaire : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Examen d'imagerie sectionnelle CBCT, pouvant s'accompagner de greffes osseuses et/ou muco-gingivales</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
<b>AUTRES</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Autre prise en charge définie par des spécialistes si des atteintes moins classiques sont observées (ex. cardiovasculaire, etc...)</b></li> </ul>

*OTP : orthopantomogramme ; EEG : électroencéphalographie ; AG : anesthésie générale*

## 7 Annexes

### 7.1 Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

#### Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : MEDLINE, BDSP, Irdes, Refdoc, Embase, National Library for Public Health, Google scholar searches, Current contents, Sci search, EconLit, EURONHEED (European Network of Health Economics Evaluation Databases), Bases d'évaluation de l'University of York (DARE, NHS EED, HTA), Cochrane Library  Sites internet : Société savante (dermatologie) ; Association de patient ; Orphanet ; Thérapeutiques ; HAS ; NIH ; PHE/EMA ; PHAC
Période de recherche	A partir de 2000
Langues retenues	EN, FR
Mots clés utilisés	Incontinentia pigmenti ; Bloch-Sulzberger syndrome ; Bloch-Siemens syndrome ; Diagnosis ; Diagnostic ; Screening ; Detection ; Guidelines ; Practice Management ; Treatment ; Exam ; Test ; Process ; Healthcare ; Pathways ; System Flow)
Nombre d'études recensées	336
Nombre d'études retenues	68

#### Critères de sélection des articles

- Les articles de revue de la littérature sur la pathologie
- Les séries de cas sur la pathologie et les études rétrospectives
- Les études cliniques (randomisées ou non) sur le traitement
- Les articles présentant les prises en charge (traitement, diagnostic, parcours de soin), et les recommandations,

## 7.2 Annexe 3. La Transition

**La transition** est un processus **intentionnel, progressif et coordonné** visant le passage du jeune patient d'un service de soins pédiatrique vers un service pour adultes. Plus largement ce processus permet aux adolescents et aux jeunes adultes d'être préparés à prendre **en charge leur vie et leur santé** à l'âge adulte.

Pour cela, le processus de transition doit aborder **les besoins médicaux, psychosociaux et éducatifs** des jeunes tout en tenant compte de **l'aspect social, culturel, économique et environnemental** dans lesquels les adolescents et les jeunes adultes évoluent.

Le site internet « Transition Maladies Rares » : <https://transitionmaladiesrares.com/> a pour vocation à être un outil d'information et de partage de savoirs sur tout ce qui concerne la transition et le transfert des patients atteints de maladies rares et/ou chroniques.

Les familles y retrouveront de nombreuses rubriques, comme les outils développés par les professionnels pour faciliter la transition, les programmes de transition développés à l'étranger, les projets de recherche en cours dans les centres de référence et les filières, etc.

### 7.3 Annexe 4. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr. Charles Taieb, FIMARAD sous la direction du Pr. Christine Bodemer.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

#### **Rédacteurs**

##### **Pr Christine Bodemer**

**Dermatologue**, Centre de Référence des Maladies rares de la peau, MAGEC-Necker, Hôpital Necker Enfants Malades

##### **Dr Matthieu Robert**

Ophtalmologiste, Centre de Référence des Maladies rares en ophtalmologie, Hôpital Necker Enfants Malades

##### **Pr Isabelle Desguerres**

Service de neurologie, Hôpital Necker Enfants Malades

##### **Dr Julie Steffan**

Génétiennne, Hôpital Necker Enfants Malades

##### **Pr Marie-Cécile Manière**

##### **Dr François Clauss**

Département de Pédiodontie, Faculté de Chirurgie Dentaire, 1, Place de l'Hôpital 67000 STRASBOURG et Centre National de Référence pour les Manifestations Bucco-Dentaires des Maladies Rares

##### **Dr Muriel de la Dure Molla**

& l'équipe du centre de référence des maladies Rares Orales et Dentaires (O-RARES)

##### **Dr Caroline Demily, Mme Emilie Favre, Mme Marie-Noëlle Babinet**

Centre de Référence GénoPSY, CRMR Maladies Rares à Expression Psychiatrique, Centre Hospitalier Le Vinatier , 95 bd Pinel , 69678 BRON

##### **L'association Incontinentia Pigmenti France : Jacques Monnet**

**Association française de patients**

#### **Gestion des intérêts déclarés**

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur l'Incontinentia pigmenti ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le site internet du centre de référence.

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

## 7.4 Annexe 5 : Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Réunions physique, visioconférence ou e-meeting

### Nombre, dates de réunions

Date	Type de réunion	Présents	Objectifs
10/10/2016	Réunion virtuelle	Tous	Présentation par Pr Bodemer du projet du PNDS
16/10/2016			Lettre d'intention HAS
10/11/2016	Réunion	Tous	Aprobation du plan
10/01/2017	Réunion	CT CB	Revue littérature
21/3/2017	Réunion	CT Asso Patient	Prendre en compte l'expression des patientst
6/4/2017	Réunion	Tous	Première version de la RL
13/05/2017	Réunion	CT CB	Revue littérature
23/06/2017	Réunion	Tous	Version consolidée
26/07/2017	Réunion	CT CB	Etata avancement
17/08/2017	Echange Mail	Tous	Version Consolidée 2
13/11/2017	Réunion Biblio	CT MB	Consolidation
22/11/2017	Réunion	CT CB	Etata Avancement
12/02/2018	Reunion	Ct Cb	Version Consolidée 2
15/03/2018	Echange Mail	Tous	Version Consolidée 2
24/04/2018	Reunion	Ct Mb	Version Consolidée 2
27/04/2018	Reunion Asso Pat	Ct Jm	Version Consolidée 2
22/05/2018	Reunion	Ct Cb	Version Consolidée 2
6/6/2018	Echange	Ct Fc	Consolidation
28/06/2018	REUNION Tel	Tous	Version Consolidée 2
15/07/2018	Echange	Ct Mb Cb	Consolidation
18/07/2018	Echange	Ct Cb	Version Consolidée 3
20/07/2018	Echange	Tous	Consolidation
23/07/2018	Reunion	Ct Cb	Finalisation 1ere Partie
26/07/2018	Reunion	Ct Cb	Finalisation 2sde Partie
30/07/2018	Echange	Ct Jm	Etat Avancement
11/08/2018	Revue email	Tous	Etat Avancement
13/08/2018	Revue	CT JS	Finalisation GENETIQUE
28/08/2018	Revue	CT CB	Etat Avancement
3/09/2018	Revue	JM CT	FINALISATION PATIENT
11/09/2018	Revue	Tous	Consolidation
23/10/2018	Revue	Tous	Derniere lecture
16/11/2018	Revue	Tous	INTRODUCTION
5/12/19	Revue	MG	Derniere lecture
5/2/19	Revue	Néo Nat	Derniere lecture
11/02	Revue	CB	relecture
24/02/19	Consolidation	CB CT	Consolidation

## 7.5 Annexe 6 : Références bibliographiques

1. Smahi A, Courtois G, Vabres P, et al. Genomic rearrangement in NEMO impairs NF-kappaB activation and is a cause of incontinentia pigmenti. The International Incontinentia Pigmenti (IP) Consortium. *Nature*. 2000;405(6785):466-472. doi:10.1038/35013114
2. Morice-Picard F, Léauté-Labèze C. Incontinentia pigmenti. *Thérapeutique Dermatologique*. <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1165>. Published July 2013. Accessed January 4, 2019.
3. Landy SJ, Donnai D. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). *J Med Genet*. 1993;30(1):53-59.
4. Fusco F, Bardaro T, Fimiani G, et al. Molecular analysis of the genetic defect in a large cohort of IP patients and identification of novel NEMO mutations interfering with NF-kappaB activation. *Hum Mol Genet*. 2004;13(16):1763-1773. doi:10.1093/hmg/ddh192
5. Scheuerle AE, Ursini MV. Incontinentia Pigmenti. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1472/>. Accessed January 4, 2019.
6. Hadj-Rabia S, Froidevaux D, Bodak N, et al. Clinical study of 40 cases of incontinentia pigmenti. *Arch Dermatol*. 2003;139(9):1163-1170. doi:10.1001/archderm.139.9.1163
7. Scheuerle A. *Orphanet: Incontinentia pigmenti*. Inserm; 2013. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=464](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=464). Accessed January 4, 2019.
8. Santa-Maria FD, Mariath LM, Poziomczyk CS, et al. Dental anomalies in 14 patients with IP: clinical and radiological analysis and review. *Clin Oral Investig*. 2017;21(5):1845-1852. doi:10.1007/s00784-016-1977-y
9. Maahs MAP, Kiszewski AE, Rosa RFM, Maria FDS, Prates FB, Zen PRG. Cephalometric skeletal evaluation of patients with Incontinentia Pigmenti. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2014;4(2):88-93. doi:10.1016/j.jobcr.2014.05.002
10. Okita M, Nakanishi G, Fujimoto N, et al. NEMO gene rearrangement (exon 4-10 deletion) and genotype-phenotype relationship in Japanese patients with incontinentia pigmenti and review of published work in Japanese patients. *J Dermatol*. 2013;40(4):272-276. doi:10.1111/1346-8138.12091
11. O'Doherty M, Mc Creery K, Green AJ, Tuwir I, Brosnahan D. Incontinentia pigmenti--ophthalmological observation of a series of cases and review of the literature. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(1):11-16. doi:10.1136/bjo.2009.164434
12. Hadj-Rabia S, Rimella A, Smahi A, et al. Clinical and histologic features of incontinentia pigmenti in adults with nuclear factor-kB essential modulator gene mutations. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(3):508-515. doi:10.1016/j.jaad.2010.01.045
13. Fryssira H, Kakourou T, Valari M, Stefanaki K, Amenta S, Kanavakis E. Incontinentia pigmenti revisited. A novel nonsense mutation of the IKBKG gene. *Acta Paediatr*. 2011;100(1):128-133. doi:10.1111/j.1651-2227.2010.01921.x

14. Escudero J, Borrás F, Fernández MA, Domínguez C. [Fluorescein angiography with Retcam in incontinentia pigmenti: a case report]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2009;84(10):529-532.
15. Freitag S, Rimella A, de Prost Y, Brousse N, Hadj-Rabia S, Bodemer C. Skin biopsy is helpful for the diagnosis of incontinentia pigmenti at late stage (IV): a series of 26 cutaneous biopsies. *J Cutan Pathol*. 2009;36(9):966-971. doi:10.1111/j.1600-0560.2009.01206.x
16. Chang J-T, Chiu P-C, Chen Y-Y, Wang H-P, Hsieh K-S. Multiple clinical manifestations and diagnostic challenges of incontinentia pigmenti--12 years' experience in 1 medical center. *J Chin Med Assoc*. 2008;71(9):455-460. doi:10.1016/S1726-4901(08)70148-5
17. Selvadurai D, Salomão DR, Baratz KH. Corneal abnormalities in incontinentia pigmenti: histopathological and confocal correlations. *Cornea*. 2008;27(7):833-836. doi:10.1097/ICO.0b013e31816b6a26
18. Bell WR, Green WR, Goldberg MF. Histopathologic and Trypsin Digestion Studies of the Retina in Incontinentia Pigmenti. *Ophthalmology*. 2008;115(5):893-897. doi:10.1016/j.ophtha.2007.08.027
19. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Velázquez-Fragua R, Martínez V. [Incontinentia pigmenti: clinical and neuroimaging findings in a series of 12 patients]. *Neurologia*. 2006;21(5):239-248.
20. Phan TA, Wargon O, Turner AM. Incontinentia pigmenti case series: clinical spectrum of incontinentia pigmenti in 53 female patients and their relatives. *Clin Exp Dermatol*. 2005;30(5):474-480. doi:10.1111/j.1365-2230.2005.01848.x
21. Shields CL, Eagle RC, Shah RM, Tabassian A, Shields JA. Multifocal hypopigmented retinal pigment epithelial lesions in incontinentia pigmenti. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2006;26(3):328-333.
22. Kim BJ, Shin HS, Won CH, et al. Incontinentia pigmenti: clinical observation of 40 Korean cases. *J Korean Med Sci*. 2006;21(3):474-477. doi:10.3346/jkms.2006.21.3.474
23. Goldberg MF. Macular vasculopathy and its evolution in incontinentia pigmenti. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1998;96:55-65; discussion 65-72.
24. Goldberg MF, Custis PH. Retinal and other manifestations of incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). *Ophthalmology*. 1993;100(11):1645-1654.
25. Minić S, Trpinac D, Obradović M. Incontinentia pigmenti diagnostic criteria update. *Clin Genet*. 2014;85(6):536-542. doi:10.1111/cge.12223
26. Bodak N, Hadj-Rabia S, Hamel-Teillac D, de Prost Y, Bodemer C. Late recurrence of inflammatory first-stage lesions in incontinentia pigmenti: an unusual phenomenon and a fascinating pathologic mechanism. *Arch Dermatol*. 2003;139(2):201-204.
27. Dupati A, Egbers RG, Helfrich YR. A case of incontinentia pigmenti reactivation after 12-month immunizations. *JAAD Case Rep*. 2015;1(6):351-352. doi:10.1016/j.jdc.2015.08.009

28. Donati P, Muscardin L, Amantea A, Paolini F, Venuti A. Detection of HPV-15 in painful subungual tumors of incontinentia pigmenti: successful topical therapy with retinoic acid. *Eur J Dermatol.* 2009;19(3):243-247. doi:10.1684/ejd.2009.0629
29. Minić S, Obradović M, Kovacević I, Trpinac D. Ocular anomalies in incontinentia pigmenti: literature review and meta-analysis. *Srp Arh Celok Lek.* 2010;138(7-8):408-413.
30. Minić S, Trpinac D, Gabriel H, Gencik M, Obradović M. Dental and oral anomalies in incontinentia pigmenti: a systematic review. *Clin Oral Investig.* 2013;17(1):1-8. doi:10.1007/s00784-012-0721-5
31. Chen AY-L, Chen K. Dental treatment considerations for a pediatric patient with incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). *Eur J Dent.* 2017;11(2):264-267. doi:10.4103/ejd.ejd\_95\_17
32. Pizzamiglio MR, Piccardi L, Bianchini F, et al. Incontinentia Pigmenti: Learning Disabilities Are a Fundamental Hallmark of the Disease. *PLoS One.* 2014;9(1). doi:10.1371/journal.pone.0087771
33. Minić S, Trpinac D, Obradović M. Systematic review of central nervous system anomalies in incontinentia pigmenti. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:25. doi:10.1186/1750-1172-8-25
34. Wolf NI, Krämer N, Harting I, et al. Diffuse cortical necrosis in a neonate with incontinentia pigmenti and an encephalitis-like presentation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26(6):1580-1582.
35. Pizzamiglio MR, Piccardi L, Bianchini F, et al. Cognitive-behavioural phenotype in a group of girls from 1.2 to 12 years old with the Incontinentia Pigmenti syndrome: Recommendations for clinical management. *Appl Neuropsychol Child.* 2017;6(4):327-334. doi:10.1080/21622965.2016.1188388
36. Kibbi N, Totonchy M, Suozzi KC, Ko CJ, Odell ID. A case of subungual tumors of incontinentia pigmenti: A rare manifestation and association with bipolar disease. *JAAD Case Rep.* 2018;4(7):737-741. doi:10.1016/j.jdc.2018.03.018
37. Kato T. Molecular genetics of bipolar disorder and depression. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2007;61(1):3-19. doi:10.1111/j.1440-1819.2007.01604.x
38. Firouzabadi SG, Kariminejad R, Vameghi R, et al. Copy Number Variants in Patients with Autism and Additional Clinical Features: Report of VIPR2 Duplication and a Novel Microduplication Syndrome. *Mol Neurobiol.* 2017;54(9):7019-7027. doi:10.1007/s12035-016-0202-y
39. Wong EHM, So H-C, Li M, et al. Common variants on Xq28 conferring risk of schizophrenia in Han Chinese. *Schizophr Bull.* 2014;40(4):777-786. doi:10.1093/schbul/sbt104
40. Mullan E, Barbarian M, Trakadis Y, Moroz B. Incontinentia pigmenti in an XY boy: case report and review of the literature. *J Cutan Med Surg.* 2014;18(2):119-122. doi:10.2310/7750.2013.13036

41. Fusco F, Pescatore A, Steffann J, Royer G, Bonnefont J-P, Ursini MV. Clinical Utility Gene Card for: incontinentia pigmenti. *Eur J Hum Genet.* 2013;21(7). doi:10.1038/ejhg.2012.227
42. Fusco F, Paciolla M, Napolitano F, et al. Genomic architecture at the Incontinentia Pigmenti locus favours de novo pathological alleles through different mechanisms. *Hum Mol Genet.* 2012;21(6):1260-1271. doi:10.1093/hmg/ddr556
43. Bardaro T, Falco G, Sparago A, et al. Two cases of misinterpretation of molecular results in incontinentia pigmenti, and a PCR-based method to discriminate NEMO/IKKgamma gene deletion. *Hum Mutat.* 2003;21(1):8-11. doi:10.1002/humu.10150
44. Steffann J, Raclin V, Smahi A, et al. A novel PCR approach for prenatal detection of the common NEMO rearrangement in incontinentia pigmenti. *Prenat Diagn.* 2004;24(5):384-388. doi:10.1002/pd.889
45. Conte MI, Pescatore A, Paciolla M, et al. Insight into IKBKG/NEMO locus: report of new mutations and complex genomic rearrangements leading to incontinentia pigmenti disease. *Hum Mutat.* 2014;35(2):165-177. doi:10.1002/humu.22483
46. Gigarel N, Frydman N, Bulet P, et al. Single cell co-amplification of polymorphic markers for the indirect preimplantation genetic diagnosis of hemophilia A, X-linked adrenoleukodystrophy, X-linked hydrocephalus and incontinentia pigmenti loci on Xq28. *Hum Genet.* 2004;114(3):298-305. doi:10.1007/s00439-003-1063-9
47. Kaya TI, Tursen U, Ikizoglu G. Therapeutic use of topical corticosteroids in the vesiculobullous lesions of incontinentia pigmenti. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(8):e611-613. doi:10.1111/j.1365-2230.2009.03301.x
48. Jessup CJ, Morgan SC, Cohen LM, Viders DE. Incontinentia pigmenti: treatment of IP with topical tacrolimus. *J Drugs Dermatol.* 2009;8(10):944-946.
49. Batioglu F, Ozmert E. Early indirect laser photocoagulation to induce regression of retinal vascular abnormalities in incontinentia pigmenti. *Acta Ophthalmol.* 2010;88(2):267-268. doi:10.1111/j.1755-3768.2008.01394.x
50. Ranchod TM, Trese MT. Regression of retinal neovascularization after laser photocoagulation in incontinentia pigmenti. *Retina (Philadelphia, Pa).* 2010;30(4):708-709. doi:10.1097/IAE.0b013e3181cd4942
51. Balaratnasingam C, Lam GC. Retinal sequelae of incontinentia pigmenti. *Pediatr Int.* 2009;51(1):141-143. doi:10.1111/j.1442-200X.2008.02780.x
52. DeVetten G, Ells A. Fluorescein angiographic findings in a male infant with incontinentia pigmenti. *J AAPOS.* 2007;11(5):511-512. doi:10.1016/j.jaapos.2007.03.006
53. Nguyen JK, Brady-McCreery KM. Laser photocoagulation in preproliferative retinopathy of incontinentia pigmenti. *J AAPOS.* 2001;5(4):258-259. doi:10.1067/mpa.2001.117098
54. Worsaae N, Jensen BN, Holm B, Holsko J. Treatment of severe hypodontia-oligodontia-an interdisciplinary concept. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2007;36(6):473-480. doi:10.1016/j.ijom.2007.01.021

55. Domínguez-Reyes A, Aznar-Martin T, Cabrera-Suarea E. General and dental characteristics of Bloch-Sulzberger syndrome. Review of literature and presentation of a case report. *Med Oral*. 2002;7(4):293-297.
56. Doruk C, Bicakci AA, Babacan H. Orthodontic and orthopedic treatment of a patient with incontinentia pigmenti. *Angle Orthod*. 2003;73(6):763-768. doi:10.1043/0003-3219(2003)073<0763:OAOTOA>2.0.CO;2
57. Wolf DS, Golden WC, Hoover-Fong J, et al. High-dose glucocorticoid therapy in the management of seizures in neonatal incontinentia pigmenti: a case report. *J Child Neurol*. 2015;30(1):100-106. doi:10.1177/0883073813517509
58. Tomotaki S, Shibasaki J, Yunoki Y, et al. Effectiveness of Corticosteroid Therapy for Acute Neurological Symptoms in Incontinentia Pigmenti. *Pediatr Neurol*. 2016;56:55-58. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2015.12.002
59. Thomas M. Thomas M. Incontinentia Pigmenti et Odontologie. 2016. <https://www.google.com/search?client=firefox-b-ab&q=Thomas+M.+Incontinentia+Pigmenti+et+Odontologie>. Accessed January 4, 2019.
60. HAS. *Traitement Implantoprothétique de l'adulte Atteint d'agénésies Dentaires Multiples Liées à Une Maladie Rare*. France: Haute Autorité de Santé; 2010.
61. Wong GAE, Willoughby CE, Parslew R, Kaye SB. The importance of screening for sight-threatening retinopathy in incontinentia pigmenti. *Pediatr Dermatol*. 2004;21(3):242-245. doi:10.1111/j.0736-8046.2004.21311.x
62. Holmström G, Thorén K. Ocular manifestations of incontinentia pigmenti. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000;78(3):348-353.
63. Calza AM, Balderrama F, Saurat JH. Systemic steroids for incontinentia pigmenti? *Pediatr Dermatol*. 1994;11(1):83-84.
64. Nagase T, Takanashi M, Takada H, Ohmori K. Extensive vesiculobullous eruption following limited ruby laser treatment for incontinentia pigmenti: a case report. *Australas J Dermatol*. 1997;38(3):155-157.
65. Ehrenreich M, Tarlow MM, Godlewska-Janusz E, Schwartz RA. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome): a systemic disorder. *Cutis*. 2007;79(5):355-362.
66. Malvey J, Palou J, Mascaró JM. Painful subungual tumour in incontinentia pigmenti. Response to treatment with etretinate. *Br J Dermatol*. 1998;138(3):554-555.
67. Dangouloff-Ros V, Hadj-Rabia S, Oliveira Santos J, et al. Severe neuroimaging anomalies are usually associated with random X inactivation in leucocytes circulating DNA in X-linked dominant Incontinentia Pigmenti. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2017;122(3):140-144. doi:10.1016/j.ymgme.2017.07.001
68. Körbelin J, Dogbevia G, Michelfelder S, et al. A brain microvasculature endothelial cell-specific viral vector with the potential to treat neurovascular and neurological diseases. *EMBO Mol Med*. 2016;8(6):609-625. doi:10.15252/emmm.201506078

## 7.6 Annexe 7 : Les auteurs attirent l'attention des professionnels de santé

Les auteurs attirent l'attention des professionnels de santé :

- Qu'il est impératif, chez une petite fille, d'évoquer le diagnostic d'incontinentia pigmenti sans perte de temps, dès l'observation de lésions vésiculeuse-pustuleuses, crouteuses, à prédominance acrale et disposition (ou tendance de disposition) linéaire,
- Qu'exceptionnellement l'IP peut aussi s'observer chez le garçon, même si elle est généralement létale chez le fœtus de sexe masculin.
- Que poser le diagnostic est une urgence afin qu'un examen ophtalmologique puisse être réalisé sans retard. Ces lésions cutanées permettront aussi de donner toute leur signification à d'éventuelles anomalies neurologiques.
- Que le diagnostic se fait sur des critères cliniques principalement et le dépistage génétique.
- Qu'en l'absence de cas familiaux, la présence d'un seul critère majeur suivant est suffisante pour porter diagnostic d'IP,
  - Eruption néonatale typique avec érythème, vésicules
  - Hyperéosinophilie
  - Hyperpigmentation typique selon les lignes de Blaschko s'atténuant à l'adolescence
  - Lésions alopéciques et atrophiques linéaires souvent sur les membres
  - Histologie cutanée évocatrice