



Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Fibrodysplasie Ossifiante Progressive (FOP)

Ce PNDS a été rédigé sous la coordination
du Dr Geneviève BAUJAT et du Pr Thomas FUNCK BRENTANO

**Centre de référence des maladies osseuses constitutionnelles
(CRM R MOC)**

Janvier 2024

Liste des abréviations

ACVR1	Activin A receptor type 1
AG	Anesthésie générale
AINS	Anti-Inflammatoires Non-Stéroïdiens
ALD	Affection Longue Durée
ALK	Anaplastic lymphoma kinase
ATM	Articulation temporomandibulaire
BMP	Bone morphogenetic protein
CAJIS	Cumulative analogue joint involvement scale
CEMARA	Centre des maladies rares
CDAPH	Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées
COX	Cyclo-oxygénase
CPDPN	Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CRM	Centre de Référence Maladies Rares
CRM MOC	Centre de Référence Maladies Rares de Maladies Osseuses Constitutionnelles
Filière OSCAR	Réseau national des acteurs des maladies rares de l'os, du calcium et du cartilage
FU	Flare-Up
FOP	Fibrodysplasie Ossifiante Progressive
GS	Glycine-Sérine
HDJ	Hospitalisation de jour
HIF1-α	Hypoxia-inducible factor 1-alpha
HOP	Hétéroplasie osseuse progressive
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
ICC	International Clinical Council on FOP
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
MAP kinase	Mitogen-activated protein kinase
MDPH	Maison Département des Personnes Handicapées
MPR	Médecine Physique et de réadaptation
mTORC1	Mechanistic target of rapamycin complex 1
NHO	Ossifications hétérotopiques d'origine neurologique
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PDGFRα	Platelet derived growth factor receptor alpha
PEC	Prise en charge
PFQ	Physical function questionnaire
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PPC	Pression positive continue
PVO	Palovarotène
SDF	Silver Diamine Fluoride
SMAD	Suppressor of Mothers against Decapentaplegic
STI	Inhibiteur de transduction de signal
TCC	Thérapie cognitivo-comportementale
TGF	Transforming growth factor
TDM	Tomodensitométrie
VNI	Ventilation non invasive

Liste des participants à l'élaboration du PNDS

Ce travail a été coordonné par le Dr Geneviève Baujat (CRMR MOC, Paris, Necker) et le Pr Thomas Funck Brentano (CRMR MOC, Paris, Lariboisière).

Coordonnées du Dr Geneviève Baujat
Centre de référence coordonnateur MOC, Necker (AP-HP, Paris)
Service de Médecine Génomique des Maladies Rares
149 rue de Sèvres, 75015 Paris
Tél : 01 71 19 64 18
genevieve.baujat@aphp.fr

Coordonnées du Pr Thomas Funck Brentano
Hôpital Lariboisière (AP-HP)
Service de Rhumatologie
2, rue Ambroise Paré, 75010 Paris
Tél. 01 49 95 62 91
thomas.funck-brentano@aphp.fr

Les personnes ayant participé à la rédaction et/ou à la relecture sont :

Dr. Soo Kim (ORL, Kremlin-Bicêtre)

Mme Maelle Abatan (Ergothérapeute, Saint Maurice)
Dr Catherine Barbier (Rhumatologie pédiatrique, Grenoble)
Mme Elisabeth Célestin (Filière OSCAR)
Pr Corinne Collet (Génétique, Lariboisière)
Pr Brigitte Fauroux (Unité de ventilation non invasive et du sommeil de l'enfant, Necker)
Dr Lisa Friedlander (Médecine orale et dentaire, La Pitié-Salpêtrière)
Mme Nathalie Gourmelon (Filière OSCAR)
Dr Lucie Griffon (Unité de ventilation non invasive et du sommeil de l'enfant, Necker)
Mme Marie-Emeline Lagoutte et M. Antoine Lagoutte (Association FOP France)
Dr Michel Lemoine (Médecine Physique et Réadaptation, Necker)
Dr Natalie Loundon (ORL, Necker)
Mme Yohanne Marchix (Association FOP France)
Mme Margaux Modjbafan (Kinésithérapeute, Saint- Maurice)
Dr Sophie Monnot (Génétique moléculaire, Necker)
Dr Katherine Sanchez Barrueto (Médecine Physique et Réadaptation, Saint-Maurice)
Dr Elise Schaefer (Génétique médicale, Strasbourg)
Dr Gregory Vourc'h (Médecin généraliste, Guilers)
Dr Marjolaine Willems (Génétique médicale, Montpellier).

Annexe 7 : Argumentaire

Thème	Source	Commentaires
Physiopathologie – Identification	Kaplan et al. A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva. Nat Genet. 2006 May;38(5):525-7.	La FOP est une maladie rare autosomique dominante donnant des malformations squelettiques et des ossifications extra-squelettiques progressives. Implication du chromosome 2q23-24 et identification de la mutation hétérozygote (617G-A; R206H) dans le domaine glycine-sérine (GS) d'ACVR1 (un récepteur BMP de type I) chez tous les patients testés. Le dysfonctionnement du domaine GS pourrait être à l'origine du phénomène de chondrogénèse ectopique, ostéogénèse et fusion articulaire dans la FOP.
Physiopathologie – Identification	Kaplan et al. Classic and atypical fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) phenotypes are caused by mutations in the bone morphogenetic protein (BMP) type I receptor ACVR1. Hum Mutat. 2009 Mar;30(3):379-90.	Enjeux diagnostiques et thérapeutiques majeurs de l'étude des mutations de ACVR1 : aucun traitement radical curatif dans la FOP actuellement, mais ces mutations faux-sens pourraient être des cibles thérapeutiques pharmaceutiques pour le développement d'inhibiteur de transduction de signal (STI), par ex : dorsomorphine et ses dérivés. Discussion de l'intérêt d'une inhibition postnatale de ACVR1 dans le traitement de pathologies comprenant des ossifications orthotopiques et hétérotopiques. Importance de futures études analysant une éventuelle corrélation génotype – phénotype de la FOP et des mutations ACVR1.
Description historique de la FOP	Kaplan et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2008 Mar;22(1):191-205.	Les premières descriptions remontent à l'Antiquité, puis publication des détails cliniques en 1740 chez un adolescent de 14 ans, avec des ossifications.

Annexe 7 : Argumentaire

Epidémiologie, prévalence au Royaume Uni	Connor et al. Genetic aspects of fibrodysplasia ossificans progressiva. J Med Genet. 1982 Feb;19(1):35-9.	Première estimation de la prévalence de la FOP à 0.61/10 ⁶ habitants en Angleterre et Pays de Galles en 1982.
Epidémiologie, prévalence en Espagne	Morales et al. Osteochondral diseases and fibrodysplasia ossificans progressiva. Adv Exp Med Biol. 2010;686:335-48.	Prévalence mondiale estimée à 0.36/10 ⁶ habitants, sans prédisposition géographique, ethnique. Trois paires de jumeaux monozygotes ont présenté des malformations identiques du gros orteil.
Epidémiologie, prévalence en France	Baujat et al. Prevalence of fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) in France: an estimate based on a record linkage of two national databases. Orphanet J Rare Dis. 2017 Jun 30;12(1):123.	89 patients FOP identifiés à partir de 2 bases de données françaises (PMSI et CEMARA), soit une prévalence de 1.36/10 ⁶ habitants. Age moyen de 25 ans, âge moyen au diagnostic de 10 ans, 53% d'hommes.
Epidémiologie, prévalence en Chine	She et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva in China. Bone. 2018 Apr;109:101-103.	150 cas décrits depuis 2008, âge médian 15 ans, 51 % de femmes. Chiffre bien inférieur à l'estimation de 600-700 patients, calculé avec une prévalence de 0.5/10 ⁶ habitants.
Epidémiologie, prévalence aux Etats-Unis	Pignolo et al. Prevalence of fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) in the United States: estimate from three treatment centers and a patient organization. Orphanet J Rare Dis. 2021 Aug 5;16(1):350.	279 patients FOP identifiés à partir de bases de données de 3 centres de traitement (Université de Pennsylvania, Mayo Clinic, Université de California San Francisco), et la International Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Association (IFOPA), soit 0.88/10 ⁶ habitants.
Diagnostics différentiels	Pignolo et al. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Clinical and Genetic Aspects. Orphanet J Rare Dis. 2011 Dec 1;6:80.	<ul style="list-style-type: none"> - Hétéroplasie osseuse progressive (HOP) : ossifications cutanées évoluant depuis l'enfance ; - Fibromatose juvénile agressive ; - Lymphœdème ; - Sarcome des tissus mous ; - Tumeur desmoïde ; - Malformation congénitale isolée ; - Brachydactylie isolée.

Annexe 7 : Argumentaire

<p>Histoire naturelle</p>	<p>Pignolo et al. Natural history of fibrodysplasia ossificans progressiva: cross-sectional analysis of annotated baseline phenotypes. Orphanet J Rare Dis. 2019 May 3;14(1):98.</p>	<p>Etude prospective d’histoire naturelle portant sur 114 patients FOP sur 36 mois, âge moyen 17.6 ans, 54% d’hommes, dans 7 centres internationaux (Buenos Aires, Argentine; Woolloongabba, Australie; Paris, France; Gênes, Italie; Stanmore, Grande-Bretagne; Philadelphie et San Francisco, Etats-Unis). Fréquence plus importante de flare-up (FU) dans le groupe des plus jeunes (8-15 ans). CAJIS plus limité dans le groupe des plus âgés (25-65 ans). Volume des HO corrélé à l’évolution de la maladie.</p>
<p>Histoire naturelle des poussées</p>	<p>Pignolo et al. The Natural History of Flare-ups in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP): A Comprehensive Global Assessment. J Bone Miner Res. 2016 March ; 31(3): 650–656.</p>	<p>Questionnaire de 78 questions envoyés à 685 patients dans 45 pays : œdème, douleur et limitation articulaire sont les signes les plus fréquents de FU. 25% ont développé 1 FU après 1 injection intramusculaire, dont 84% ont évolué en 1 HO.</p>
<p>Diagnostic clinique : Formes cliniques classiques</p>	<p>Kaplan et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2008 Mar;22(1):191-205.</p>	<p>Malformation du gros orteil et ossifications hétéroplasiques. Naissance normale, apparition de FU dans la 1^{ère} décennie, induits par des traumatismes (vaccin intra-musculaire, soins dentaires, traumatisme physique, virose...). Evolution dans les régions dorsale, axiale, cranio-proximale d’abord. Nécessité d’une assistance importante quotidienne dans la 3^{ème} décennie. Espérance de vie moyenne de 45 ans. Diaphragme, muscle cardiaque, muscles linguaux, extra-orbitaires et muscles lisses épargnés dans la FOP.</p>

Annexe 7 : Argumentaire

Diagnostic clinique : Formes cliniques classiques	Pignolo et al. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Clinical and Genetic Aspects. Orphanet J Rare Dis. 2011 Dec 1;6:80.	Malformation congénitale des gros orteils (hallux valgus, malformation du 1 ^{er} métatarse, monophalangisme) et ossifications hétérotopiques sur des sites extra-squelettiques. Ankylose progressive, perte de poids, blocage mandibulaire, pneumonie, insuffisance cardiaque contribuent à l'altération rapide de l'état général.
Formes non classiques	Kaplan et al. Classic and atypical fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) phenotypes are caused by mutations in the bone morphogenetic protein (BMP) type I receptor ACVR1. Hum Mutat. 2009 Mar;30(3):379-90.	<p>- « FOP-plus » : FOP de forme classique avec au moins 1 manifestation clinique atypique. 8 patients « FOP-plus »: anémie, dysplasie polyostotique fibreuse, craniopharyngiome, glaucome, luvette bifide, retard cognitif-développemental, rétinopathie, cataracte, scoliose sévère, aménorrhée primaire.</p> <p>- « FOP-variants » : variation d'au moins 1 manifestation clinique typique. 12 patients « FOP-variants » : absence d'ongles des orteils, malformations très asymétriques des gros orteils, agénésie des gros orteils, ou gros orteils normaux.</p>
Stades de la maladie	Pignolo et al. Clinical staging of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP). Bone. 2018 Apr;109:111-11.	<p>5 stades décrits :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Forme précoce/légère : pas de FU, (ou limité au scalp, cou, dos), déambulation possible, aucune assistance nécessaire ; 2. Forme modérée : FU limités aux régions axiales ou membres supérieurs, distension thoracique limitée, fauteuil roulant sur longue distance ; 3. Forme sévère : FU dans toutes les régions, pas d'expansion thoracique, assistance pour la plupart des activités, fauteuil roulant ;

Annexe 7 : Argumentaire

		<p>4. Forme avancée : FU dans toutes les régions, sd d'insuffisance thoracique débutant, dépendance pour les activités quotidiennes, fauteuil roulant ;</p> <p>5. Forme au stade final : FU dans toutes les régions, ankyloses de toutes les articulations, sd d'insuffisance thoracique, infections respiratoires récurrentes, plus d'autonomie pour les activités quotidiennes, fauteuil roulant.</p>
Manifestations non squelettiques : signes pulmonaires	Pignolo et al. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Diagnosis, Management, and Therapeutic Horizons. <i>Pediatr Endocrinol Rev</i> 2013 Jun;10 Suppl 2(0 2):437-48.	Sd d'insuffisance thoracique avec pneumonies répétées et insuffisance cardiaque droite, associé à des malformations costo-vertébrales, ossifications des muscles intercostaux et paravertébraux, déformation progressive en cyphoscoliose ou lordose thoracique
Manifestations non squelettiques : signes cardio-pulmonaires	Hsiao et al. Cardiopulmonary and Neurologic Dysfunctions in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. <i>Biomedicines</i> . 2021 Feb 5;9(2):155.	Rôle du récepteur <i>ACVR1</i> dans le développement cardiaque, mais persistance de zones d'ombre dans son implication dans l'évolution vers l'insuffisance cardiaque et trouble de la conduction. Complications cardio-pulmonaires décrites : HTAP, sd d'insuffisance thoracique, pneumopathies, insuffisance cardiaque droite responsables d'un décès prématuré vers l'âge de 40 ans.
Manifestations non squelettiques : signes cardio-pulmonaires	Kaplan et al. Early Mortality and Cardiorespiratory Failure in Patients with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva <i>J Bone Joint Surg Am</i> . 2010 Mar;92(3):686-91.	Espérance moyenne de vie estimée à 56 ans. Possible décès prématuré par syndrome d'insuffisance thoracique (âge médian 42 ans), par pneumonie (âge médian 40 ans).
Manifestations non squelettiques : signes neurologiques	Kitterman, J.A.; Strober, J.B.; Kan, L.; Rocke, D.M.; Cali, A.; Peeper, J.; Snow, J.; Delai, P.L.; Morhart, R.; Pignolo, R.J.; et al. Neurological symptoms in	Etude portant sur 168 patients FOP de 30 pays différents âgés de 1.5 à 68 ans (questionnaire concernant les symptômes neurologiques) : 51% des patients présentent au moins 1 symptôme

Annexe 7 : Argumentaire

	individuals with fibrodysplasia ossificans progressiva. J. Neurol. 2012, 259, 2636–2643.	neurologique chronique (céphalées 26.2%, douleur neuropathique 10.1%, autres troubles sensoriels 36.3%).
Manifestations non squelettiques : signes neurologiques	Kan et al. CNS demyelination in fibrodysplasia ossificans progressiva. J Neurol. 2012 Dec;259(12):2644-55.	Etude IRM et histologique sur modèle murin : lésions de démyélinisation et signaux inflammatoires focaux du système nerveux central.
Manifestations non squelettiques : signes neurologiques	Bertamino et al. New Insights Into Central Nervous System Involvement in FOP: Case Report and Review of the Literature. Am J Med Genet. 2015 Nov;167A(11):2817-21.	Case report du 1 ^{er} patient FOP présentant une hydrocéphalie obstructive secondaire à une masse du tronc cérébral avec fusion vertébrale C4-C6, diagnostiquée à l'âge de 15 mois. Surveillance IRM jusqu'à l'âge de 10 ans : pas de progression significative.
Manifestations non squelettiques : signes neurologiques	Hsiao et al. Cardiopulmonary and Neurologic Dysfunctions in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. Biomedicines. 2021 Feb 5;9(2):155.	Douleur neuropathique, allodynie, engourdissement de membre, picotements. Rôle de la voie de signalisation du BMP dans la démyélinisation du système nerveux central. Autres signes décrits : myoclonies, malformations du cervelet et corps calleux, craniopharyngiome, lésions du tronc cérébral.
Manifestations non squelettiques : signes neurologiques	Yu et al. ACVR1-activating mutation causes neuropathic pain and sensory neuron hyperexcitability in humans. Pain 2023 Jan 1;164(1):43-58.	Les tests sensoriels quantitatifs effectués sur des patients atteints de FOP ont révélé une hypersensibilité significative à la chaleur et à la douleur mécanique (hyperexcitabilité dépendante d'ACVR1). Possible cible potentielle pour le traitement de la douleur dans la FOP et les maladies liées à la voie BMP.
Manifestations non squelettiques : nodules du scalp	Piram et al. Scalp nodules as a presenting sign of fibrodysplasia ossificans progressiva: A register-based study. J Am Acad Dermatol. 2011 Jan;64(1):97-101.	Description de 3 enfants FOP présentant des nodules du cuir chevelu apparus dans le 1 ^{er} mois de vie : larges, fermes, immobiles, douloureux à l'apparition. Histologie : prolifération de cellules

Annexe 7 : Argumentaire

		fusiformes en profondeur, associé à un stroma abondant et bien vascularisé, cellules inflammatoires mononucléaires disposées autour de ces vaisseaux. Etude rétrospective sur 43 patients FOP : 40% (17/43) avaient eu des nodules du scalp en période néonatale.
Manifestations squelettiques : particularités cranio-faciales	Connor et al. Extra-articular ankylosis in fibrodysplasia ossificans progressiva. Br J Oral Surg 20: 117-121, 1982.	Etude portant sur 44 patients FOP en Grande-Bretagne : 34 patients avaient des HO dans les muscles masticateurs, dont 6 précédés de traumatismes locaux.
Manifestations squelettiques : particularités cranio-faciales	Carvalho et al. Craniofacial findings in fibrodysplasia ossificans progressiva: computerized tomography evaluation. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 111:499-502, 2011.	Intérêt du scanner pour l'évaluation des HO des muscles ptérygoidiens, responsables de l'ankylose des ATM et de la rétrognathie.
Manifestations squelettiques : particularités cranio-faciales	Hammond et al. The Face Signature of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. Am J Med Genet. 2012 Jun;158A(6):1368-80.	Etude photogrammétrique sur 25 000 points 3D du visage de 55 patients FOP (âge moyen 21.9 ans) de phénotype européen: pas d'aspect homogène sur tout le groupe, mais tendance à avoir un visage étroit et long surtout chez l'homme, petite mandibule, oreilles basses implantées, effacement du rebord orbital supérieur contrastant avec la proéminence du rebord orbital inférieur.
Manifestations squelettiques : particularités cranio-faciales	Pignolo et al. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Diagnosis, Management, and Therapeutic Horizons. Pediatr Endocrinol Rev 2013 Jun;10 Suppl 2(0 2):437-48.	Dysfonction de l'articulation temporo-mandibulaire (ATM) liée à l'ankylose, ossifications hétérotopiques majorant les difficultés de déglutition, et risque de dyspnée lié à l'œdème.
Manifestations non squelettiques : signes ORL	Pignolo et al. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Diagnosis, Management, and Therapeutic Horizons.	Surdité de transmission chez la moitié des patients FOP, débutant dans l'enfance, avec aggravation progressive nécessitant parfois un appareillage.

Annexe 7 : Argumentaire

	Pediatr Endocrinol Rev 2013 Jun;10 Suppl 2(0 2):437-48.	
Manifestations non squelettiques : lithiases rénales	Gupta et al. Prevalence and risk factors for kidney stones in fibrodysplasia ossificans progressiva. Bone 2018 Apr;109:120-123.	19 patients FOP sur 207 (soit 9.2%) ont eu des lithiases rénales (âge moyen 38 ans). Prévalence plus élevée que dans la population générale. Hypothèses : immobilité chronique, rôle de la voie du BMP, turnover osseux, régime alimentaire pauvre en fibres, infections urinaires répétées.
Manifestations non squelettiques : lymphoedème de membre	Moriatis et al. Limb swelling in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. Clin Orthop Relat Res. 1997 Mar;(336):247-53.	74 patients FOP : 64% ont présenté un lymphoedème du membre inférieur, dont 4% avec thrombose veineuse profonde.
Manifestations non squelettiques : lymphoedème de membre	Kaplan et al. Acute unilateral hip pain in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). Bone. 2018 Apr;109:115-119.	25 patients FOP avec FU de hanche sous corticoïdes oraux en cure courte: tous ont développé une HO après.
Manifestations non squelettiques : lymphoedème de membre	Kaplan et al. Compartment Syndrome of the Thigh in a Patient with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. J Orthop Case Rep. 2020 May-Jun;10(3):103-107.	Case report d'une femme de 40 ans présentant une FOP : douleur et œdème de la cuisse droite sans efficacité de corticoïdes. Pas de thrombose veineuse profonde. Suspicion d'un sd des loges devant une augmentation des pressions intra-compartimentales: réalisation d'une fasciotomie de décompression. Apparition d'une HO massive, et ankylose du genou et de la hanche.
Manifestations non squelettiques : lymphoedème de membre	Kaplan et al. The International Clinical Consortium on FOP. The Medical Management of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Current Treatment Considerations. Clin Proc Intl Clin Consort FOP. 2011; 4:1-100 April 2021; August 2021 - updated pages 57-62, 64-68, 125; December 2021 - updated page 124;	Œdème diffus du membre inférieur ou œdème focal du membre supérieur : associé à la phase aigüe d'un nouveau FU avec risque de compression, et thrombose veineuse profonde, et risque infectieux : cellulite à streptocoque. Après la phase aigüe, l'œdème massif peut perdurer 3-6 mois,

Annexe 7 : Argumentaire

	<i>January 2022 - updated pages 64-69; May 2022 - updated pages 64-68.</i>	laissant place à une HO ou ankylose progressive et définitive. PEC difficile : bas de compression souvent mal tolérés, élévation des membres difficile, corticoïdes à discuter.
CAJIS : <i>cumulative analogue joint involvement scale</i>	Kaplan et al. A cumulative analogue joint involvement scale (CAJIS) for fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). Bone. 2017 Aug;101:123-128.	Echelle d'évaluation clinique validée reproductible, élaborée à partir de l'exploration de la mobilité de 144 patients FOP. Gradation de la limitation de mobilité de 15 sites anatomiques (cou, mâchoire, région thoraco-lombaire, épaules, coudes, poignets, hanches, genoux, chevilles) lors de l'examen clinique : - score 0 (fonction normale ou limitation <10%), - score 1 (limitation 10-90%) - score 2 (limitation > 90%, ankylose). Le score sur 30 est bien corrélé à l'âge du patient, ses activités quotidiennes, et sa fonction de déambulation.
PFQ : <i>Physical Function Questionnaire</i>	Pignolo et al. The Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Physical Function Questionnaire (FOP-PFQ): A patient-reported, disease-specific measure. Bone. 2023 Mar;168:116642.	PFQ est un outil de mesure valide et fiable permettant d'évaluer l'impact de la FOP sur la fonction physique et les activités quotidiennes en fonction de l'âge. Gradation de chaque tâche (24-26 questions) : score 1 (incapable d'accomplir la tâche) à score 5 (aucune difficulté). Les résultats montrent une corrélation modérée avec le CAJIS et le volume des HO.
Particularités de l'anesthésie générale (AG)	Pignolo et al. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Diagnosis, Management, and Therapeutic Horizons.	Intérêt d'une équipe d'anesthésistes entraînés. Limiter l'ouverture buccale forcée pour l'intubation, préférer intubation naso-trachéale

Annexe 7 : Argumentaire

	Pediatr Endocrinol Rev. 2013 Jun;10 Suppl 2(0 2):437-48.	vigile. Risque de FU de l'articulation-temporo mandibulaire.
Particularités de l'anesthésie générale (AG)	Kaplan et al. The International Clinical Consortium on FOP. The Medical Management of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Current Treatment Considerations. Clin Proc Intl Clin Consort FOP. 2011; 4:1–100 April 2021; August 2021 - updated pages 57-62, 64-68, 125; December 2021 - updated page 124; January 2022 - updated pages 64-69; May 2022 - updated pages 64-68.	Consultation pré-anesthésie spécialisée par une équipe multidisciplinaire habituée aux risque de l'AG des patients FOP. Intubation nasotrachéale sous contrôle nasofibroscopique vigile en 1 ^{ère} intention. Présence d'un ORL en salle de bloc pour éventuelle trachéotomie en urgence si nécessaire.
Particularités de l'anesthésie pour les soins dentaires	Luchetti et al. Severe restriction in jaw movement after route injection of local anesthetic in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 81: 21-25, 1996.	Etude sur 36 patients FOP ayant eu des soins dentaires dont 21 ont eu une anesthésie locale : 5 patients ont eu un FU immédiat avec HO et ankylose de la mandibule.
Particularités de l'anesthésie pour les soins dentaires	Kaplan et al. The International Clinical Consortium on FOP. The Medical Management of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Current Treatment Considerations. Clin Proc Intl Clin Consort FOP. 2011; 4:1–100 April 2021; August 2021 - updated pages 57-62, 64-68, 125; December 2021 - updated page 124; January 2022 - updated pages 64-69; May 2022 - updated pages 64-68.	Eviction des blocs mandibulaires qui peuvent causer des ossifications des muscles ptérygoïdiens et une ankylose des ATM. Possibilité d'infiltration de la pulpe dentaire pour les dents de lait ou infiltration inter-ligamentaire. Si une anesthésie locale n'est pas possible, une anesthésie générale peut être envisagée avec les précautions nécessaires à la PEC de la FOP.
Imagerie	Al Mukaddam et al. Imaging assessment of fibrodysplasia ossificans progressiva: Qualitative, quantitative and questionable. Bone. 2018 Apr;109:147-152.	Echographie et IRM peuvent être utiles pour évaluer l'œdème au début d'un FU. Radiographies et TDM sont utilisés à une phase plus tardive pour évaluer les HO et leur volume. Discussion de chaque examen en fonction du coût, disponibilité, niveau d'irradiation, possibilité de passer l'examen en position de décubitus immobile.

Annexe 7 : Argumentaire

Imagerie	Tanaka et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva: Histopathological implications of aberrant bone morphogenic protein signalling for CNS dysgenesis Neuropathol Appl Neurobiol. 2022 Jun;48(4):e12805.	Autopsie d'un patient FOP : découverte d'anomalies du SNC, notamment des lésions du tronc cérébral évoquant une ectopie du noyau pédonculopontin et un épaissement de la zone sous-ventriculaire. La voie de signalisation du BMP associée à l'ACVR1 jouerait un rôle important dans le développement des noyaux précérébelleux et de la zone sous-ventriculaire.
Biologie	Pignolo et al. Plasma-Soluble Biomarkers for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) Reflect Acute and Chronic Inflammatory States. J Bone Miner Res. 2022 Mar;37(3):475-483.	Il a été mis en évidence que l'élévation de l'adiponectine (impliquée dans l'hypoxie, l'inflammation et l'ossification hétérotopique) et de la Tenascine-C (activateur endogène de la signalisation immunitaire innée par la voie TLR4 et un substrat de la kallikréine-7) étaient fortement corrélées avec le génotype de la FOP, tandis que la kallikréine-7 était fortement corrélée avec l'ossification hétérotopique aiguë.
Etiologie moléculaire	Kaplan et al. Early diagnosis of fibrodysplasia ossificans progressiva. Pediatrics. 2008 May;121(5):e1295-300.	Le diagnostic clinique précoce permet d'éviter des explorations invasives parfois responsables de complications. Etude portant sur 7 enfants sans HO : l'analyse génétique montre la mutation (c.617G>A) du codon 206 du domaine Glycine-Serine de ACVR1.
Etiologie moléculaire	Chakkalakal et al. An Acvr1 R206H knock-in mouse has fibrodysplasia ossificans progressiva. J Bone Miner Res. 2012 Aug;27(8):1746-56.	Modèle murin de FOP : mutation chez une souris knock-in pour ACVR1 ^{R206H} avec tous les signes typiques de FOP classique.
Prévention des complications thoraco-pulmonaires	Pignolo et al. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Diagnosis, Management, and Therapeutic Horizons. Pediatr Endocrinol Rev. 2013 Jun;10 Suppl 2(0 2):437-48.	Prévention des infections contre le <i>streptococcus pneumoniae</i> et <i>haemophilus influenzae</i> par la vaccination sous-cutanée, kinésithérapie, antibiothérapie précoce. Prise en charge du sd

Annexe 7 : Argumentaire

		d'apnées du sommeil par PPC. Sd d'insuffisance thoracique sévère : oxygénothérapie avec monitoring précis.
Prévention des complications rénales	Pignolo et al. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Diagnosis, Management, and Therapeutic Horizons. <i>Pediatr Endocrinol Rev.</i> 2013 Jun;10 Suppl 2(0 2):437-48.	Lutte contre les infections urinaires, éviction d'un régime alimentaire pauvre en fibres ou trop riche en protéines animales pour limiter la formation de lithiases rénales.
Mesures préventives : soins dentaires	Kaplan et al. The International Clinical Consortium on FOP. The Medical Management of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Current Treatment Considerations. <i>Clin Proc Intl Clin Consort FOP.</i> 2011; 4:1–100 April 2021; August 2021 - updated pages 57-62, 64-68, 125; December 2021 - updated page 124; January 2022 - updated pages 64-69; May 2022 - updated pages 64-68.	Fluoration de l'eau recommandée pour tous les patients FOP. Utilisation d'un dentifrice et bains de bouche riches en fluor, de brosses à dents électriques à petite brosse fine et souple, fil dentaire et jets d'eau hydropulseurs.
Mesures préventives : soins dentaires	Nussbaum et al. Oral and dental healthcare and anesthesia for persons with fibrodysplasia ossificans progressiva. <i>Clin Rev Bone Miner Metab</i> 3: 239-242, 2005.	Fluoration de l'eau, dentifrice riche en fluor (ainsi que gels, et bains de bouche), rinçages à la Chlorhexidine, précautions positionnelles lors des soins dentaires. Contre-indication aux blocs mandibulaires : risque d'HO des muscles ptérygoïdiens, et ankylose des ATM.
Mesures préventives : soins dentaires	Young et al. Oral management in a patient with fibrodysplasia ossificans progressiva. <i>Spec Care Dentist</i> 27: 101-104, 2007.	PEC orale : contrôle des caries, rinçage à la Chlorhexidine, supplémentation en fluor, précautions lors des soins, matériel spécifique si besoin.
Mesures préventives : soins dentaires	Nussbaum et al. Dental care for patients who are unable to open their mouths. <i>Dental Clin North Am</i> 53: 323-328, 2009.	Dans les pathologies où les patients ne peuvent pas ouvrir la bouche : risque majeur de dénutrition, maladies parodontales chroniques, abcès... Importance de la prévention : Chlorhexidine,

Annexe 7 : Argumentaire

		dentifrices fluorés, soins dentaires non traumatiques sous anesthésie locale, ou extraction dentaire antérieure.
Mesures préventives : soins dentaires	Hujoel et al. Personal oral hygiene and dental caries: A systematic review of randomised controlled trials. <i>Gerodontology</i> 2018 Dec;35(4):282-289.	Deux hypothèses principales pour lutter contre les caries : améliorer l'hygiène dentaire, ou corriger les défauts dentaires.
Mesures préventives : vaccination contre le DTP	Lanchoney et al. Permanent heterotopic ossification at the injection site after diphtheria-tetanus-pertussis immunizations in children who have fibrodysplasia ossificans progressiva. <i>J Pediatr</i> 1995 May;126(5Pt 1):762-4.	Les vaccins par voie intramusculaire et sous-cutanée contre Diphtérie, Tétanos et Polio sont contre-indiqués. Les vaccins par voie sous-cutanée contre ROR (rubéole oreillons rougeole) et varicelle sont sans risque significatif.
Mesures préventives : vaccination contre le COVID19	Kou et al. Social and clinical impact of COVID-19 on patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2022 Mar 4;17(1):107.	Étude portant sur 326 patients FOP dans 69 pays via le registre de l'IFOPA. Dégradation des activités sociales similaire à la population générale ; persistance des RDV médicaux mais moins de soins dentaires réalisés. 15 patients ont été vaccinés sous couverture AINS, 1 cas de FU.
Mesures préventives : manifestations après COVID19	Grgurevic et al. Post-COVID-19 exacerbation of fibrodysplasia ossificans progressiva with multiple flare-ups and extensive heterotopic ossification in a 45-year-old female patient. <i>Rheumatol Int.</i> 2021 Aug;41(8):1495-1501.	Infection par la COVID19 en décembre 020 chez une patiente FOP de 45 ans. Douleur abdominale et cervicale persistante en Janvier 2021, apparition d'HO en Mars 2021 avec œdème des tissus mous mises en évidence par TDM et analyse de cytokines.
Mesures préventives : manifestations après COVID19	Brance et al. Extensive progressive heterotopic ossification post-Covid-19 in a man. <i>Bone.</i> 2022 Feb;155:116287.	Patient <i>a priori</i> bien portant âgé de 55 ans avec hallux valgus bilatéral congénital : apparition de HO des épaules, coudes, hanche, genoux et chevilles après infection COVID sévère. Suspicion de FOP atypique d'apparition tardive. Mais aucun variant identifié dans <i>ACVR1</i> .

Annexe 7 : Argumentaire

Mesures préventives	Levy et al. Rehabilitation for individuals with fibrodysplasia ossificans progressiva. Clin Rev Bone Miner Metab 3: 251-256, 2005.	Recommandations concernant la réhabilitation : habillement, toilette et hygiène, nutrition, mobilité, formation et éducation, audition, transport, aménagement et ergothérapie, sommeil, sexualité, balnéothérapie, ionophorèse.
Traitement des poussées	Kitoh et al. Clinical Aspects and Current Therapeutic Approaches for FOP. Biomedicines. 2020 Sep 2;8(9):325.	Corticothérapie forte dose débutée dans les 24h suivant un nouveau FU (posologie 2mg/kg/jour) pendant 4 jours. Pas de corticothérapie au long cours. Plutôt AINS ou inhibiteurs de la COX-2 en relais.
Gestion de la douleur	Kaplan et al. The International Clinical Consortium on FOP. The Medical Management of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Current Treatment Considerations. Clin Proc Intl Clin Consort FOP. 2011; 4:1–100 April 2021; August 2021 - updated pages 57-62, 64-68, 125; December 2021 - updated page 124; January 2022 - updated pages 64-69; May 2022 - updated pages 64-68.	AINS per os et locaux, inhibiteurs de la COX-2, myorelaxants, stabilisateurs de mastocytes, anti-leucotriènes, bisphosphonates peuvent aider à la gestion de la douleur. Pas d'intérêt de l'exérèse chirurgicale des HO, avec regain douloureux en post-opératoire et expansion des HO. Discussion de l'intérêt des traitements alternatifs : balnéothérapie, biofeedback, relaxation, massages, auto-hypnose, TCC, acupression, cannabis médical...
PEC nutritionnelle	Kaplan et al. The International Clinical Consortium on FOP. The Medical Management of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Current Treatment Considerations. Clin Proc Intl Clin Consort FOP. 2011; 4:1–100 April 2021; August 2021 - updated pages 57-62, 64-68, 125; December 2021 - updated page 124; January 2022 - updated pages 64-69; May 2022 - updated pages 64-68.	Risque élevé de carences nutritionnelles et vitaminiques en raison de troubles gastro-intestinaux, nausées, ankylose mandibulaire, anorexie. Avis auprès d'une diététicienne dès que la perte de poids est relevée : rééquilibrage >5% du poids sur 6-12 mois. Supplémentation en calcium et vitamine D : 500 mg de calcium élément en complément d'une

Annexe 7 : Argumentaire

		alimentation riche en apports calciques (1000 mg/jour au total) ; apports en vitamine D suffisants pour maintenir un taux constant de 25-OH-vitD3 à > 20-30 ng/dl.
PEC physique : kinésithérapie, ergothérapie	Kaplan et al. The International Clinical Consortium on FOP. The Medical Management of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Current Treatment Considerations. Clin Proc Intl Clin Consort FOP. 2011; 4:1–100 April 2021; August 2021 - updated pages 57-62, 64-68, 125; December 2021 - updated page 124; January 2022 - updated pages 64-69; May 2022 - updated pages 64-68.	Mesures facilitant la toilette, et l’habillement : banc de douche, poignée d’appui, porte large, WC à hauteur, chausse-pieds et enfile-chaussettes, crochet pour fermeture-éclair. Balnéothérapie en eau tiède peut apaiser les douleurs.
Grossesse	Kaplan et al. The International Clinical Consortium on FOP. The Medical Management of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Current Treatment Considerations. Clin Proc Intl Clin Consort FOP. 2011; 4:1–100 April 2021; August 2021 - updated pages 57-62, 64-68, 125; December 2021 - updated page 124; January 2022 - updated pages 64-69; May 2022 - updated pages 64-68.	50% de transmission si l’un des parents a une FOP : importance du conseil génétique. Risques majorés pour la mère porteuse de FOP: dégradation de la fonction respiratoire, risque de fausse-couche ou naissance prématurée, risque thromboembolique et FU pendant la grossesse (toxicité des corticoïdes et AINS). Accouchement par voie basse difficile en raison des malformations du bassin et du rachis et problématique de l’anesthésie générale.
Traitements innovants – Case report	Kaplan et al. Early clinical observations on the use of imatinib mesylate in FOP: A report of seven cases. Bone. 2018 Apr;109:276-280.	L’imatinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase initialement développé pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique, qui peut attaquer les cibles impliquées dans la phase inflammatoire hypoxique des FU : HIF1- α , PDGFR α , c-KIT, et plusieurs MAP kinases + effet immunomodulateur et anti-prolifératif sur les lymphocytes, macrophages et mastocytes.

Annexe 7 : Argumentaire

		Résultats préliminaires chez 7 enfants FOP (2-13 ans) avec FU modérées à sévères : 5 enfants à 340 mg/m ² /jour, 1 enfant à 150 mg/m ² /jour pendant 3 à 32 mois. Bonne tolérance hormis troubles gastro-intestinaux. Diminution de l'intensité des FU. Nécessité d'un essai contrôlé.
Traitements innovants – Case report	Kaplan et al. Acute and chronic rapamycin use in patients with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: A report of two cases. Bone. 2018 Apr;109:281-284.	La rapamycine est un inhibiteur de mTORC1. Patient 1: enfant âgée de 3 ans a été traitée à 1 mg/m ² pendant 3 mois, sans différence significative sur les HO. Patient 2 : enfant âgé de 9 ans transplanté hépatique à 5 ans pour insuffisance hépatique ost CMV. Traitement à 1-2 mg/m ² pendant 18 ans. Progression spontanée des FU et nouvelles HO sous traitement. Nécessité d'un essai contrôlé. Difficulté à transposer les résultats d'études pré-cliniques sur les patients FOP.
Stratégies thérapeutiques spécifiques	Kitoh et al. Clinical Aspects and Current Therapeutic Approaches for FOP. Biomedicines. 2020 Sep 2;8(9):325.	Mutation gain de fonction du gène <i>ACVR1</i> codant pour le récepteur 1A d'ALK2 ou récepteur BMP de type 1. 97% des patients portent la mutation (617G>A, R206H). BMP appartient à la famille des TGF-β : 2 types de récepteurs BMPR-I et BMPR-II. BMPR-II active BMPR-I par transphosphorylation du domaine GS, qui entraîne une voie de signalisation intracellulaire à travers les protéines SMAD phosphorylées. ACVR1 muté engendre une voie de signalisation aberrante .

Annexe 7 : Argumentaire

<p>Traitements innovants – Essais cliniques</p>	<p>Di Rocco et al. Garetosmab in fibrodysplasia ossificans progressiva: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. <i>Nat Med.</i> 2023 Oct;29(10):2615-2624.</p>	<p>Etude LUMINA-1 (phase 2): étude randomisée en double aveugle, contre placebo, évalue la tolérance, et l'efficacité du Garetosmab (10mg/kg en intra-veineux toutes les 4 semaines) sur les nouvelles HO sur 44 patients FOP (âge médian 27 ans). Garetosmab est un anticorps monoclonal dirigé contre l'Activine A, et bloque son action d'activation de la mutation d'ACVR1. Réduction des nouvelles HO et des nouveaux FU (nombre et sévérité). Résultats prometteurs, nécessité d'autres études.</p>
<p>Traitements innovants – Essais cliniques</p>	<p>Pignolo et al. Palovarotene for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP): Results of a Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Phase 2 Trial. <i>J Bone Miner Res.</i> 2022 Oct;37(10):1891-1902.</p>	<p>Essai contrôlé en double aveugle (NCT02190747) évaluant le Palovarotène (PVO) vs placebo. Le PVO est un agoniste gamma hautement sélectif des récepteurs de l'acide rétinoïque. 2 cohortes randomisées de 8 patients FOP âgés de plus de 15 ans (PVO 10mg/j per os 2 semaines puis 5mg/j 4 semaines) et 24 patients FOP âgés de plus de 6 ans (PVO 5mg/j per os 2 semaines puis 2,5mg/j 4 semaines). Bonne tolérance globale malgré effets cutanéomuqueux. Moins de nouvelles HO (en nombre et volume) si PVO administré à haute dose dès le début des signes, pendant 6 semaines. Pas de différence significative mais tendance prometteuse pour Phase 3 (NCT03312634).</p>
<p>Traitements innovants – Essais cliniques</p>	<p>Pignolo et al. Reduction of New Heterotopic Ossification (HO) in the Open-Label, Phase 3 MOVE Trial of Palovarotene for Fibrodysplasia Ossificans</p>	<p>99 patients FOP âgés de plus de 4 ans (PVO 5mg/j, FU 20 mg/j 4 semaines, PVO 10 mg/j 8 semaines). Réduction du volume des nouvelles HO, mesurées</p>

Annexe 7 : Argumentaire

	Progressiva (FOP). J Bone Miner Res.2023 Mar;38(3):381-394.	par scanner. Relative bonne tolérance hormis effets indésirables cutanéomuqueux. Risque de fermeture prématurée épiphysaire chez les jeunes enfants au squelette encore immature.
Traitements innovants – Essais cliniques	Smilde et al. Protocol paper: a multi-center, double-blinded, randomized, 6-month, placebo-controlled study followed by 12-month open label extension to evaluate the safety and efficacy of Saracatinib in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (STOPFOP). BMC Musculoskelet Disord. 2022 Jun 1;23(1):519.	Essai phase 2a multicentrique de 6 mois vs placebo, puis suivi de 12 mois : le Saracatinib (AZD0530) est identifié comme un inhibiteur potentiel de <i>ALK2/ACVR1-kinase</i> . Dans un modèle murin, le Saracatinib avait un rôle de prévention de formation de nouvelles HO. Inclusion de 20 patients FOP (18-65 ans) sous AZD0530 100 mg/j per os.
Synthèse : thérapeutiques alternatives	Ventura et al. Challenges and Opportunities for Drug Repositioning in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. Biomedicines. 2021 Feb 19;9(2):21.	Plusieurs études en cours sur des traitements repositionnés ciblant les voies de signalisation impliquées dans la FOP : Palovarotene, Garetosmab, Saracatinib. Nécessité d'études évaluant la toxicité de ces nouveaux traitements, car la FOP est une maladie rare avec de multiples complications d'organes.
Article de synthèse <i>Diagnostic</i> <i>Diagnostics différentiels</i> <i>Mesures de prévention</i> <i>Traitement des poussées</i> <i>Inclusion socioéducative et professionnelle</i>	Baujat et al. Fibrodysplasie ossifiante progressive et hétéroplasie ossifiante progressive. Revue du Rhumatisme Monographies Volume 86, Issue 1, February 2019, Pages 40-45. <i>En français</i> .	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Diagnostic</i> : <ul style="list-style-type: none"> - mutation mono-allélique gain de fonction de <i>ACVR1</i>, gène codant pour un récepteur aux BMP (<i>bone morphogenetic protein</i>) 1A, ou aussi activine-like kinase 2 (ALK2) et appartenant à la famille des TGF-β ; - mutation récurrente c.617G >A (p.Arg206His), au niveau du domaine Glycine-Sérine (GS) intracellulaire, est retrouvée chez la majorité des patients présentant une forme classique ;

		<ul style="list-style-type: none">- place indéniable du système immunitaire dans la survenue des ossifications hétérotopiques.<ul style="list-style-type: none">• <i>Diagnostics différentiels :</i>- Myosite ossifiante post-traumatique ;- Fibromatose juvénile ;- Sarcome des tissus mous ;- Calcinose tumorale ;- Hétéroplasie osseuse progressive.<ul style="list-style-type: none">• <i>Mesures préventives :</i>- Eviction des gestes invasifs, des chutes et traumatismes, des infections virales ;- Si chirurgie d'urgence requise : faire appel à une équipe anesthésistes expérimentés (avec intubation nasotrachéale sous contrôle scopique) + corticoïdes en pré- et postopératoire.- Prévention des chutes : chaussures légères antidérapantes (parfois avec semelles de compensation), éviction des obstacles à domicile, kinésithérapie de proprioception ;- Vaccinations intramusculaires proscrites, discuter la vaccination antigrippale par voie sous-cutanée superficielle dans une zone non mobile.<ul style="list-style-type: none">• <i>Traitement des poussées :</i>- Pour les poussées survenant près des grosses articulations (au niveau de la mâchoire et de la région sous-maxillaire) : Corticothérapie précoce à forte dose pendant 4 jours (par ex : prednisone 2 mg/kg/jour sans dépasser 100 mg/j, en une prise matinale) puis décroissance progressive sur une durée de 10–15 jours.
--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p>Ou traitement initial par méthylprednisolone par voie intraveineuse, 2 mg/kg/jour en intraveineux direct, pendant 3 jours, puis relais per os.</p> <p>- Pour les poussées des régions dorsolombaire, cervicale postérieure, et thoracique : pas de corticothérapie (difficulté à les identifier, nature récurrente).</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Inclusion socioéducative et professionnelle</i> : Importance des mesures d'accompagnement socio-éducatives et psychologiques pour optimiser l'inclusion scolaire puis professionnelle, ou activités occupationnelles. <p>Communautés de patients et leurs familles et professionnels impliqués : association de patients en France (www.fopfrance.fr), en Europe (www.eurordis.org) et dans le monde (www.ifopa.org).</p>
<p>Article de synthèse <i>Diagnostic</i> <i>Diagnostics différentiels</i> <i>Mesures de prévention</i> <i>Traitement des poussées</i></p>	<p>Akesson et al. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. In GeneReviews® [Internet]. 2020 Jun 11 [updated 2023 May 11]. PMID: 32525643.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Diagnostic clinique</i> : hallux valgus congénital bilatéral, FU et HO progressive extensive ; • <i>Diagnostics différentiels</i> : HOP, maladie des exostoses multiples, brachydactylie type B1, métachondromatose ; • <i>Prise en charge</i> : mesures préventives, ttt des poussées, PEC douleur-nutrition, kiné... • <i>Suivi tous les 6 à 12 mois en fonction des besoins</i> : surveillance orthopédique, cardio-pneumologique, ORL-dentaire, rénale, ...

Bibliographie

Akesson et al. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. In GeneReviews® [Internet]. 2020 Jun 11 [updated 2023 May 11]. PMID: 32525643.

Al Mukaddam et al. Imaging assessment of fibrodysplasia ossificans progressiva: Qualitative, quantitative and questionable. *Bone*. 2018 Apr;109:147-152.

Baujat et al. Prevalence of fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) in France: an estimate based on a record linkage of two national databases. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Jun 30;12(1):123.

Baujat et al. Fibrodysplasie ossifiante progressive et hétéroplasie ossifiante progressive. *Revue du Rhumatisme Monographies Volume 86, Issue 1, February 2019, Pages 40-45. En français.*

Bertamino et al. New Insights Into Central Nervous System Involvement in FOP: Case Report and Review of the Literature. *Am J Med Genet*. 2015 Nov;167A(11):2817-21.

Brance et al. Extensive progressive heterotopic ossification post-Covid-19 in a man. *Bone*. 2022 Feb;155:116287.

Carvalho et al. Craniofacial findings in fibrodysplasia ossificans progressiva: computerized tomography evaluation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 111:499-502, 2011.

Chakkalakal et al. An Acvr1 R206H knock-in mouse has fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Bone Miner Res*. 2012 Aug;27(8):1746-56.

Connor et al. Extra-articular ankylosis in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Br J Oral Surg* 20: 117-121, 1982.

Connor et al. Genetic aspects of fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Med Genet*. 1982 Feb;19(1):35-9.

Di Rocco et al. Garetosmab in fibrodysplasia ossificans progressiva: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Nat Med*. 2023 Oct;29(10):2615-2624.

Grgurevic et al. Post-COVID-19 exacerbation of fibrodysplasia ossificans progressiva with multiple flare-ups and extensive heterotopic ossification in a 45-year-old female patient. *Rheumatol Int*. 2021 Aug;41(8):1495-1501.

Gupta et al. Prevalence and risk factors for kidney stones in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Bone* 2018 Apr;109:120-123.

Hammond et al. The Face Signature of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Am J Med Genet*. 2012 Jun;158A(6):1368-80.

Hsiao et al. Cardiopulmonary and Neurologic Dysfunctions in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Biomedicines*. 2021 Feb 5;9(2):155.

Hujoel et al. Personal oral hygiene and dental caries: A systematic review of randomised controlled trials. *Gerodontology* 2018 Dec;35(4):282-289.

Kan et al. CNS demyelination in fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Neurol*. 2012 Dec;259(12):2644-55.

Kaplan et al. A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva. *Nat Genet*. 2006 May;38(5):525-7.

Kaplan et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008 Mar;22(1):191-205.

Kaplan et al. Early diagnosis of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Pediatrics*. 2008 May;121(5):e1295-300.

Kaplan et al. Classic and atypical fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) phenotypes are caused by mutations in the bone morphogenetic protein (BMP) type I receptor ACVR1. *Hum Mutat*. 2009 Mar;30(3):379-90.

Kaplan et al. Early Mortality and Cardiorespiratory Failure in Patients with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva *J Bone Joint Surg Am*. 2010 Mar;92(3):686-91.

Kaplan et al. A cumulative analogue joint involvement scale (CAJIS) for fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *Bone*. 2017 Aug;101:123-128.

Kaplan et al. Early clinical observations on the use of imatinib mesylate in FOP: A report of seven cases. *Bone*. 2018 Apr;109:276-280.

Kaplan et al. Acute unilateral hip pain in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *Bone*. 2018 Apr;109:115-119.

Kaplan et al. Acute and chronic rapamycin use in patients with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: A report of two cases. *Bone*. 2018 Apr;109:281-284.

Kaplan et al. Compartment Syndrome of the Thigh in a Patient with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *J Orthop Case Rep*. 2020 May-Jun;10(3):103-107.

Kaplan et al. The International Clinical Consortium on FOP. The Medical Management of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Current Treatment Considerations. *Clin Proc Intl Clin Consort FOP*. 2011; 4:1–100 April 2021; August 2021 - updated pages 57-62, 64-68, 125; December 2021 - updated page 124; January 2022 - updated pages 64-69; May 2022 - updated pages 64-68.

Kitoh et al. Clinical Aspects and Current Therapeutic Approaches for FOP. *Biomedicines*. 2020 Sep 2;8(9):325.

Kitterman, J.A.; Strober, J.B.; Kan, L.; Rocke, D.M.; Cali, A.; Peeper, J.; Snow, J.; Delai, P.L.; Morhart, R.; Pignolo, R.J.; et al. Neurological symptoms in individuals with fibrodysplasia ossificans progressiva. *J. Neurol.* 2012, 259, 2636–2643.

Kou et al. Social and clinical impact of COVID-19 on patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. *Orphanet J Rare Dis*. 2022 Mar 4;17(1):107.

Lanchoney et al. Permanent heterotopic ossification at the injection site after diphtheria-tetanus-pertussis immunizations in children who have fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Pediatr* 1995 May;126(5Pt 1):762-4.

Levy et al. Rehabilitation for individuals with fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Rev Bone Miner Metab* 3: 251-256, 2005.

Luchetti et al. Severe restriction in jaw movement after route injection of local anesthetic in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 81: 21-25, 1996.

Morales et al. Osteochondral diseases and fibrodysplasia ossificans progressiva. *Adv Exp Med Biol*. 2010;686:335-48.

Moriatis et al. Limb swelling in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Orthop Relat Res*. 1997 Mar;(336):247-53.

Nussbaum et al. Oral and dental healthcare and anesthesia for persons with fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Rev Bone Miner Metab* 3: 239-242, 2005.

Nussbaum et al. Dental care for patients who are unable to open their mouths. *Dental Clin North Am* 53: 323-328, 2009.

Pignolo et al. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Clinical and Genetic Aspects. *Orphanet J Rare Dis*. 2011 Dec 1;6:80.

Pignolo et al. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Diagnosis, Management, and Therapeutic Horizons. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2013 Jun;10 Suppl 2(0 2):437-48.

Pignolo et al. The Natural History of Flare-ups in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP): A Comprehensive Global Assessment. *J Bone Miner Res*. 2016 March ; 31(3): 650–656.

Pignolo et al. Clinical staging of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP). *Bone*. 2018 Apr;109:111-11.

Pignolo et al. Prevalence of fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) in the United States: estimate from three treatment centers and a patient organization. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Aug 5;16(1):350.

Pignolo et al. Natural history of fibrodysplasia ossificans progressiva: cross-sectional analysis of annotated baseline phenotypes. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 May 3;14(1):98.

Pignolo et al. Palovarotene for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP): Results of a Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Phase 2 Trial. *J Bone Miner Res.* 2022 Oct;37(10):1891-1902.

Pignolo et al. Plasma-Soluble Biomarkers for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) Reflect Acute and Chronic Inflammatory States. *J Bone Miner Res.* 2022 Mar;37(3):475-483.

Pignolo et al. Reduction of New Heterotopic Ossification (HO) in the Open-Label, Phase 3 MOVE Trial of Palovarotene for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP). *J Bone Miner Res.* 2023 Mar;38(3):381-394.

Pignolo et al. The Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Physical Function Questionnaire (FOP-PFQ): A patient-reported, disease-specific measure. *Bone.* 2023 Mar;168:116642.

Piram et al. Scalp nodules as a presenting sign of fibrodysplasia ossificans progressiva: A register-based study. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Jan;64(1):97-101.

She et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva in China. *Bone.* 2018 Apr;109:101-103.

Smilde et al. Protocol paper: a multi-center, double-blinded, randomized, 6-month, placebo-controlled study followed by 12-month open label extension to evaluate the safety and efficacy of Saracatinib in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (STOPFOP). *BMC Musculoskelet Disord.* 2022 Jun 1;23(1):519.

Tanaka et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva: Histopathological implications of aberrant bone morphogenic protein signalling for CNS dysgenesis *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2022 Jun;48(4):e12805.

Ventura et al. Challenges and Opportunities for Drug Repositioning in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Biomedicines.* 2021 Feb 19;9(2):21.

Young et al. Oral management in a patient with fibrodysplasia ossificans progressiva. *Spec Care Dentist* 27: 101-104, 2007.

Yu et al. ACVR1-activating mutation causes neuropathic pain and sensory neuron hyperexcitability in humans. *Pain* 2023 Jan 1;164(1):43-58.

Liste des participants à l'élaboration du PNDS

Ce travail a été coordonné par le Dr Geneviève Baujat (CRMR MOC, Paris, Necker) et le Pr Thomas Funck Brentano (CRMR MOC, Paris, Lariboisière).

Coordonnées du Dr Geneviève Baujat
Centre de référence coordonnateur MOC, Necker (AP-HP, Paris)
Service de Médecine Génomique des Maladies Rares
149 rue de Sèvres, 75015 Paris
Tél : 01 71 19 64 18
genevieve.baujat@aphp.fr

Coordonnées du Pr Thomas Funck Brentano
Hôpital Lariboisière (AP-HP)
Service de Rhumatologie
2, rue Ambroise Paré, 75010 Paris
Tél. 01 49 95 62 91
thomas.funck-brentano@aphp.fr

Les personnes ayant participé à la rédaction et/ou à la relecture sont :

Dr. Soo Kim (ORL, Kremlin-Bicêtre)

Mme Maelle Abatan (Ergothérapeute, Saint Maurice)
Dr Catherine Barbier (Rhumatologie pédiatrique, Grenoble)
Mme Elisabeth Célestin (Filière OSCAR)
Pr Corinne Collet (Génétique, Lariboisière)
Pr Brigitte Fauroux (Unité de ventilation non invasive et du sommeil de l'enfant, Necker)
Dr Lisa Friedlander (Médecine orale et dentaire, La Pitié-Salpêtrière)
Mme Nathalie Gourmelon (Filière OSCAR)
Dr Lucie Griffon (Unité de ventilation non invasive et du sommeil de l'enfant, Necker)
Mme Marie-Emeline Lagoutte et M. Antoine Lagoutte (Association FOP France)
Dr Michel Lemoine (Médecine Physique et Réadaptation, Necker)
Dr Natalie Loundon (ORL, Necker)
Mme Yohanne Marchix (Association FOP France)
Mme Margaux Modjbafan (Kinésithérapeute, Saint- Maurice)
Dr Sophie Monnot (Génétique moléculaire, Necker)
Dr Katherine Sanchez Barrueto (Médecine Physique et Réadaptation, Saint-Maurice)
Dr Elise Schaefer (Génétique médicale, Strasbourg)
Dr Gregory Vourc'h (Médecin généraliste, Guilers)
Dr Marjolaine Willems (Génétique médicale, Montpellier).