



## **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 MR MOC)**

**Janvier 2024**

## Table des matières

|                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Liste des abréviations.....                                                                | 4  |
| 1. Introduction.....                                                                       | 5  |
| 2. Objectifs du PNDS.....                                                                  | 5  |
| 3. Diagnostic et évaluation initiale .....                                                 | 6  |
| 3.1. Objectifs.....                                                                        | 6  |
| 3.2. Professionnels impliqués (et modalités de coordination) .....                         | 6  |
| 3.3. Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic/ Diagnostics différentiels ..... | 6  |
| 3.3.1. Manifestations cliniques initiales.....                                             | 6  |
| 3.3.2. Diagnostics différentiels.....                                                      | 8  |
| 3.3.3. Formes classiques / non classiques.....                                             | 8  |
| 3.3.4. Signes associés .....                                                               | 9  |
| 3.4. Confirmation du diagnostic et annonce au patient et sa famille.....                   | 11 |
| 3.5. L'histoire naturelle et stades de la maladie .....                                    | 12 |
| 3.6. Imagerie.....                                                                         | 13 |
| 3.7. Signes biologiques .....                                                              | 13 |
| 4. Prise en charge thérapeutique .....                                                     | 13 |
| 4.1. Objectifs.....                                                                        | 13 |
| 4.2. Professionnels impliqués.....                                                         | 14 |
| 4.3. Modalités pratiques du traitement.....                                                | 15 |
| 4.3.1. Mesures de prévention .....                                                         | 15 |
| 4.3.2. Traitement des poussées .....                                                       | 17 |
| 4.3.3. Traitements des complications .....                                                 | 17 |
| 4.3.4. Kinésithérapie et ergothérapie .....                                                | 18 |
| 4.3.5. Accompagnement psychologique .....                                                  | 19 |
| 4.3.6. Prise en charge nutritionnelle .....                                                | 20 |
| 4.4. Traitements innovants .....                                                           | 20 |
| 4.4.1. Palovarotène (classe 3) .....                                                       | 20 |
| 4.4.2. Imatinib (classe 2) .....                                                           | 20 |
| 4.4.3. Rapamycine (classe 3) .....                                                         | 21 |
| 4.4.4. Garetosmab (classe 3).....                                                          | 21 |
| 4.4.5. Saracatinib (classe 3).....                                                         | 21 |
| 4.5. Registres .....                                                                       | 21 |
| 5. Suivi .....                                                                             | 21 |

|                                                                                          |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 5.1. Objectifs.....                                                                      | 21 |
| 5.2. Professionnels impliqués.....                                                       | 22 |
| 5.3 Rythme et contenu des consultations (calendrier OSCAR).....                          | 22 |
| 5.4. Cas particulier.....                                                                | 23 |
| 5.4.1. Grossesse.....                                                                    | 23 |
| 5.4.2. Anesthésie générale.....                                                          | 23 |
| 5.4.3. Soins dentaires.....                                                              | 23 |
| 5.5. Suivi socioéducatif.....                                                            | 26 |
| 5.5.1. PAI.....                                                                          | 26 |
| 5.5.2. ALD.....                                                                          | 26 |
| 5.5.3. MDPH.....                                                                         | 26 |
| 6. Associations de patients.....                                                         | 27 |
| 6.1. FOP France.....                                                                     | 27 |
| 6.2. IFOPA.....                                                                          | 27 |
| 6.3. EURORDIS.....                                                                       | 28 |
| 6.4. Tin Soldiers.....                                                                   | 28 |
| 7. Groupes de professionnels experts FOP.....                                            | 28 |
| ANNEXE 1 : Iconographies.....                                                            | 29 |
| ANNEXE 2 : Calendrier de suivi OSCAR.....                                                | 32 |
| ANNEXE 4 : Fiche sur les soins dentaires.....                                            | 39 |
| ANNEXE 5 : Liste des participants à l'élaboration du PNDS.....                           | 44 |
| ANNEXE 6 : Coordonnées des centres experts et de la filière de santé maladies rares..... | 45 |
| ANNEXE 8 : Bibliographie.....                                                            | 49 |

## Liste des abréviations

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

## 1. Introduction

La Fibrodysplasie Ossifiante Progressive (FOP), également communément dénommée « maladie de l'homme de pierre », est une maladie génétique rare autosomique dominante, affectant le système musculo-squelettique et conjonctif. Sa prévalence est variable selon les publications, de 0,36 à 1.36 par million d'habitants, *a priori* sans facteur ethnique ou géographique prédisposant (Connor et al., 1982, Morales et al., 2010, Baujat et al., 2017, She et al., 2018, Pignolo et al., 2021).

La FOP est caractérisée par l'association d'anomalies osseuses congénitales (malformations variables des premiers rayons des extrémités, avec typiquement hallux valgus et pouces raccourcis), et la survenue d'ossifications hétérotopiques (HO), dans les muscles, les aponévroses et les tendons, apparaissant de façon progressive, cumulative et irréversible, précédés ou non de périodes inflammatoires. Les HO surviennent en effet majoritairement par poussées, pouvant être provoquées par un traumatisme musculaire : blessure, injection intramusculaire, infection virale, étirement musculaire, ou chute. Ces ossifications extra-osseuses sont cumulatives et évoluent ensuite de façon autonome pour former des ponts et plaques osseuses ectopiques, aboutissant à un véritable exo-squelette irréversible.

Nous développerons les arguments clinico-radiologiques permettant de suspecter le diagnostic des différentes formes de FOP, ainsi que les modalités de confirmation par l'étude moléculaire du gène *ACVR1*.

Nous aborderons les diagnostics différentiels, les possibilités thérapeutiques des poussées, les mesures préventives et les traitements innovants.

Le suivi de la FOP comporte des évaluations régulières cliniques et paracliniques adaptées à l'âge et au profil évolutif de chaque patient et est organisé entre le centre de référence / compétence Maladies Osseuses Constitutionnelles (MOC) (liste des centres experts FOP disponible en Annexe 6) et le médecin de proximité, qui doit-être associé aux différents axes de prise en charge et de suivi.

## 2. Objectifs du PNDS

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels de santé concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle ainsi que le parcours de soins d'un patient atteint de FOP. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant en concertation avec le médecin spécialiste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de FOP.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012.

### 3. Diagnostic et évaluation initiale

#### 3.1. Objectifs

- Savoir évoquer la FOP devant certains symptômes ;
- Confirmer le diagnostic de FOP : diagnostic positif et élimination des diagnostics différentiels ;
- Caractériser la forme et le stade de la pathologie au moment du diagnostic ;
- Rechercher les autres atteintes d'organes pouvant s'associer à la FOP (signes périphériques) ;
- Donner d'emblée au sujet et à sa famille les mesures de prévention, les principes de suivi et de prise en charge thérapeutique.

#### 3.2. Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le diagnostic est en général évoqué par les néonatalogistes et sages – femmes, les pédiatres, les orthopédistes, les dermatologues, les oncologues, les rhumatologues et/ou les médecins urgentistes, confrontés à un symptôme voire une complication inaugurale. Le patient est ensuite référé auprès d'un généticien clinicien, qui confirmera le diagnostic sur des arguments clinico-moléculaires. Le diagnostic prénatal par un obstétricien/échographiste a été rapporté, même si cette pathologie est exceptionnellement découverte avant la naissance.

Le patient est ensuite référé pour la prise en charge ultérieure à une équipe multidisciplinaire. La coordination est assurée par un médecin expert FOP du réseau du CRMR MOC, en général par un généticien clinicien/rhumatologue pédiatre à l'âge pédiatrique et par un rhumatologue à l'âge adulte. Ce suivi est organisé en concertation avec les spécialistes d'organes et, essentiel, avec le médecin traitant.

#### 3.3. Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic/ Diagnostics différentiels

##### 3.3.1. Manifestations cliniques initiales

Le diagnostic est réalisé à un âge moyen de 5 ans (Pignolo et al., 2019), et probablement de plus en plus tôt depuis ces dernières années.

##### • Les signes d'appel :

- Le diagnostic de FOP est exceptionnellement porté en anténatal devant la mise en évidence d'hallux valgus à l'imagerie de dépistage.
- Les nouveau-nés présentent des **anomalies des orteils**, classiquement dit « **hallux valgus** », (gros orteil court et déformé en valgus) parfois simplement raccourcis, signe isolé et pouvant passer inaperçu si l'équipe pédiatrique ne connaît pas ce diagnostic (Kaplan et al., 2008, Pignolo et al., 2011). Les pouces sont également possiblement raccourcis.

La radiographie des extrémités est importante pour montrer le raccourcissement des premiers rayons et, plus tard, les anomalies des phalanges de ce premier rayon.

En effet, ces anomalies des extrémités sont parfois reconnues à un âge plus tardif, où les caractéristiques radiologiques deviennent plus manifestes : monophalangisme du premier orteil, associé à un aspect trapu et élargi du premier métacarpe. La première phalange est en générale courte, triangulaire ou trapézoïde, parfois fusionnée avec le premier métatarsien ou avec la seconde phalange. Le premier rayon des mains est également en général raccourci, avec un premier métacarpien bref, et une hypoplasie des phalanges du pouce. La première

phalange présente une ligne métaphysaire oblique en bas et en dehors. La seconde phalange peut être étroite, comme les autres phalanges terminales des autres doigts. Une brachymésophalangie des V est fréquente.

Chez certains nouveaux nés, les anomalies des extrémités sont plus importantes, avec anomalies réductionnelles de plusieurs rayons, au niveau des membres inférieurs comme des membres supérieurs.

A l'inverse les anomalies des extrémités peuvent ne pas être cliniquement manifestes, le diagnostic étant alors réalisé devant les poussées d'HO décrites ci-dessous.

- Lors des premiers mois de vie, des **nodules transitoires du scalp**, tuméfactions parfois inflammatoires et douloureuses, peuvent apparaître et disparaître spontanément en quelques jours, sans laisser de signe dans la majorité des cas. Ils sont rarement reconnus, et plus souvent retrouvés à l'interrogatoire a posteriori (Piram et al., 2011).
  - La pathologie est le plus souvent reconnue devant des épisodes de **poussées inflammatoires ou flare-up (FU)** entraînant le développement des **ossifications hétérotopiques (HO)** dans les tissus conjonctifs et musculaires (Kaplan et al., 2008). Les premières poussées surviennent à un âge variable (âge moyen 6,9 ans, Pignolo et al., 2016). Elles sont souvent prises pour une autre pathologie (*cf. 3.3.2. Diagnostics différentiels*).
  - Les ossifications hétérotopiques sont le plus souvent précédées de **signes inflammatoires localisés**. Ces FU ont été mieux décrites ces dernières années. Elles sont définies par au moins 2 des 6 signes suivants : douleur, tuméfaction, induration, augmentation de la chaleur locale, rougeur, diminution de la mobilité segmentaire.
  - Ces FU apparaissent au niveau des **tissus conjonctifs, enthèses, muscles squelettiques et/ou leurs aponévroses et les capsules articulaires**. Ce sont des tuméfactions douloureuses, accompagnées parfois de signes généraux chez l'enfant (fièvre). Elles concernent en général d'abord les régions cervicales et paravertébrales, puis les épaules, le bas du dos, les hanches, et enfin les membres, progressant selon un schéma particulier (cranio-caudal, postéro-antérieur et proximo-distal) mimant le développement normal du squelette embryonnaire.
  - Les poussées peuvent être spontanées ou secondaires à un événement déclencheur, lésion musculaire ou pathologie virale de type grippale : vaccination intramusculaire, traumatisme ou hématome musculaire, chute, infection virale comme la grippe.
  - Ces zones inflammatoires douloureuses laissent place dans la majorité des cas à des **ankyloses localisées** traduisant le phénomène d'**ossification endochondrale hétérotopique**. Ces HO forment des pseudo tumeurs, et vont plus ou moins rapidement évoluer en formant des feuilletts irréguliers et/ou des ponts osseux entre les pièces du squelette normal. Elles peuvent se présenter en petites mottes confluentes au niveau des capsules articulaires.
  - Selon leur localisation et leur étendue, elles vont entraîner différents types de gêne, avec limitation d'amplitude articulaire, et déformations variables progressives. L'ablation chirurgicale d'une lésion inflammatoire et/ou osseuse hétérotopique peut entraîner une **salve de poussées successives** durant plusieurs mois.
  - Les muscles lisses, le muscle cardiaque, et certains muscles squelettiques comme le diaphragme, les muscles périorbitaires et la langue sont épargnés.
- Rarement, la pathologie est découverte devant des ostéochondromes (exostoses multiples), apparaissant en fin de première décennie.

### 3.3.2. Diagnostics différentiels

Les principaux diagnostics différentiels sont (expérience locale, Pignolo et al., 2011) :

- Hétéroplasie osseuse progressive (HOP, *GNAS*) : ossifications cutané-musculaires évoluant depuis l'enfance ; processus d'ossification extraosseuse principalement de type membraneuse ;
- Myosite ossifiante post traumatique ;
- Myosite ossifiante - like (*USP6*) ;
- Fibromatose juvénile agressive ;
- Maladies des exostoses multiples (*EXT1* et *EXT2*) ;
- Lymphœdème ;
- Sarcome des tissus mous ;
- Tumeur desmoïde ;
- Malformation congénitale isolée des orteils (anomalies réductionnelles des extrémités) ;
- Maladie des synostoses multiples (*NOG*).

### 3.3.3. Formes classiques / non classiques

On distingue les formes classiques des formes non classiques.

- **Forme classique** (Kaplan et al., 2009, Pignolo et al., 2011, variant classique de *ACVR1*)  
Association d'une malformation congénitale des gros orteils (hallux valgus, malformation du 1<sup>er</sup> métatarse, monophalangisme) et raccourcissement des pouces, avec apparition de HO sur des sites extra-squelettiques dans la 1<sup>ère</sup> décennie, induits par des traumatismes (vaccin intra-musculaire, soins dentaires, traumatisme physique, virose...), évoluant selon des axes dorso-ventral, cranio-caudal et axial-périphérique. Ankylose articulaire et déformations d'abord sus-diaphragmatique puis des membres inférieurs, perte de poids, blocage mandibulaire, pneumonies, accidents thrombotiques et insuffisance cardiaque contribuent à l'altération progressive de l'état général et la nécessité d'une assistance importante quotidienne dans la 3<sup>ème</sup> décennie. L'espérance de vie moyenne est de 56 ans (Kaplan et al., 2010).

- **« FOP-plus »** (Kaplan et al., 2009, variant classique de *ACVR1*)  
FOP de forme classique avec au moins une manifestation clinique atypique dont le lien avec la FOP n'est pas certain : anémie, dysplasie polyostotique fibreuse, craniopharyngiome, glaucome, lèvre bifide, retard cognitif-développemental, rétinopathie, cataracte, aménorrhée primaire ont été décrits.

- **« FOP-variants »** (Kaplan et al., 2009, variants non classiques de *ACVR1*)  
Elles sont associées à d'autres variants pathogènes de *ACVR1* et se manifestent par des signes très variables, avec notamment une normalité des gros orteils ou au contraire une atteinte sévère des quatre extrémités (absence d'ongles des orteils, malformations très asymétriques des gros orteils, agénésie / brachydactylies de tous les rayons, brachytéléphalangies, aplasie d'autres rayons que le I).

On souligne l'extrême variabilité de la FOP, hétérogénéité clinique inter-individuelle mais également intra-familiale pour les très rares formes transmises. Cette variabilité concerne le mode de présentation, l'âge des premières manifestations (dès la naissance à au-delà de 20 ans), son évolutivité et la fréquence des signes et complications. Il n'y a pas de facteur pronostique identifié à ce jour.

### 3.3.4. Signes associés

- **Ostéochondromes**

L'apparition d'exostoses multiples (ou ostéochondromes) est un signe classique, au niveau du fémur distal et du tibia proximal (Kaplan et al., 2008). Ces exostoses sont d'abord des renflements subtils au niveaux des métaphyses tibiales proximales puis fémorales distales, apparaissant dans la première décennie de vie, et progressant vers des formations sessiles ou pédiculées de taille variable. Leur identification est importante pour différencier certaines douleurs des genoux de l'apparition d'une FU. L'ablation chirurgicale est proscrite. Ces exostoses sont en général moins volumineuses et moins symptomatiques que les exostoses de la maladie des exostoses multiples.

- **Atteinte ostéoarticulaire**

L'atteinte articulaire est mal décrite dans la FOP. Chez l'enfant, on note souvent de petites épiphyses fémorales proximales, et un élargissement des cols fémoraux, comme on peut le voir dans la maladie des exostoses multiples. Lors des périodes d'activité de la maladie, on peut retrouver une ostéochondromatose intra articulaire, véritable métaplasie de la synoviale aboutissant à la formation de petits corps ostéocartilagineux dans la cavité articulaire (notamment au niveau du genou et de la hanche) (Al Mukaddam et al. 2017). L'apparition de cette ostéochondromatose est parfois très douloureuse avec un impact fonctionnel marqué, et difficile à soulager. Enfin, il peut exister une ostéochondromatose périarticulaire se manifestant par des calcifications en mottes plus ou moins congruentes, en général évolutive et participant à l'ankylose articulaire progressive.

- **Manifestations neurologiques**

La moitié des patients ont déjà présenté au moins un symptôme neurologique chronique (céphalées chroniques, douleur neuropathique, allodynie, engourdissement de membre, picotements). D'autres signes neurologiques ont déjà été décrits : myoclonies, malformations du cervelet et du corps calleux, craniopharyngiome, lésions du tronc cérébral.

Une étude récente reprenant des IRM cérébrales réalisées chez des personnes FOP démontre des anomalies de la substance blanche et des signes d'inflammation focale, sans correspondance clinique évidente (Kan et al., 2012, Tanaka et al., 2022). L'atteinte du système neurologique périphérique avec hyperexcitabilité des voies sensitives a été soulignée récemment, et apporte des pistes de nouvelles stratégies thérapeutiques à venir (Kitterman et al., 2012, Bertaminio et al., 2015, Hsiao et al., 2021, Yu et al., 2023). On souligne que les voies de signalisation des BMP semblent impliquées dans la démyélinisation du système nerveux central.

- **Manifestations rénales**

Les calcifications des voies excrétrices rénales et les lithiases rénales sont fréquentes dans la FOP. L'immobilité chronique, le rôle de la voie du BMP, le turnover osseux, le régime alimentaire pauvre en fibres et les infections urinaires répétées peuvent être des facteurs contributifs (Gupta et al., 2018).

- **Manifestations dermatologiques et œdème de membres.**

Les atteintes cutanées de la FOP sont multiples et variables selon l'âge. Elles sont dues soit à la FOP elle-même, soit aux complications de décubitus, soit, enfin, aux traitements utilisés. Les signes dermatologiques associés à la FOP sont principalement la dermite séborrhéique et l'hypotrichie avec des sourcils peu fournis et une moindre densité capillaire.

Les limitations articulaires favorisent les lésions infectieuses des plis (intertrigos bactériens, mycoses). L'état grabataire chez les personnes ayant une forme évoluée entraîne une augmentation du risque d'ulcère de pression et d'escarre.

Un œdème diffus du membre inférieur ou œdème focal du membre supérieur peut survenir, associé à la phase aigüe d'une nouvelle FU avec risque de compression, de thrombose veineuse profonde, de lymphœdème et, en conséquence, des phlyctènes d'hyperpression, et un risque infectieux significatif (cellulite à streptocoque). Après la phase aigüe, l'œdème massif peut perdurer jusqu'à 3 à 6 mois, laissant place à une HO ou une ankylose progressive et définitive. Sa prise en charge est difficile : bas de compression souvent mal tolérés, élévation des membres difficile, antibiotiques, corticoïdes à discuter (Kaplan ICC).

- **Manifestations crânio-faciales et ORL** (Hammond et al., 2012, Pignolo et al., 2013)

La dysfonction de l'articulation temporo-mandibulaire (ATM) liée à l'ankylose, et l'apparition de HO au niveau des muscles masticateurs peuvent entraîner des difficultés d'alimentation et de déglutition. La prise en charge est personnalisée. L'ablation des dents molaires inférieures latérales peuvent être une solution pour favoriser l'alimentation et diminuer le risque d'inhalation en cas de vomissements.

Les poussées survenant en région sous mandibulaire entraînent un risque de dyspnée lié à l'œdème régional et doivent être considérées comme des urgences thérapeutiques (indication aux bolus de corticoïdes).

Une surdité de transmission est fréquente (et des cas de surdité mixte ou neurosensorielle ont été rapportés), débutant parfois dès l'enfance, avec aggravation progressive nécessitant parfois un appareillage. Le mécanisme n'est pas encore bien connu, mais les poses d'aérateurs transtympaniques, ou chirurgie de l'oreille moyenne n'ont pas montré d'évolution favorable. Le degré de la surdité n'est pas lié à l'évolution de la maladie.

- **Manifestations dentaires**

La dysharmonie maxillo-dentaire est multifactorielle, liée en partie au défaut d'ouverture buccale et à un fréquent retrognathisme progressif dont l'origine n'est pas claire (Kaplan ICC). Ces manifestations dentaires nécessitent des précautions particulièrement importantes au niveau de l'hygiène pour limiter tout syndrome infectieux d'origine dentaire (*La prise en charge sera discutée en 5.4.3. et en Annexe 4*).

- **Manifestations cardio-pulmonaires**

On décrit deux types d'atteinte cardiaque dans la FOP :

1/ L'atteinte précoce, mise en évidence ces dernières années par les études d'histoires naturelles, comporte un excès de risque de trouble (i) de conduction et (ii) du rythme, ainsi que des anomalies anatomiques. Leur prévalence exacte est inconnue (Hsiao et al., 2021), mais leur dépistage est important, d'autant plus de l'avènement des essais cliniques avec des médicaments ayant possiblement un impact cardiaque.

Le rôle du récepteur *ACVR1* dans le développement cardiaque n'est pas parfaitement déterminé à ce jour. En général, ces manifestations restent sans retentissement clinique chez l'enfant et l'adulte jeune.

2/ Chez les sujets FOP âgés, les complications cardio-pulmonaires aboutissent à une entité décrite dans la littérature comme « **syndrome d'insuffisance thoracique** ». Cette insuffisance cardio-respiratoire est d'origine multifactorielle :

- syndrome restrictif lié à la déformation thoracique progressive en cyphoscoliose et/ou hyperlordose thoracique voire déviation latérale du tronc, pouvant être très importante, avec une diminution de l'ampliation thoracique liée aux fusions costo-vertébrales et aux ossifications des muscles intercostaux et paravertébraux (Pignolo et al., 2013) ; cette restriction des volumes pulmonaires est aggravée par :
- les pneumonies répétées
- les embolies pulmonaires répétées
- le cœur pulmonaire chronique et le risque d'HTAP secondaire.

Ces complications peuvent être responsables d'un décès prématuré.

La médiane d'espérance de vie rapportée dans les travaux récents chez une personne FOP est de 56 ans, mais associé à une large variabilité (Kaplan et al., 2010).

### 3.4. Confirmation du diagnostic et annonce au patient et sa famille

#### 3.4.1. Annonce diagnostique

Le temps de l'évocation puis l'annonce du diagnostic est une période délicate où les mots doivent être particulièrement prudents mais clairs, auprès du patient et de sa famille. Les explications seront progressives, mesurées, en abordant bien la grande variabilité, le conseil génétique, l'importance des mesures de prévention, les traitements conventionnels et innovants, et la présence de professionnels experts et d'associations de patients pour un accompagnement au long cours.

Le diagnostic est fortement évoqué par les arguments clinico-radiologiques, puis confirmé par l'étude moléculaire réalisée au décours d'une consultation de génétique médicale.

Le variant pathogène prédominant NM\_001105.5 : c.617G>A p.(Arg206His) dans le domaine glycine-sérine (GS) d'*ACVR1*, est retrouvée chez environ 97 % des patients, et est associée aux formes dites classiques, caractérisées par un premier orteil anormal, la survenue de HO avant l'âge de 10 ans et la paucité de signes extra-musculaires ou extra-osseux (Kaplan et al., 2006, Kaplan et al., 2009). Les analyses moléculaires sont généralement ciblées sur le variant récurrent en première intention puis élargies au reste du gène en cas de négativité. Le variant p.(Arg206His) et les autres variants pathogènes rapportés actuellement sont responsables d'une activation constitutive du récepteur *ACVR1* à l'origine du phénotype. Tous les variants pathogènes identifiés à ce jour sont localisés dans le domaine catalytique de la kinase sérine/thréonine du récepteur.

Le diagnostic précoce permet d'éviter des explorations invasives potentiellement responsables de complications.

### 3.4.2. Conseil génétique

Il s'agit d'une pathologie autosomique dominante, d'expressivité variable mais de pénétrance théoriquement complète, associée à un variant pathogène mono-allélique d'*ACVR1*. Les formes transmises sont rares.

Le conseil génétique pour les parents ayant un premier enfant atteint est rassurant avec un risque de récurrence exceptionnel lié aux mosaïques germinales (1%) (Kaplan ICC).

Une personne portant une FOP a une probabilité de transmission de 50% à chaque grossesse ; ceci doit être expliqué et accompagné dans les services de génétiques.

Un projet de parentalité chez une personne FOP doit être accompagné également par des services de génétique experts de la pathologie, en lien avec des services de gynéco-obstétrique maternité 3 ». Tout d'abord, l'abord du conseil génétique, la faisabilité de la grossesse, son déroulement, la possibilité d'un diagnostic prénatal précoce (diagnostic prénatal non invasif possible si le père est porteur), voie d'accouchement et toute l'organisation du postnatal pour l'enfant et sa famille.

### 3.5. L'histoire naturelle et stades de la maladie

Les HO peuvent être précédées ou non de FU et toutes les FU ne conduisent pas à une HO.

Les HO sont progressives et cumulatives, menant à une ankylose généralisée, des complications respiratoires et thromboemboliques et à un décès précoce à l'âge adulte (Pignolo et al., 2016, Pignolo et al., 2019). Œdème, douleur et limitation articulaire sont les signes les plus fréquents de FU. Elles peuvent survenir après un traumatisme, type blessure, injection intramusculaire, infection virale, étirement musculaire, ou chute.

Il existe une grande variabilité dans cette affection. Il existe des formes d'expressivité précoce et d'autres se révélant à l'adolescence voire à l'âge adulte. Quel que soit l'âge d'apparition, il existe des formes lentement progressives et d'autres dont l'évolution est rapidement croissante.

- **5 stades d'évolution de la FOP sont décrits (Pignolo et al., 2018) :**

**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 ;

**4. Forme avancée :** FU dans toutes les régions, insuffisance respiratoire restrictive modérée / syndrome d'insuffisance thoracique débutant, dépendance pour les activités quotidiennes, fauteuil roulant. Les extrémités sont en général longtemps épargnées par les poussées et ossifications.

**5. Forme au stade final :** FU dans toutes les régions, ankyloses de toutes les articulations, insuffisance respiratoire restrictive sévère / syndrome d'insuffisance thoracique ; infections respiratoires récurrentes, absence d'autonomie pour les activités quotidiennes, fauteuil roulant.

### 3.6. Imagerie

Sur le plan radiologique, le signe le plus précoce est le monophalangisme du premier orteil, associés à un aspect trapu et élargi du premier métacarpe (Al Mukaddam et al., 2018). La première phalange est en générale courte, triangulaire ou trapézoïde, parfois fusionnée avec le premier métatarsien ou avec la seconde phalange. Le premier rayon des mains est également en général raccourci, avec un premier métacarpien court, et une hypoplasie des phalanges du pouce. La première phalange est souvent déformée, triangulaire, avec une ligne métaphysaire oblique en bas et en dehors. La seconde phalange peut être étroite, comme les autres phalanges terminales des autres doigts. Une brachymésophalangie des V est fréquente. Certains enfants ont précocement une fusion métacarpo-phalangienne et interphalangiennes de leurs pouces.

Lors des premières années de vie, des ostéochondromes peuvent apparaître (ou exostoses fines et sessiles) en région fémorale inférieure et tibiale supérieure. Un aspect allongé et étroit avec fusion des facettes articulaires des vertèbres C2 à C7 est fréquemment observé précocement, associé à une limitation de la mobilité cervicale, avant même l'apparition des premières poussées. Enfin, les cols fémoraux sont larges et trapus, contrastant avec une petite taille des épiphyses fémorales supérieures.

Les radiographies en technique EOS permettent une nette diminution de l'irradiation qu'une radiographie conventionnelle, et est particulièrement intéressante pour les MOC nécessitant un suivi radiologique rapproché, avec une étude précise des déformations osseuses.

L'échographie et l'IRM peuvent aider à identifier une FU dans certaines localisations comme la région abdominale (visualisation de l'œdème). L'IRM n'est pas forcément réalisable chez tous les patients.

Le scanner basse dose avec reconstitution osseuse et le 18 Na Fluorile-PET-CT doivent être surtout limités aux essais thérapeutiques. Il n'y a pas de recommandation internationale sur la fréquence optimale des imageries chez une personne FOP.

Notre groupe d'experts FOP propose qu'il y ait au minimum un scanner basse dose du corps entier en excluant la tête à 10 ans, 15 ans et à 18 ans avant la transition (*cf. calendrier de suivi OSCAR en Annexe 2*). Le suivi par imagerie à l'âge adulte n'est pas codifié. La réalisation d'un examen d'imagerie doit avoir une justification clinique (recherche de FU, fracture, progression, lithiase...).

### 3.7. Signes biologiques

Il n'existe pas de signes/marqueurs biologiques caractéristiques de la FOP, notamment permettant de refléter les périodes d'inflammation/d'activité de la pathologie. Dans le cadre de tests non réalisés en routine, 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) était fortement corrélée avec le génotype de la FOP, tandis que la kallikréine-7 était fortement corrélée avec l'ossification hétérotopique aiguë (Pignolo et al., 2022).

## 4. Prise en charge thérapeutique

### 4.1. Objectifs

- Limiter la survenue de nouvelles HO,
- Améliorer le confort et limiter les phases douloureuses,

- Optimiser la qualité de vie, le vécu de cette pathologie chronique,
- Prévenir les complications / les détecter et traiter précocement,
- Augmenter le taux de survie des formes évoluées et graves,
- Améliorer les différents retentissements de la pathologie dont notamment :
  - la fonction cardio-respiratoire,
  - la fonction squelettique et la qualité osseuse,
  - l'oralité, la croissance, la mobilité, l'autonomie,
- Accompagner le patient et sa famille dans toutes les dimensions du parcours médical, socio-éducatif et professionnel ultérieur.

Compte-tenu des nombreux retentissements de la maladie, un **accompagnement psychologique** doit être proposé à tout âge et à tout moment de la prise en charge selon les besoins exprimés par le patient et sa famille. Certains moments clés de l'évolution doivent particulièrement être accompagnés (annonce du diagnostic, entrée à l'école, passage au collège, utilisation d'un fauteuil roulant, perte de l'autonomie). L'investissement demandé par les soins et les rendez-vous de suivi peuvent être très lourds pour les parents et une vigilance de la part des soignants est importante tout au long du parcours pour dépister et éviter des situations de découragement/stress familial (parents, frères et sœurs).

#### 4.2. Professionnels impliqués

La prise en charge est multidisciplinaire, coordonnée par un médecin spécialiste des centres experts FOP du réseau du CRMR MOC, en proche concertation avec le médecin traitant.

A l'âge pédiatrique, cette coordination est le plus souvent assurée par un pédiatre, un généticien clinicien ou un rhumatologue pédiatre, alors qu'à l'âge adulte, ce sera plus volontiers une centralisation par un rhumatologue et/ou un médecin rééducateur (MPR). Ce suivi est organisé en concertation avec les spécialistes d'organes et, essentiel, avec le médecin traitant.

Les médecins impliqués sont :

- Médecin traitant (généraliste ou pédiatre),
- Médecins spécialistes impliqués en 1<sup>ère</sup> ligne (généticiens cliniciens, dermatologues, radiologues, pédiatres, rhumatologues, neurologues, etc...),
- Médecins urgentistes et réanimateurs confrontés à une complication révélatrice,
- Chirurgiens orthopédistes,
- Médecins de la douleur,
- Médecins rééducateurs fonctionnels,
- Néphrologues et pédiatres néphrologues, urologues,
- Cardiologues, pneumologues,
- Chirurgiens-dentistes, orthodontistes, stomatologues,
- ORL,
- Psychiatres.

Lorsque la situation clinique le justifie, peuvent intervenir :

- Infirmiers (ères),
- Diététiciens,

- Psychologues,
- Kinésithérapeutes,
- Ergothérapeutes,
- Orthophonistes,
- Audioprothésistes,
- Assistantes sociales,
- Équipes des centres de prise en charge (SESSAD, CAMSP, CMPP),
- Prestataires à domicile pour la VNI
- AESH (Accompagnant des élèves en situation de handicap) / AVS (auxiliaire de vie scolaire) et Aides de Vie

### 4.3. Modalités pratiques du traitement

#### 4.3.1. Mesures de prévention

Les mesures de prévention sont à mettre en place précocement afin de limiter la survenue de complication ultérieure.

- **Prévention des chutes et traumatismes** : chaussures légères antidérapantes (parfois avec semelles de compensation), éviction des obstacles à domicile, kinésithérapie avec exercices proprioceptifs prudents proprioception.

(La conduite à tenir en cas de chute, en prévention des poussées, est décrite en 4.3.2 et en *Annexe 3*).

- **Éviction des gestes invasifs : les injections intramusculaires doivent être proscrites.** Les injections intradermiques et sous cutanées sont possibles, en dehors des poussées, mais avec prudence.

- **Vaccinations** :

Les recommandations reconnues par la communauté médico-scientifique et notamment par l'ICC sont :

- Les vaccinations intramusculaires sont à éviter chez une personne FOP notamment à l'âge pédiatrique ;
- Les vaccins par voie intramusculaire (IM) et sous-cutanée (SC) contre **Diphtérie, Tétanos et Polio** sont contre-indiqués (Lanchoney et al., 1995) ;
- Le vaccin oral contre le **Rotavirus** (Rotarix, RotaTeq) est contre-indiqué chez les nourrissons qui auront déjà été diagnostiqués car il contient le virus vivant ;
- Certaines autres vaccinations sous-cutanées strictes peuvent être envisagées, si la FOP est quiescente ;
- Pour toute vaccination, il est important de les réaliser **sur un site déjà ankylosé et à distance d'une poussée (6-8 semaines)** ;
- Pour toute vaccination, il est important de considérer la balance bénéfices / risques (notamment en termes d'exposition) ;
- En cas de vaccination nécessaire, on peut proposer une cure courte de prednisone/ prednisolone sur deux jours (2 mg/kg/j, sans dépasser 100 mg) ;
- Après toute vaccination, on peut proposer un traitement par AINS pendant 7 jours.

Les considérations sur certaines vaccinations spécifiques sont :

1/ vaccins indiqués par voie sous cutanée, sans risque spécifique démontré dans la FOP :

- **ROR** (rubéole oreillons rougeole) et **varicelle**
- **Polio oral** inactivé
- **Pneumo 23**

2/ Vaccins indiqués par voie intramusculaire pouvant être efficaces par voie sous cutanée et sans risque démontré chez les personnes FOP :

- **Hépatite A** (Havrix)
- **Hépatite B** (Energix-B)

3/ Vaccins indiqués par voie intramusculaire, probablement sans risque démontré dans la FOP, mais dont l'efficacité est non démontrée en cas de voie sous-cutanée :

- **Méningocoque sérotype B** (Bexsero; Trumenba)
- **Human papilloma Virus** (HPV, Gardasil et Gardasil 9)

4/ Vaccins indiqués par voie intramusculaire, dont l'efficacité n'est pas démontrée par voie sous-cutanée, mais contre-indiqués dans la FOP s'ils conjuguent un composé de diphtérie ou tétanos :

- **Haemophilus influenzae type B** (HiB; Hiberix ; Act HiB)
- **Meningococcal serogroupes A, C, W, Y** (Menactra; Menveo)
- **Vaccin conjugué Pneumocoque 13** (Prevenar-13)
- **Vaccin conjugué HiB/MenC** (Menitorix; Menhibrix)

5/ La **coqueluche** est une pathologie à risque chez les personnes FOP ayant une atteinte respiratoire. Il est recommandé de vacciner les personnes contactes. En cas d'épidémie locale (école), on recommande l'éviction scolaire. En cas de contact rapproché (prophylaxie post exposition) ou de symptomatologie débutante, un traitement antibiotique est recommandé.

6/ On peut discuter la vaccination **antigrippale** par voie sous-cutanée superficielle dans une zone non mobile chez les patients ayant une forme évoluée/avec diminution significative des volumes pulmonaires. En revanche, pour tous, il est souhaitable de vacciner les apparentés pour éviter la contamination.

8/ La vaccination contre **haemophilus influenzae** (démontrée efficace par voie sous-cutanée) est possible chez les personnes ayant une forme évoluée avec impact significatif sur les volumes pulmonaires.

9/ La vaccination contre la **COVID19** n'est actuellement disponible que par injection intramusculaire ; l'efficacité de la voie sous-cutanée n'est pas démontrée. Les complications entraînées par l'infection et la vaccination contre la COVID19 sont étudiées depuis 2 ans et à ce jour il n'y a pas d'effet démontré entre cette vaccination et la survenue de FU/HO. Deux publications rapportent des HO après infection par la COVID19. Il est donc actuellement proposé de limiter cette vaccination aux personnes ayant une fragilité respiratoire (Kaplan ICC), avec discussion de l'association avec des corticoïdes en cure courte autour de cette vaccination (Grgurevic et al., 2021, Brance et al., 2022, Kou et al., 2022).

- 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** (Pignolo et al., 2013).

- **Si une chirurgie d'urgence est requise** : faire appel à une équipe d'anesthésistes expérimentés/ORL (avec intubation nasotrachéale si besoin sous contrôle nasofibroscopique pour limiter l'ouverture buccale forcée ou en cas de trismus serré. On recommande des corticoïdes en pré- et postopératoire (cf. CAT en cas de chirurgie programmée). Présence recommandée d'un chirurgien ORL en salle de bloc pour éventuelle trachéotomie en urgence si nécessaire.
- Fluoration de l'eau recommandée pour tous les patients FOP (Kaplan ICC). 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 discutées en 5.4.3. et Fiche spécifique sur les soins dentaires en Annexe 4*).

#### 4.3.2. Traitement des poussées

- **Pour les poussées survenant au niveau des membres dont leurs racines (épaule et hanches), et au niveau de la mâchoire et de la région sous-maxillaire** : on débute une **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 (Kitoh et al., 2020), ou traitement initial par méthylprednisolone par voie intraveineuse, 2 mg/kg/jour en intraveineux direct, pendant 3 jours, puis relais per os.
- **Pour les poussées des régions (i) cervicale postérieure (ii) thoracique (iii) dorsolombaire** : on recommande les AINS à forte dose pendant 5-8 jours puis à dose plus modérée pendant 10 à 20 jours. La corticothérapie n'est pas recommandée pour les poussées cervico-dorsales : ces poussées sont souvent fréquentes à l'âge pédiatrique, parfois impressionnantes, avec un risque, en cas de prescription systématique, de complications du traitement chronique par corticoïdes ; il est également discuté un effet de dépendance et/ou un effet rebond à l'arrêt de ce traitement. Il n'y a pas de preuve de l'efficacité des corticoïdes à prévenir la survenue secondaire d'HO.

L'utilisation d'AINS au long cours doit être accompagnée de protecteurs gastriques chez les sujets de plus de 10 ans, et le risque d'ulcère/gastrite voire péritonite existe, avec la possible confusion entre une FU abdominale, une douleur sur HO abdominale, et une urgence chirurgicale avec perforation digestive sur utilisation chronique d'AINS sans protection. On rappelle que les AINS doivent être interrompus en cas d'infection avérée ou suspectée.

- Chez l'adulte, en cas de grabatisation, avec immobilisation prolongée, la prévention des thromboses est réalisée par aspirine à petite dose.

#### 4.3.3. Traitements des complications

##### **Le traitement des complications reste symptomatique et personnalisé.**

- Les chirurgies non indispensables doivent être évitées et les chirurgies indispensables doivent être entourées d'un traitement préventif par AINS.
- Les thromboses vasculaires, en général veineuses, sont traitées par Coumadine orale ou héparine IV.
- Les complications cutanées sont nombreuses : ulcération sur excoriation d'une ossification, escarres, eczéma, intertrigo. Les infections cutanées seront traitées symptomatiquement.
- L'insuffisance respiratoire est également progressive et d'origine multifactorielle. Il existe une insuffisance respiratoire restrictive, liées aux HO des muscles intercostaux et aux déformations. Le diaphragme n'est jamais siège d'HO. Elle peut se combiner aux séquelles

d'embolie pulmonaire, à l'hypercapnie chronique et à l'HTAP liée à l'hypoxie chronique. La prise en charge de l'insuffisance respiratoire restrictive est symptomatique. La kinésithérapie respiratoire, les exercices respiratoires quotidiens et les exercices d'hyperinsufflation thoracique par relaxateur de pression sont utilisés dans les formes avancées pour améliorer la compliance du thorax, sans qu'il y ait eu à ce jour de bénéfice objectif démontré.

En cas d'insuffisance respiratoire restrictive sévère, il convient de faire une polysomnographie ou une polygraphie, avec enregistrement de l'oxymétrie de pouls (SpO<sub>2</sub>) et du gaz carbonique transcutané (PtcCO<sub>2</sub>) afin de dépister une hypoventilation alvéolaire. Une VNI nocturne peut alors être proposée, de même lorsqu'il existe une hypercapnie chronique aux gaz du sang. La trachéotomie est exceptionnellement proposée car source de multiples complications et sans projet thérapeutique ultérieur à ce jour (Pignolo et al., 2013). En cas de dégradation aiguë (infection intercurrente), une oxygénothérapie à petit débit, prudente, avec monitoring précis peut être proposée. Les dangers de l'oxygénation non monitorée ont été soulignés depuis de nombreuses années, avec possible hypercapnie majeure par diminution de la stimulation respiratoire par l'hypoxie (Kaplan ICC).

- Prise en charge du syndrome d'apnées du sommeil et de l'hypoxémie nocturne par PPC en cours d'évaluation.

- Les œdèmes et lymphœdèmes forment une complication crainte par patients et médecin, notamment au niveau des membres inférieurs. Il s'agit souvent d'un événement marquant une évolution péjorative de la pathologie. Leur origine est multifactorielle. Il existe deux types de lymphœdème : chronique et aigu. Le risque de thrombose est réel et en cas de majoration, un syndrome des loges peut apparaître pouvant nécessiter jusqu'à une fasciotomie. La prise en charge combine la gestion de la douleur (application de froid, surélévation du membre, AINS locaux), des massages doux, des antalgiques (tramadol, morphine), AINS et corticoides (efficacité non démontrée) (Moriatis et al., 1997, Kaplan et al., 2018, Kaplan et al., 2020). Une antibiothérapie probabiliste sera débutée en cas de suspicion d'infection cutanée.

#### 4.3.4. Kinésithérapie et ergothérapie

La kinésithérapie douce, par mobilisation active (ne jamais forcer) est proposée lors des poussées pour travailler les amplitudes articulaires au maximum notamment dans la région de survenue de la poussée, et essayer de diminuer l'ankylose secondaire, à partir de l'âge de 5 ans. Cette kinésithérapie peut être précédée de prise d'antalgiques puis de petits massages doux décontractants. **Les étirements ou mouvements passifs en force doivent être proscrits.** Par contre, les étirements actifs en auto-exercices dans les secteurs d'amplitudes sensibles mais non douloureux sont indiqués et recommandés. Il est important d'encourager les parents à favoriser les mouvements actifs et les mobilités articulaires de l'enfant, lors des jeux. Des mesures facilitant la toilette, et l'habillement peuvent être mises en place : banc de douche, poignée d'appui, porte large, WC à hauteur, chausse-pieds et enfile-chaussettes, crochet pour fermeture-éclair.

La thermothérapie, telle que la balnéothérapie en eau tiède peut apaiser les douleurs, diminuer la raideur, améliorer la force musculaire et le souffle. La cryothérapie est également recommandée en phase de poussée afin de diminuer l'inflammation.

Cependant, il est nécessaire de doser l'intensité de l'activité physique proposée lors de chaque séance, afin de ne pas causer de poussée. Pour ces mêmes raisons, les mobilisations passives ainsi que les méthodes passives de rééducation respiratoires sont proscrites.

Lors de poussées, la kinésithérapie n'est pas contre indiquée, bien au contraire, elle permet de lutter contre l'ankylose secondaire.

Un enjeu majeur de la prise en charge est également de suivre l'évolution de la maladie, et de composer avec les capacités résiduelles suite aux poussées. L'objectif est d'optimiser les capacités, cibler les activités de vie courante et de maintenir la plus importante autonomie possible. L'ergothérapie intervient en ce sens. La réadaptation représente une grande partie de l'accompagnement. Ainsi, des adaptations doivent être réévaluées et réajustées régulièrement, en fonction de l'évolution de la pathologie.

Dans ce contexte, une réflexion sur le positionnement de la personne, pour la réalisation des activités de vie quotidienne (prise des repas, sommeil, déplacement, activités scolaires, loisirs...) est nécessaire, afin de surveiller et prévenir les risques orthopédiques, cutanées et respiratoires. Le suivi en ergothérapie a également pour but de favoriser l'accès et la participation aux activités que la personne aime ou doit pouvoir réaliser, ceci de façon sécuritaire. Des aides techniques peuvent être proposées afin de faciliter les déplacements (fauteuil roulant adapté aux déformations), les repas (couverts adaptés, sets de table antidérapants), l'habillage/déshabillage (chausse-pieds et enfile-chaussettes, crochet pour fermeture-éclair), la toilette (siège de douche ou de bain, brosse moussante à long manche), la fonction d'élimination (rehausseur de WC, essuie-fesse). Les aides humaines peuvent être mises en place selon les besoins.

#### 4.3.5. Accompagnement psychologique

L'accompagnement psychologique familial est particulièrement important dans la FOP, lors de la période d'annonce diagnostique puis tout au long du parcours de vie. L'irruption de cette pathologie dans la vie de famille est un « turning point » pour les parents et les éventuels frères et sœurs. Les incertitudes sur l'évolution et le caractère progressif sont d'important facteurs d'anxiété pour les parents, chez qui les mots « handicap », « maladie de l'homme de pierre », « ankylose articulaire », « déformations et limitation » font douloureusement résonance, d'autant plus quand le diagnostic a été posé à un jeune âge, chez un petit être qui était avant l'annonce en plein potentiel d'avenir.

L'enfant lui-même va prendre progressivement conscience de sa différence, de ses limitations et de l'inquiétude qu'il génère autour de lui. Cette prise de conscience survient à un âge variable selon l'âge des premiers signes, les mesures de suivi et de traitement mises en place, et les éventuelles réflexions qu'il aura pu avoir autour de lui ; Assez vite les anomalies des extrémités, les déformations progressives et les modifications des activités scolaires et extra-scolaires, sont des marques qu'il doit accepter et apprivoiser. La famille doit aussi vivre avec la hantise de la poussée inflammatoire douloureuse, de nouvelles ossifications hétérotopiques, et des autres complications (lymphœdème, les thromboses et / ou les complications cutanées). Comme toutes les pathologies avec handicap, le regard des parents et leur confiance dans leur enfant, au-delà de la maladie, est fondamentale dans la résilience familiale.

Outre la période d'annonce diagnostique, d'autres phases demandent une attention particulière, pour l'enfant et ses proches (parents, frères et sœurs) : entrée au collège, perte d'une certaine indépendance pour le quotidien, périodes où la pathologie est particulièrement active, transition vers les équipes médicales adultes, projets de vie de couple et de parentalité, installation dans une vie professionnelle souvent adaptée...etc. Cette aide est organisée soit avec les équipes de CMPP / CMP de secteur, soit en consultation de ville

avec des psychologues habitués aux pathologies complexes chroniques et rares, qui n'hésiteront pas à se rapprocher de l'équipe pluridisciplinaire spécialisée afin de bien harmoniser l'ensemble des discours et conseils, et rester ensemble vigilants au retentissement intérieur de cette pathologie pour l'enfant, ses frères et sœurs et ses parents.

#### 4.3.6. Prise en charge nutritionnelle

Devant le risque élevé de carences nutritionnelles et vitaminiques en raison de troubles gastro-intestinaux, et par l'anorexie liée à l'ankylose mandibulaire et aux nausées, un avis auprès d'une diététicienne est recommandé (Kaplan ICC).

Dès qu'une perte de poids est notée, un rééquilibrage > 5% du poids peut être proposé sur 6-12 mois.

Les recommandations concernant la supplémentation en calcium et vitamine D sont les suivantes :

500 mg de calcium élément en complément d'une alimentation riche en apports calciques (1000 mg/ jour au total) ; apports en vitamine D suffisants pour maintenir un taux constant de 25-OH-vitD3 > 20-30 ng/dl.

#### 4.4. Traitements innovants

L'ICC propose la classification des thérapeutiques médicamenteuses suivantes :

- **Traitements de classe 1** : traitements symptomatiques pour les poussées inflammatoires et les arthropathies douloureuses (antalgiques, AINS, corticoïdes) ;

- **Traitements de classe 2** : traitements proposés de façon plus spécifique, mais dont l'efficacité n'est pas démontrée à ce jour (anti-leucotriène dont la Colchicine, stabilisateur de mastocytes, bisphosphonates (Pamidronate, Zoledronate), inhibiteur de tyrosine kinase (Imatinib)) ;

- **Traitements de classe 3** : produits en cours d'évaluation (inhibiteurs sélectifs de la voie ACVR1/ALK2, anticorps monoclonaux anti-Activine A ou ALK2, agoniste gamma sélectif des récepteurs de l'acide rétinoïque).

Nous pouvons citer quelques produits en cours d'investigation clinique, mais non utilisables à ce jour en pratique courante.

##### 4.4.1 Palovarotène (classe 3)

Le Palovarotène (PVO) est un agoniste gamma hautement sélectif des récepteurs de l'acide rétinoïque (Pignolo 2022). Développé par différents essais thérapeutiques depuis 2015, c'est le premier médicament spécifique ayant reçu une autorisation de mise sur le marché, en 2023, dans certains pays (Etats-Unis, Canada, Émirats Arabes Unis). Il n'a pas reçu d'autorisation de l'EMA (European Medication Agency) en Europe et ne sera pas commercialisé en France *a priori*.

##### 4.4.2. Imatinib (classe 2)

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- $\alpha$ , PDGFR $\alpha$ , c-KIT, et plusieurs MAP kinases + effet

immunomodulateur et anti-prolifératif sur les lymphocytes, macrophages et mastocytes (Kaplan 2018).

Il a été proposé dans le cadre d'études très limitées, en compassionnel, chez des enfants ayant des formes très inflammatoires. Le protocole d'administration utilisé était : 340 mg/m<sup>2</sup>/jour ou/ ou 150 mg/m<sup>2</sup>/jour en fonction de l'âge pendant 3 à 32 mois. Les résultats préliminaires chez les enfants FOP (2-13 ans) avec FU modérées à sévères montrent une diminution de l'intensité des FU. Bonne tolérance hormis troubles gastro-intestinaux. Nécessité d'un essai contrôlé.

#### 4.4.3. Rapamycine (classe 3)

La Rapamycine est un inhibiteur de mTORC1. Traitement proposé : 1-2 mg/m<sup>2</sup>.

Peu de différence significative sur les FU et les HO dans la série limitée rapportée par Kaplan (Kaplan et al., 2018). Essai thérapeutique en cours au Japon (UMIN000028429).

#### 4.4.4. Garetosmab (classe 3)

Le Garetosmab est un anticorps monoclonal dirigé contre l'Activine A, et bloque son action d'activation de la mutation d'*ACVR1*.

Résultats préliminaires du Garetosmab (10mg/kg en intra-veineux toutes les 4 semaines) sur les nouvelles HO sur les patients FOP : réduction des nouvelles HO et des nouveaux FU (nombre et sévérité). Résultats prometteurs, nécessité d'autres études (Di Rocco et al., 2023).

#### 4.4.5. Saracatinib (classe 3)

Le Saracatinib (AZD0530) est identifié comme un inhibiteur potentiel de *ALK2/ACVR1-kinase*. Dans un modèle murin, le Saracatinib a un rôle de prévention de formation de nouvelles HO. Posologie AZD0530 100 mg/j per os. (Etude StopFop, Smilde et al., 2022)

Nécessité d'études évaluant la toxicité de ces nouveaux traitements, car la FOP est une maladie rare avec de multiples complications d'organes (Ventura et al., 2021).

Les études cliniques en cours dans le cadre de la FOP sont régulièrement mises à jour sur le site de IFOPA ([https://www.ifopa.org/ongoing\\_clinical\\_trials\\_in\\_fop](https://www.ifopa.org/ongoing_clinical_trials_in_fop)).

### 4.5. Registres

Il existe un registre international de la FOP, développé par IFOPA, avec deux portails d'entrée des données (entrée de données par les patients et entrée de données médicales). A ce jour, en France, nous n'avons pas l'autorisation pour l'implémentation avec les données médicales. Site : <https://www.ifopa.org/fopregistry>

## 5. Suivi

### 5.1. Objectifs

- Surveiller l'observance et l'adhésion au traitement,
- Surveiller et évaluer l'efficacité du traitement de la poussée,
- Prévenir les effets indésirables du traitement de la poussée,
- Organiser le parcours de suivi adapté à la forme clinique et planifier le rythme des consultations de surveillance et des examens complémentaires futurs,
- Renforcer le support social, scolaire, professionnel.

## 5.2. Professionnels impliqués

Le suivi est multidisciplinaire, coordonné par un médecin spécialiste du centre expert de la filière OSCAR, en proche concertation avec le médecin traitant.

A l'âge pédiatrique, cette coordination est le plus souvent assurée par un pédiatre, un généticien clinicien ou un rhumatologue pédiatre, alors qu'à l'âge adulte ce sera plus volontiers une centralisation par un rhumatologue et/ou un médecin de Médecine Physique et Réadaptation (MPR). Ce suivi est organisé en concertation avec les spécialistes d'organes et, essentiel, avec le médecin traitant.

Les médecins impliqués sont :

- Médecin généraliste traitant,
- Médecins spécialistes impliqués en 1ère ligne (généticiens cliniciens, dermatologues, radiologues, pédiatres, rhumatologues, neurologues, etc...),
- Chirurgiens orthopédistes,
- Médecins de la douleur,
- Médecins de Médecine Physique et Réadaptation,
- Néphrologues et pédiatres néphrologues, urologues,
- Cardiologues, pneumologues,
- Chirurgiens-dentistes, orthodontistes,
- ORL.

Professionnels paramédicaux qui peuvent également être impliqués :

- Diététiciens,
- Psychologues,
- Kinésithérapeutes,
- Ergothérapeutes,
- Orthophonistes,
- Assistantes sociales,
- Équipes des centres de prise en charge (SESSAD, CAMSP, CMPP),
- Prestataires à domicile pour la VNI.

## 5.3 Rythme et contenu des consultations (calendrier OSCAR)

**Les consultations médicales sont adaptées à l'âge et au degré de sévérité, et doivent être poursuivies tout au long de la vie, en accordant une importance particulière à la transition enfance - âge adulte.** Le suivi et le traitement multidisciplinaire symptomatique doivent être coordonnés par un clinicien spécialiste de la pathologie.

Une **carte d'urgence** peut être remise au patient, mentionnant les coordonnées des personnes à prévenir en priorité, les coordonnées du ou des médecins référents, les coordonnées du centre dans lequel le patient est suivi, les informations personnelles liées aux traitements et allergies, ainsi que les recommandations principales pour la prise en charge de la pathologie en cas d'urgence. Cette carte est délivrée uniquement par le médecin référent du centre de référence et de compétence de la filière OSCAR.

**Le calendrier de suivi est disponible sur le site de la filière OSCAR et en Annexe 2.**

Des outils d'évaluation clinique validés permettent l'exploration de la mobilité et l'impact de la FOP pour le suivi de ces patients.

- **CAJIS : *cumulative analogue joint involvement scale*** (Kaplan et al., 2017)

C'est une échelle d'évaluation clinique validée reproductible, élaborée à partir de l'exploration de la mobilité de nombreux patients FOP, et permet la quantification 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 allant de 0 à 30 permet d'évaluer les activités quotidiennes du patient, et sa fonction de déambulation d'une consultation à l'autre.

Il a été démontré dans l'étude d'histoire naturelle précédent l'essai clinique pour le Palovarotène que le score de CAJIS, en moyenne, évoluait de 1 point tous les deux ans (Pignolo et al., 2022).

- **PFQ : *Physical Function Questionnaire*** (Pignolo et al., 2023)

Il s'agit d'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. Il permet la gradation de chaque tâche (24-26 questions) : score 1 (incapable d'accomplir la tâche) à score 5 (aucune difficulté). Actuellement ce questionnaire est utilisé dans les essais cliniques.

## 5.4. Cas particulier

### 5.4.1. Grossesse

Le conseil génétique est primordial dans l'éventualité où une grossesse est envisagée. La probabilité de transmission si l'un des parents a une FOP est de 50% (Kaplan ICC).

Les risques sont majorés en particulier 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).

Il existe des complications gynéco-obstétriques à prendre en compte : accouchement par voie basse difficile en raison des malformations du bassin et du rachis et problématique de l'anesthésie générale.

### 5.4.2. Anesthésie générale

Dans l'éventualité où une intervention sous AG est absolument nécessaire, la consultation pré-anesthésie doit être pratiquée par une équipe multidisciplinaire habituée aux risques de l'AG des patients FOP (Pignolo et al., 2013).

Les précautions prises ont pour but de limiter les FU de l'ATM : en limitant l'ouverture buccale forcée pour l'intubation, et en préférant l'intubation naso-trachéale vigile sous contrôle nasofibroscopique en 1<sup>ère</sup> intention. La présence d'un chirurgien ORL en salle de bloc pour la réalisation d'une éventuelle trachéotomie en urgence est nécessaire (Kaplan ICC).

### 5.4.3. Soins dentaires

La prise en charge orale des patients porteurs de FOP est un élément majeur de leur prise en charge générale. L'objectif principal de cette prise en charge est de maintenir, dès le plus jeune âge, une santé orale optimale et de prévenir au maximum l'ankylose des ATM.

Concernant la prémédication, **tout acte dentaire ou orthodontique invasif doit être précédé la veille et le matin du soin d'une prise de corticoïdes (1 à 2 mg/kg/jour sans dépasser 80 mg/j) et poursuivie les 3 matins suivant le soin.**

Un des grands principes de la prise en charge orale est le fait que **les anesthésies des blocs mandibulaires (anesthésie à l'épine de Spix, tronculaires) constituent une contre-indication absolue.** Elles peuvent causer des ossifications des muscles ptérygoïdiens et une ankylose des ATM. Il est par contre tout à fait possible et recommandé si nécessaire de **pratiquer des anesthésies para-apicales, intra ligamentaires et intra-pulpaire, autant pour les dents de lait que pour les dents définitives.** Si une anesthésie locale n'est pas possible, une anesthésie générale peut être envisagée avec les précautions nécessaires à la PEC de la FOP (Kaplan ICC).

- **Soins bucco-dentaires préventifs dans la FOP**

Les personnes atteintes de FOP présentent des anomalies constitutionnelles de développement des ATM (Connor et al., 1982 ; Carvalho et al., 2011). De plus, il existe un risque fréquent d'ankylose progressive spontanée ou post-traumatique des ATM, entraînant un handicap sévère avec pour conséquence des difficultés à s'alimenter et une mauvaise hygiène bucco-dentaire.

La gestion de l'atteinte bucco-dentaire est essentielle chez les patients atteints de FOP, en particulier pendant l'enfance (Young et al., 2007). **La prévention du développement des caries ou des maladies parodontales est cruciale pour prévenir les complications dentaires et bucco-dentaires à long terme.**

Les patients atteints de FOP ayant une ouverture buccale suffisante peuvent être traités avec des instruments dentaires normaux, comme chez les personnes non affectées, mais il faut faire très attention à **ne pas trop étirer les ATM pendant les procédures dentaires.**

Chez les patients dont les ATM sont ankylosées, une instrumentation professionnelle et des brosses à dents spéciales peuvent être utiles, mais leur utilisation est souvent limitée aux surfaces buccales.

Pour les patients présentant une lésion carieuse avancée, l'utilisation de fluorure d'argent et de diamine à 38 % est recommandée comme approche thérapeutique non chirurgicale. L'utilisation de ciment de verre ionomère dans la dentition primaire et permanente est fortement recommandée (Slayton et al., 2018).

Pour les patients atteints de FOP présentant une lésion carieuse peu avancée et nécessitant des procédures de restauration mineures qui peuvent être réalisées dans un cabinet dentaire en utilisant l'infiltration ou l'anesthésie inter-ligamentaire ou les lasers (mais jamais les blocs mandibulaires), le traitement peut être réalisé sans l'utilisation de la cortisone préopératoire.

Chez les patients ayant des difficultés à maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire ou souffrant de gingivite, les **rinçages à la Chlorhexidine** sont encouragés. La Chlorhexidine est normalement utilisée une fois par jour pendant 6 semaines, puis une fois par jour pendant une semaine par mois. L'utilisation prolongée de la Chlorhexidine peut entraîner une coloration des dents.

Les patients présentant un risque élevé de caries dentaires ou rencontrant des difficultés à maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire peuvent demander à leur dentiste d'appliquer un **verniss fluoré ou une résine fluorée**. Le vernis fluoré peut et doit être appliqué 3 à 4 fois par an, souvent en association avec le SDF (Silver Diamine Fluoride) (Ghao et al., 2017).

- **Patients pédiatriques**

- Première visite chez un professionnel de la santé bucco-dentaire au plus tard à l'âge d'un an.
- Commencer le nettoyage bucco-dentaire après chaque allaitement au sein ou au biberon.
- Utiliser des grains de dentifrice fluoré de la taille d'un grain de riz, surtout si l'on vit dans une zone non fluorée.
- Commencer à utiliser un **dentifrice fluoré** en cas de risque élevé de maladie carieuse, utiliser un dentifrice fluoré à haute dose et appliquer un vernis fluoré par un professionnel au moins 2 à 3 fois par an.
- Continuer à surveiller et à orienter le régime alimentaire vers une **alimentation pauvre en sucres**.

- **Orthodontie**

Pour la population FOP, l'image de soi est aussi importante que pour la population classique. Le traitement orthodontique peut être effectué en relative sécurité chez les patients atteints de FOP qui ont une ouverture buccale normale ou quasi normale (Luchetti et al., 1996).

Lorsqu'un traitement orthodontique est envisagé, les rendez-vous doivent être brefs afin de réduire le stress sur les ATM. L'utilisation d'une thérapie sans extraction est également recommandée.

- **Adolescents et adultes**

- Chez les patients dont l'ouverture buccale est normale et qui présentent un faible risque, il est conseillé de procéder à des soins réguliers, de se brosser les dents, d'utiliser du fil dentaire, d'utiliser un dentifrice fluoré et de surveiller le régime alimentaire. Des visites professionnelles semestrielles devraient suffire.
- Tout patient présentant un risque élevé de maladie bucco-dentaire doit être examiné au moins tous les trois mois, si possible.

- **Extraction des dents de sagesse**

L'extraction des dents de sagesse peut être envisagée dans les cas suivants :

- Les dents de sagesse sont en éruption et se trouvent à proximité de la molaire adjacente et de certains nerfs, entre autres structures.
- Il est déterminé que les dents de sagesse peuvent présenter des complications futures et qu'elles sont partiellement éruptives.

- Néanmoins, l'extraction des dents de sagesse chez les patients atteints de FOP dont la fonction de la mâchoire est normale comporte toujours le risque de poussées et/ou d'ankylose de la mâchoire, même en prenant les précautions nécessaires. Par conséquent, les risques et les avantages relatifs de l'extraction précoce des dents de sagesse doivent être examinés au cas par cas.

## 5.5. Suivi socioéducatif

### 5.5.1. PAI

Il est primordial d'assurer une scolarité adaptée aux enfants atteints de FOP. Le Projet d'Accueil Individualisé (PAI) a été instauré par la circulaire n°2003-135 concernant l'accueil des enfants et adolescents atteints de troubles de santé. Il peut s'appliquer à partir de l'entrée en crèche jusqu'au lycée.

Il s'agit d'un dispositif qui est le résultat de la concertation entre toutes les personnes concernées : l'enfant lui-même, sa famille, l'établissement d'accueil, les professionnels de santé qui le suivent pour sa pathologie, le professionnel de santé rattaché à la structure d'accueil.

En fonction des besoins thérapeutiques de l'enfant, les modalités particulières de la vie quotidienne dans la collectivité sont précisées : les conditions des prises de repas, les adaptations au quotidien si nécessaire, interventions médicales, paramédicales ou de soutien, leur fréquence, leur durée, leur contenu, les méthodes et les aménagements souhaités.

Concernant la prise en charge médicale : le PAI identifie clairement les prescriptions médicales ainsi que la liste des personnels de l'établissement scolaire habilités à les administrer, le protocole de soins d'urgence, les aménagements horaires en lien avec une prise en charge extérieure durant les heures scolaires (kinésithérapie, orthophonie, psychothérapie...), les aménagements spécifiques (cours d'EPS, sorties scolaires...).

Le document est rédigé par le médecin de la collectivité avec la famille et la personne responsable de l'établissement qui accueille l'enfant (directeur de crèche, d'école...).

Le PAI est généralement établi pour une année scolaire. Il peut être reconduit d'une année sur l'autre (réactualisation). Des modifications peuvent être réalisées en cours d'année selon l'évolution des besoins de l'élève, à la demande de la famille ou de l'équipe éducative.

[https://cache.media.education.gouv.fr/file/9/17/2/ensel832\\_annexe\\_1383172.pdf](https://cache.media.education.gouv.fr/file/9/17/2/ensel832_annexe_1383172.pdf)

### 5.5.2. ALD

La FOP peut rentrer dans le cadre d'une Affection Longue Durée (ALD) « Hors liste ».

Bien que la FOP ne figure pas dans la liste des 30 ALD exonérantes, la prise en charge en tant qu'ALD peut être accordée dans d'autres cas :

- Cas d'une affection grave, caractérisée, ne figurant pas sur cette liste, mais nécessitant des soins continus d'une durée prévisible supérieure à 6 mois (affection hors liste). Il s'agit d'affection de forme évolutive ou invalidante non inscrite sur la liste des 30 maladies.
- Cas de plusieurs affections entraînant un état pathologique invalidant résultant de plusieurs affections caractérisées, nécessitant des soins continus d'une durée prévisible supérieure à 6 mois (poly-pathologie).

### 5.5.3. MDPH

Les MDPH sont des groupements d'intérêt public qui ont été créés par la loi n° 2005-102 du 11 février 2005. Dans chaque département, les MDPH accueillent, informent, accompagnent et conseillent les personnes handicapées et leurs proches, leur attribuent des droits sur

proposition par l'équipe médicale. Plus généralement, elles sensibilisent l'ensemble des citoyens au handicap.

En pratique, les patients peuvent remplir un formulaire de demande d'aide auprès de la MDPH dont la notice explicative est disponible auprès de chaque MDPH et demander à leur médecin (traitant et / ou référent de remplir le certificat médical associé. Les équipes de la MDPH sont à la disposition des personnes handicapées ou de leur représentant pour les aider dans leurs démarches.

## 6. Associations de patients

### 6.1. FOP France

L'Association FOP France est une association d'intérêt général à but non lucratif qui agit pour les personnes atteintes de la maladie de l'homme de pierre.

L'association s'inscrit dans la dynamique du mouvement parental. Elle a été créée en 2012 par deux parents dont l'enfant est atteint de FOP. Elle s'investit comme relais francophone de la communauté FOP internationale.

Son objectif : participation à la recherche pour trouver un traitement curatif.

Ses missions :

- Fédérer les familles : En plus de l'accueil des nouvelles familles diagnostiquées, l'Association FOP France organise un séminaire annuel pour les familles. Un moment émouvant qui donne l'occasion aux malades et à leurs familles d'échanger, de partager des conseils et de se tenir informés des avancées scientifiques.
- Sensibiliser les populations : à travers diverses actions menées dans les différentes régions, l'Association informe l'opinion publique sur les particularités de la maladie. Elle relaie également les différentes informations sur son site internet et sur les réseaux sociaux.
- Soutenir la recherche et les traitements innovants : être relais des médecins et rencontrer des laboratoires, en finançant des programmes de recherche afin de trouver un traitement curatif.

Coordonnées :

Association FOP France

62, rue Georges Lafont

Apt 001

44300 NANTES

[www.fopfrance.fr](http://www.fopfrance.fr)

<https://www.facebook.com/FOPFrance>

[contact@fopfrance.fr](mailto:contact@fopfrance.fr)

### 6.2. IFOPA

L'IFOPA est une organisation internationale à but non lucratif, fondée en 1988 par Jeannie Peeper, une patiente atteinte de FOP, dont l'objectif était de rassembler les patients et leur entourage, ainsi que les associations de familles, du monde entier. L'IFOPA organise des programmes d'éducation et de soutien, implique la communauté FOP dans les différents essais cliniques (Centre de recherche sur la FOP, Université de Pennsylvanie) et organise des levées de fonds pour la recherche fondamentale.

Le registre FOP est une base de données mondiale et volontaire qui collecte et rapporte des informations démographiques, sur la maladie et sur la qualité de vie directement auprès des personnes atteintes de FOP deux fois par an via un outil Web sécurisé.

<https://fopregistry.org/>

IFOPA

1520, rue Clay, Ste. H-2

Nord Kansas City, MO 64116 États-Unis

Téléphone : +1 816 809 2772

[www.ifopa.org](http://www.ifopa.org)

[together@ifopa.org](mailto:together@ifopa.org)

### 6.3. EURORDIS

Eurordis regroupe plus de 1000 associations de patients atteints de maladies rares, sur 74 pays.

EURORDIS-Rare Diseases Europe

Plateforme Maladies Rares

96, rue Didot

75014 Paris France

Tel : +33 1 56 53 52 10

[www.eurordis.org](http://www.eurordis.org)

[eurordis@eurordis.org](mailto:eurordis@eurordis.org)

### 6.4. Tin Soldiers

Tin Soldiers est une autre organisation internationale, basée en Afrique du Sud, à but non lucratif créée en 2020, qui met en contact des enfants souffrant de maladies musculo-squelettiques pédiatriques sans diagnostic et des réseaux de professionnels de santé, en les orientant vers des parcours de soins adaptés, pour tenter de mettre fin à l'isolement et l'errance diagnostique.

<https://www.tinsoldiers.org/>

## 7. Groupes de professionnels experts FOP

- International Clinical Council on Fibrodysplasia Ossificans Progressiva - ICC

Les recommandations, en anglais, sont mises à jour sur le site de l'ICC.

Les dernières Guidelines de Mai 2022 sont téléchargeables sur [iccfop.org](http://iccfop.org)

- European FOP Consortium (au sein de l'ERN BOND) <https://ernbond.eu/>, site en cours de construction.

- Liste des centres CRM/MOC disponible sur le site de la Filière OSCAR <https://www.filiere-oscar.fr/> et en Annexe 6.

## ANNEXE 1 : Iconographies



**Figure 1**

Pied caractéristique avec hallux valgus chez une petite fille de 4 ans.

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



**Figure 2**

Lésions d'ossification ectopique faisant saillie dans le dos d'un jeune patient de 5 ans ayant une FOP récemment diagnostiquée.

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



**Figure 3**

Cliché radiologique du pied droit d'un patient de 7 ans, ayant une FOP, avec un aspect trapu du premier métatarse, et une forme triangulaire et raccourcie de la première phalange, entraînant la déviation en valgus du premier rayon du pied.

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

## ANNEXE 2 : Calendrier de suivi OSCAR

- **Mesures incontournables**

Prévention des épisodes inflammatoires et des poussées d'ossification hétérotopique

- éviter les chirurgies non indispensables,
- éviter les vaccinations chez les enfants et les discuter au cas par cas chez l'adulte,
- éviter les contacts grippaux,
- limiter les situations à risque de traumatisme ; en cas de chute ou traumatisme avec impact, il peut être proposé un traitement court par Prednisone (1 à 2 mg/kg/j pendant 3 jours sans dépasser 80 mg).

- **Que faire en cas de poussée inflammatoire**

- antalgiques (application de glace, Paracétamol, Ibuprofène, Tramadol) ;
- anti-inflammatoires, à proposer le plus rapidement possible, selon la localisation et l'importance de l'inflammation :

1/ **tronc et région cervicale** : AINS de type Ibuprofène pendant 5 à 21 jours (avec protecteur gastrique) ;

2/ **membres, région sous mentonnière et/ou articulations des ceintures** (hanches, épaules) :

- corticostéroïdes (Prednisone ou Prednisolone, 2 mg/kg/j (sans dépasser 80 mg) pendant 3-4 jours puis diminution progressive sur 10-20 jours ;

Il peut être proposé un traitement initial précoce par bolus de Solumédrol en IVD (2mg/kg/injection x 1 par jour pendant 3 jours, le matin) en partenariat avec le service d'urgence de l'hôpital de proximité, sous surveillance tensionnelle. Relais ensuite per os pour une diminution sur 2-3 semaines.

- petits exercices de mobilisation articulaire active (sans forcer) à reprendre, éventuellement sous antalgiques, dès que possible pour limiter l'ankylose ;
- prévenir le médecin référent ; si possible noter les dates de début et fin dans le cahier de suivi.

- **Diagnostic et bilan initial**

Le diagnostic est posé devant des arguments radio-cliniques et confirmé par l'étude moléculaire. L'annonce diagnostique est réalisée avec prudence, selon les règles de bonnes-pratiques, lors d'une ou de plusieurs consultations rapprochées, avec explications des grandes caractéristiques de cette pathologie, des différents profils évolutifs, des principes de prise en charge et des ressources utiles. L'étude moléculaire est organisée dans le cadre d'une consultation de génétique, par prélèvement de l'enfant et de ses deux parents, afin de préciser le variant pathogène causal (*ACVR1*, R306H dans 97% des cas) et le conseil génétique familial.

Le parcours de suivi est présenté à l'enfant et ses parents, avec les coordonnées du médecin référent.

L'éducation thérapeutique comporte essentiellement les mesures de prévention visant à limiter les traumatismes, et la conduite à tenir en cas de poussées. Les mesures socio-éducatives (demande ALD, dossier MDPH, éléments favorisant l'inclusion scolaire) sont abordées en temps opportun.

Le référent expert établit un lien avec le médecin traitant et éventuellement avec le service d'urgence de l'hôpital de proximité. Le contact avec les associations de familles (FOP France et IFOPA) est important à proposer dans le cadre de l'accompagnement familial.

- **Ressources utiles**

- Réseau du Centre de Référence Maladies Rares - Maladies Osseuses constitutionnelles (CRMOR MOC)

<https://maladiesrares-necker.aphp.fr/moc/>

- Liste des centres de référence MOC de la filière de santé maladies rares OSCAR

<https://urlz.fr/phCf>

PNDS FOP, carte d'urgence FOP

<https://www.filiere-oscar.fr/>

- Orphanet Urgences FOP

[https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Emergency.php?lng=FR](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Emergency.php?lng=FR)

- ICC (International clinical council on FOP)

<https://www.iccfop.org/>

- IFOPA

<https://www.ifopa.org/>

- Alliance Maladies Rares

<https://alliance-maladies-rares.org/>

• **Calendrier de suivi - recommandations**

| Age                                                                                                                                                                                                   | Professionnels de santé impliqués / coordonnateur                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Éléments clés de la consultation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Consultations et examens de spécialités                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Éléments de prise en charge                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tous ces éléments sont à adapter au cas par cas, selon l'évolutivité, les limitations présentes et les ressources disponibles ; Certaines visites de suivi peuvent être réalisées en téléconsultation |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Une évaluation dans les sites experts FOP du réseau du CRMR MOC est recommandée après confirmation du diagnostic puis à des âges charnières (5, 10, 15, transition, 25 puis tous les 5 ans)           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Lors du diagnostic, Bilan initial</b>                                                                                                                                                              | <p><b>Le diagnostic est suspecté</b> par différents professionnels de santé (pédiatre, médecin traitant, sage-femme, orthopédiste, dermatologue, généticien, rhumatologue...etc...).</p> <p>Le patient est <b>référé</b> chez un médecin spécialiste du réseau du CRMR MOC pour</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Confirmation moléculaire du diagnostic et conseil génétique ;</li> <li>- Explications des signes et complications possibles, des principes de prise en charge et du parcours de suivi ;</li> <li>- Lien avec le médecin traitant ;</li> <li>- Documentation et ressources utiles ;</li> <li>- Proposition d'une évaluation dans un des sites experts FOP du CRMR MOC ;</li> </ul> | <p><b>Bilan clinique initial</b></p> <p>1/ Examen clinique complet, dont</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- taille assise, taille debout, poids ;</li> <li>- examen articulaire de type CAJIS/ goniométrie des principales articulations ;</li> <li>- ouverture buccale, statique axiale et périphérique ;</li> <li>- poulx périphériques, ROT distaux, examen cutané, nodules du scalp ;</li> </ul> <p>2/ +/- FC, TA (brassard non serré) ;</p> <p>3/ signes fonctionnels ; douleurs, confort ;</p> <p>4/ Q&amp;A avec l'enfant et ses parents ;</p> <p>+/- Questionnaire FOP – PFQ ;</p> | <p><b>Bilan initial diagnostique</b></p> <p>1/ <b>Radiographies (non EOS)</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 4 extrémités avec âge osseux</li> <li>- Bassin F</li> <li>- Genoux F</li> <li>- Rachis cervical P</li> <li>- +/- sur les segments atteints</li> </ul> <p>2/ Consultation <b>ORL</b> avec audiométrie</p> <p>3/ Consultation en <b>cardiologie</b> (ECG et échographie cardiaque)</p> <p>4/ Consultation de <b>pneumologie</b> (EFR à partir de 5 ans et PSG avec capnographie transcutanée)</p> <p>5/ Dentiste</p>                                                                                 | <p>Selon besoins</p> <p>1/<b>éducation thérapeutique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- éléments de prévention (chutes, traumatismes, vaccins)</li> <li>- identification / prise en charge d'une poussée selon la localisation (cf.) ;</li> </ul> <p>2/ mise en place de <b>kinésithérapie</b> douce, après 5 ans (amplitudes articulaires, volumes respiratoires, proprioception, travail actif sans jamais forcer ;</p> <p>3/ <b>adaptations</b> activités scolaires/extra-scolaires +/- PAI ;</p> <p>4/ <b>administratif</b> : ALD, reconnaissance MDPH ;</p> <p>5/ <b>ressources utiles</b> Associations de patients FOP-F, IFOPA, et autres (cf.).</p> |
| <b>Bilan pédiatrique réguliers</b>                                                                                                                                                                    | <p><b>Suivi conjoint entre</b></p> <p>1/ Médecin traitant ;</p> <p>2/ Pédiatre généticien ou spécialiste du CRMR MOC le plus proche (bilan au moins annuel) ;</p> <p>En lien avec un des référents pédiatriques des sites experts FOP.</p> <p>3/ Selon les besoins</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- radiologue</li> <li>- ORL</li> <li>- cardio-pédiatre</li> <li>- pneumo-pédiatre</li> <li>- néphrologue pédiatre</li> <li>- rééducation fonctionnelle (MPR)</li> <li>- kinésithérapeute</li> <li>- psychologue</li> <li>- ergothérapeute</li> <li>- orthophoniste</li> <li>- psychomotricité</li> </ul>                                                                                         | <p><b>Examen et éléments cliniques à répéter</b> de façon <b>annuelle</b> dans le cadre du suivi pédiatrique (cf. ci-dessus) ;</p> <p><b>17-18 ans, TRANSITION</b></p> <p>Processus en 3 étapes :</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p><b>Bilans de suivi</b></p> <p>1/ <b>Imagerie</b> :</p> <p>Limiter les indications d'imagerie systématique (irradiation inutile)</p> <p><b>à discuter</b> en cas de doute diagnostique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pour étayer une poussée d'une complication autre : échographie ou IRM ;</li> <li>- en cas de suspicion de fracture : radio ciblée ;</li> <li>- recherche des fractures-tassements du rachis : radiographie / EOS</li> </ul> <p>- <b>favoriser</b> la technique EOS selon la faisabilité</p> <p>- <b>Le TDM</b> basse dose avec reconstitution 3D à proposer à <b>10 -15 -18 ans</b></p> | <p><b>(Ré)évaluation besoins</b></p> <p>1/ éducation <b>thérapeutique</b> ;</p> <p>2/ <b>kinésithérapie</b> ;</p> <p>3/ <b>pneumologie</b> : relaxateur de pression, ventilation non invasive (VNI) ;</p> <p>4/ <b>vitamine D</b> selon les recommandations ;</p> <p>5/ moyens d'<b>antalgie</b> non médicamenteuse et médicamenteuse ;</p> <p>6/ <b>apports alimentaires</b> adaptées au BMI et à l'ouverture de la mâchoire ;</p> <p>7/ <b>adaptations</b> au domicile (lit) et scolaires) ;</p> <p>Ergothérapie ;</p>                                                                                                                                                  |

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                     | 4/ Dentiste / Médecine dentaire annuelle                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <p>1-(re)-explications sur le diagnostic et le parcours suivi, par l'équipe pédiatrique, réalisation des évaluations nécessaires ;</p> <p>2-Si possible (télé-)cs conjointe avec le référent adulte ;</p> <p>3- Consultation de transition sur le site (télémédecine si besoin)</p>                                                                                                                                                                                                                      | <p>2/ Consultation <b>ORL</b> tous les 2-3 ans en cas d'absence de pathologie ORL, (otite séreuse, déficit auditif)</p> <p>3/ Consultation de <b>cardiologie</b> tous les 2-3 ans</p> <p>4/ Consultation de <b>pneumologie</b> (EFR, PSG avec capnographie transcutanée tous les 2-3 ans)</p> <p>5/ consultation en <b>MPR et réhabilitation</b> selon les besoins</p> <p>6/ <b>gynécologie</b> à partir du début de la puberté (ménarche, vie affective, contraception)</p> <p>7 / Bilan <b>complet</b> avant la transition (18 ans)<br/><b>avec biologie :</b><br/>NFS TP TCA, Groupe Fonction rénale, Bilan lipidique<br/>Glycémie à jeun et HbA1C<br/>iono P, Ca, TSH PTH 25OHD</p>                                                                                                                                                                 | <p>accompagnement psychologique de l'enfant et sa famille ;</p> <p>En temps utile<br/><b>8/formation</b> supérieure et professionnelle, inclusion universitaire.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Suivi adulte</b> | <p>▪ <b>Suivi conjoint entre</b></p> <p>1/ Médecin traitant ;</p> <p>2/ rhumatologue adulte ;</p> <p>3/ un référent adulte des sites experts FOP du CRMR MOC ;</p> <p>▪ <b>Selon les besoins</b></p> <p><i>Spécialités possiblement impliquées</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- MPR</li> <li>- ORL</li> <li>- Centre antidouleur</li> <li>- ORL</li> <li>- Cardiologue</li> <li>- Pneumologue</li> <li>- Uro-néphrologie</li> <li>- Dermatologue</li> <li>- Neurologue</li> <li>- Médecine orale</li> <li>- Gynécologue</li> <li>- Généticien</li> </ul> <p><i>Spécialités péri-médicales selon besoin :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- masseur - kinésithérapeute</li> <li>- ergothérapeute</li> <li>- assistante sociale</li> <li>- psychologue</li> </ul> | <p><b>Bilan clinique annuel</b></p> <p>PRESENTIEL si possible<br/>Sinon en téléconsultation avec adaptations des objectifs :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- anthropométrie (Poids)</li> <li>- ouverture buccale</li> <li>- bilan confort et douleur</li> <li>- capacités orales, état nutritionnel</li> <li>- CAJIS et goniométrie</li> <li>- constantes vitales</li> <li>- état cutané, membres (Œdèmes)</li> <li>- palpation mollets</li> <li>- acuité auditive si non connue</li> </ul> | <p><b>Bilans personnalisés</b> (courte hospitalisation possible)</p> <p>Leur fréquence reste également indicative, à adapter à la situation ;</p> <p>Il est conseillé un intervalle <b>maximum de 3 ans entre deux bilans.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>médecine dentaire</b> (tous les ans)</li> <li>- <b>prise de sang</b> (recherche FDR CV et indicateurs nutritionnels)</li> <li>- <b>bilan cardiologique</b> (ECG et échographie)</li> <li>- <b>imagerie à discuter</b><br/>WBCT non utile en suivi de routine<br/>Pas d'examen radiologique de suivi en routine en dehors de complication spécifique (exemple : suspicion thrombose, tableau abdominal, ...)</li> <li>- <b>minéralisation osseuse</b> soit DXA, ou radiographies du rachis dorso-lombaire de profil</li> <li>- <b>ORL</b><br/>Avec audiométrie</li> </ul> | <p>1/ <b>vitamine D</b> à doses préventives / adaptée à la qualité osseuse en cas de forte doses de corticoïdes ;</p> <p>2/ <b>apports alimentaire</b> adapté au BMI ; traitement antiacide si forte déformation du tronc ;</p> <p>3/ <b>antalgie</b> médicamenteuse et non médicamenteuse ;</p> <p>4/ mesures contre les éventuels <b>œdèmes</b> (surélévation des pieds du lits, massages doux des plantes de pieds) ;</p> <p>5/ traitement des <b>complications d'organe (appareillage auditif, thromboses, lithiases...)</b> ;</p> <p>6/ <b>kinésithérapie</b> douce articulaires, proprioception, respiratoire ;</p> <p>7/ <b>ergothérapie</b> et adaptations au domicile</p> <p>8/ <b>inclusion</b> et adaptations professionnelle.</p> |

|  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |
|--|--|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|  |  |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>médecine orale</b> avec panoramique ou cone beam (sauf si TDM)</li> <li>- <b>bilan respiratoire</b> PSG (domicile) ou enregistrement nocturne capnie et saturation (capnographie) et EFR selon les possibilités</li> <li>- <b>bilan gynécologique</b> adapté à l'âge et aux souhaits de la personne (vie affective, règles, frottis, palpation mammaire)</li> <li>- <b>Conseil génétique</b> et discussion d'une grossesse : en milieu spécialisé FOP</li> </ul> |  |
|--|--|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|



**CENTRE DE REFERENCE DES MALADIES OSSEUSES CONSTITUTIONNELLES  
(CRM MR MOC)**

**FICHE D'URGENCE PERSONNALISEE PEDIATRIQUE**

Cher Confrère, Chère Consœur,

Vous êtes amenés à prendre en charge en urgence l'enfant....., né(e) le....., qui présente une maladie osseuse constitutionnelle (MOC) d'origine génétique :

**La Fibrodysplasie Ossifiante Progressive (FOP)**

Cette maladie évolue par poussées et se manifeste cliniquement par :

- une ossification progressive des muscles et des tendons, le plus souvent précédée de poussées inflammatoires,
- une insuffisance respiratoire chronique liée à l'ossification des muscles respiratoires.
- 

**En cas de poussée inflammatoire**

- Selon la localisation :
  - o Membres et racines des membres ou région sous mentonnière :
    - Débutez rapidement (dans les premières 24 h) le traitement par PREDNISOLONE 2 mg/kg par jour pendant 4 jours, puis prévoyez une diminution progressive de la corticothérapie sur 10 jours ;
    - Les corticoïdes peuvent être également administrés par bolus avec relais per os en dose dégressive ;
    - Après l'arrêt de PREDNISOLONE, mettez en place le traitement anti-inflammatoire non stéroïdien pendant 3 semaines ;
    - Un exemple d'ordonnance se trouve sur la dernière page de cette fiche d'urgence.
  - o Tronc et nuque : gels froids, AINS (Ibuprofène, Apranax 5 à 10 jours), Paracétamol

**En cas de traumatisme important** (chute violente, torsion, choc)

- Administrez rapidement PREDNISOLONE 1 mg/kg pendant 3 jours (pour éviter une poussée) ;

**En cas d'infection**, il existe un risque d'insuffisance respiratoire aiguë :

- en cas d'infection banale, **mettez-le rapidement sous antibiotique (AUGMENTIN®)**, pour prévenir des complications, notamment des surinfections bactériennes ;
- en cas de gêne respiratoire : hospitalisez-le rapidement en Service de Pneumologie ou en Service de Réanimation ;
- utilisez un **relaxateur de pression** ou le **Cough Assist** et la **kinésithérapie respiratoire non traumatique** pour le désencombrer ;
- **les sirops antitussifs, benzodiazépines, fluidifiants et morphiniques sont contre-indiqués ;**

- **l'oxygénothérapie seule n'est pas le traitement de l'insuffisance respiratoire aiguë d'origine restrictive** elle peut entraîner majorer une hypercapnie (mais elle peut être ajoutée à la VNI).

**LES INJECTIONS INTRAMUSCULAIRES (dont les VACCINS) DOIVENT ETRE PROSCRITES.**

**En cas d'ANESTHESIE GENERALE, l'intubation doit être NASOTRACHEALE** (pour éviter toute ouverture forcée de la bouche car risque d'ankylose temporo-maxillaire) sous contrôle ORL.

**Les interventions chirurgicales doivent être évitées, sauf en cas d'urgence.**

**Si l'intervention chirurgicale est vitale,** un traitement préventif (PREDNISOLONE 2 mg/kg pendant 3 jours / solumédrol en bolus) peut limiter les ossifications musculaires locales secondaires.

**Médecins à contacter en cas de besoin :**

- Médecin traitant : Dr .....
- Médecin expert référent (du réseau du CRMR – MOC) : Dr .....

---

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Un exemple d'ordonnance en cas de poussée inflammatoire des membres / région sous mentonnière (pour un poids estimé à 35 kg) :</p> <p>Prednisolone 70 mg aujourd'hui, puis pendant 3 jours à prendre le matin, puis 50 mg pendant 3 jours, puis 40 mg pendant 3 jours, puis 20 mg pendant 3 jours, puis 10 mg pendant 3 jours, puis 5 mg pendant 1 jour, puis arrêt.</p> <p>à partir de J8 de Prednisolone : prendre pendant 3 semaines Apranax 275 mg, 2 x 1 cp/j, puis arrêt.</p> <p>(+/- DiffuK 1 cp x 3 pendant 4 jours)</p> <p>Omeprazole 20 mg, 1 cp le soir pendant 5 semaines.</p> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Référence

[www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/FibrodysplasieOssifianteProgressive\\_FR\\_fr\\_EMG\\_ORPHA337.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/FibrodysplasieOssifianteProgressive_FR_fr_EMG_ORPHA337.pdf)

## ANNEXE 4 : Fiche sur les soins dentaires

La prise en charge orale des patients porteurs de FOP est un élément majeur de leur prise en charge générale. L'objectif principale de cette prise en charge est de maintenir, dès le plus jeune âge, une santé orale optimale et de prévenir au maximum l'ankylose des ATM.

Concernant la prémédication, tout acte dentaire ou orthodontique invasif doit être précédé la veille et le matin du RDV d'une prise de corticoïdes (1 à 2mg/kg/jour sans dépasser 80 mg par jour) et poursuivie les 3 matins suivant le RDV.

Un des grands principes de la prise en charge orale est le fait que **les anesthésies des blocs mandibulaires (anesthésie à l'épine de Spix, tronculaires) constituent une contre-indication absolue**. Elles peuvent causer des ossifications des muscles ptérygoïdiens et une ankylose des ATM. Il est tout à fait possible et recommandé si nécessaire de pratiquer **des anesthésies para-apicales, intra ligamentaires et intra-pulpaire autant pour les dents de lait que pour les dents définitives**. Si une anesthésie locale n'est pas possible, une anesthésie générale peut être envisagée avec les précautions nécessaires à la PEC de la FOP (Kaplan ICC).

- **Soins bucco-dentaires préventifs dans la FOP**

Les personnes atteintes de FOP présentent des anomalies de développement des ATM (Connor et al., 1982 ; Carvalho et al., 2011). L'ankylose spontanée ou post-traumatique des ATM est fréquente et entraîne un handicap sévère avec pour conséquence des difficultés à s'alimenter et une mauvaise hygiène bucco-dentaire.

La gestion du risque de toute forme de maladie bucco-dentaire est essentielle chez les patients atteints de FOP, en particulier pendant l'enfance (Young et al., 2007). La prévention du développement des caries ou des maladies parodontales est cruciale pour prévenir les complications dentaires et bucco-dentaires à long terme.

La fluoruration de l'eau est suggérée pour tous les patients atteints de FOP. L'utilisation d'un dentifrice fluoré à haute dose (dès qu'une personne peut cracher) est recommandée, ainsi que l'utilisation de gels et de rinçages fluorés pour aider à prévenir la nécessité de soins dentaires restaurateurs (Hujoel et al., 2018). Les enfants ne pouvant pas cracher peuvent utiliser un grain de dentifrice fluoré normal de la taille d'un grain de riz.

Un fil dentaire et un brossage fréquent sont nécessaires chez les personnes atteintes de FOP, comme chez les personnes classiques, mais peuvent être difficiles en raison de l'ouverture limitée de la mâchoire au fur et à mesure que la FOP progresse. Les brosses à dents à ultrasons, électriques ou à piles avec de petites têtes, les hydropulseurs et les fils dentaires peuvent également contribuer à l'hygiène dentaire.

Les patients atteints de FOP ayant une ouverture buccale suffisante peuvent être traités avec des instruments dentaires normaux comme chez les personnes non affectées, mais il faut faire très attention à ne pas trop étirer les ATM pendant les procédures dentaires. Chez les patients dont les ATM sont ankylosées, une instrumentation professionnelle et des brosses à dents spéciales peuvent être utiles, mais leur utilisation est souvent limitée aux surfaces buccales.

Les rinçages antimicrobiens et au fluorure peuvent être la seule méthode pour atteindre les surfaces linguales et palatines (Nussbaum et al., 2005).

Pour les patients présentant une carie franche, l'utilisation de fluorure d'argent et de diamine à 38 % est recommandée comme approche thérapeutique non chirurgicale. L'utilisation de ciment verre de ionomère dans les dentitions primaire et permanente est fortement recommandée (Slayton et al., 2018). La technique SMART (Silver modified atraumatic technique) peut également être utilisée. L'élimination partielle des caries sans anesthésie et la mise en place d'une restauration en verre ionomère peuvent souvent suffire jusqu'à ce qu'une molaire primaire s'exfolie. (Young et al., 2016).

Pour les patients atteints de FOP présentant une carie franche et nécessitant des procédures de restauration mineures, qui peuvent être réalisées dans un cabinet dentaire en utilisant l'infiltration ou l'anesthésie inter-ligamentaire ou les lasers (mais jamais les blocs mandibulaires). Le traitement peut être réalisé sans l'utilisation de la cortisone préopératoire. Cette approche nécessite une évaluation préopératoire de l'ouverture maximale de la bouche. Des intermèdes fréquents sont bénéfiques pour limiter le stress et les lésions des tissus mous. Il est possible de prendre plusieurs rendez-vous. Toutefois, il est conseillé d'espacer les rendez-vous de deux semaines.

Chez les patients ayant des difficultés à maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire ou souffrant de gingivite, les rinçages à la chlorhexidine sont encouragés. La chlorhexidine est normalement utilisée une fois par jour pendant 6 semaines, puis une fois par jour pendant une semaine par mois. L'utilisation prolongée de la chlorhexidine peut entraîner une coloration des dents.

Les patients présentant un risque élevé de caries dentaires ou rencontrant des difficultés à maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire peuvent demander à leur dentiste d'appliquer un vernis fluoré ou une résine fluorée. Le vernis fluoré peut et doit être appliqué 3 à 4 fois par an, souvent en association avec le SDF (Silver Diamine Fluoride) (Ghao et al., 2017). Il existe de bonnes preuves que ces modalités sont efficaces pour inhiber la déminéralisation des dents (Slayton et al., 2018). Un suivi professionnel d'au moins trois mois est suggéré pour ces patients. Pour les patients qui présentent des stades précoces de développement de lésions interproximales, l'utilisation d'une technique d'infiltration de résine associée à l'utilisation d'un vernis fluoré et/ou d'un SDF est suggérée (Slayton et al., 2018).

Les tests salivaires sont fortement recommandés pour les patients atteints de FOP. Des évaluations qualitatives et quantitatives doivent être effectuées. Le flux salivaire au repos et stimulé, le PH (inférieur à 7) et le pouvoir tampon doivent être effectués comme base de référence et si un patient prend des médicaments. En effet de nombreux médicaments utilisés au cours d'essais cliniques provoqueront une sécheresse buccale. Si un patient a un flux salivaire au repos et stimulé inadéquat, un rinçage habituel avec de l'eau après toute prise alimentaire est utile. Les substituts salivaires peuvent également être utiles.

- **Patients pédiatriques âgés de moins de 3 ans**

- Première visite chez un professionnel de la santé bucco-dentaire au plus tard à l'âge d'un an.
- Commencer le nettoyage bucco-dentaire après chaque allaitement au sein ou au biberon.
- Utiliser des grains de dentifrice fluoré de la taille d'un grain de riz, surtout si l'on vit dans une zone non fluorée.
- Réduire au minimum la consommation d'aliments mous cariogènes. Le sucre est omniprésent et présent dans de nombreux aliments couramment donnés aux enfants. Le yaourt est un bon exemple d'aliment pouvant contenir un excès de sucre.
- Le vernis fluoré est suggéré deux fois par an pour *les enfants à haut risque*.

- **Patients pédiatriques âgés de plus de 3 ans**

- Évaluer le risque de développement d'une maladie bucco-dentaire et, en cas de risque élevé, suggérer des rendez-vous professionnels trois fois par mois. Si cela n'est pas possible, commencer à utiliser un dentifrice fluoré à haute dose (grain de la taille d'un grain de riz) et se brosser les dents et utiliser le fil dentaire fréquemment et quotidiennement.

- **Patients pédiatriques de plus de 5 ans (qui peuvent cracher)**

- Commencer à utiliser un dentifrice fluoré ; en cas de risque élevé, utiliser un dentifrice fluoré à haute dose et appliquer un vernis fluoré par un professionnel au moins 2 à 3 fois par an.
- Continuer à surveiller et à orienter le régime alimentaire vers une alimentation pauvre en sucre.
- La plupart des enfants ne sont pas en mesure d'utiliser efficacement le fil dentaire avant l'âge de 10 ou 11 ans et nécessite une aide. Des aides au fil dentaire peuvent être utilisées. Cependant, les parents doivent être conscients de la contamination croisée et s'assurer de rincer le fil dentaire après avoir nettoyé chaque dent.
- Surveiller la respiration nasale ou buccale, les ronflements ou les grincements. La respiration buccale peut entraîner une altération du développement du visage et augmenter le risque de maladies bucco-dentaires.
- Les patients dont l'ouverture buccale est normale peuvent être traités avec des instruments dentaires normaux, mais il faut veiller à ne pas trop solliciter l'articulation temporo-mandibulaire et la musculature. Les traumatismes et l'anoxie sont des déclencheurs connus des épisodes de FOP.

- **Orthodontie**

Pour la population FOP, l'image de soi est aussi importante que pour la population générale. Le traitement orthodontique peut être effectué en toute sécurité chez les patients atteints de FOP qui ont une ouverture buccale normale ou quasi normale (Luchetti et al., 1996).

Les patients atteints de FOP développent souvent une hypoplasie mandibulaire avec une supraclusion maxillaire et, par conséquent, un traitement orthodontique peut être envisagé (Hammond et al., 2012). Cependant, de nombreux patients trouvent que la supraclusion leur permet d'accéder à la nourriture ainsi qu'à l'hygiène bucco-dentaire. Les articulations dentaires croisées antérieures et postérieures peuvent avoir un effet néfaste sur les ATM et doivent être corrigées. Pour les enfants dont les ATM sont fonctionnelles et dont les occlusions antérieures sont inférieures à 15 mm, l'orthodontie n'est pas recommandée car la supraclusion facilitera l'alimentation et les soins dentaires ultérieurs si l'ATM finit par s'ankyloser.

Lorsqu'un traitement orthodontique est envisagé, les rendez-vous doivent être brefs afin de réduire le stress sur les ATM.

L'utilisation d'une thérapie sans extraction est également recommandée. Pour éviter la nécessité d'extractions chez les patients FOP, il peut être conseillé d'aligner les segments antérieurs pour des raisons esthétiques, sans traiter l'encombrement des dents postérieures. L'encombrement des dents postérieures peut être une meilleure alternative que les risques de poussée et d'ankylose de l'ATM qui peuvent accompagner une extraction (Levy 1999). Le recours à l'orthodontie Invisalign peut être avantageux car les forces générées sont bien moindres qu'avec l'orthodontie traditionnelle et les traitements quotidiens sont plus efficaces.

- **Adolescents et adultes**

- Chez les patients dont l'ouverture buccale est normale et qui présentent un faible risque, il est conseillé de procéder à des soins réguliers, de se brosser les dents, d'utiliser du fil dentaire, d'utiliser un dentifrice fluoré et de surveiller le régime alimentaire. Des visites professionnelles semestrielles devraient suffire.

- Tout patient présentant un risque élevé de maladie bucco-dentaire doit être examiné au moins tous les trois mois, si possible.

- Pour les patients présentant une diminution de l'ouverture de la bouche, un dysfonctionnement de la mâchoire ou une difficulté à maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire, les mesures suivantes sont recommandées :

- Dentifrice à forte dose de fluor,
- Tests salivaires (qualitatifs et quantitatifs) et intervention appropriée en fonction des résultats,
- Application de fluorure de diamine d'argent à 38 % sur toute lésion débutante (cavité) suivie de la mise en place d'un verre ionomère à haute teneur en fluor,
- Surveiller et minimiser la consommation de sucre,

- Utilisation de rinçages ou de vernis à la chlorhexidine,
- Vernis fluorés,
- Pour les lésions interproximales minimales – SDF (Silver Diamine Fluoride), et/ou techniques d'infiltration de résine et vernis fluoré,
- Aides au brossage et à l'utilisation du fil dentaire. Les brosses à dents électriques à petites têtes, les pics à eau et les bâtons de fil dentaire en sont des exemples,
- Pâte MI, (MI Paste),
- Gomme à mâcher contenant du Xylitol.

- **Extraction des dents de sagesse**

L'extraction des dents de sagesse peut être envisagée dans les cas suivants :

- Les dents de sagesse sont en éruption et se trouvent à proximité de la molaire adjacente et de certains nerfs, entre autres structures.
- Il est déterminé que les dents de sagesse peuvent présenter des complications futures et qu'elles sont partiellement éruptives.
- Néanmoins, l'extraction des dents de sagesse chez les patients atteints de FOP dont la fonction de la mâchoire est normale comporte toujours le risque de poussées et/ou d'ankylose de la mâchoire, même en prenant les précautions nécessaires. Par conséquent, les risques et les avantages relatifs de l'extraction précoce des dents de sagesse doivent être examinés au cas par cas.

- **Extraction de dents pour favoriser l'alimentation et permettre de vomir**

Pour un patient dont les ATM sont ankylosées, l'extraction unilatérale des prémolaires ou de molaires dans la mâchoire supérieure et/ou inférieure peut être envisagée, ce qui permettrait à la fois de favoriser l'alimentation et les vomissements. Parfois, des extractions bilatérales peuvent être indiquées. Cette intervention, indiquée chez des personnes FOP ayant un blocage bi-maxillaire, doit être réalisée sous AG avec les précautions décrites ci-dessus (corticoïdes).

## ANNEXE 5 : 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](mailto: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](mailto: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 6 : Coordonnées des centres experts et de la filière de santé maladies rares

Filière de santé maladies rares OSCAR

Contact : [filiere.oscar@aphp.fr](mailto:filiere.oscar@aphp.fr)

Site : [www.filiere-oscar.fr](http://www.filiere-oscar.fr)

### Centre de référence coordonnateur

Hôpital universitaire Necker-Enfants malades (AP-HP)

149 rue de Sèvres, 75015 Paris

Pr Valérie Cormier-Daire – coordinatrice

Dr Geneviève Baujat – PH (Réfèrent FOP)

Service de Génétique Clinique

Tél. 01 42 19 27 13 / 01 44 49 51 53

### Sites constitutifs

Hôpital Cochin (AP-HP)

27, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris

Pr Christian Roux (Réfèrent FOP)

Service de rhumatologie

Tél. 01 58 41 25 62

Hôpital Lariboisière (AP-HP)

2, rue Ambroise Paré, 75010 Paris

Pr Martine Cohen-Solal

Pr Thomas Funck-Brentano (Réfèrent FOP)

Service de rhumatologie

Tél. 01 48 74 02 50

Hospices Civils de Lyon : GH Est, Hôpital Femme Mère Enfant

59, Boulevard Pinel, 69677 Bron Cedex

Dr Massimiliano Rossi

Service de génétique

Tél. 04 27 85 55 73

CHRU de Montpellier : Hôpital Arnaud de Villeneuve

371, avenue du Doyen Gaston Giraud, 34295 Montpellier Cedex 5

Dr Marjolaine Willems

Génétique médicale, maladies rares et médecine personnalisée

Tél. 04 67 33 65 64

### Centres de compétence

CHU d'Amiens-Picardie – Site Sud

1, Rond-Point du Professeur Christian Cabrol, 80054 Amiens Cedex

Dr Florence Jobic

Service de Génétique clinique  
Tél. 03 22 08 75 80

CHU de Bordeaux – GH Pellegrin  
Place Amélie Raba-Léon, 33076 Bordeaux Cedex  
Dr Julien Van Gils  
Service de Génétique médicale  
Tél. 05 57 82 03 63

CHU de Brest Morvan  
2 Avenue Foch, 29200 Brest  
Dr Camille Printemps  
Service de Chirurgie infantile  
Tél : 02 98 22 39 26

CHU de Caen : Hôpital de la Côte de Nacre  
avenue de la Côte de Nacre, 14033 Caen Cedex 9  
Dr Alexandra Desdoits  
Service de Chirurgie pédiatrique  
Tél. 02 31 06 44 86

CHU de Clermont-Ferrand : Hôpital d'Estaing  
1, place Lucie Aubrac, 63003 Clermont-Ferrand Cedex 1  
Dr Bénédicte Pontier  
Service de Génétique médicale  
Tél. 04 73 75 06 53

CHU de Dijon Bourgogne : Hôpital François Mitterrand  
2, bd Maréchal de Lattre de Tassigny, 21000 Dijon  
Dr Marie Bournez  
Service de Génétique  
Tél. 03 80 29 53 13

CHU de Grenoble : site Nord, Hôpital Couple-Enfant  
Quai Yermolof – Cs 10217 – 38043 GRENOBLE CEDEX 9  
Dr Pauline Le Tanno  
Service de Génétique clinique  
Tél. 04 76 76 72 85

CHRU de Lille : Hôpital Jeanne de Flandre  
Avenue Eugène Avinée, 59037 Lille Cedex  
Pr Bernard Cortet  
Clinique de Génétique « Guy Fontaine »  
Tél. 03 20 44 49 11

CHU de Marseille : Hôpital de la Timone  
264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille Cedex 5

Dr Sabine Sigaudy  
Service de Génétique médicale  
Tél. 04 94 38 67 49

CHU de Nancy : Hôpital d'Enfants de Brabois  
Rue du Morvan, 54511 Vandoeuvre-Lès-Nancy cedex  
Dr Laetitia Lambert  
Service de Chirurgie pédiatrique  
Tél. 03 83 15 47 07

CHU de Nantes : Hôpital Hôtel-Dieu  
1, place Alexis Ricordeau, 44093 Nantes Cedex 1  
Dr Bertrand Isidor  
Service de Génétique médicale  
Tél. 02 40 08 32 45

CHU Paris Est – Hôpital d'Enfants Trousseau (AP-HP)  
26, avenue du Docteur Arnold Netter, 75012 Paris Cedex 12  
Dr Hina Simonnet  
Médecine physique et de réadaptation fonctionnelle pédiatrique  
Tél. 01 44 73 68 51)

CHU de Poitiers : Hôpital de la Milétrie  
2, Rue de la Milétrie – CS 90577, 86000 Poitiers  
Pr Françoise Debiais  
Service de Rhumatologie  
Tél. 05 49 44 49 48

CHU de Rennes : Hôpital Sud  
16, Boulevard de Bulgarie, 35203 Rennes Cedex 2  
Dr Mélanie Fradin  
Service de génétique clinique  
Tél. 02 99 26 67 44

CHU de la Réunion : Hôpital Félix Guyon, Pôle enfants  
Allée des Topazes CS 11 021, 97405 Saint-Denis Cedex  
Dr Jean-Luc Alessandri  
Service de Génétique clinique  
Tél. 02 62 90 58 31

CHU de Rouen : Hôpital Charles Nicolle  
1, Rue de Germont, 76031 Rouen Cedex  
Dr Alice Goldenberg  
Service de Génétique  
Tél. 02 32 88 87 47

CHU de Saint-Etienne : Hôpital Bellevue  
25, boulevard Pasteur, 42055 Saint-Etienne Cedex 2  
Dr Isabelle Courtois  
Médecine physique et de réadaptation adulte – Unité rachis  
Tél. 04 77 12 76 76

CHRU de Strasbourg : Hôpital de Hautepierre  
1, Avenue Molière, 67200 Strasbourg  
Dr Elise Schaefer  
Service de Génétique médicale  
Tél. 03 88 12 81 20

CHU de Toulouse : Hôpital des Enfants  
330, avenue de Grande Bretagne – TSA 70034, 31059 TOULOUSE CEDEX 9  
Pr Thomas Edouard  
Service de Pédiatrie  
Tél. 05 34 55 85 46/56

CHRU de Tours : Hôpital Clocheville  
49, boulevard Béranger, 37044 Tours Cedex 9  
Pr Thierry Odent  
Service de Chirurgie orthopédique et traumatologique  
Tél. 02 47 47 38 22

## ANNEXE 8 : 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.