



Synthèse à destination du médecin traitant

Extraite du 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 (CRMR MOC)

Janvier 2024

Synthèse à destination du médecin traitant

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.

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, précédés ou non de périodes inflammatoires (« poussées » ou « flare-up » (FU)). Les HO surviennent par épisodes successifs, de fréquence variable, potentiellement déclenchées par un traumatisme musculaire ou une affection générale : blessure, injection intramusculaire, étirement musculaire, chute ou infection virale.

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.

Cette pathologie est liée à des variants pathogènes du gène *ACVR1* (Activin type 1 Receptor, également appelé ALK2) qui code le récepteur type 1 de l'activine A, récepteur de différents ligands dont des protéines osseuses morphogénétiques BMP (Bone Morphogenetic Protein).

Le diagnostic est fortement évoqué par les arguments clinico-radiologiques, puis est confirmé par l'étude moléculaire, réalisée au décours d'une consultation de génétique médicale. L'annonce diagnostique doit être particulièrement prudente et accompagnée, auprès du patient et de sa famille.

Une mutation prédominante de *ACVR1*, c.617G>A (p.Arg206His), est retrouvée chez environ 97 % des patients. Il s'agit d'un variant pathogène hétérozygote gain de fonction. Elle est associée aux « **formes classiques** » caractérisées par un premier orteil anormal, la survenue avant l'âge de 10 ans d'ossifications musculaires et la paucité de signes extra-musculaires ou extra-osseux. Les formes « **FOP plus** » sont définies par l'association d'une FOP classique et d'autres signes tels qu'un aspect marfanoïde, des malformations du système nerveux central, des troubles endocriniens, des anomalies ophtalmologiques, dentaires, urogénitales, et/ou hématologiques. Elles sont néanmoins liées à la mutation classique de *ACVR1*.

D'autres formes atypiques ont été décrites plus récemment : les formes dites « **FOP variant** ». Elles sont associées à d'autres variants pathogènes de *ACVR1* et se manifestent par des signes très variables, avec notamment soit une normalité des gros orteils ou au contraire une atteinte sévère des quatre extrémités.

Les principaux diagnostics différentiels sont les autres rares cas de myosites ossifiantes, notamment post-traumatiques, la fibromatose juvénile, les sarcomes des tissus mous, les calcinose tumorales, les ostéochondromes multiples et l'hétéroplasie osseuse progressive (POH).

Le pronostic de la FOP reste sombre en raison d'une lourde morbidité, de limitations fonctionnelles progressives et d'une mortalité précoce. L'évolution est marquée par l'apparition d'une ankylose axiale et périphérique particulièrement invalidante, avec la

nécessité d'une puis deux personne(s) assistant les actes de la vie quotidienne dès le début de la 3^{ème} décennie.

Les principales complications sont cardio-pulmonaires (pneumopathies répétées, HTAP, insuffisance cardiaque droite, insuffisance respiratoire restrictive), neurologiques (céphalées, douleur neuropathique, allodynie, myoclonies), rénales (lithiases), cardiaques (troubles de conduction), cranio-faciales et ORL (dysfonction de l'ATM, troubles de la déglutition, surdité).

Les mesures de prévention sont particulièrement importantes afin de diminuer les facteurs potentiellement déclencheurs de poussées :  viter les chutes et les blessures musculaires (chirurgie), limiter les infections virales et dentaires. Les chirurgies indispensables doivent être accompagnées d'un traitement anti-inflammatoire pour limiter le risque de FU, avec anesthésie générale réalisée par une équipe multidisciplinaire, dont un ORL, avec précautions pour limiter l'ouverture buccale forcée, et préférer une intubation naso-trachéale vigile sous contrôle nasofibrosopique. Le schéma vaccinal est modifié avec notamment l'éviction des vaccinations à partir de la suspicion diagnostique jusqu'à l'apparition d'une insuffisance respiratoire restrictive (*cf.* paragraphe 4.3.1 page 18).

Le traitement des poussées dépend de la localisation. Les poussées du dos, de la région cervicale et du tronc antérieur sont traitées par AINS (avec protecteur gastrique à partir de 10 ans). Le traitement des poussées des membres et leurs racines, et de la région sous mandibulaire comporte une brève corticothérapie à forte dose (par ex : prednisone 2 mg/kg/jour per os en une prise matinale, sans dépasser 80 mg) débutée le plus tôt possible, dans les 24h après le début d'un FU. Elle est poursuivie à pleine dose pendant 3-4 jours, puis par une décroissance sur 10-15 jours. Elle peut être réalisée en HDJ par bolus intraveineux (par ex : méthylprednisolone 2 mg/kg/jour en intraveineux direct) pendant 3 jours, puis relais per os.

Les mesures symptomatiques regroupent la kinésithérapie régulière, articulaire et respiratoire, les méthodes d'antalgie médicamenteuse et non médicamenteuse, l'ergothérapie, les soins cutanés, la prise en charge cardio-respiratoire avec possibilité d'une ventilation non invasive (VNI) nocturne, l'appareillage auditif, ou encore le traitement des complications thromboemboliques.

Grâce aux avancées des connaissances de la physiopathologie de la FOP et la mise au point de modèles murins adéquats, plusieurs traitements innovants sont en phase de développement pré-clinique et clinique, ciblant les voies de signalisation d'amont et d'aval de ACVR1.

Le suivi des personnes FOP tend aujourd'hui à être mieux organisé, entre les équipes du réseau du CRMR – MOC (dont si possible un des sites experts FOP du réseau MOC), et le médecin traitant de proximité, qui doit-être associé aux différents axes de prise en charge et de suivi.

Ce suivi comporte des évaluations régulières cliniques, adaptées à l'âge et au profil évolutif de chaque patient (mobilité articulaire, paramètres de croissance, confort, douleurs et scores fonctionnels), des évaluations paracliniques (imageries, ORL, respiratoire et cardiaque), et la mise en place des ressources techniques et humaines pouvant aider le patient dans son quotidien, ainsi que dans son intégration scolaire puis professionnelle.

Sur le plan fonctionnel, le score CAJIS (Cumulative Analogue Joint Involvement Scale) est intéressant pour suivre l'évolution des ankyloses articulaires. Il est important de surveiller régulièrement les fonctions respiratoires (EFR, exploration du sommeil), cardiaques (ECG et

échographie cardiaque), cutanées et auditives, en raison des signes et complications fréquentes possibles.

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

La liste des centres du CRM MOC est disponible sur le site internet de la filière OSCAR et en Annexe 6.

Contacts utiles

Centre de référence coordonnateur MOC :

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

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

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

Le diagnostic, l'évaluation initiale et la prise en charge du patient sont multidisciplinaires, et doivent être effectués au sein des centres de référence (coordonnateur, constitutifs) ou de compétence régionaux.

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

<https://urlz.fr/phCf>

Associations et groupes de patients et familles FOP

- France

www.fopfrance.fr

- Internationales

www.ifopa.org

www.tinsoldiers.org

Sociétés de professionnels experts FOP

- International Clinical Council on FOP (ICC on FOP) : <https://www.iccfop.org/>

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