UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUISSI

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2013 *THESE N°: 127*

LA FIBRODYSPLASIE OSSIFIANTE PROGRESSIVE CHEZ L'ENFANT

A PROPOS DE 2 CAS

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : .....

PAR

Mlle. Nawal EL KHABIZ

Née le 20 Avril 1986 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

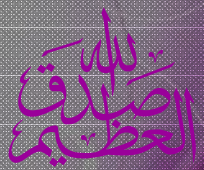
MOTS CLES: Fibrodysplasie – Enfant – Ethiopathogénie – Aspects cliniques – Traitement.

JURY

Mr. A. BENTAHILA Professeur de Pédiatrie	**PRESIDENT**
Mme. F. JABOURIK Professeur de Pédiatrie	**RAPPORTEUR**
Mme. F. MANSOURI Professeur d'Anatomie Pathologique	**JUGES**
Mme. S. EL HAMZAOUI Professeur de Microbiologie	

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك

أنت العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية 31

UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE RABAT
Bibliothèque

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen par intérim : Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mars, Avril et Septembre 1980

1.

Mai et Octobre 1981

2.	Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
3.	Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

4.	Pr. ABROUQ Ali*	Oto-Rhino-Laryngologie
5.	Pr. BENSOUDA Mohamed	Anatomie
6.	Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
7.	Pr. LAHBABI Naïma ép. AMRANI	Physiologie

Novembre 1983

8.	Pr. BELLAKHDAR Fouad	Neurochirurgie
9.	Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie

Décembre 1984

10.	Pr. BOUCETTA Mohamed*	Neurochirurgie
11.	Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil	Radiothérapie
12.	Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne
13.	Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
14.	Pr. SETTAF Abdellatif	Chirurgie

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE RABAT
Bibliothèque

Novembre et Décembre 1985

15.	Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
16.	Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
17.	Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie
18.	Pr. IRAQI Ghali	Pneumo-phtisiologie
19.		

Janvier, Février et Décembre 1987

20.	Pr. AJANA Ali	Radiologie
21.	Pr. CHAHED OUAZZANI Houria ép.TAOBANE	Gastro-Entérologie
22.	Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq	Pneumo-phtisiologie
23.	Pr. EL HAITEM Naïma	Cardiologie
24.	Pr. EL YAACOUBI Moradh	Traumatologie Orthopédie
25.	Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah	Gastro-Entérologie
26.	Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
27.	Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

28.	Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
29.	Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
30.	Pr. HERMAS Mohamed	Traumatologie Orthopédie
31.	Pr. TOLOUNE Farida*	Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

32.	Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne
33.	Pr. AOUNI Mohamed	Médecine Interne
34.	Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali	Cardiologie
35.	Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
36.	Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
37.	Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
38.	Pr. KHARBACH Aîcha	Gynécologie -Obstétrique
39.	Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
40.	Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie
41.	Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

42.	Pr. AL HAMANY Zaîtounia	Anatomie-Pathologique
43.	Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
44.	Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM	Néphrologie
45.	Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
46.	Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
47.	Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif	Chirurgie Générale
48.	Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
49.	Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
50.	Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique

51.	Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
52.	Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
53.	Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
54.	Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
55.	Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
56.	Pr. SOULAYMANI Rachida ép.BENCHEIKH	Pharmacologie
57.	Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE RABAT
Bibliothèque

Décembre 1992

58.	Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
59.	Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
60.	Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
61.	Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
62.	Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
63.	Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
64.	Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
65.	Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
66.	Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
67.	Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
68.	Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
69.	Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine	Gynécologie Obstétrique
70.	Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
71.	Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

72.	Pr. AGNAOU Lahcen	Ophtalmologie
73.	Pr. BENCHERIFA Fatiha	Ophtalmologie
74.	Pr. BENJAAFAR Noureddine	Radiothérapie
75.	Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale
76.	Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
77.	Pr. CAOUI Malika	Biophysique
78.	Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
79.	Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
80.	Pr. EL AOUAD Rajae	Immunologie
81.	Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
82.	Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
83.	Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
84.	Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
85.	Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
86.	Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
87.	Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
88.	Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
89.	Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
90.	Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique

91.	Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
92.	Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
93.	Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
94.	Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
95.	Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie
96.		

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE RABAT
Bibliothèque

Mars 1994

97.	Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
98.	Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
99.	Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
100.	Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
101.	Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
102.	Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
103.	Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
104.	Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
105.	Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
106.	Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
107.	Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
108.	Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
109.	Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
110.	Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

111.	Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
112.	Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
113.	Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
114.	Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
115.	Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*	Urologie
116.	Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
117.	Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
118.	Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
119.	Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
120.	Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
121.	Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
122.	Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
123.	Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
124.	Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
125.	Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
126.	Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
127.	Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
128.	Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
129.	Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

130. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
131. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
132. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
133. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
134. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
135. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
136. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
137. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
138. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
139. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
140. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
141. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE RABAT
Bibliothèque

Novembre 1997

142. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
143. Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
144. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
145. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
146. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
147. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
148. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
149. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
150. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
151. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
152. Pr. KADDOURI Noureddine	Chirurgie Pédiatrique
153. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
154. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
155. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
156. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
157. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
158. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
159. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

160. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
161. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
162. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
163. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
164. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
165. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
166. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
167. Pr. LAZRAK Khalid *	Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

168. Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
169. Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
170. Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Janvier 2000

171. Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
172. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
173. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
174. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
175. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
176. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
177. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
178. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
179. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
180. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
181. Pr. EL OTMANY Azzedine	Chirurgie Générale
182. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
183. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
184. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
185. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
186. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
187. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
188. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE RABAT
Bibliothèque

Novembre 2000

189. Pr. AIDI Saadia	Neurologie
190. Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
191. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
192. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
193. Pr. BENCHEKROUN Nabiha	Ophtalmologie
194. Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
195. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
196. Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
197. Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
198. Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
199. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
200. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
201. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
202. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
203. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
204. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
205. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
206. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
207. Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

Décembre 2001

208.	Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
209.	Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
210.	Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
211.	Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
212.	Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
213.	Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
214.	Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
215.	Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
216.	Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
217.	Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
218.	Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
219.	Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
220.	Pr. BOUCHIKHI IDRISSI Med Larbi	Anatomie
221.	Pr. BOUHOUCH Rachida	Cardiologie
222.	Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
223.	Pr. CHAT Latifa	Radiologie
224.	Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
225.	Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
226.	Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
227.	Pr. EL HAJOUJI Ghziel Samira	Gynécologie Obstérique
228.	Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
229.	Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
230.	Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
231.	Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
232.	Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
233.	Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
234.	Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
235.	Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
236.	Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
237.	Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
238.	Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
239.	Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
240.	Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
241.	Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
242.	Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
243.	Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
244.	Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
245.	Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
246.	Pr. NOUINI Yassine	Urologie
247.	Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
248.	Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
249.	Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE RABAT
Bibliothèque

Décembre 2002

250. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
251. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
252. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
253. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
254. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
255. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
256. Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
257. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
258. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
259. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
260. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
261. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
262. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
263. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
264. Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
265. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
266. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
267. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
268. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
269. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
270. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
271. Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
272. Pr. IKEN Ali	Urologie
273. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
274. Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
275. Pr. KRIOUILE Yamina	Pédiatrie
276. Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
277. Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
278. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
279. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
280. Pr. MOUSTAINE My Rachid	Traumatologie Orthopédie
281. Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
282. Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
283. Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
284. Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
285. Pr. RGUIBI IDRISSI Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
286. Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
287. Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
288. Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
289. Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE RABAT
Bibliothèque

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

290. Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
291. Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
292. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
293. Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
294. Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
295. Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
296. Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
297. Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
298. Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
299. Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
300. Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
301. Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
302. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
303. Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
304. Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
305. Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophtalmologie
306. Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
307. Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
308. Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
309. Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
310. Pr. SASSENOU ISMAIL*	Gastro-Entérologie
311. Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
312. Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
313. Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE RABAT
Bibliothèque

Janvier 2005

314. Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
315. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
316. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
317. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
318. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
319. Pr. AZIZ Noureddine*	Radiologie
320. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
321. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
322. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
323. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
324. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
325. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
326. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
327. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
328. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
329. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie

330. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
331. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
332. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
333. Pr. KENDOUSSI Mohamed*	Cardiologie
334. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
335. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
336. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
337. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
338. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
339. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
340. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429 Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441 Pr. IDRISS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
450. Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
451. Pr. NAZIH Naoual	O.R.L
452. Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
453. Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
455. Pr. SEFIANI Sana	Anatomie Pathologique

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE RABAT
Bibliothèque

456. Pr. SOUALHI Mouna — Pneumo – Phtisiologie
457. Pr. TELLAL Saida* — Biochimie
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida — Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458.
459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid — Anesthésie réanimation
460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid — Anesthésier réanimation
461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar * — Anesthésie réanimation
462. Pr. BAITE Abdelouahed * — Anesthésie réanimation
463. Pr. TOUATI Zakia — Cardiologie
464. Pr. OUZZIF Ez zohra * — Biochimie
465. Pr. BALOUCH Lhousaine * — Biochimie
466. Pr. SELKANE Chakir * — Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef * — Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi * — Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed — Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader * — Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad * — Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq * — Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Noureddine — Chirurgie plastique
474. Pr. TABERKANET Mustafa * — Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia — Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab — Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef * — Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha * — Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine * — Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame — Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain * — Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad * — Virologie
483. Pr. GANA Rachid — Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed * — Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira — Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine — Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria — Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou * — ORL
489. Pr. AOUFI Sarra — Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain — Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane * — Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila — Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima — Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid * — Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual * — Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima — Psychiatrie

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE RABAT
Bibliothèque

497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib *	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Décembre 2008

Pr TAHIRI My El Hassan*	Chirurgie Générale
Pr ZOUBIR Mohamed*	Anesthésie Réanimation

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen *	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
Pr. L'KASSIMI Hachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE RABAT
Bibliothèque

Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. CHERRADI Ghizlan	Cardiologie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérotique
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. RAISSOUNI Zakaria*	Traumatologie Orthopédie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie

Mai 2012

Pr. Abdelouahed AMRANI	Chirurgie Pédiatrique
Pr. Mounir ER-RAJI	Chirurgie Pédiatrique
Pr. Mouna EL ALAOUI MHAMDI	Chirurgie Générale
Pr. Ahmed JAHID	Anatomie Pathologique
Pr. ABOUELALAA Khalil*	Anesthésie Réanimation
Pr. DRISSI Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. RAISSOUNI Maha*	Cardiologie

Remerciements

A notre maître et Présidente de thèse

Monsieur Le Professeur ABDELALI BENTAHILA

Chef de Service de Pédiatrie IV HER.

Nous vous remercions pour le grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider cette thèse.

Votre compétence, votre dynamisme, ainsi que vos qualités humaines et professionnelles exemplaires ont toujours suscité notre admiration.

Qu'il soit permis, cher maître, de vous exprimer notre sincère reconnaissance, notre profond respect et notre plus grande estime.

A notre maître et rapporteur de thèse

Madame Le Professeur JABOUIRIK Fatima

Professeur à la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Pédiatre-HER

Vous nous avez inspiré le sujet de thèse, vous nous avez guidé tout au long de son élaboration, avec bienveillance et compréhension, flexibilité et disponibilité ont été les qualités les plus marquantes au cours de cette collaboration. Votre accueil si simple, pour l'une de vos élèves, vos qualités humaines rares et vos qualités professionnelles ont été un enseignant complémentaire pour notre vie professionnelle et privée.

Veuillez accepter ici, chère maître, l'expression de notre gratitude et l'expression de notre profonde reconnaissance.

A notre maître et juge de thèse

Madame le Professeur EL HAMZAOUI Sakina

Professeur de Microbiologie

Chef de Service à l'HMIMV de Rabat

C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger parmi le jury de notre thèse. Nous avons toujours été impressionnés par vos qualités humaines et professionnelles.

Veuillez agréer, cher maître, nos dévouements et notre éternelle reconnaissance.

A notre maître et juge de thèse

Madame le Professeur MANSOURI Fatima

Professeur à la Faculté de Médecine et de Pharmacie

CHU IBN SINA Rabat.

Permettez nous de vous remercier pour avoir si gentiment accepté de faire partie de nos juges.

En dehors de vos connaissances claires et précises, dont nous avons bénéficié, vos remarquables qualités humaines et professionnelles méritent toute admiration et tout respect.

Veuillez trouver ici le témoignage respectueux de notre reconnaissance et admiration.

A ceux qui me sont les plus chers

A ceux qui toujours crus en moi

A ceux qui m'ont toujours encouragé

Je dédie cette thèse à …

A mon cher père

EL KHABIZ Mohamed

Ce modeste travail est le fruit de tous sacrifices déployés pour notre éducation.

Vous avez toujours souhaité le meilleur pour nous.

Vous avez fournis beaucoup d'efforts aussi bien physiques et moraux à notre égard.

Vous n'avez jamais cessé de nous encourager et de prier pour nous.

C'est grâce à vos percepts que nous avions appris à compter sur nous-mêmes.

Vous méritez sans conteste qu'on vous décerne les prix « Père Exemplaire ».

Père : je t'aime et j'implore le tout puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie heureuse.

A ma très chère mère

TOUTI Khadija

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ces enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mes très chers frères.

HICHAM, JAMAL, HASSAN, YOUSSEF,
ISMAIL et SOUFIANE

A travers ce travail je vous exprime tout mon amour et mon affection.

Sans vous ma vie n'aurait pas eu le même goût.

Je vous remercie pour tout ce que vous êtes, et Je vous souhaite du bonheur et du succès dans toute votre vie.

A ma sœur Zhor et son mari Mounir

En témoignage de l'immense affection que je vous porte,
je vous dédie ce travail et vous souhaite tout le bonheur
du monde pour toi et mon beau-frère Mounir.

A la mémoire de mes grands parents

Que dieu les accueille en sa sainte miséricorde.

J'aurais tant aime que vous soyez a mes cotés ce jour.

Vous êtes dans mon cœur.

A Mon NEVEUX, SAED

Ta présence m'a beaucoup encouragée.

Je t'aime tant et je te dédie ce travail.

A mes tantes, mes oncles,

A mes cousins mes cousines

A travers mon travail, je vous transmets

mes meilleurs sentiments d'amour.

Que Dieu vous donne longue vie pour le maintien

de l'union de notre grande famille.

A tous mes amis et camarades
de promotion

Les mots ne sauraient exprimer l'entendue
de l'affection que j'ai pour vous et ma gratitude.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur,
de santé et de réussite.

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur,
de santé et de prospérité.

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer.

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

A tous ceux qui ont pour mission cette pénible tâche de soulager l'être humain et d'essayer de lui procurer le bien-être physique, psychique et social.

PLAN

INTRODUCTION.....1
MATERIELS ET RESULTATS.....4
ETUDES ANALYTIQUE.....20
I-RAPPELS HISTOLOGIQUES.....21
A- Les différents types d'os.....21
B- Morphologie d'un os long.....21
C- Composition chimique de la matière osseuse.....22
D- Structure cellulaire de l'os compact.....23
E- Développement, croissance et régénération de l'os compact.....26
1- Formation de l'os.....26
a-Types d'ossification.....26
b-Ossification périostique.....26
c-Ossification endochondrale.....28
2-Croissance et régénération osseuse.....30
II-HISTORIQUE.....32
III- RAPPELS SUR L'OSSIFICATION ENDOCHONDRALE.....38
IV-PHYSIOPATHOLOGIE.....41
A-Anomalies de l'embryogénèse.....41
B-Mutation génétique dans la FOP.....42
C- Schéma synthétique des mécanismes physiopathologique de la FOP et ses traitements hypothétiques.....46
V-EPIDEMIOLOGIE.....48
A- Fréquence.....48
B- Répartition géographique.....48
C- Répartition selon le sexe.....49

VI-DIAGNOSTIC POSITIF 50
A- Les manifestations cliniques 50
1-Les malformations osseuses 50
a- Les pieds 51
b- Les mains 54
c- Les autres malformations squelettiques 56
2-Les ossifications ectopiques 59
a- Age de début de la maladie 59
b-Autres modes de début 61
c-Facteurs déclenchants 61
e-Description 62
f- Localisation 64
3-Les anomalies extra-osseuses 68
a- La surdité 68
b- L'alopécie 69
c- Autres 69
B- Les données paracliniques 71
1-Le bilan biologique 71
a- Les stigmates biologiques de l'inflammation 71
b- Le bilan phosphocalcique 72
c- Les enzymes sériques 72
d-Le bilan endocrinien 72
e-Le bilan hématologique 72
2-L'imagerie 72
a-La radiologie 72
b-La scannographie 77
c-La scintigraphie osseuse 77

d- L'IRM 78
e-L'échographie 78
f-L'angiographie 79
g-Electromyographie 79
3-La biopsie 79
4-Données Histopathologiques 79
VII-DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL 81
A- Diagnostic différentiel des malformations congénitales des gros orteils 82
1. L'hallux valgus 82
2. La microdactylie du gros orteil 82
B- Diagnostic différentiel des ossifications ectopiques 83
1- Les tuméfactions d'allure tumorale 83
a. Les tumeurs osseuses 83
b-La myosite ossifiante circonscrite(MOC) 85
c- Les fibromes et fibromatoses musculaires 88
d-Tuméfactions osseuses dans le cadre de maladies génétiques 89
e-Autres tuméfactions d'allure tumorale 94
2- Les tumefactions d'allure inflammatoire 95
a- Les maladies infectieuses 96
b- Les collagénoses 97
c - Cas particuliers 98
VIII-SYNTHESE 100
IX-EVOLUTION 105
A- Les poussées 105
B- Le stade final 106

X-LES COMPLICATIONS 107
A- Les conséquences fonctionnelles 107
1-L'ankylose de l'articulation temporo-mandibulaire 107
2-La rigidité du rachis 107
3-La rigidité des membres supérieurs 108
4-La rigidité des membres inferieurs 108
5-Les chutes 109
B- Les conséquences musculaires et ostéo articulaires 110
1-La scoliose 110
2-La cyphose dorsale 110
C- Les complications vitales 111
1-Les difficultés d'alimentation et de déglutition 111
2-La fonction cardio-respiratoire 111
XI-LE TRAITEMENT 113
A- Les traitements d'hier 113
B- Les traitements d'aujourd'hui 114
1- Le traitement préventif 114
a-kinésithérapie et orthèses 114
b- Prévention des lésions traumatiques 115
c- Vaccination anti-grippale 116
d- Prise en charge respiratoire 117
e- Prise en charge nutritionnelle 118
f- Prise en charge psychologique 118
2- Le traitement curatif 118
a- Médicaments de classe I: 119
b- médicaments de classe II : 124
c- médicaments de classe III : 128

C- Les traitements de demain 129
3-Protocoles thérapeutiques 138
XII- PRONOSTIC 140
XIII-PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES 142
1 -La FOP.....142
2 - Biologie DE L'OS 143
DISCUSSION.....145
CONCLUSION 153
RESUMES.....156
BIBLIOGRAPHIE.....160

LISTE DES ABREVIATION

FOP : Fibrodysplasie ossifiante progressive

AHO : L'Ostéodystrophie Héréditaire d'Albright

MOC : La myosite ossifiante circonscrite

POH : L'Hétéroplasie Osseuse Progressive

VEMS : Volume expiratoire maximum seconde

VC : volume courant

EFR : Exploration fonctionnelles respiratoires

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

anti-COX2 : Anti-cyclo-oxygénase

VEGF : Vascular endothélial growth factor

L'IHh : Molécule Indian Hedgehog

BMP : Bone Morphogenetic Protein

ACVR1 : Activin receptor type 1A

Introduction

Le squelette humain est un système d'organes complexe comprenant plus de 200 os articulés, de taille et de forme variables. Durant l'embryogenèse, le squelette se développe à partir de cellules mésenchymateuses indifférenciées, selon un plan génétique qui dirige précisément sa formation dans le temps et dans l'espace. En post natal, la formation de nouveau tissu squelettique est strictement limitée à la régénération osseuse au niveau d'un site fracturaire.

L'ossification hétérotopique est définie par la formation d'os extra-squelettique, dans les tissus mous. Ce processus résulte de l'altération de la régulation normale de l'ostéogenèse. La traduction d'une ossification hétérotopique peut être variable, allant d'une petite lésion asymptomatique de découverte radiographique fortuite, jusqu'à des lésions étendues aux conséquences fonctionnelles majeures, altérant gravement la qualité de vie.

Cette définition stricte recouvre un très large spectre de pathologies dont la fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP), qui est une maladie génétique sévèrement invalidante, à transmission autosomique dominante, caractérisée par une malformation congénitale des gros orteils et par la survenue post-natale progressive d'ossifications hétérotopiques des tendons, ligaments, fascias et muscles squelettiques. Initialement décrite par Patin en 1692, puis par Munchmeyer en 1869, cette maladie fut appelée « maladie de l'homme de pierre », puis myosite ossifiante progressive, mais le terme actuellement utilisé de fibrodysplasie ossifiante progressive reflète mieux sa pathogenèse.

Cette maladie rare que notre travail propose de mettre en évidence les difficultés de diagnostic et de prise en charge.

Nous ferons le point sur les dernières évolutions, à savoir une meilleure connaissance de la physiopathologie de la FOP et récemment la découverte d'un gène responsable. Cette découverte ouvre également des perspectives dans la médecine de reconstruction de l'os, utiles peut être pour des pathologies plus fréquentes comme l'ostéoporose, la pseudarthrose, les gros traumatismes osseux….

Matériels et résultats

OBSERVATION MEDICALE 1

➢ Identité

Il s'agit d'un enfant de sexe masculin, âgé de 03ans, deuxième d'une fratrie de 02, issu d'un mariage non consanguin, non mutualiste, originaire et habitant Rabat.

➢ Motif de consultation

Adressé au service de pédiatrie IV à l'hôpital d'enfants de Rabat pour avis dermatologique (dermatite) sur FOP.

➢ Les antécédants

1-Personnels :

- l'enfant est issu d'une grossesse mené à terme, avec un bon déroulement de l'accouchement.
- Bien vacciné selon le programme national d'immunisation (PNI).
- Pas d'antécédants d'hospitalisation antérieure.
- Pas de notion de Maladies infectieuses.
- Bon développement psychomoteur.
- Pas de Notion d'intolérance ou d'atopie.

2-Familiaux :

- Deuxième d'une fratrie de deux.
- Mère âgée de 32 ans, père âgé de 43 ans, bien portants.
- PAS de consanguinité des parents.
- Pas de notion de Contage tuberculeux.
- Pas de notion de Tare dans la famille.

➢ **Histoire de la maladie**

Le début de la symptomatologie remonte à 3mois par l'installation brutale d'une tuméfaction cervicale gauche douloureuse augmentant progressivement de volume, sans autres signes accompagnateurs évoluant dans un contexte de raideur rachidienne cervico-dorso-lombaire, pour lesquelles il était suivi au service d'orthopédie.

Adressé au service de P4 pour avis dermatologique : dermatite atopique.

➢ **Examen clinique**

1-Examen général

Enfant en bon état général, apyrétique, conjonctives normalement colorées, bon développement psychomoteur, poids=14Kg la taille=92cm l'indice de masse corporelle(IMC)=16,5

2-Examen cutanéo-muqueux

-Peau sèche avec xérose au niveau des genoux et des coudes.

-Présence de multiples tuméfactions cervicales bilatérales dures adhérentes au plan profond et faisant corps avec les structures osseuses sans signes inflammatoires avec raideur cervicale limitant tous les mouvements du cou, ainsi que des tuméfactions au niveau du thorax, du creux axillaire et de la face médiale supérieur de l'humérus, des deux membres supérieures entraînant la limitation des mouvements et imposant une attitude en flexion et rotation interne de l'avant-bras.

3-Examen ostéo articulaire

Examen du rachis : pas de déformation rachidienne ni de raideur

Examen des membres : pas de déformation (pas d'hallux valgus ni de microdactylie) ni de tuméfactions des extrémités osseuses.

Examen du bassin et des cotes : Sans anomalies notables.

4-Examen cardio-vasculaire

- Pas de déformation thoracique
- Pas de turgescence des veines jugulaires
- Pas d'œdème périphérique
- La fréquence cardiaque FC=115battements/min
- B1 et B2 sont bien perçus, Systole et diastole libres (pas de souffle à l'auscultation ni de bruits surajoutés.)

5-Examen pleuro-pulmonaire

- La fréquence respiratoire FR=25cycles/min
- Le murmure vésiculaire est bien perçu.
- Les vibrations vocales sont bien transmises.

6-Examen des aires ganglionnaires

- Les aires ganglionnaires sont libres.

7-Examen neurologique

- La marche est normale.
- la sensibilité et la motricité sont conservées.
- pas de déficit sensoriel.

8-Examen abdominal

- L'abdomen est souple, respire normalement, pas de splénomégalie ni d'hépatomégalie

➢ **<u>Conclusion clinique</u>**

Il s'agit d'un enfant âgé de 3ans, sans antécédents pathologiques notables, qui présente depuis trois mois une tuméfaction cervicale gauche et chez qui l'examen clinique objective des tuméfactions bilatérales au niveau du cou , du thorax, du creux axillaire et de la face médiale de l'humérus entrainant une limitation des mouvements articulaires.

Tuméfaction en faveur de FOP diagnostiquée au service d'orthopédie.

- **Résultats des examens paracliniques**

1-Le bilan biologique

-Bilan hématologiques :

- NFS : Anémie hypochrome microcytaire ferriprive.
- Ionogramme sanguin : urée, créatinine sont normaux

  La Calcémie et la phosphorémie sont normales

  Les Transaminases sont normales

  Les Phosphatases alcalines légèrement élevées.
- Bilan inflammatoire : VS normale, CRP normale, électrophorèse des protéines sériques normale
- Bilan enzymatique : Enzymes musculaires (CPK, LDH) sont normaux
- Bilan hormonal : normal

2-Le bilan radiologique

a- La radiographie standard

- La radiographie des épaules face et profil a montré des calcifications des parties molles axillaires ainsi qu'une excroissance de l'extrémité supérieure de l'humérus droit.
- La radiographie du rachis a montré des calcifications se projetant au niveau des flancs.
- Les radiographies des membres inférieurs ont montré des calcifications des insertions musculaires au niveau de l'éxtrémité supéro-interne du tibia.

b- La TDM

-L'aspect tomodensitométrique était en faveur d'une fibrodysplasie ossifiante progressive : présence de nombreuses zones d'ossification intéressant les muscles trapéze, les muscles paravértébraux, dorso-lombaires, rétroscapulaire surtout gauche.

- **Le traitement**

L'enfant est mis sous anti-inflammatoires non stéroïdiens et suivi en consultation de pédiatrie et d'orthopédiatrie.

- **La surveillance**

1-Clinique

- Etat cutané
- Nombre des poussées
- Bilan fonctionnel
- Bilan orthopédique

2-Biologique

- Hématologique : NFS
- Biochimique : Transaminases et phosphates alcalines.
- Bilan inflammatoire.

3. Radiologique

Figure1 : vue de profil montrant des tuméfactions au niveau du creux axillaire, du cou et au niveau du dos.

Figure 2 : vue dorsale montrant les tuméfactions du dos.

OBSERVATION MEDICALE 2

➢ Identité

Il s'agit d'un enfant de sexe masculin, âgé de 9ans, cinquième d'une fratrie de 6, issu d'un mariage non consanguin, non mutualiste, originaire de khmissate et habitant salé.

➢ Motif de consultation

Il est admis en Décembre 2008 à l'hôpital d'enfants à Rabat pour une tuméfaction occipitale.

➢ Les antécédents

1-Personnels :

- l'enfant est issu d'une grossesse mené à terme, avec un bon déroulement de l'accouchement.
- Bien vacciné selon le programme national d'immunisation.
- Pas d'antécédents d'hospitalisation antérieure.
- Pas de notion de Maladies infectieuses.
- Bon développement psychomoteur.

2-Familiaux :

- Cinquième d'une fratrie de six.
- Pas de consanguinité des parents.
- Pas de notion de Contage tuberculeux.
- Pas de notion de Tare dans la famille.

➢ **Histoire de la maladie**

Le début de la maladie remonte à l'âge de 6 ans par l'apparition d'une tuméfaction occipitale relativement dure, peu douloureuse. Puis 3mois après, une autre tuméfaction fronto-orbitaire droite augmentant progressivement de taille en absence d'autres signes accompagnateurs. Le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général.

➢ **Examen clinique**

1-Examen général

Enfant en bon état général, apyrétique, conjonctives normalement colorées, bon développement psychomoteur, poids=35Kg, la taille= 1,37m, l'indice de masse corporelle(IMC)=19.

2-Examen cutanéo-muqueux

- L'examen du crâne trouve une tuméfaction occipitale droite palpable sous la peau, mesurant 10cm sur 8cm de consistance dure sans signes inflammatoires en regard.
- Une tuméfaction occipitale gauche de 2,5 cm sur 2cm de diamètre.
- une autre tuméfaction fronto-orbitaire de 5cm sur 4cm de diamètre ayant les mêmes caractéristiques.

Le reste de l'examen cutanéo-muqueux est sans particularité.

3-Examen ostéo articulaire

Examen du rachis : pas de déformation rachidienne ni de raideur

Examen des membres : pas de déformation (pas d'hallux valgus ni de microdactylie) ni de tuméfactions des extrémités osseuses.

Examen du bassin et des cotes : est sans anomalies notables.

4-Examen cardio-vasculaire

- Pas de déformation thoracique
- La fréquence cardiaque FC=100battements/min
- B1 et B2 sont bien perçus, Systole et diastole libres (pas de souffle à l'auscultation ni de bruits surajoutés).

5-Examen pleuro-pulmonaire

- La fréquence respiratoire FR=16cycles /min
- Le murmure vésiculaire est bien perçu.
- Les vibrations vocales sont bien transmises.

6-Examen des aires ganglionnaires

- Les aires ganglionnaires sont libres.

7-Examen neurologique

- Marche normale
- Motricité et sensibilité conservées
- Pas de déficit sensoriel

8-Examen abdominal

- L'abdomen est souple, respire normalement.
- Pas de splénomégalie ni d'hépatomégalie

➢ **Conclusion clinique**

Il s'agit d'un enfant de sexe masculin âgé de 9ans, sans antécédents particuliers qui présente il y a 3ans une tuméfaction occipitale et une tuméfaction fronto-orbitaire sans autres signes associés et chez qui l'examen clinique trouve des tuméfactions de consistance dure sans signes inflammatoires en regard.

➢ **Les diagnostics à évoqués**

Devant ces tuméfactions on peut évoquer soit des tuméfactions d'origine inflammatoire, soit d'origine tumorale.

-Les tuméfactions d'allure tumorale :

a. Les tumeurs osseuses (ostéosarcomes des parties molles, les ostéomes musculaires, le sarcome ostéogénique).
b. La myosite ossifiante circonscrite
c. Les fibromatoses musculaires
d. Ostéodystrophie héréditaire d'Albright, l'hétéroplasie osseuse progressive, la fibrodysplasie ossifiante progressive.

-Les tuméfactions d'allure inflammatoire

➢ **Les examens para cliniques**

1-Le bilan biologique :

- Bilan hématologiques :

  -NFS : normale

  -Ionogramme sanguin : urée, créatinine sont normaux

  La Calcémie et la phosphorémie sont normales

  Les Transaminases sont normales

  Légère augmentation des phosphatases alcalines

- Bilan inflammatoire : VS normale, CRP normale, électrophorèse des protéines sériques est normale
- Bilan enzymatique : Enzymes musculaires (CPK, LDH) sont normaux
- Bilan hormonal : normal

2-Le bilan radiologique :

- La radiographie standard de face: ostéocondensation de l'os frontale droit.
- Les radiographies standards du reste du squelette sont normales.

- La TDM cérébrale a montré la présence d'un élargissement osseux homogène avec une ostéocondensation et respect des corticales osseuses intéressant le cadre orbitaire, la base du crâne et la voûte crânienne. Ces lésions intéressent plus particulièrement les parois antéro-latérales et supérieures gauches de l'éthmoïde, les ailes du sphénoïde avec une extension à la paroi latérale de l'orbite homolatérale responsable d'un rétrécissement du cadre orbitaire sans exophtalmie notable. Le parenchyme cérébral est sans particularités.

➢ **Diagnostic retenu**

La Fibrodysplasie Ossifiante Progressive(FOP).

➢ **Le traitement**

Un traitement par biphosphonate est proposé mais non pris faute de moyens.

➢ **La surveillance**

- Clinique

-Nombre de poussé

-Bilan fonctionnel

-Bilan orthopédique.

- Biologie

-Hématologique : NFS

-Biochimique : Transaminases

- Radiologique

➢ **Suivi**

Assuré en collaboration du service d'orthopédie.

Figure 3 : vue de face montrant les tuméfactions fronto-orbitaires

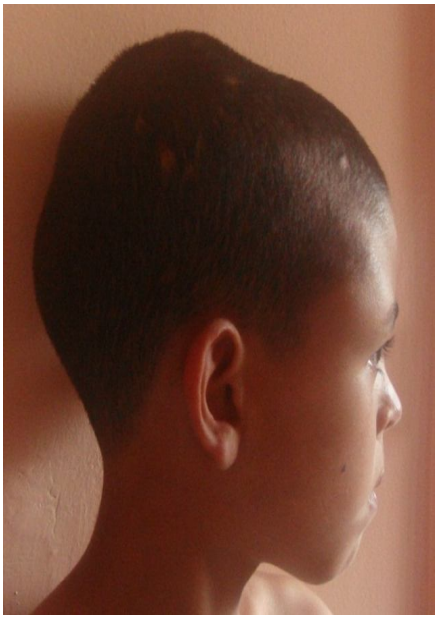


Figure 4 : vue de profil montrant une tuméfaction fronto-orbitaire et autre occipitale.

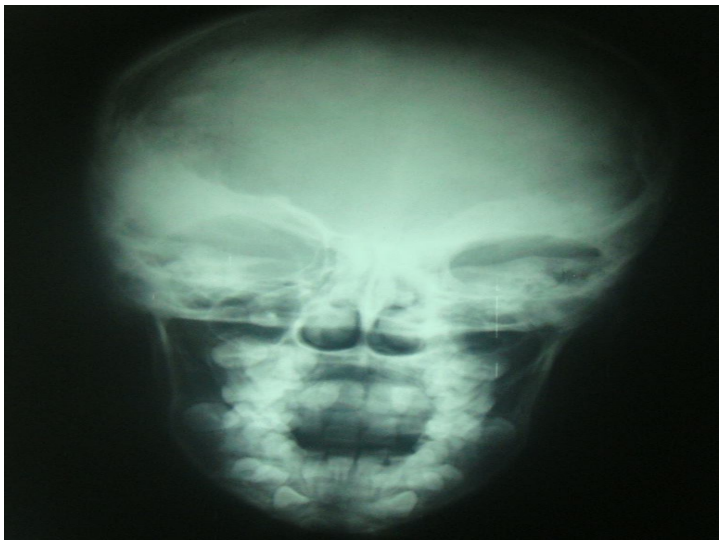


Figure 5 : Rx de face montrant une ostéocondensation de l'os frontal droit

Figure 6 : La TDM cérébrale a montré la présence d'un élargissement osseux homogène avec une ostéocondensation et respect des corticales osseuses intéressant le cadre orbitaire, la base du crâne et la voûte crânienne.

Etudes analytique

I-RAPPELS HISTOLOGIQUES

Structure, croissance et remaniement des os

A- Les différents types d'os

Le squelette humain est composé de 206 os se répartissant en trois catégories : les os longs, tels l'humérus ou le fémur, les os courts comme ceux du tarse et les os plats tels l'omoplate ou les os crâniens.

De ces trois types, les os longs sont les plus complexes et possèdent les structures des os des deux autres catégories.

B- Morphologie d'un os long

Extérieurement, un os long comprend un corps cylindrique ou **diaphyse**, et deux têtes renflées ou **épiphyses**.

Sur l'os frais, les surfaces articulaires, lisses et brillantes, sont recouvertes d'une mince couche de **cartilage**, tandis que le reste de l'os, rugueux et mat, est tapissé d'une membrane fibreuse et adhérente faite de tissu conjonctif, le **périoste**. Sur l'os sec préparé, cartilage et périoste ayant été éliminés, la substance osseuse est à nu.

La surface de l'os présente ici et là des saillies irrégulières permettant l'insertion des **tendons** et des **ligaments**, et des **trous nourriciers** par où pénètrent vaisseaux sanguins et nerfs.

En coupe longitudinale, la substance osseuse présente deux aspects:

- dans la diaphyse, l'**os** est **compact** et délimite en son centre un très large **canal médullaire** contenant la **moelle jaune**, riche en graisse ;
- dans les épiphyses, la substance osseuse est creusée de nombreuses petites cavités remplies de **moelle rouge**, riche en globules sanguins: c'est l'**os spongieux**, dont les travées suivent les lignes de forces auxquelles l'os est soumis.

C- Composition chimique de la matière osseuse

La dualité chimique de la matière osseuse peut être traduite par deux expériences simples.

• Laissons macérer plusieurs jours un os bien sec, soigneusement gratté, dans une solution aqueuse d'un acide, le chlorure d'hydrogène : l'os conserve sa forme, mais devient souple et élastique. L'acide ayant éliminé par réaction chimique les sels minéraux de la substance osseuse, il reste un constituant organique, l'**osséine**, fait à 95% d'une protéine : le **collagène**. L'osséine, bouillie dans l'eau, donne de la **gélatine**; c'est pourquoi les charcutiers font bouillir des os pour obtenir la gelée protéique dont ils garnissent leurs préparations.

• Plaçons un os bien sec dans un foyer ardent ou, à défaut, dans la flamme d'un bec de gaz : l'os conserve sa forme, mais il blanchit et devient léger et friable. La substance organique, l'osséine, ayant brûlé, il reste les sels minéraux incombustibles, dont le plus important est le **phosphate de calcium**. La fraction minérale d'un os frais est principalement composée d'**hydroxyapatite**. Si l'os

est chauffé à l'abri de l'air, la matière organique est incomplètement brûlée et laisse un résidu de charbon à grain très fin qui imprègne la matière minérale. En réduisant en poudre l'os ainsi carbonisé, on obtient le **noir animal**, dont le pouvoir colorant est parfois utilisé dans l'industrie.

L'os friable obtenu par calcination réagit complètement avec les acides, ce qui démontre que l'os n'est fait que des deux composants mis en évidence.

Si l'on pèse l'os calciné, on se rend compte qu'il a perdu 1/3 de sa masse initiale: il est donc constitué d'1/3 d'osséine et de 2/3 de sels minéraux.

D- Structure cellulaire de l'os compact

L'os compact est fait de nombreuses unités structurales appelées **ostéons** ou **ostéones**. Les ostéons peuvent être comparés à des cylindres dont le grand axe est parallèle à celui de l'os long. En coupe transversale, chaque ostéon est constitué de 10-15 lamelles disposées concentriquement autour du **canal de Havers** où passent vaisseau sanguin et nerf. L'os compact est percé, entre deux lamelles concentriques ou dans l'épaisseur des lamelles de l'ostéon, de nombreuses minuscules cavités, les **ostéoblastes**, qui abritent chacune une cellule, un **ostéocyte**.

Les **canaux de Volkmann**, perpendiculaires aux canaux de Havers, relient ces derniers entre eux, mais aussi au canal médullaire de la diaphyse et à l'extérieur de l'os où ils débouchent par les **trous nourriciers**.

Les ostéocytes sont des cellules osseuses matures en forme d'étoile et dont les prolongements s'étendent dans de très fins canalicules reliant les ostéoblastes entre eux et aux canaux de Havers et de Volkmann.

Au cours de la formation de l'ostéon, les **ostéoblastes**, cellules osseuses embryonnaires, déposent autour d'eux de l'osséine qui est progressivement minéralisée. Ainsi devenu ostéocytes, ces cellules emmurées reçoivent néanmoins encore des nutriments et de l'oxygène par les fins canalicules qui les relient et qui servent aussi à l'élimination des déchets.

Les **lamelles interstitielles** occupent les espaces entre les ostéons. Ces lamelles sont des fragments d'anciens ostéons qui ont été partiellement détruits durant le remaniement osseux. On parle parfois d'**ostéons interstitiels**.

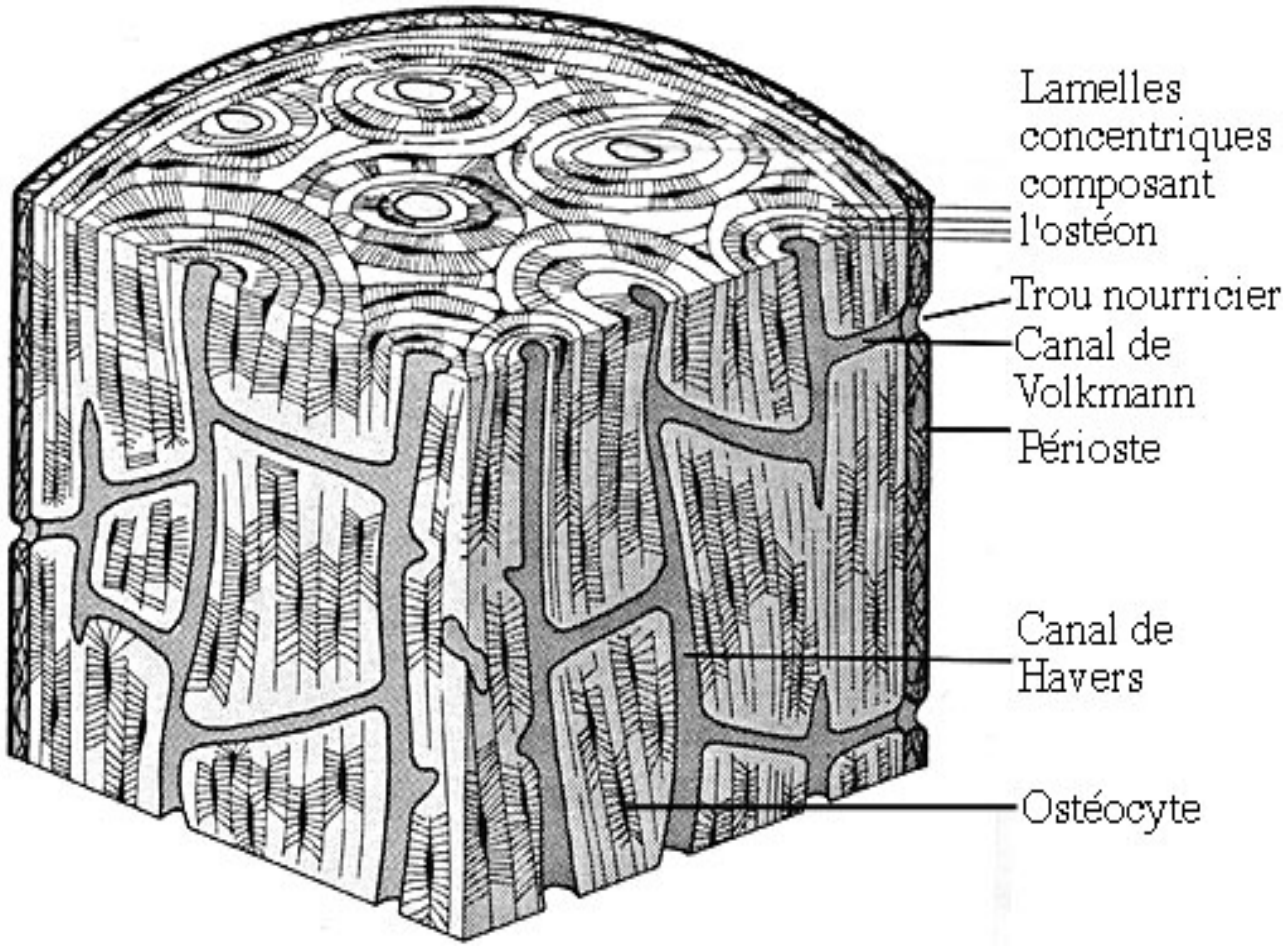


Figure 7 : Dessin illustrant la structure fine de l'os compact.

E- Développement, croissance et régénération de l'os compact

1- Formation de l'os

a-Types d'ossification

La formation de l'os débute par la migration de cellules conjonctives embryonnaires, les **cellules mésenchymateuses**, vers les régions où l'ossification est sur le point de commencer. Ces cellules grossissent et se multiplient; certaines se transforment en ostéoblastes si les capillaires sont présents, en **chondroblastes** s'il n'y a pas de capillaire sanguin.

Le squelette non encore osseux d'un embryon est formé de membranes fibreuses et de cartilage. L'ossification se fait parfois à la surface ou dans l'épaisseur des membranes fibreuses (=ossification **endomembraneuse** des os plats du crâne par exemple), mais, le plus souvent, c'est un modèle cartilagineux qui sert de point de départ; dans ce dernier cas, l'ossification est à la fois interne (=ossification **endochondrale**) et externe (=ossification **périostique**).

b-Ossification périostique

Au début, l'ébauche cartilagineuse du futur os est entourée, au niveau de la diaphyse, d'une membrane, le **périchondre**. A mi-hauteur de cette ébauche pénètre un vaisseau sanguin qui transforme le périchondre en périoste et favorise la différenciation d'ostéoblastes, qui commencent à former une virole, un manchon d'os compact autour du centre de la diaphyse.

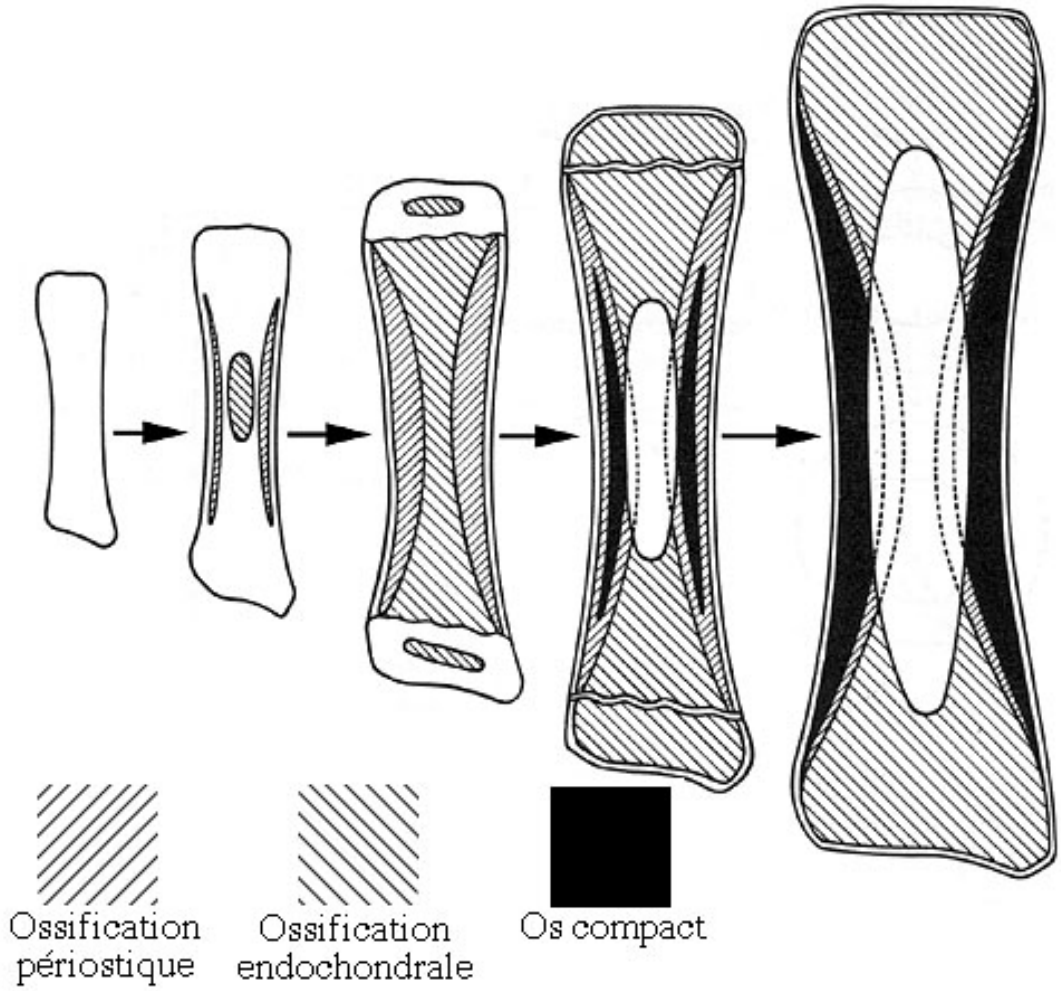


Figure 8 : Développement d'un os long

c-Ossification endochondrale

L'ossification endochondrale est donc le remplacement progressif du cartilage par de l'os. La présence de vaisseaux sanguins au niveau du centre d'ossification primaire (au centre de la diaphyse) provoque la multiplication des cellules cartilagineuses (les **chondrocytes**) qui forment des files longitudinales parallèles à l'axe de l'os long, l'hypertrophie de ces cellules, la minéralisation (par de sels de calcium) du cartilage puis la mort des chondrocytes hypertrophiés emmurés dans une substance qui ne laisse plus diffuser les nutriments. Le cartilage qu'ils entretenaient se désagrège, formant des cryptes dans la diaphyse. Ces cryptes sont agrandies par l'action des ostéoclastes pénétrant dans l'ébauche cartilagineuse en même temps que les vaisseaux sanguins et les cellules mésenchymateuses responsables de l'ossification après s'être transformées en ostéoblastes. Les ostéoblastes sécrètent dans ces cryptes, en remplacement du cartilage détruit, de l'extérieur vers l'intérieur, des lames de substance osseuse où ils demeurent emprisonnés et deviennent ostéocytes. Ainsi se forment les ostéons dont les canaux de Havers renferment les vaisseaux sanguins capillaires responsables de leur édification. Le phénomène décrit se poursuit de proche en proche vers les épiphyses au fur et à mesure, mais plus rapidement que l'ébauche cartilagineuse de l'os grandit.

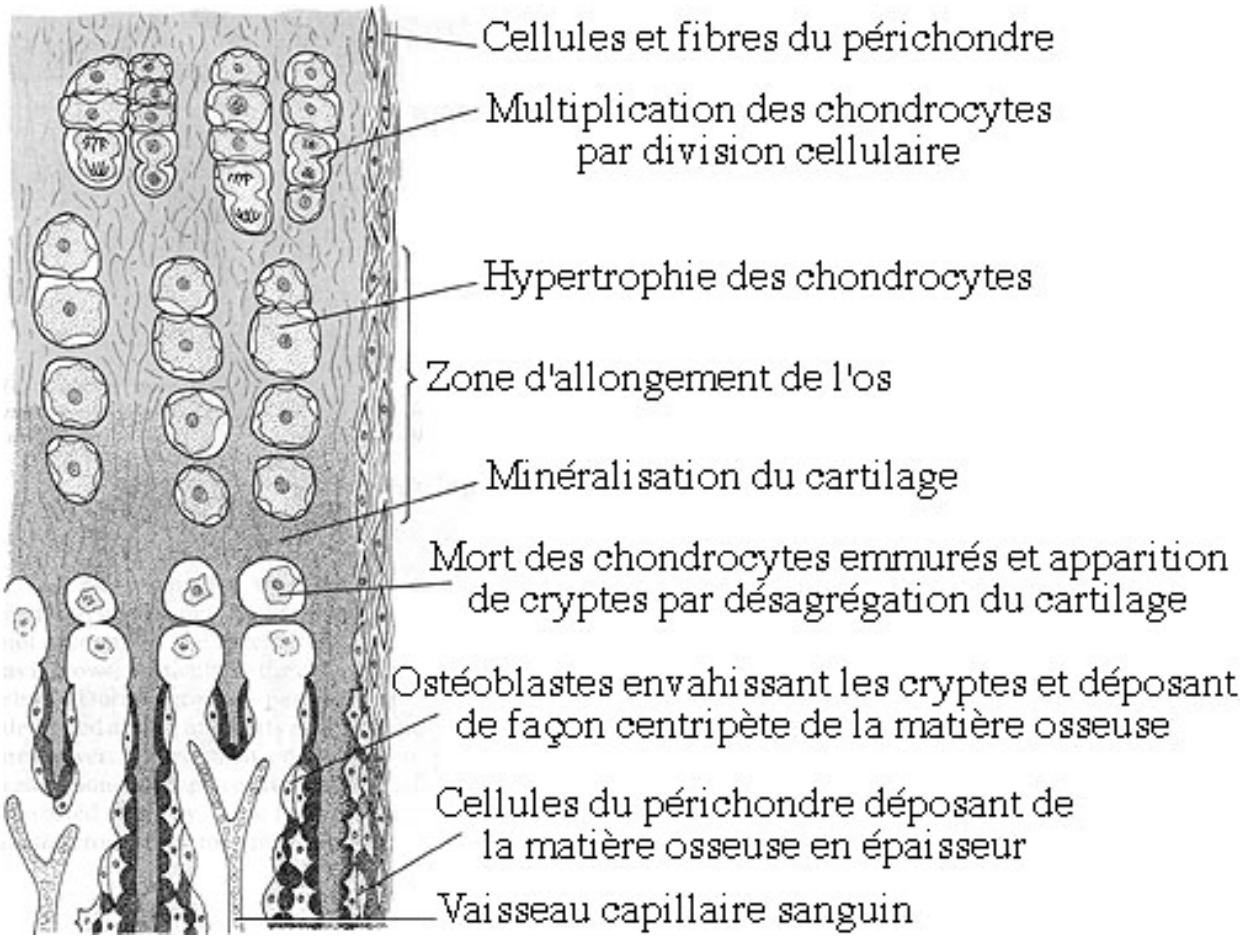


Figure 9 : Processus d'ossification

Un peu plus tard, un centre d'ossification secondaire apparaît dans chaque épiphyse et, après quelque temps, l'os diaphysaire n'est plus séparé de l'os épiphysaire que par une fine lame cartilagineuse : le **cartilage de conjugaison**.

2-Croissance et régénération osseuse

Lorsque la calcification a pris fin, le tissu osseux ne peut plus croître à partir de son centre. La croissance se fait en longueur ou en épaisseur, par l'addition de couches supplémentaires de tissu autour de l'enveloppe extérieure de l'os, au niveau du périoste (pour la croissance en épaisseur) ou du cartilage de conjugaison (pour la croissance en longueur).

- En épaisseur, le dépôt de nouvelle matière osseuse est, au cours de la croissance de l'os, uniquement périphérique, sous le périoste, et la destruction d'ancien tissu est médullaire comme le montre une expérience classique: une aiguille d'argent enfoncée sous le périoste de l'os d'un jeune animal se retrouve plus tard dans l'os compact puis finalement dans la moelle diaphysaire. L'activité du périoste se poursuit pendant toute la vie, ce qui permet la guérison des fractures, mais elle se ralentit progressivement avec l'âge. Par contre, l'activité destructrice du côté médullaire s'arrête dès que la cavité médullaire a atteint son diamètre définitif ; des lames osseuses se forment alors autour de cette cavité.

• Cartilage de conjugaison. Au cours de la croissance, l'examen radiographique montre que les distances A-B et C-D s'allongent, tandis que la distance B-C reste constante. La croissance se termine lors de la disparition - par ossification - des cartilages de conjugaison, qui sont donc d'excellents indicateurs radiographiques d'une croissance non terminée.

Dans le tissu osseux adulte, des capillaires sanguins accompagnés d'ostéoclastes et de cellules mésenchymateuses pénètrent sans cesse, détruisant le tissu osseux vieilli en creusant de nouvelles cryptes et édifiant de nouveaux ostéons. Les nouveaux ostéons apparaissent là où la plus forte pression est exercée sur le tissu osseux. De ce fait, celui-ci acquiert une plus grande résistance aux endroits sollicités.

II-HISTORIQUE

La Fibrodysplasie Ossifiante Progressive est une maladie ancienne, identifiée depuis plus de 300 ans, même si elle n'a pas toujours eu ce nom-là.

La première évocation de cette maladie dans la littérature médicale remonte au XVIIème siècle : dans une lettre datée du 27 aout 1648, GUY PATIN, docteur en médecine à la faculté de paris, décrit l'observation d'une femme (dure comme du bois). (C'est un exemple fort rare) écrit-il (je ne me souviens pas d'avoir vu ou lu rien de pareil.)

Au **XVIIIème siècle**, trois observations sont rapportées presque simultanément :

- En 1738, COPPING fait une intervention à la Royale Society de Londres intitulée (A propos d'un étonnant squelette) il montre des dessins d'ossifications multiples du cou, du thorax et des muscles des cuisses.
- La même année, CORKE écrit un article de titre semblable.
- Deux ans plus tard, John FREKE fait une description clinique fortement évocatrice de fibrodysplasie ossifiante progressive, dans une publication intitulée « A case of extraordinary exostoses on the back of a boy »
- Au cours du **XIXème siècle**, des progrès sont faits dans la connaissance de cette maladie :
- En 1868, VON DUSCH l'individualise et lui donne le nom de « Myosite ossifiante progressive ».

- En 1869, MUNCHMEYER en brosse un tableau clinique à partir de 12 observations. IL met en évidence trois phase évolutives : l'infiltration puis l'induration du tissu conjonctif du muscle, et en fin son ossification. Son nom restera attaché à la maladie.
- En 1871, pour la première fois, FRANKEL décrit le mono phalangisme des gros orteils. En 1875, GERBERT confirme la fréquence de ces anomalies congénitales associée. En 1879, HELFERICH note l'association systématique de la microdactylie des gros orteils à la FOP.
- En 1894, VIRCHOW décrit (l'homme pétrifié). Il met l'hypothèse d'une anomalie embryonnaire ; à savoir le développement de cellules ectopiques du périoste. Cette théorie est aujourd'hui réfutée.
- Au XXème siècle :
- En 1901, BURTON FANNING et VAUGHAN font la description de parents et enfants atteints, évoquant alors le caractère génétique de la maladie.
- Cette idée est reprise en 1904 par GASTER qui rapporte une forme familiale touchant trois générations successives.
- VASTINE en 1948 et EASTON en 1957 présentaient des jumeaux homozygotes atteints.
- Dans les années soixante, la découverte des biphosphonates laisse entrevoir un nouvel espoir thérapeutique :
- En 1973, GEHO et WHITESIDE en étudient l'effet chez 52 patients.

- En 1975, RUSSEL et FLEISCH publient une étude sur l'intérêt de ces molécules dans le traitement de la FOP.
- Les années quatre-vingt ont été marquées par les études et publications de CONNOR et EVANS qui, en 1982, précisent l'histoire naturelle de la maladie à partir d'une série de 34 patients.
- Dans ces années 80, le spécialiste mondial de la FOP était le docteur MCKUSICK.
- Il a formé le docteur ZASLOFF, qui a permis à une de ses patientes (Jeannie Pepper) d'entrer en contact avec d'autres patients FOP.
- En 1988, Jeannie Pepper fonde une association internationale sur la FOP : l'IFOPA ou international FOP association.
- Cette association internationale a pour but d'informer le public et les professionnels de la santé sur la FOP, mais aussi de récolter des fonds et de fournir une base de patients pour aider à la recherche médicale ; enfin, elle a aussi pour mission de mettre fin à l'isolement social imposé par la rareté de la maladie et l'handicap causé.
- En 2005, cette association comptait 378 membres (dont 220 en dehors des états unis) représentant 51 pays. Elle possède un site Internet (http://www.ifopa.org).
- En 1989, KAPLAN ET ZASLOFF créent à l'université de Pennsylvanie de Philadelphie le (FOP collaborative research Project). Ce programme de recherche vise à associer les efforts des chercheurs pour faire avancer les connaissances sur la maladie, notamment grâce aux progrès de la génétique moléculaire.

- En 1991, avec le docteur TABAS, ils font quelques découvertes importantes et décident de faire connaître les résultats de leurs recherches. C'est ainsi qu'en septembre 1991 s'est tenu le premier Symposium international sur la FOP, en Pennsylvanie, qui réunissait une douzaine de médecins et scientifiques et 25 patients atteints de la FOP.
- En 1992, le laboratoire de recherche sur la FOP et les maladies voisines voit le jour au sein de l'université de Pennsylvanie. IL est dirigé par le docteur Eileen SHORE.
- En 1995, à Philadelphie, le second symposium international comptait 75 médecins et scientifiques et 40 patients avec leurs familles.
- Le troisième symposium, en 2000, a vu doubler ses effectifs, accueillant pas moins de 85 patients venant de 12 pays, et plus de 100 médecins et chercheurs.
- A la fin des années 90, la création du FOP Research développemental Grants program a permis d'élargir la recherche sur la FOP à plusieurs laboratoires et universités dans le monde. C'est ce consortium de chercheurs et de médecins (The FOP International Research Consortium) qui, en aout 2005, a permis l'identification et la localisation du gène responsable de la maladie.

NOSOLOGIE

C'est VON DUSCH, en 1868, qui utilise pour la première fois le terme de (myosite ossifiante progressive).

Un an après, MUNCHMEYER associe son nom à cette maladie en en faisant une description clinique précise.

Puis, d'autres terminologies ont été utilisées lorsque la maladie a été mieux caractérisée au plan histologique :

- En 1914, GOTO parle d' (hyperplasie faciale ossifiante progressive)
- En 1918, ROSENSTIRN évoque la (fibrocellulite ossifiante progressive)
- MAIR, en 1932, substitue le terme de (myosite) par (fibrosite) puisque les premières lésions semblaient atteindre le tissu conjonctif avant le muscle.

En 1950, FAIRBANK utilise le nom de (fibrosite ossifiante progressive), en référence à la fois à la nature et à l'évolution de cette maladie.

C'est BAUER et BODE en 940, puis McKUSICK en 1960, qui jugent le nom de (fibrodysplasie ossifiante progressive) comme le plus approprié. Le terme (fibrosite) supposait une inflammation lors des poussées. Or les études histologiques n'ont pas montré de phénomène inflammatoire vrai.

Fibrodysplasie ossifiante progressive(FOP) est actuellement la terminologie acceptée par tous les auteurs, bien que celle de myosite ossifiante progressive (MOP) est parfois utilisée en France.

Dans la presse non médicalisée, la FOP est parfois surnommée (La maladie de l'homme de pierre).

PRECISION

Le terme de myosite ossifiante est une appellation générale pour décrire une ossification non néoplasique développée à l'intérieur des tissus mous.

Il faut distinguer :

- la FOP ou MOP, maladie généralisée et objet de cette thèse ;
- La myosite ossifiante circonscrite MOC qui est une ossification localisée, le plus souvent d'origine traumatique.

III- RAPPELS SUR L'OSSIFICATION ENDOCHONDRALE

En 1993, KAPLAN et ses collaborateurs ont montré que l'ossification ectopique de la FOP est une ossification endochondrale et s'effectue par l'intermédiaire d'un précurseur cartilagineux. Ils affirment ainsi qu'il s'agit bien d'une ossification réelle et non d'un simple dépôt calcaire amorphe comme on peut en voir dans les calcinoses.

Ainsi, les muscles se transforment en os : on parle de métaplasie osseuse du tissu interstitiel musculaire.

La formation d'os hétérotopique dans la FOP est semblable à la formation osseuse vue pendant l'embryogenèse lors du développement du squelette, et en post-natal lors de la guérison des fractures. Les deux différences importantes sont l'absence d'inflammation dans l'induction du squelette embryonnaire et le faible nombre de lymphocytes dans les premières phases de guérison des fractures.

- **Mécanisme de l'ossification endochondrale**

Tout le squelette appendiculaire (os long des membres) et axial se forme selon ce processus. Contrairement à l'ossification intra membranaire, le développement endochondral comporte plusieurs étapes aussi bien au niveau génétique, cellulaire, que tissulaire.

Des cellules indifférenciées migrent et s'agrègent pour former les condensations à l'origine de chaque élément squelettique. Après une phase de prolifération, les cellules des condensations subissent une première différenciation. Tandis que les cellules situées en périphérie s'aplatissent et

s'organisent en une multicouche qui sera à l'origine du (BONE COLLAR), celles situées au centre se différencient en chondrocytes synthétisant une matrice cartilagineuses. Une seconde phase de différenciation suit, lors de laquelle les chondrocytes deviennent prolifératifs puis hypertrophiques, puis apoptotiques. Sous l'influence de facteurs sécrétés par les chondrocytes matures, les ostéoprogéniteurs du (BONE COLLAR) (cellules souches mésenchymateuses) se différencient en ostéoblastes et pénètrent au niveau de la zone hypertrophique en même temps que celle-ci est vascularisée. Les ostéoclastes, dont les progéniteures sont amenées par la circulation sanguine, résorbent la matrice cartilagineuse qui est alors remplacée par une matrice osseuse déposé par les ostéoblastes différenciés.

- **Contrôle moléculaire**

Le contrôle moléculaire de l'ossification endochondrale est assuré par des facteurs systémiques et par des facteurs locaux

- ✓ *Facteurs systémiques*

Pendant toute la période de croissance post-natale, la croissance en longueur des os longs est sous la dépendance de facteurs hormonaux. Il s'agit principalement de GH/IGF1 et des hormones sexuelles (œstrogènes et androgènes).

✓ *Facteurs locaux*

Les chondrocytes hypertrophiées synthétisent un ensemble de molécules qui permettent soit l'ossification du tissu cartilagineux immature au cours de l'ossification primaire, soit l'ossification des cartilages de croissance au cours de l'ossification secondaire.

➢ Le VEGF (vascular endothélial growth factor) est un puissant agent angiogénique permettant la néo-vascularisation dans la zone des chondrocytes hypertrophiés. Cette vascularisation est indispensable à la circulation des cellules souches mésenchymateuses vers la zone d'ossification. Par-ailleurs, le VEGF exerce une activité chimiotactique sur les ostéoblastes, permettant ainsi, de diriger leur migration vers la zone d'ossification.

➢ L'IHh (molécule indian Hedgehog) est un polypeptide synthétisé par les chondrocytes hypertrophiques ou pré-hypertrophiques. Elle agit sur les cellules ostéoprogénitrices et déclenche leur différenciation en ostéoblastes.

IV-PHYSIOPATHOLOGIE

A-Anomalies de l'embryogénèse

DANS la fibrodysplasie ossifiante progressive, il existe un défaut de la formation du squelette de l'embryon qui aboutit aux anomalies osseuses congénitales des mains et des pieds que l'on connait. Le reste de l'ossification embryonnaire est normale.

Pour SCHROEDER et KAPLAN, il s'agit d'un défaut très précoce dans la cellule mésenchymateuses de base.

L'ébauche générale des os longs est déterminée par la condensation et l'agrégation de cellules mésenchymateuses primitives qui composent un blastème. Ensuite, le blastème se différencie en cartilage puis en os selon un processus d'ossification endochondrale.

Le développement normal du squelette suit un schéma bien établi crânio-caudal en passant par le tronc, et se termine par la formation des bras et des jambes dans un sens proximo-distal.

Ainsi l'ébauche des mains se forme vers le 43ème jour après la conception et celles des pieds 48heures après, vers le 44ème jour. Les orteils sont ainsi les dernières parties du squelette à prendre forme.

Il semble que ce soit à ce point critique vers le 43ème et 44ème jour que s'exprime la FOP pour la première fois, dans ce tissu mésenchymateux qui compose le blastème.

L'ostéogénèse endochondrale est normalement présente en pré et post-natal. Elle est responsable de la formation, de la croissance et de la régénération du squelette chez tous les vertébrés. C'est aussi elle qui permet la consolidation des fractures.

La FOP correspond à une perturbation dans la régulation de l'induction de cette ostéogenèse. D'où l'idée que c'est cette régulation qui serait sous la dépendance d'un gène muté qui s'exprime à la fois en prénatal (expliquant les malformations des extrémités) et en post-natal (aboutissant à l'ossification ectopique).

L'ossification ectopique de la FOP suit des schémas temporaux et spatiaux précis qui rappellent les schémas de condensation des cellules mésenchymateuses pendant l'embryogenèse du squelette.

L'hypothèse d'un gène muté qui s'exprime dans la cellule mésenchymateuses de base a alors été évoquée. En post natal, il entraine le développement anormal du tissu mésenchymateux à destinée osseuse, et en post-natal il pourrait induire une différenciation anormale des cellules mésenchymateuses polymorphes vers les cellules des lignées osseuses.

B-Mutation génétique dans la FOP

La FOP est donc une maladie génétique, à transmission autosomique dominante, qui peut être transmise indifféremment par le père ou la mère.

Depuis une quinzaine d'années, l'équipe internationale dirigée par KAPLAN et SHORE cherchait à identifier la mutation génétique responsable de la FOP. Ils ont atteint leur but en aout 2005 et ont publié les résultats de leur recherche en Mai 2006.

Le gène responsable de la FOP, identifié en 2006, est nommé ACVR1 (activin receptor type 1A), il est situé sur le bras long du chromosome 2. Ce gène code pour le récepteur au BMP : Bone Morphogenetic Protein, c'est une protéine qui induit la formation des os et du cartilage. Ce gène est commun à tout individu mais la maladie ne survient que si et seulement si l'une des deux copies de ce gène contient une anomalie.

En temps normal, les cellules des muscles squelettiques et des os présentent des récepteurs ACVR1 codés par le gène ACVR1 lui-même. Chez les cas sains, on a des antagonistes aux protéines BMP qui empêchent les cellules des muscles squelettiques de se différencier en cellules cartilagineuses.

Dans le cas de la FOP, on suppose qu'il y ait une surproduction de protéines BMP et une sous production d'antagonistes de cette protéine. De plus, la mutation du gène ACVR1 entrainerait une augmentation du nombre de récepteurs aux BMP à la surface des cellules musculaires squelettiques. Ceci déclencherait chez ces cellules une différenciation en cellules cartilagineuses. Leur devenir est la transformation en cellules osseuses.

Le défaut génétique est une substitution de l'arginine par l'histidine. En position 206 de la protéine ACVR1, on a un codon CAC (responsable de la présence de l'histidine) au lieu d'avoir un codon CGC codant pour l'arginine chez le patient sain.

Il y a différents types de cas :

- Cas sporadiques : chez qui la mutation survient spontanément au cours de l'embryogenèse.
- Cas familiaux : chez qui cette anomalie génétique est transmise par l'un des parents.

Ainsi chez les patients atteints de la FOP, tout traumatisme tissulaire favorise la migration des lymphocytes dans le muscle strié encore sain. Une partie de ces lymphocytes surproduirait des BMP4 et mobiliserait les mastocytes. Les médiateurs libérés par les mastocytes stimulent un cycle d'œdème inflammatoire, d'inflammation du tissu, et d'angiogenèse symptomatique d'une poussée de FOP.

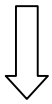
Les protéines produites par les fibroblastes réactifs localisés dans le tissu musculaire déclenchent la prolifération des mastocytes et l'escalade auto entretenue du processus de la maladie.

Le facteur béta de transformation cellulaire libéré par les mastocytes et par d'autres cellules lésionnelles limite ensuite le recrutement et la migration lymphocytaire ainsi que l'ampleur de la lésion tandis que la surexpression endogène de BMP4 dans le noyau fibroprolifératif transforme peu à peu les cellules musculaires saines en cellules osseuses selon le processus endochondral.

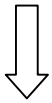
Mécanismes de formation des lésions de FOP

Voici un schéma proposé en 2004 par PIGNOLO. Il résume le mécanisme probable qui aboutit à une lésion de FOP :

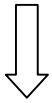
Traumatisme des tissus mous et autres déclenchements



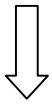
Lésions musculaires et inflammation



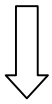
Libération des cytokines inflammatoires et des facteurs de migration



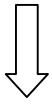
PGE2, BMP4, SDF-1



Recrutement de cellules osseuses progénitrices depuis la moelle osseuses



Migration des cellules osseuses progénitrices vers les sites d'inflammation et/ou de lésion



Ossification endochondrale

Les lésions de FOP sont en général déclenchées par un traumatisme tissulaire, le plus souvent musculaire, provoquant la libération de cytokines inflammatoire et de facteurs de migration. On pense que les médiateurs sont les prostaglandines (plus précisément PGE2), la BMP4 et le SDF-1 (stromal cell-derived factor1).

La PGE2 a un effet anabolique sur les cellules stromales de la moelle osseuse et elle augmente la différenciation des ostéoblastes in vitro;

La BMP4 peut induire des ossifications ectopique chez les modèles animaux ; on sait que dans la FOP il y a un dysfonctionnement à son niveau. Elle a aussi une action chimiotactique sur les cellules mononuclées.

Le SDF-1 est une chimiokine, c'est-à-dire un peptide libéré par les lymphocytes en réponse à un stimulus.

En résumé, face à un stimulus donné tel qu'un traumatisme, l'amplification de la voie impliquant la BMP4 et le récepteur ACVR1 est susceptible de déclencher les étapes successives de cette cascade physiopathologique, et notamment le processus d'ossification ectopique. Ces données sont cohérentes avec l'identification d'une mutation d'ACVR1 conduisant à une activation constitutive de ce récepteur, un défaut d'internalisation et un excès d'expression à la membrane des récepteurs des BMP.

C- Schéma synthétique des mécanismes physiopathologique de la FOP et ses traitements hypothétiques

L'hypothèse décrite ci-dessus est également cohérentes avec le schéma suivant proposé par F.S.KAPLAN et son équipe. Il synthétise leurs connaissances sur les mécanismes de la FOP et les interventions thérapeutiques hypothétiques ou avéré.

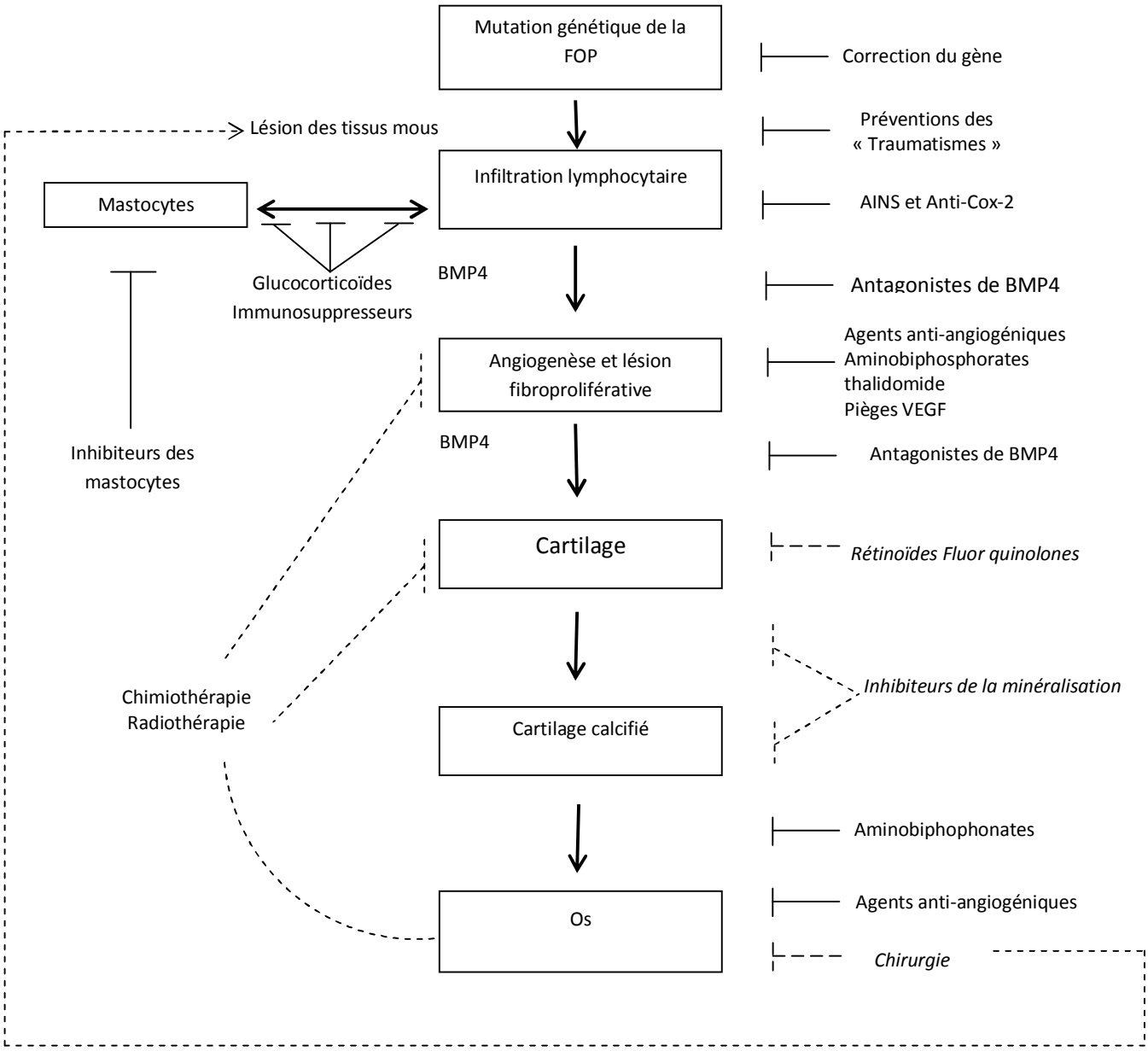


Figure 10 : schéma synthétique de la physiopathologie de la FOP et de ses traitements hypothétiques

En conclusion une hyperactivité de la voie BMP4/ACVR1 liée à une mutation d'ACVR1 observée dans la totalité des cas avérés de FOP est compatible avec la physiopathologie de la FOP et le mécanisme d'ossification ectopique.

V-EPIDEMIOLOGIE

A- Fréquence

La FOP est une maladie extrêmement rare. Il est difficile d'en établir la fréquence car tous les cas ne sont pas répertoriés :

En 1982, CONNOR et EVANS recensent 34 malades en Grande-Bretagne et estiment la prévalence à 6 cas pour 10 millions d'habitants.

En 1996, SMITH parle d'1 cas pour 2 millions d'habitants.

Actuellement, on estime la fréquence globale de la maladie à **1 cas pour 1,6 millions d'habitants.**

On estime à 2500 environ les personnes atteintes dans le monde ; seulement près de 600 d'entre elles ont été recensés par le biais d'un consortium international.

B- Répartition géographique

La majorité des cas de fibrodysplasie ossifiante progressive ont été décrit chez des patients caucasiens. Mais des cas ont été rapportés en Afrique, en Inde, dans les Caraïbes, à Hongkong, en Australie et plus récemment en Amérique du sud.

Il semble donc qu'il n'existe pas de prédominance ethnique ou raciale. La plupart des cas recensés sont européens et nord-américains à cause des facteurs influençant le diagnostic et la survie de ces malades.

C- Répartition selon le sexe

Dans la littérature ancienne, il est écrit que la FOP a une prédominance masculine :

En 1901, ROLLESTON note que l'affection, est cinq fois plus fréquente chez les garçons que chez les filles.

En 1918, ROSENSTIRN trouve un ratio de trois garçons pour deux filles.

Mais des études plus récentes montrent que cette maladie touche les deux sexes de façon égale :

En 1964, LUTWAK collige 255 cas : on y trouve 138 cas masculins pour 117 cas féminins.

En 1979, la série de ROGERS et GEHO compte 22 garçons pour 20 filles.

On relève aussi un sexe ratio égal dans la série des 34 patients de CONNOR et EVANS.

VI-DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic de la FOP est clinique. Il repose sur deux critères qui constituent les caractères phénotypiques de la maladie :

- Les malformations congénitales des extrémités distales des membres et en particulier les anomalies des gros orteils qui sont pathognomoniques de la maladie. C'est le trait phénotypique le plus précoce et le plus constant.
- Les ossifications ectopiques multifocales et progressives.

Le bilan radiologique n'est utile que pour confirmer les signes cliniques.

La biologie n'apporte pas de renseignements significatifs.

La biopsie d'une tuméfaction est à proscrire.

A- Les manifestations cliniques

1-Les malformations osseuses

Les malformations des extrémités sont bien connues, notamment grâce à la description précise faite par SCHROEDER et ZASLOF en 1980. CONNOR et EVANS ont même établi une classification des différents types d'anomalies au niveau des pieds. Les malformations du rachis et des os longs sont, elles, moins bien connues.

a- Les pieds

✓ Les gros orteils

Les anomalies osseuses des pieds concernent principalement les gros orteils.

- Signes cliniques : les plus classiques sont :
  - Un aspect **d'hallux valgus** : déviation en dehors du gros orteil, au niveau de l'articulation métatarso-phalangienne,
  - Une **microdactylie** : le gros orteil est plus court que la normale.

  L'aspect d'hallux valgus est plus souvent observé que la brièveté du gros orteil.

- Signes radiographiques : ils expliquent l'aspect clinique ; l'orteil qui apparaît déformé est en fait malformé. Il s'agit d'une dysplasie :
  - Les phalanges :

La première phalange (phalange proximale) est souvent absente ou hypoplasique. Quand elle existe, elle est de forme anormale : triangulaire ou trapézoïdale avec une base oblique en bas et en dehors.

La deuxième phalange (phalange distale) peut elle aussi être absente ou raccourcie et déviée en dehors.

On parle souvent de gros orteils monophalangiques du fait de la fusion de ces deux épiphyses anormales. Cette synostose des phalanges du gros orteil explique la microdactylie. Elle s'établit progressivement, au cours de la croissance.

o Le premier métatarse :

II est court et trapu, avec des contours irréguliers dans sa portion distale si la corticale est atteinte.

o « Pseudo-épiphyse »

Ainsi nommée en 1978 par HALL et SUTCLIFFE, il s'agit en fait d'un os surnuméraire au niveau de l'extrémité distale du premier métatarse ; ces deux os finissent par se souder. CREMIN a décrit ces épiphyses supplémentaires en 1982.

➢ Classification : en 1982, CONNOR et EVANS ont décrit quatre types de malformations dans leur série de 34 patients :

- **Type I**: Gros orteil court avec une seule phalange, souvent dévié en valgus. Ce type de malformation est retrouvé chez 27 de leurs 34 patients.
- **Type II** : Gros orteil de taille normale, mais enraidi dès la petite enfance, avec une fusion progressive au cours de la croissance. Cela concerne 3 de leurs 34 patients.
- **Type III** : Gros orteil cliniquement et radiologiquement normal à la naissance, s'enraidissant au cours de la deuxième décennie à cause du développement d'exostoses. Cela concerne 2 de leurs 34 patients.
- **Type IV**: Présence de diverses anomalies osseuses des autres orteils, s'ajoutant aux malformations du gros orteil. Cela concerne 2 de leurs 34 patients.

Il faut souligner que les critères diagnostiques de la FOP sont maintenant plus rigoureux concernant les malformations des gros orteils : récemment identifiée, la mutation génétique responsable de la FOP a été retrouvée dans l'ADN de soixante patients présentant à la fois la malformation bilatérale des gros orteils et une ossification hétérotopique progressive. Seul un cas familial de FOP ne possédait pas cette mutation, mais les membres atteints avaient une présentation clinique ambiguë (l'un n'avait que la malformation des gros orteils, tandis que l'autre n'avait qu'une discrète ossification hétérotopique).

➢ Caractères généraux :

- Ces malformations osseuses sont congénitales, même si parfois elles ne sont pas encore développées à la naissance. Ce sont les signes les plus précoces de la FOP.
- Ces malformations sont constantes : L'hypoplasie de la première phalange peut ne pas être vue cliniquement mais elle est quasi constante radiologiquement.
- Elles sont bilatérales et symétriques, ce qui les différencie des ossifications ectopiques qui, elles, sont asymétriques.
- Cette atteinte des gros orteils est un signe pathognomonique de la FOP et constitue maintenant un critère diagnostique majeur. Faut savoir suspecter une FOP devant la seule présence de ces malformations, même sans poussée d'ossification des parties molles. Ainsi, le diagnostic de FOP peut être évoqué dès la naissance si les malformations congénitales caractéristiques sont reconnues. A noter que l'hallux valgus de la FOP (d'aspect monophalangique) doit être différencié de l'hallux valgus congénital isolé qui est rare et bi-phalangique.

✓ Les autres anomalies des pieds

Elles sont généralement associées aux anomalies du gros orteil. Les plus fréquentes sont les malformations des autres orteils:

- Brièveté de la deuxième phalange (brachymésophalangie),
- Fusion des deuxième et troisième phalanges (symphalangie), l'orteil est alors biphalangique,
- Absence des deuxième et troisième phalanges.

D'autres anomalies ont été décrites : syndactylie entre plusieurs orteils, adactylie.

Par ailleurs, on peut aussi observer une ankylose des articulations médio et tibio-tarsienne et la présence d'ostéophytes calcanéens.

b- Les mains

✓ Le pouce

Le signe clinique le plus caractéristique est la microdactylie. Les données radiographiques montrent :

- Un raccourcissement du premier métacarpien, élargi et trapu;
- Une première phalange courte, avec une épiphyse triangulaire;
- Une deuxième phalange souvent raccourcie et pointue;
- Parfois une fusion entre les deux phalanges ou entre le premier métacarpien et la première phalange;
- Parfois aussi des pseudo-épiphyses sur le premier métacarpien.

✓ Les autres doigts

II s'agit le plus souvent d'une atteinte de l'auriculaire :

La malformation la plus caractéristique est une clinodactylie, c'est-à-dire une déviation du doigt qui se fait ici latéralement au niveau de l'articulation inter phalangienne distale.

On peut aussi observer une hypoplasie de la deuxième phalange (brachymésophalangie), parfois même son absence.

Concernant les autres doigts, on peut rencontrer les anomalies décrites au niveau du pouce : hypoplasie de la deuxième phalange, fusion de la deuxième et troisième phalange.

Comme pour les pieds, les anomalies des mains sont aussi congénitales, bilatérales et symétriques. Mais leur fréquence est moindre :

- CONNOR et EVANS trouvent un premier métacarpien raccourci chez 59% de leurs 34 patients, et une clinodactylie du cinquième doigt chez 44%.
- SCHROEDER puis KAPLAN ont noté que les anomalies des mains sont toujours associées à celles des pieds, alors que les anomalies des pieds peuvent être isolées.

Par ailleurs, il semble que la sévérité des malformations des mains soit corrélée avec le degré de dysplasie du premier métatarsien.

Par contre, il n'y a pas de corrélation entre le degré de malformation des extrémités, la sévérité des poussées d'ossification et l'âge de début de la maladie.

Enfin, l'étude des cas familiaux montre qu'il existe une hérédité des malformations des pieds et des mains.

c- Les autres malformations squelettiques

✓ Le rachis

- Atteinte du rachis cervical :

Cliniquement, on observe une raideur du rachis.

En radiologie, les aspects les plus constants sont les suivants :

- des malformations vertébrales congénitales concernant un nombre variable de vertèbres successives. On retrouve de petits corps vertébraux (par réduction du diamètre antéropostérieur), de larges pédicules, des apophyses épineuses courtes et massives.
- une fusion des éléments postérieurs (apophyses articulaires et apophyses épineuses) qui progresse dans le temps pour atteindre plus tardivement les corps vertébraux en avant.
  - Anomalies du rachis cervical sont fréquentes :

On les retrouve chez les 8 patients de HALL et SUTCLIFFE; et CONNOR et SMITH notent une fusion cervicale chez la totalité de leurs patients, et des malformations vertébrales chez la moitié d'entre eux. Dans une étude française de 1995, au moins 17 patients sur 34 ont une fusion vertébrale postérieure.

Pour CONNOR et SMITH, les malformations décrites (hypoplasie des corps vertébraux et pédicules larges) sont des malformations osseuses congénitales, tout comme l'atteinte des pieds et des mains. Par contre, selon eux, la fusion n'est pas congénitale car elle progresse avec l'âge. Elle serait due à l'ossification des ligaments longitudinaux antérieurs et postérieurs.

Plus récemment, un article publié par SHAFFER et KAPLAN en 2005 montre que les anomalies du rachis cervical observées chez les patients atteints de FOP (fusion postérieure des vertèbres cervicales de C2 à C7; larges pédicules postérieurs) sont remarquablement similaires à celles vues chez des souris qui ont une délétion du gène codant la protéine Noggin (antagoniste des Bone Morphogenetic Protein). Il s'agirait donc de malformations osseuses primitives et non secondaires à l'ossification.

Il semble qu'il n'y ait aucune corrélation entre l'atteinte du rachis cervical et la sévérité des malformations osseuses des mains et des pieds.

Atteinte du rachis dorso-lombaire :

Outre les déformations morphologiques possibles des vertèbres, on peut retrouver une agénésie discale ou une hémi-sacralisation de L4-L5, apparaissant comme des malformations associées, ainsi qu'un canal lombaire étroit ou une spina bifida.

Malformations des articulations costo-vertébrales :

Elles sont souvent suspectées quand on observe une baisse des capacités d'expansion de la cage thoracique, avant même l'apparition d'ossifications ectopiques au niveau du dos. Les articulations costovertébrales sont difficiles à visualiser sur des clichés radiologiques, et cette caractéristique de la FOP passe souvent inaperçue.

✓ Les os longs

Au niveau des os longs, on peut observer des exostoses, principalement à l'extrémité supérieure du tibia (face interne).

Il existe :

- D'une part des exostoses primitives : elles ont une direction opposée à celle des insertions musculaires et donc ne peuvent pas correspondre à leur ossification; elles sont bilatérales et symétriques.
- D'autre part des «pseudo-exostoses» liées à l'ossification ectopique des insertions tendineuses ; elles sont décrites par CREMIN au niveau de l'axe de l'humérus et du fémur.

L'autre atteinte caractéristique des os longs est un élargissement métaphysaire, décrit au niveau du col fémoral par CONNOR et EVANS qui le trouvent dans des cas.

D'autres signes ont été rapportés par THICKMAN comme la fermeture de l'angle humérus-épicondyle, et l'épaississement de la corticale interne du tibia proximal.

✓ Le bassin

L'atteinte du bassin se traduit par une dysplasie coxo-fémorale décrite notamment par HALL et SUTCLIFFE, avec un toit acétabulaire peu profond et verticalisé aboutissant à la subluxation des têtes fémorales vers le haut.

CREMIN pense que cet aspect de dislocation de l'articulation résulte d'une croissance normale de la métaphyse proximale du fémur alors que le haut du fémur est déjà fixé dans le pubis.

✓ L'articulation temporo-mandibulaire

Les anomalies au niveau de cette articulation ont été décrites par RENTON en 1982; elles furent découvertes de façon fortuite à l'occasion de soins dentaires.

Il s'agit d'une dysplasie possible du condyle de la mandibule avec une tête étalée et aplatie, portée par un col large et court ; on peut aussi voir une exostose à la partie postéro-inférieure du ménisque.

Par ailleurs, il peut exister des anomalies dans l'implantation et le développement dentaire, comme l'absence d'incisives supérieures.

2-Les ossifications ectopiques

Elles constituent la « myosite ossifiante » : les muscles du squelette sont le siège d'une ostéogenèse ectopique progressive, de type endochondrale. Ces poussées d'ossification évoluent en deux étapes cliniques successives : on observe d'abord une tuméfaction des parties molles, puis une phase d'ossification du muscle lui-même.

La progression des poussées d'ossification suit un schéma anatomique particulier et conduit à la formation d'un véritable « deuxième squelette ».

a- Age de début de la maladie

L'âge d'apparition des premières tuméfactions est variable.

Le tableau suivant (Tableau 1) regroupe différentes études sur l'âge de la première poussée.

AUTEURS	première ossification			
	AVANT 2 ANS	**A 5 ANS**	**A 10 ANS**	**MOYENNE D'AGE**
LUTWAK 1964 (264 cas)	38%	51 %	68%	
CONNOR 1982 (34 cas)	32%	82%	100%	3 ANS
COHEN 1993 (44 cas)	41 %		80%	5 ANS
SMITH 1996 (28 cas)	29%	65%	85%	4,6 ANS

Tableau 1 : Age de la première poussée

Typiquement, la maladie se révèle dans l'enfance, au cours de la première décennie; le plus souvent avant l'âge de 5 ans.

La moyenne d'âge est autour de 4 ans, mais des formes précoces et tardives sont possibles.

II faut signaler qu'il peut être difficile de déterminer l'âge de début de la maladie lorsqu'elle a une présentation initiale inhabituelle.

b-Autres modes de début

La maladie peut débuter d'emblée par une atteinte du rachis avec un enraidissement progressif, sans aucune tuméfaction des parties molles.

Une raideur cervicale, un torticolis peuvent être les premiers et seuls signes cliniques, ce qui est parfois à l'origine de confusions diagnostiques.

La maladie peut aussi débuter par l'apparition de tuméfactions crâniennes, un peu inflammatoires, souvent multiples. Le plus souvent, elles régressent complètement sans s'ossifier.

CONNOR note leur présence dans les premiers mois de vie. Dans l'étude française portant sur 34 cas, elles sont présentes dans7.

c-Facteurs déclenchants

Le plus souvent, la tuméfaction survient spontanément, sans notion de facteur déclenchant particulier.

Mais parfois, l'apparition d'une tuméfaction est consécutive à un traumatisme musculaire même minime, comme par exemple :

- Les injections intramusculaires, notamment les vaccins
- Certaines infections virales
- Les soins dentaires, et surtout les extractions
- Les biopsies musculaires et les exérèses chirurgicales
- Les simples chutes mais parfois aussi les fractures osseuses
- L'acupuncture ou la kinésithérapie intempestive ont été également incriminées.

Il faut préciser que tous les traumatismes ne provoquent pas une poussée d'ossification.

Une étude récente sur des vrais jumeaux a montré que les facteurs environnementaux jouent un rôle important dans la progression de la FOP. Dans cette étude portant sur trois paires de vrais jumeaux, on note qu'au sein de chaque paire, les malformations des gros orteils sont identiques. Cependant, la sévérité et la vitesse de progression de l'ossification hétérotopique varient de façon importante selon le contexte environnemental. L'étude montre que les déterminants génétiques influencent les caractéristiques de la maladie pendant le développement prénatal, et que les facteurs environnementaux, comme les lésions des tissus mous ou les infections virales, influencent la progression post-natale de la maladie.

e-Description

✓ La tuméfaction des parties molles

II s'agit d'une phase d'allure pseudo-inflammatoire touchant préférentiellement certains territoires musculaires.

On voit alors apparaître, en quelques heures une ou plusieurs tuméfactions musculaires palpables sous la peau ; elles sont de taille et de forme variables, le plus souvent de consistance pâteuse, parfois plus dures. L'aspect peut être inflammatoire avec œdème, chaleur et en/thème de la peau en regard.

Dans les études de CONNOR, ces nodules sont douloureux dans la moitié des cas.

Après son développement rapide, la tuméfaction diminue de volume et change de consistance en 2 à 3 semaines : elle devient fibreuse. Les signes inflammatoires disparaissent. Le plus souvent, cette phase est suivie de la phase d'ossification.

Plus rarement, la tuméfaction peut disparaître et se résoudre entièrement sans laisser d'ossification : Les facteurs qui déterminent la régression ou la progression des lésions sont inconnus.

✓ L'ossification

La phase d'ossification suit la phase de tuméfaction : la masse durcit et devient de consistance pierreuse au fur et à mesure qu'elle s'ossifie (approximativement en 2 à 3 mois).

Au départ, il s'agit d'une ossification du tissu conjonctif interstitiel musculaire ; puis l'ossification envahit le muscle lui-même. L'atteinte touche aussi bien les muscles que les fascias, aponévroses, ligaments et tendons.

Seuls les muscles striés (muscles du squelette) à contraction volontaire peuvent être touchés. Selon MUNCHMEYER « la maladie n'atteint jamais les muscles qui ne s'insèrent pas sur le squelette par leurs deux extrémités ».

Ainsi sont épargnés:

- Le myocarde,
- Le diaphragme,
- Les muscles lisses (muscles du larynx et du pharynx ; muscles gastro-intestinaux et de l'œsophage ; sphincters),
- Les petits muscles striés périphériques (langue ; muscles oculomoteurs...).

Une fois que le processus d'ossification est déclenché, il ne s'arrête que quand l'os est mature.

Il n'y a jamais de nouvelle poussée sur une ossification déjà formée.

Il n'y a jamais non plus de régression ou de disparition de l'ossification, mais un remodelage de l'os est possible.

✓ L'ankylose

Après chaque poussée d'ossification, les muscles atteints perdent leur capacité d'élongation et de contraction. A cause des rétractions musculaires, les articulations adjacentes sont bloquées et perdent leur mobilité. Les muscles ossifiés se soudent entre eux et aux os voisins : véritables se forme ainsi de ponts osseux le long des trajets musculaires.

II en résulte un enraidissement articulaire progressif et permanent, à l'origine d'une impotence fonctionnelle majeure.

f- Localisation

✓ La localisation initiale

Le site anatomique préférentiel de la première poussée est la région cervico-scapulo-dorsale, à savoir :

- Le cou, notamment les faces latérales et la nuque,
- Les épaules, avec atteinte des muscles de la ceinture scapulaire,
- Le dos et plus particulièrement les muscles cervicaux et dorsaux para vertébraux.

Le tableau suivant (Tableau 2) met en évidence une prédilection pour l'atteinte cervicale dans les études menées par LUTWAK, CONNOR puis COHEN.

On peut rencontrer d'emblée des poussées initiales multifocales, ce qui explique un total bien supérieur à 100% dans l'étude de COHEN.

AUTEURS	**SITE ANATOMIQUE**			
	Cou	**Rachis**	**épaules et bras**	**TOTAL 3**
LUTWAK 1964 (264 cas)	31 %	17 %	15%	63 %
CONNOR 1982 (34 cas)	38%	35%	9%	82%
COHEN 1993 (44 cas)	59%	45%	45%	89%

Tableau 2 : Localisation de la première poussée

✓ La progression

La progression de la FOP n'est pas aléatoire. COHEN puis KAPLAN et son équipe ont montré que l'histoire naturelle de cette maladie suit une séquence d'événements typique selon cinq schémas bien définis, dans le temps et dans l'espace.

La progression de la maladie s'effectue dans le temps puisqu'elle évolue dès la vie intra-utérine (avec les anomalies de l'ossification embryonnaire) jusqu'à l'âge adulte (avec les ossifications ectopiques).

Dans l'espace, l'extension suit un schéma anatomique précis, l'ossification ectopique progressant dans quatre directions:

Dans le sens dorso-ventral au niveau du tronc ; on constate ainsi que les premiers nodules se trouvent le plus souvent dans la région du dos et de la face postérieure du cou. Ce schéma explique aussi que le rachis est touché avant les mâchoires.

Dans le sens crânio-caudal pour le rachis, avec une atteinte du haut du dos et de la ceinture scapulaire avant le bas du dos et la ceinture pelvienne.

Dans le sens axio-appendiculaire : on observe en effet une atteinte significative du rachis avant les membres.

Enfin dans le sens proximo-distal pour les membres : dans la plupart des cas rapportés, les épaules et les hanches sont touchés avant les poignets et les cheville.

II existe un dernier schéma présent chez l'embryon qui caractérise le syndrome malformatif déjà décrit précédemment, à savoir les malformations squelettiques symétriques des extrémités distales des membres. Ce syndrome malformatif est en rapport avec des anomalies du blastème des mains et des pieds et apparaît au cours de l'embryogenèse vers le 43ème et 44ème jour.

- ✓ Les localisations des poussées ultérieures

Toutes les études montrent que l'ossification commence invariablement dans les régions cervicales et paraspinales hautes, puis atteint les muscles entourant les principales articulations.

CONNOR et ses collaborateurs ont déterminé les articulations les plus fréquemment atteintes par l'ossification, ainsi que l'âge moyen auquel elle survient.

Les résultats sont présentés dans le tableau suivant (Tableau 3), avec en parallèle l'étude de COHEN qui a lui aussi évalué l'âge de début d'ossification pour chaque articulation :

site anatomique	**Connor**		**Cohen**
	%de patients atteints	**Age moyen**	**Age moyen**
RACHIS	100%	5,6 ans	6 ans
EPAULES	100%	6,8 ans	7 ans
COUDES	55%	19 ans	13 ans
POIGNETS	21 %	24,5 ans	16 ans
HANCHES	59%	16 ans	13 ans
GENOUX	38%	17,4' ans	16 ans
CHEVILLES	32%	21, 5 ans	17 ans
MACHOIRES	71 %	17,7 ans	18 ans

Tableau 3 : Distribution et âge des atteintes articulaires

Ce tableau reflète parfaitement la description de la progression de la FOP faite plus haut :

On retrouve l'extension proximo-distale au niveau des membres avec l'atteinte des épaules vers l'âge de 7 ans, puis des coudes et enfin des poignets. De même au niveau des membres inférieurs, l'atteinte des hanches survient à l'adolescence suivie par les genoux puis les chevilles.

On souligne aussi la progression crânio-caudale puisque les territoires touchés prédominent dans la moitié supérieure du corps.

Voyons maintenant pour chaque région anatomique le détail des atteintes musculaires et articulaires. La localisation précise des ossifications est parfois difficile à apprécier sur les clichés radiologiques.

3-Les anomalies extra-osseuses

Elles sont nombreuses et variées. D'après l'étude de CONNOR, on peut retenir la surdité comme étant l'anomalie extra-osseuse la plus fréquente et la plus spécifique.

a- La surdité

II s'agit le plus souvent d'une surdité de transmission, semblable à celle observée dans l'otosclérose. Elle débute le plus souvent à l'adolescence, et elle est en général non progressive et bilatérale.

Rarement, il s'agit d'une surdité mixte.

Certains auteurs attribuent la responsabilité de la surdité de transmission à une ankylose des osselets. Pourtant, l'exploration de l'oreille moyenne faite par LUDMAN était strictement normale, sans ossification ou fusion des ligaments, tendons et os.

LEVY, dans son étude plus récente, évoque plutôt l'ossification de l'oreille moyenne en particulier du muscle stapédien. Il souligne cependant que chez certains patients, les troubles auditifs sont de nature neurologique.

b- L'alopécie

A été rapportée par LETT'S en 1968 et par SMITH et RUSSEL en 1976, mais c'est CONNOR et EVANS en 1982 qui la présentent comme un signe caractéristique de la FOP : dans leur étude, l'incidence est de 24 %, le plus souvent des femmes. Il s'agit d'une alopécie diffuse, débutant entre 14 et 58 ans. Elle ne touche pas les cils, les sourcils, ainsi que les pilosités pubienne et axillaire.

Cette calvitie pourrait être secondaire à un déséquilibre nutritionnel lié aux difficultés d'alimentation provoquées par le blocage des mâchoires. Elle peut aussi être un trait phénotypique de la maladie ; en effet, on observe bien souvent que la chute des cheveux commence avant les problèmes de nutrition.

c- Autres

Beaucoup d'autres anomalies ont été décrites mais leur incidence est souvent proche de celle de la population normale.

L'absence de mimique liée à l'évolution de la maladie a parfois fait évoquer une dysmorphie faciale, mais il n'en est rien.

Les enfants atteints de FOP ont une taille normale, masquée par l'ankylose ; ils ont parfois un retard pondéral lié aux problèmes de nutrition.

Sur le plan génital :

Chez la fille, les anomalies les plus constantes sont :

- L'hypoplasie des seins,
- une hypofertilité, bien que des cas de grossesse ont été signalés,
- des troubles de la menstruation des cas d'aménorrhée primaire sont rapportés par McKUSICK et LUTWAK; une ménopause précoce semble fréquente.

Par ailleurs, des cas d'« infantilisme sexuel » ont été signalés (2 patientes sur 6 chez LUTWAK).

Il faut souligner que le développement des caractères sexuels secondaires est en règle générale normal.

Chez le garçon, la fertilité semble ne pas être altérée.

Sur le plan cardiaque :

Aucune malformation congénitale n'a été réellement documentée.

Sur le plan neurologique :

LUTWAK a signalé 10 anomalies parmi ses 264 cas.

Contrairement à ce qui était suggéré par IPPONSUGI en 1927, l'épilepsie n'est pas un signe de la maladie

Sur le plan intellectuel, l'intelligence est le plus souvent normale cependant, quelques cas de retards mentaux ont été décrits : 2 cas parmi les 34 patients de CONNOR et EVANS, et 1 cas par SMITH et RUSSEL.

Une dentition anormale semble fréquente, notamment l'absence des deux incisives supérieures.

Enfin, des malformations des oreilles ont été rapportées, notamment l'absence des lobes de l'oreille.

B- Les données paracliniques

Il faut savoir que les examens paracliniques sont de peu d'intérêt pour faire le diagnostic de FOP puisque ce diagnostic peut être fait sur un simple examen clinique objectivant l'association de lésion des tissus mous progressivement ossifiante avec les malformations des gros orteils.

Cependant, la FOP est une maladie rare, connue de peu de praticien ; et bien souvent, le diagnostic est posé après plusieurs investigations paracliniques.

Certaines techniques d'imagerie permettent alors de confirmer le diagnostic et/ou de préciser la topographie des lésions.

Le bilan biologique, lui, est peu contributif car le plus souvent normal.

Quant à la biopsie, elle est à proscrire.

En outre, certains examens complémentaires sont utiles pour suivre les effets secondaires médicamenteux (corticothérapie ; traitement par Etidronate…)

1-Le bilan biologique

On retiendra qu'il est peu contributif car le plus souvent normal, sans aucun élément spécifique.

a- Les stigmates biologiques de l'inflammation

En règle générale, il n'ya pas de syndrome inflammatoire :

VS normale, pas de polynucléose, électrophorèse sérique des protéines normale.

b- Le bilan phosphocalcique

La calcémie, phosphorémie, calciurie, et phosphaturie retrouvent des taux voisins de la normale.

Ainsi, pendant les poussées d'ossification, certains auteurs ont pu noter une élévation transitoire et discrète des phosphatases alcalines sériques.

c- Les enzymes sériques

Elles ont une activité normale, en particulier les enzymes musculaires : les CPK, les LDH, l'aldolase.

d-Le bilan endocrinien

Il ne révèle aucun trouble.

e-Le bilan hématologique

NFS et le bilan de coagulation sont normaux.

2-L'imagerie

a-La radiologie

Le bilan radiologique peut occuper une place importante dans l'établissement et/ou la confirmation du diagnostic. Il a pour objectif d'une part de détecter ou confirmer les **malformations osseuses congénitales**. D'autre part de mettre en évidence les **ossifications secondaires** et de préciser leur site.

✓ Les malformations osseuses congénitales

L'interprétation des clichés radiologiques des extrémités des membres permet de poser le diagnostic de fibrodysplasie ossifiante progressive, avant même l'apparition des plages ossifiées.

La description détaillée des malformations congénitales (pieds, mains, rachis, fémurs, tibias, articulation temporo-mandibulaire) a été faite dans le chapitre (clinique).

✓ Les ossifications ectopiques

L'apparition des images radiologiques est toujours retardée de 4 à 6 mois par rapport à la symptomatologie clinique

- **Phase initiale de tuméfaction des parties molles :**

Les clichés peuvent être normaux et ne montrer qu'un épaississement des parties molles en regard des tuméfactions cliniquement observables.

Les premiers signes de l'ossification ont l'aspect d'opacités floues aux limites imprécises au sein des masses musculaires.

- **Phase d'ossification :**

Progressivement en quelques semaines, l'ossification devient nette sur les clichés : les opacités nuageuses augmentent de densité et des masses aux contours bien limités et aux tonalités calcaires deviennent visibles.

Les formes les plus typiques reproduisent le trajet anatomique de muscles atteints.

Les plages de condensation au voisinage des insertions ligamentaires simulent des **exostoses**.

Certaines régions sont plus difficiles à analyser avec la radiologie conventionnelle. C'est le cas du rachis ou des images de coulées osseuses se supposent aux anomalies osseuses primitives.

Puis il se constitue ce que certains auteurs appellent un **deuxième squelette**, hétérotopique, qui s'ajoute au squelette normal formé pendant l'embryogenèse.

Il apparaît des osselets ectopiques isolés ou des images plus caractéristiques de **synostoses** : il s'agit de véritables ponts osseux qui relient les diverses pièces du squelette normal et du squelette ectopique et qui immobilisent les articulations.

On peut observer des **pseudoarthroses**.

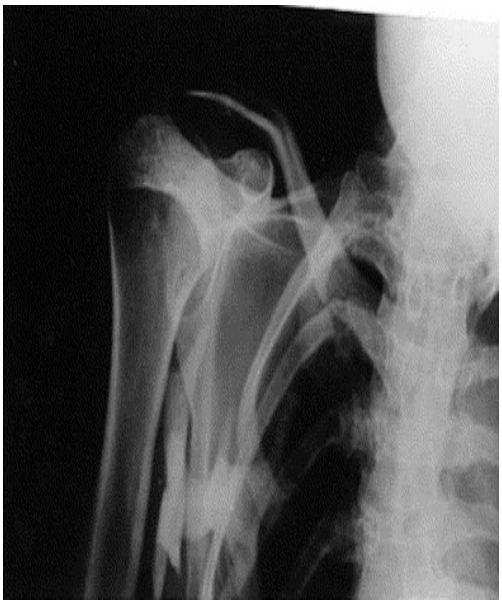


Figure 11 : Calcification au niveau de l'épaule.

Figure 12 : Calcifications diffuses bilatérales au niveau des deux cuisses.

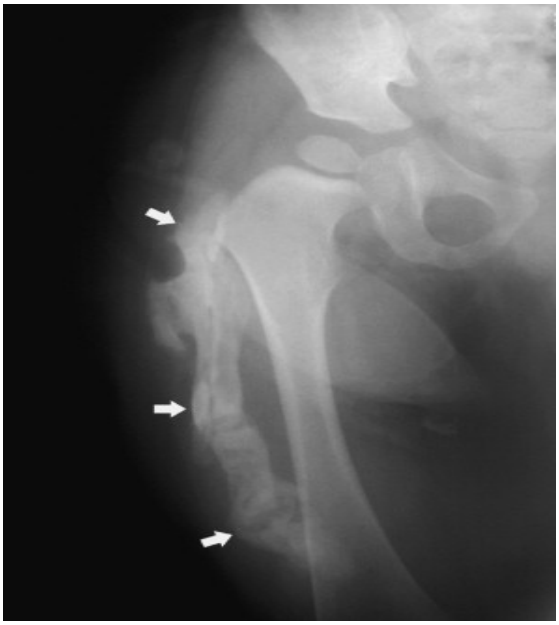


Figure 13 : Calcificaations au niveau de la cuisse droite.

Figure 14 : Agénésie de la 1ère phalange du gros orteil caractéristique de la FOP.

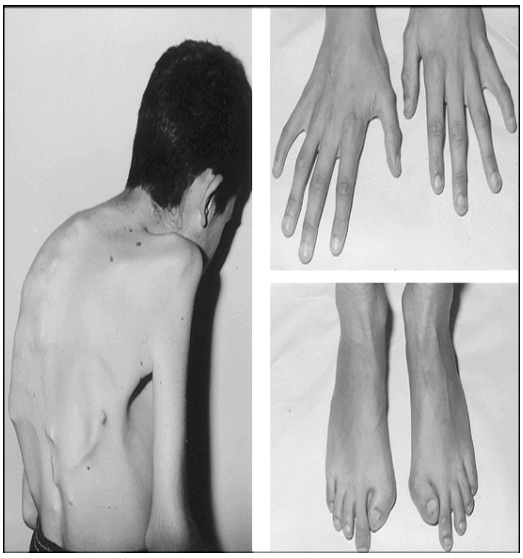


Figure 15 : Malformations des orteils, du rachis et des mains.

Figure 16 : Ossification dans la loge postérieure dans un cas de FOP.

b-La scannographie

Le scanner Permet de visualiser les anomalies des parties molles dans les premiers temps d'évolution. Puis de visualiser les ossifications avant qu'elles n'apparaissent sur les clichés radiographiques. Permettant ainsi de confirmer plutôt le diagnostic.

- A la phase de début, alors que les clichés standards sont normaux, le scanner visualise les lésions des parties molles, montrant une tuméfaction diffuse hypo dense d'une région musculaire avec un œdème étendu du fascia qui l'entoure.

- A la phase des ossifications débutantes, le scanner visualise les calcifications sous formes de spicules ; des aires denses et aplaties matérialisent les fascias.

Enfin le scanner peut avoir un intérêt dans le cadre du diagnostic différentiel, en montrant l'absence de signes de destruction osseuse, ce qui élimine un processus invasif comme une infection ou une tumeur.

c-La scintigraphie osseuse

La scintigraphie présente un double intérêt :

- **A la phase de tuméfaction des parties molles :**

Elle permet de détecter précocement les ossifications des tissus mous en montrant une hyperfixation intense du marqueur. Et permet d'analyser l'étendue des lésions et d'établir une cartographie initiale des différentes localisations ossifiantes.

- **A la phase d'ossification :**

Elle apparait être une méthode sensible pour suivre la progression de l'ossification hétérotopique. Elle détecte les nouveaux sites actifs de la maladie bien plus tôt que la radiographie, voir même au stade infra clinique.

Elle est donc un examen précieux pour suivre l'évolution de la maladie.

Si la grande sensibilité de la scintigraphie en fait un examen de choix, il faut souligner qu'elle manque de spécificité : elle peut être positive pour toutes les affections ou des calcifications des parties molles existent.

d-L'IRM

Cette technique d'imagerie ne semble pas présenter d'intérêt diagnostique.

e-L'échographie

C'est un examen non invasif qui peut être utile à la première phase de la maladie, pour les lésions des tissus mous.

Elle présente un intérêt pour examiner les tuméfactions lors des investigations initiales : on voit une masse hypoechogène bien délimitée, au sein d'un muscle épaissi.

A la phase d'ossification, cet examen présente peu d'intérêt. Les calcifications apparaissent nettement sous forme d'éléments punctiformes fortement échogènes avec un cône d'ombre.

f-L'angiographie

Elle pourrait aider à éliminer un processus malin. L'hyper vascularisation des lésions précoces, secondaires à l'angiogenèse, apparaît uniforme. Mais cette technique reste invasive.

g-Electromyographie

L'EMG reste un examen invasif sans intérêt diagnostique.

3-La biopsie

C'est un examen qui doit absolument être évité pour deux raisons :

- d'une part, elle provoque un traumatisme musculaire et peut ainsi être le point de départ d'un foyer d'ossification ectopique au niveau du site de ponction.
- d'autre part, elle donne souvent lieu à un diagnostic histologique incorrect, notamment quand le prélèvement est fait très tôt, au moment de la tuméfaction.

4-Données Histopathologiques

Une large étude rétrospective de Kaplan et Colla permis en 1993 d'établir clairement les caractéristiques histologiques des lésions de FOP. Jusque-là les données de la littérature étaient divergentes quant au processus d'ossification qui était décrit de nature soit intra-membraneuse, soit endochondrale, soit les deux. Parmi une population de 76 patients suivis de 1977 à 1992, un groupe de 11 d'entre eux ayant fait l'objet d'une biopsie et dont le matériel histologique était disponible a été étudié. Toutes ces biopsies avaient été faites chez des enfants dans le but d'exclure une lésion maligne des tissus mous, le diagnostic de FOP n'ayant pas été évoqué jusque-là.

Les lésions les plus précoces ont montré un tissu fibreux lâche, myxoïde, avec une prolifération fibroblastique remplaçant les tissus conjonctifs normaux et les muscles striés, associée à une hyper-vascularisation. Cet aspect était très ressemblant à celui d'une fibromatose juvénile. Des fibres musculaires dégénérescentes pouvaient être incluses dans les lésions initialement localisées au sein d'un muscle. Il est à noter qu'aucun signe d'inflammation aigue ou chronique n'était présent.

Les lésions intermédiaires étaient le siège de larges plages de cartilage hyalin et d'ossifications endochondrales remplaçant le tissu fibroblastique. Cette ossification endochondrale se faisait selon une séquence entièrement normale, le cartilage calcifié étant remplacé par de l'os immature, le remodelage aboutissant ensuite à un os lamellaire normal.

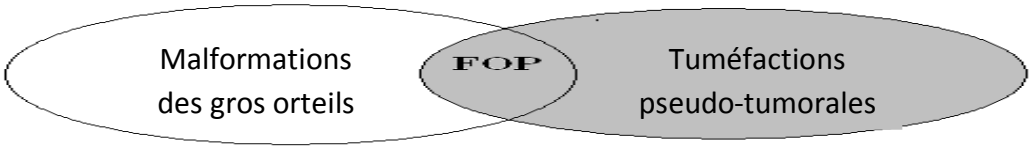
Les lésions tardives étaient entièrement constituées d'os mature normal, indifférenciable de celui d'un cal fracturaire, la cavité médullaire contenant de la moelle graisseuse.

Il est important pour la compréhension de la pathogénèse de la FOP, de souligner que ce processus d'ossification endochondrale est le mode d'ostéogénèse normale essentiel dans la formation, la croissance et la régénération du squelette chez tous les vertébrés. Enfin, 2 éléments sont à signaler :

- L'aspect trompeur des lésions précoces a conduit à un diagnostic erroné de fibromatose agressive ou de sarcome des tissus mous chez 6 des 11 patients
- La biopsie a conduit à une aggravation des ossifications hétérotopiques au site de prélèvement chez tous les patients.

VII-DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le schéma suivant présente les principaux diagnostics Différentiels évoqués devant d'une part les malformations des gros orteils et d'autre part les ossifications ectopiques qui se présentent sous forme de tuméfactions pseudo tumorales, rappelant que c'est l'association de ces deux éléments cliniques qui fait le diagnostic de FOP.



- Hallux valgus congénital isolé
- Myosite ossifiante circonscrite
- Hétéroplastie osseuse progressive
- Ostéodystrophie héréditaire d'Albright
- Ostéosarcome extra-osseux des parties molles

Si les cliniciens ne font pas le rapprochement avec les malformations des gros orteils, les ossifications ectopiques peuvent être prises pour des tuméfactions soit **d'origine inflammatoire,** soit **d'origine tumorale.**

A- Diagnostic différentiel des malformations congénitales des gros orteils

Comme nous le savons, elles doivent faire évoquer à elles seules le diagnostic de FOP.

Cependant, SMITH, en 1996, a trouvé quelques affections qui peuvent être source de confusion.

1. L'hallux valgus

- L'hallux valgus congénital isolé est aussi rare que la FOP.

Cependant, le gros orteil n'est pas monophalangique; il possède deux phalanges normales.

- L'hallux valgus périnatal peut être la composante d'un syndrome malformatif plus vaste comme dans la trisomie 21.

2. La microdactylie du gros orteil

On la retrouve dans des maladies qui n'ont pas d'autres similitudes cliniques avec la FOP (trisomie 18 ou 21, hypertélorisme, syndrome de Taylor, syndrome d'Apert ou acrocéphalo-syndactylie).

B- Diagnostic différentiel des ossifications ectopiques

1- Les tuméfactions d'allure tumorale

Ce sont les situations fréquentes de tumeurs s'installant de façon insidieuse au sein des masses musculaires. Bien souvent, elles évoquent immédiatement un processus tumoral.

a. Les tumeurs osseuses

Certaines tumeurs osseuses peuvent être perceptibles sous forme de tuméfactions.

Plusieurs éléments permettent de les différencier de la FOP, notamment leur localisation et l'absence de mobilisation par rapport à l'os au cours des mouvements,

Parfois leur aspect cytologique se confond avec un stade évolutif de la FOP, mais s'il s'agit de tumeurs malignes, la présence d'atypies cellulaires et de mitoses fait la différence.

C'est le diagnostic différentiel le plus difficile à cause de la crainte d'un processus malin.

❖ **Le sarcome ostéogénique**

C'est la tumeur maligne osseuse la plus fréquente. Elle survient chez le jeune adulte et touche préférentiellement les os longs : fémur, tibia, humérus.

On distingue plusieurs variétés en fonction de leur point de départ, mais c'est dans sa forme périphérique appelée ostéosarcome parostéal ou juxta-cortical qu'il peut simuler, en début d'évolution, une FOP. L'évolution est plus lente et uniquement locale.

Cliniquement, il est indolore au début et n'est découvert qu'au moment où la tuméfaction devient perceptible. Il n'y a pas de signes inflammatoires.

Sur la radiographie, on peut voir une masse hétérogène opaque qui parait extra osseuse (bien que l'ostéosarcome soit relié à l'os par un pédicule) ; les contours sont nets ; la corticale de l'os adjacent est épaissie mais jamais détruite.

Sur le plan histologique, l'aspect n'a rien d'évocateur ; le caractère malin n'est mis en évidence que devant des mitoses anormales.

❖ **L'ostéosarcome extra-osseux ou des parties molles**

C'est une atteinte assez rare que l'on retrouve plutôt chez l'adulte, et qui se traduit par une masse isolée le plus souvent localisée aux extrémités des membres, surtout les membres inférieurs.

La malignité est importante et il existe souvent des métastases. L'excision chirurgicale est obligatoire.

Sur la radiographie, les calcifications apparaissent tardivement sous forme d'opacités mal organisées, plutôt au centre de la lésion ; les contours sont moins bien distincts.

Sur le plan histologique, la distinction avec la FOP peut être difficile s'il s'agit d'un sarcome de bas grade. Au centre se trouve de l'ossification sarcomateuse et en périphérie des cellules anaplasiques indifférenciées. La présence d'atypies cellulaires et de mitoses anormales affirme la malignité.

- **Les ostéomes musculaires**

Ce sont des tumeurs bénignes à évolution lente et locale. Elles peuvent correspondre à l'ossification d'un hématome calcifié post-traumatique.

b-La myosite ossifiante circonscrite(MOC)

II s'agit d'une ossification intramusculaire post-traumatique provenant de la calcification d'un hématome.

Comme son nom l'indique, la MOC est une maladie conduisant à l'ossification d'un groupe musculaire unique. Sa forme localisée la distingue de la FOP. Et surtout, l'évolution n'est pas la même puisqu'elle serait spontanément régressive. L'exérèse chirurgicale entraîne aussi la guérison, sans récidive.

Par contre, sur le plan anatomo-pathologique, il s'agit du même processus de métaplasie osseuse.

Au sein de cette entité, on distingue trois formes, toutes bénignes :

- **La MOC idiopathique**

C'est une lésion bénigne, rare, qui touche les garçons et les filles de manière égale, le plus souvent entre 11 et 20 ans.

On parle de MOC idiopathique car sa survenue est spontanée, indépendante de tout traumatisme. L'étiopathogénie est inconnue.

Elle siège dans les parties molles juxta-osseuses, avec une prédilection pour le bassin, le fémur, les épaules et l'humérus.

Elle évolue en 3 stades : aigu pseudo-inflammatoire (4 à 5 semaines), chronique (4 à 6 mois), et de régression avec disparition des symptômes (en 1 à 2 ans).

L'aspect anatomo-pathologique est dit zonaire, ce que reflète assez bien l'imagerie par scanner et résonance magnétique :

- L'étude histologique montre une masse bien délimitée, caractérisée par 3zones concentriques : une zone centrale richement cellulaire, une zone intermédiaire faite de substance ostéoïde et une zone externe d'os lamellaire. Les tissus adjacents ne sont pas envahis.
- Les radiographies ne montrent rien pendant la première phase. Pendant la phase chronique, apparaissent des calcifications floues et périphériques. A la phase de régression, on observe une ossification en couronne qui va persister mais peut disparaître progressivement.
- Le scanner montre les calcifications avant qu'elles ne soient décelables sur les clichés standards et une masse des parties molles. L'os sous-jacent n'est pas envahi mais peut présenter une réaction périostée en regard. La présence d'un liseré clair séparant l'os de la tumeur est un signe fréquent de grande valeur diagnostique. A la phase chronique, l'aspect de coque osseuse compacte est caractéristique ; aucune coiffe tumorale n'existe autour de celle-ci.

- L'IRM permet de déceler encore plus précocement la lésion, avant l'apparition des calcifications. A la phase aiguë correspond une zone dont le signal est difficilement perceptible en pondération T1, mais qui augmente nettement après injection de Gadolinium, et devient très intense en T2. A la phase chronique, la zone périphérique chargée de calcifications est en hypo signal, entourant en T2 un centre hyper intense.

❖ **La MOC post-traumatique**

Elle représente 60 à 75 % des cas de MOC ; on l'observe plus souvent chez l'adolescent ou l'adulte jeune de sexe masculin.

Elle est en tout point identique cliniquement, radiologiquement et histologiquement à la forme idiopathique mais elle apparaît après un traumatisme qui peut être minime ; parfois, il s'agit de microtraumatismes répétés pouvant passé inaperçus.

Les localisations les plus fréquentes sont les quadriceps, les adducteurs de la cuisse et les fléchisseurs du bras.

Elle survient après un intervalle libre de 2 à 8 semaines sous forme d'une tuméfaction douloureuse accompagnée de signes inflammatoires. La douleur disparaît 6 à 8 semaines après.

L'anamnèse fait le diagnostic.

❖ **Les MOC de causes variées**

Des MOC non traumatiques peuvent aussi compliquer d'autres pathologies :

- Pathologies neurologiques pour *25* à 30 % des cas (encéphalite, paraplégie, poliomyélite). Elles sont alors regroupées sous le terme de para-ostéo-arthropathies neurogènes.
- Pathologies autres: brûlures étendues, tétanos, foyer de suppuration osseuse...

c- Les fibromes et fibromatoses musculaires

Ces tumeurs occupent une place majeure dans le diagnostic différentiel de la FOP car elles présentent une ressemblance histologique trompeuse. La fibromatose représente ainsi une des erreurs diagnostiques les plus fréquentes. Certains auteurs ont d'ailleurs inscrit la FOP dans le cadre des fibromatoses et lui ont proposé le nom de « fibromatose ossifiante étendue ».

Elles sont formées à partir du tissu fibreux musculaire et se composent d'un tissu conjonctif riche en collagène et de fibroblastes.

Ces tumeurs sont caractérisées par une croissance locale agressive mais elles ne métastasent jamais.

Elles peuvent être multiples et diffuses, touchant à la fois les tissus sous cutanés et musculaires. Des atteintes viscérales peuvent se surajouter.

Parmi ces tumeurs, citons l'hamartome fibreux ou fibromatose congénitale solitaire, le fibrome isolé du sterno-cléido-mastoïdien et la fibromatose multi nodulaire disséminée.

d-Tuméfactions osseuses dans le cadre de maladies génétiques

D'autres affections génétiquement déterminées et cliniquement bien identifiées comportent la survenue progressive d'ossifications de siège ectopique.

La maladie des exostoses multiples ou chondrodysplasie déformante héréditaire, ou hyperostose ostéogénique.

Il s'agit d'une chondrodysplasie génotypique à hérédité autosomique dominante, caractérisée par le développement, au cours de la croissance, d'exostoses osseuses et ostéocartilagineuses multiples affectant essentiellement les métaphyses et s'accompagnant de déformations métaphysaires et de raccourcissements osseux. Le cubitus est presque toujours atteint, ce qui entraîne une incurvation et une luxation du radius. Outre les os longs, ces exostoses peuvent se développer sur les omoplates, le bassin ou les côtes. Elles limitent le mouvement des articulations voisines.

Cette maladie peu fréquente est due à la mutation d'un des deux gènes EXT codant pour des exostosines.

Elle affecte les enfants de la petite enfance à la puberté ; et à l'âge adulte les ostéosarcomes peuvent dégénérer en chondrosarcomes (0,5% des cas).

La brièveté des métacarpes a été décrite mais il n'y a pas d'anomalie des gros orteils. L'élargissement des cols fémoraux est aussi fréquent. Par contre, l'atteinte des vertèbres ou de la base du crâne est exceptionnelle.

Sur le plan histologique, il s'agit comme pour la FOP d'une ossification endochondrale : l'exostose est formée en périphérie d'un tissu cartilagineux qui donne naissance à un centre ossifié.

Dans la FOP, il existe de vraies exostoses et des pseudo-exostoses (par ossification des insertions tendineuses), qui peuvent orienter à tort vers le diagnostic de cette maladie.

- **L'Ostéodystrophie Héréditaire d'Albright (AHO)** ou pseudo-hypoparathyroïdie

L'AHO est une maladie rare à transmission autosomique dominante.

Elle se caractérise cliniquement par une brachymétacarpie et des calcifications sous-cutanées. D'autres signes sont moins constants: faciès «lunaire», obésité, retard de croissance, calcifications cérébrales, manifestations cliniques liées à l'hypoglycémie et un certain degré de retard mental.

Concernant la biologie, les anomalies retrouvées résultent d'une résistance du rein à l'action de l'hormone parathyroïdienne (pseudohypoparathyroïdie de type Ia ou PHP1a) : hypercalcémie, hyperphosphorémie, avec une concentration plasmatique de PTH élevée et une absence de réponse rénale à la stimulation par la PTH exogène (pas d'élévation de l'AMP cyclique urinaire, ni de la phosphaturie).

L'origine de ce syndrome est une déficience de l'activité biologique de la protéine Gas. Cette protéine fait partie des protéines G couplées aux récepteurs hormonaux à 7 domaines transmembranaires ; elle active l'adénylatecyclase pour produire de l'AMP cyclique, second messager intracellulaire. La protéine Gas est codée par le gène GNAS1. Une mutation inactivant cette protéine entraîne un arrêt de transmission du signal vers la cellule. Dans le cas de résistance à la PTH, les cellules du tube contourné proximal, cellules cibles de la PTH, ne peuvent pas répondre à la stimulation hormonale.

Le gène GNAS est situé sur le chromosome 20 ; il se compose de 13 exons qui sont alternativement épissés pour coder différents ARNm et protéines.

Le phénotype de ce syndrome est variable, ce qui peut rendre son diagnostic difficile. Une hypothèse d'empreinte parentale a été évoquée devant la variabilité du phénotype : les sujets dont les mutations siègent sur l'allèle d'origine maternelle ont un tableau de résistance hormonale ; en revanche, les sujets dont la mutation siège sur l'allèle d'origine paternelle n'ont pas de résistance hormonale. L'empreinte parentale ainsi que le siège de la mutation semblent donc jouer un rôle dans la variabilité du phénotype.

- **L'Hétéroplasie Osseuse Progressive (POH)**

II s'agit d'une maladie génétique rare à transmission autosomique dominante.

Maladie voisine de la FOP, la POH a été découverte et nommée ainsi par le laboratoire FOP en 1994.

Elle se caractérise par une anomalie de différenciation mésenchymateuse aboutissant pendant l'enfance à une ossification hétérotopique progressive de la peau, des tissus sous-cutanés, des tissus conjonctifs profonds et du muscle strié, à des emplacements sporadiques dans tout le corps et tout au long de la vie.

Cette entité diffère de la FOP par la présence d'ossifications sous-cutanées, par l'absence de malformations squelettiques congénitales, par l'asymétrie de distribution des lésions, l'absence de progression stéréotypée des ossifications. La FOP et la POH diffèrent aussi par leurs mécanismes physiopathogéniques puisque dans le cas de la FOP on voit la transformation des fibroblastes en

cellules productrices d'os avec ossification de type endochondrale, tandis que dans la POH il s'agit de la transformation des cellules adipeuses en cellules productrices d'os avec une ossification de type membraneuse.

Le gène responsable de la POH a été identifié en 1998. Comme dans les pseudo-hypoparathyroïdies, il s'agit d'une mutation du gène GNAS1, localisé sur le bras long du chromosome 20.

Tandis que la FOP peut être transmise indifféremment par le père ou la mère, la POH, elle, est transmise par le père.

Les patients atteints de POH ne présentent ni le syndrome malformatif ni les résistances hormonales observées dans l'AHO.

Cependant, des ossifications hétérotopiques semblables à celles de la POH ont été observées chez des rares patients atteints de pseudo-hypoparathyroïdie avec une mutation du gène GNAS siégeant sur l'allèle d'origine maternelle.

POH, AHO et PHP1a sont des variantes phénotypiques des mutations inactivant le gène GNASL

Les caractéristiques principales de la FOP, la POH et l'AHO sont résumées dans le tableau suivant.

CARACTERISTIQUES	**FOP**	**POH**	**AHO**
Transmission génétique	Autosomique dominant	Autosomique dominant	Autosomique dominant
Empreinte parentale	Maternelle ou paternelle	Paternelle uniquement	
Malformation congénitale des gros orteils^{+}orteils	+	-	+
Ossifications cutanées	-	+	+/-
Ossifications sous- cutanées	-	+	+/-
Ossifications musculaires	+	+	-
Progression selon un schéma spatial et temporal	+	-	-
Perte de la mobilité	+	+	-
Inflammation des parties molles	+	-	
Ossification ectopique après un traumatisme	+	+/-	-
Mutation génétique	ACVR1	GNAS1	GNAS1
Mécanisme des Ossifications hétérotopiques	Endochondrale	Intramembraneuse	Intramembraneuse

Tableau 4 : Tableau résumant les caractéristiques principales de la FOP, la POH et L'AHO

e-Autres tuméfactions d'allure tumorale

✓ Les calcinoses

La calcinose est un dépôt amorphe de cristaux phosphocalciques dans les tissus mous. En cela, elle diffère de la FOP où il y a formation d'un vrai tissu osseux.

La calcinose tumorale est une affection rare, de pronostic bénin, plus fréquente dans la race noire, caractérisée par l'apparition dans les tissus péri-articulaires de concrétions calcaires enfouies dans des formations lipomateuses. Ces concrétions symétriques évoluent d'une manière chronique, avec des poussées inflammatoires récidivantes et douloureuses.

Elles sont localisées principalement au niveau des genoux, des hanches et des coudes, respectant la région cervicale et les extrémités des membres, à la différence de la FOP. De même, il n'y a pas de localisation musculaire et pas de continuité avec les os du squelette.

Radiologiquement, les dépôts calcaires ont l'aspect d'opacités granuleuses et peuvent régresser, contrairement aux ossifications de la FOP.

Certaines formes familiales comportant une hyperphosphatémie sont dues à des mutations du gène codant pour le *Fibroblast Growth Factor 23* (FGF23) ou pour une protéine de régulation : la Glycosyltransférase GALNT3.

✓ Le lipome musculaire

II apparaît le plus souvent vers l'âge de 3 ou 4 ans et touche les muscles du tronc ou des membres.

Lorsqu'il est circonscrit, il prend l'aspect radiologique d'une image claire, régulière, qui contraste avec le muscle plus sombre.

✓ Le rhabdomyome

Encore appelé myome intramusculaire, il s'agit d'une tumeur bénigne rare qui se forme à partir de la fibre musculaire striée elle-même. Elle touche le plus souvent l'enfant au niveau de la face et du cou.

✓ L'hémangiome musculaire

C'est une tumeur congénitale qui se développe à partir du système vasculaire. Comme la FOP, elle touche les muscles du tronc et de la racine des membres et peut parfois apparaître après un traumatisme.

Fréquemment douloureuse, soit spontanément, soit à la pression, elle est alors d'allure inflammatoire. Elle augmente de volume après la pose d'un garrot à la racine du membre où elle se situe ; et elle se réduit par surélévation. Ceci confirme son caractère vasculaire.

2- Les tuméfactions d'allure inflammatoire

Bien que pendant longtemps la FOP ait été appelée « myosite » ossifiante, il est rare que cette maladie s'installe au cours d'un tableau inflammatoire vrai. Toutefois, il est vrai que cette maladie peut prendre un aspect inflammatoire qui peut prêter à confusion avec d'une part les maladies infectieuses et d'autre part les collagénoses.

a- Les maladies infectieuses

La FOP peut se révéler de façon brutale par une tuméfaction douloureuse recouverte d'une peau chaude, rouge, et luisante, accompagnée d'adénopathies satellites et de signes généraux. Elle peut alors évoquer une infection des parties molles (notamment des muscles), mais aussi des articulations et des os :

- Les diagnostics **d'abcès,** de **phlegmon, d'adénite, d'oreillons** ont parfois été posés à tort.
- **La tuberculose** a pu être évoquée soit dans le cadre d'une adénite, soit par une éventuelle localisation musculaire.
- L'atteinte musculaire regroupe les **myosites aiguës infectieuses** virales, et plus rarement bactériennes ou parasitaires.
- La FOP peut aussi être prise pour un **rhumatisme articulaire aigu** post-streptococcique de l'enfant, qui se présente dans sa forme typique par une polyarthrite douloureuse et mobile, avec une hyperthermie et des nodules cutanés érythémateux. Cependant, les atteintes viscérales diffèrent de la FOP.
- Citons enfin **l'ostéomyélite,** et le cas rapporté par VOYNOW et CHARNEY en 1986 : il s'agit d'un cas de FOP pris pour une ostéomyélite aiguë des premières cervicales, à cause du syndrome infectieux clinique et de l'hyperfixation à la scintigraphie au technétium. Dans ce cas, c'est le scanner qui a permis de faire la différence en montrant l'absence de destruction des vertèbres et la présence de calcifications des parties molles.

b- Les collagénoses

La dermatomyosite est la polymyosite le plus souvent confondue avec la FOP.

Le diagnostic est facile à poser quand la sémiologie associe au syndrome musculaire des signes cutanés (érythème et œdème de la face et du cou), ainsi que des signes généraux (fièvre et altération de l'état général).

C'est lorsque l'atteinte musculaire est isolée qu'elle peut être confondue avec la FOP. Elle se présente alors sous forme de poussées douloureuses et inflammatoires des muscles de la racine des membres puis du tronc ; puis ces muscles s'atrophient et se rétractent.

A la différence de la FOP, la dermatomyosite peut toucher le diaphragme, les muscles du tractus gastro-intestinal, les muscles oculomoteurs, les muscles laryngés et pharyngés.

En outre, il n'a jamais été décrit de malformations des extrémités dans la dermatomyosite.

Son évolution se fait vers la calcinose : il s'agit de gros nodules calcifiés irréguliers, susceptibles de régresser, ne pouvant être confondus avec les ossifications de la FOP.

Citons d'autres sources possibles de confusion diagnostique, telles que le **lupus érythémateux disséminé, la sclérodermie,** et la **périartérite noueuse.**

c - Cas particuliers

✓ L'atteinte rachidienne

La raideur rachidienne peut être une forme inaugurale de FOP, avant même les ossifications. Il faut alors se méfier des diagnostics différentiels suivants :

❖ **La spondylarthrite ankylosante**

L'ankylose des sacro-iliaques et l'aspect en « colonne de bambou » (association de syndesmophytes avec l'ossification des disques intervertébraux) sont des caractéristiques communes aux deux maladies.

Cependant, l'antigène HLA B27 n'est pas présent dans la FOP.

❖ **La polyarthrite chronique juvénile systémique ou maladie de Still**

Elle se manifeste vers l'âge de 4 ans, le plus souvent chez les filles.

Les poussées touchent d'abord les genoux, les mains et les pieds. Elles sont associées à des signes inflammatoires généraux et des complications viscérales.

Au niveau du rachis, on peut voir une ankylose des corps vertébraux et des disques. Et à un stade ultime on observe une fusion cervicale en bloc, semblable à celle de la FOP.

Mais, à la différence de la FOP, il n'y a jamais d'ossification des ligaments interspinaux, l'atteinte vertébrale progresse de haut en bas, et une subluxation atloïdo-axoïdienne est habituelle.

❖ **Le syndrome de Klippel Feil**

II s'agit d'une malformation du rachis qui *se* traduit par une absence apparente du cou et une limitation des mouvements de la tête.

La radiographie montre un aspect de fusion cervicale des corps vertébraux et des arcs postérieurs, semblable à ce qui est observé dans la FOP .La différence est que pour le syndrome de Klippel Feil, la fusion est congénitale et non progressive.

Dans la littérature, on retrouve un cas de FOP diagnostiqué syndrome de Klippel Feil pendant douze ans.

❖ **Le syndrome de l'homme raide**

C'est un syndrome peu connu, caractérisé par un enraidissement progressif et irréversible des muscles du tronc et des membres avec des spasmes violents et très douloureux.

❖ **Le torticolis congénital et la raideur méningée**

Ils peuvent faire partie des premiers diagnostics évoqués.

-cas particuliers du diagnostic des tumeurs cervicales chez l'enfant

Comme nous l'avons déjà vu, les premières poussées de FOP se manifestent souvent par des tuméfactions cervicales chez un enfant. WELLS et ses collaborateurs ont alors évoqué les différents diagnostics envisageables devant de telles tuméfactions et ils les ont classés ainsi :

- Etiologies inflammatoires: adénite cervicale, tuberculose
- Etiologies traumatiques : torticolis congénital
- Etiologies congénitales : kyste, fistule, FOP
- Etiologies néoplasiques : hémangiome, lymphangiome, lipome et lipoblastome, maladie lymphoprolifération, tératome, atteinte thyroïdienne, métastase (neuroblastome)

VIII-SYNTHESE

Avant l'apparition des premières tuméfactions, dès la naissance, le diagnostic de FOP peut être suspecté si les malformations congénitales des extrémités sont reconnues.

Pourtant, même quand l'hallux valgus est notifié à la naissance, il peut être mal interprété et confondu avec un hallux valgus congénital isolé s'il n'est pas rapporté à son cadre nosologique.

Ainsi chez ses 34 patients, CONNOR a noté que le diagnostic n'avait jamais été fait à la naissance.

Cependant, même **après l'apparition des premières ossifications,** le diagnostic de FOP peut être retardé si les lésions sont confondues avec un processus tumoral.

Dans leur étude, ROGER et GEHO ont calculé un délai moyen de 14 mois entre la première poussée et le bon diagnostic (avec un délai maximum de 14,5 ans).

Plus récemment, SMITH trouve, lui, un retard moyen de 2,7 ans (avec un maximum de 14 ans).

Dernièrement, en novembre 2005, une équipe américaine a recensé la fréquence des erreurs de diagnostic de cette pathologie et les complications résultantes auprès de 138 patients (âgés de 2 à 71 ans; provenant de 25 pays différents). Ils ont aussi passé en revue 184 études publiées ces vingt dernières années.

Les auteurs ont mis en évidence qu'un premier diagnostic incorrect était posé dans 87% des cas. Durant une période moyenne de quatre ans avant la rectification du diagnostic, 67% des patients ont subi un geste invasif inutile (biopsie), et 68% ont reçu des thérapies inappropriées ; 49% rapportent une perte définitive de mobilité par une ossification consécutive à un geste médical invasif.

Les trois plus fréquentes erreurs diagnostiques rapportées dans les publications sont : fibromatose agressive juvénile, cancer et POH.

Encore une fois, il faut retenir qu'en présence des premières tuméfactions ou des premières ossifications, ce sont les anomalies des pieds qui doivent alerter et orienter vers le bon diagnostic.

Plusieurs éléments peuvent expliquer ce retard :

- La méconnaissance de cette maladie par le corps médical car il s'agit d'une maladie rare.
- La possible difficulté à poser le diagnostic du fait de la grande variabilité des manifestations cliniques, notamment quand la forme initiale est inhabituelle (par exemple si elle débute par une rigidité progressive du rachis).
- Le peu d'informations apportées par les examens complémentaires. La biopsie peut même faire errer le diagnostic.
- Enfin, l'apparition des premières poussées est souvent assez spectaculaire et peut faire oublier les malformations des extrémités, connues depuis longtemps.

Les **conséquences de ces retards** sont des traitements inappropriés ou des gestes invasifs qui ne font qu'aggraver la maladie (biopsie et exérèse des tuméfactions, correction chirurgicale de l'hallux valgus).

Par ailleurs, il faut souligner que le diagnostic de FOP n'exclut pas d'autres diagnostics.

Le tableau suivant **(Tableau 5**) compare les principaux caractères de la FOP avec les trois diagnostics différentiels les plus difficiles : l'ostéosarcome des parties molles, la myosite circonscrite idiopathique et l'hétéroplasie osseuse progressive.

	FOP	**Myosite ossifiante circonscrite primitive**	**ostéosarcome des parties molles**	**POH**
Age moyen d'apparition	5ans	18ans	40ans	Avant 10 ans
étiologie	génétique	idiopathique	inconnue	Génétique
clinique	tuméfaction des parties molles			
localisation préférentielle	région cervicale et dorsale	racine des membres	extrémités des membres	Membres
nombre de lésions	multiples	unique	unique	Multiples
signes inflammatoires	variables	toujours	inhabituels	Inhabituels
douleur	parfois	toujours vive, puis décroissante	parfois sourde, croissante	Parfois
possibilité d'être déclencher par un traumatisme	oui	non	non	Non
croissance de la lésion	rapide	rapide	plus lente	lente
malformations congénitales	toujours	jamais	jamais	Jamais
radiographie début	opacité floue dans les parties molles			
radiographie à la phase d'état	os lamellaire mature	lésion nodulaire bien limitée	masse mal délimitée localement Invasive	Os lamellaire mature
mode d'ossification	endochondral	membranaire ou mixte	néoplasique	Membranaire
aspect histologique de type zonal	non	Oui -os mature en périphérie-cellules indifférenciées au centre	Oui -os mature au centre-cellules indifférenciées en périphérie	Oui -os mature en périphérie-tissu fibroprolifératif en périphérie
régression spontanée de la tuméfaction	oui	oui	non	Non
évolution	Progressive autres localisations	limitée	Progressive	Progressive
excision chirurgicale	contre-indiquée	possible	obligatoire	possible

Tableau 5 : Tableau comparatif de la FOP, la MPC, l'ostéosarcome des parties molles et la POH

En résumé, il y a plusieurs différences entre la FOP et les autres diagnostics qui sont le plus souvent sources d'erreurs comme le cancer, la fibromatose agressive juvénile, la dysplasie fibreuse et la POH.

La clé pour diagnostiquer la FOP est de connaître son association systématique avec les malformations des gros orteils, et aussi de connaître le schéma de progression de la FOP. Un clinicien astucieux bien informé sur la FOP peut faire le diagnostic avant même les ossifications ectopiques, juste en observant les malformations des gros orteils et l'apparition rapide de tuméfactions des tissus mous suivant les localisations anatomiques caractéristiques.

Un des buts de la communauté FOP est de mieux informer les professionnels de la santé du monde entier sur le diagnostic de la FOP pour que, dans le futur, on ne voit plus d'erreurs diagnostiques préjudiciables.

IX-EVOLUTION

A- Les poussées

L'évolution de la FOP est lente et progressive. Elle se fait par poussées successives entrecoupées de périodes de latence.

Les poussées sont le plus souvent spontanées, ou parfois provoquées par des traumatismes. Toutefois tous les traumatismes n'évoluent pas vers une poussée.

Leur fréquence est variable, imprévisible, sans périodicité.

Elles durent en moyenne de 15 jours à 3 semaines .toutes les poussées n'aboutissent pas à une ossification et la proportion des poussées sans ossification n'est pas connue.

Pendant les périodes de latence, l'ossification mature. Ces intervalles libres sont de durées variables, allant de quelques semaines à quelques années parfois.

Il semble que le processus évolutif de la maladie soit plus actif pendant la croissance osseuses physiologique normale, c'est-à-dire avant la puberté et qu'il ralenti après. Ceci explique que les poussées d'ossification sont en général plus nombreuses et plus fréquentes pendant les premières années de la vie. Puis la maladie semble moins active mais non complètement stoppée : CONNOR a rapporté des cas de nouvelles tuméfactions chez des patients âgés de 60 et 70 ans.

Selon CONNOR, l'évolution de la maladie n'est corrélée ni au sexe ni au lieu de naissance, ni aux malformations congénitales associées.

B- Le stade final

Actuellement il n'y pas de guérison, pas de rémission définitive.

L'évolution finale peut aboutir à (l'homme pétrifié) décrit par VIRCHOW Au stade ultime, on parle aussi de l'attitude de la (désolation de l'homme en prière) de WISSIM : tête raide, fixée en flexion, mâchoire bloquée, tronc incliné en avant, membres en adduction.

D'autres métaphores ont été utilisées pour décrire ce stade final : «l'homme de pierre », l'homme « statufié », « emmuré », où « seuls les yeux paraissent encore vivants ».

Le pronostic est sombre tant sur le plan fonctionnel que vital, mais difficile à évaluer.

Il y'a peu de données sur ce point, la plupart des patients des études actuelles étant toujours en vie.

A la différence de ce qui est apporté dans la littérature ancienne, bien que l'espérance de vie de ces malades soit diminuée, la plupart atteignent maintenant l'âge adulte. L'espérance de vie moyenne se situe autour de 45 ans, bien que des patients atteignent 70 ans.

X-LES COMPLICATIONS

Elles sont nombreuses et variées. On peut retenir la scoliose et l'atteinte de l'articulation temporo-mandibulaire comme critères de gravité de la maladie.

On peut distinguer trois types de complications :

- les conséquences ostéo-articulaires et musculaires.
- Les conséquences fonctionnelles et leurs répercussions dans la vie quotidienne de ces malades : le handicap physique est souvent important.
- Les complications mettant en jeu le pronostic vital, qui sont surtout la surinfection pulmonaire et la dénutrition liée à l'ankylose.

A- Les conséquences fonctionnelles

Les séquelles fonctionnelles laissées par chaque poussée se cumulent et aboutissent à une invalidité majeure :

1-L'ankylose de l'articulation temporo-mandibulaire

Elle engendre des difficultés d'élocution, de mastication et de déglutition qui seront précisées dans le chapitre des complications vitales.

2-La rigidité du rachis

L'ossification des muscles para vertébraux ou l'ankylose intervertébrale ont pour conséquence une rigidité cervicale avec la tête souvent fixée en flexion et l'impossibilité des mouvements de rotation. Cette rigidité affecte alors le champ visuel et y parfois les possibilités d'alimentation.

Aux niveaux dorsal et lombaire, le fait que le rachis soit rigidifié et désaxé oblige ces malades à adopter des attitudes particulières, guindées. Leurs déplacements se font d'un bloc et les positions assises ou debout sont inconfortables.

3-La rigidité des membres supérieurs

A ce niveau, c'est la raideur des épaules vers l'âge de 7ans qui est la principale cause de l'impotence fonctionnelle constatée.

La gêne existe pour exécuter les mouvements permettant d'assurer de façon autonome des actes quotidiens comme s'habiller, se laver, se débrouiller seul aux toilettes…..

S'alimenter devient également un réel handicap ainsi que le manque de protection par les bras lors des chutes.

4-La rigidité des membres inferieurs

A ce niveau c'est l'atteinte des hanches souvent en fin d'adolescence qui constitue le plus grand handicap.

Au début de la maladie, les patients ont des difficultés pour courir ou faire des activités sportives.

Puis se sont les changements de position qui posent des problèmes.

Enfin c'est la marche qui est compromise : peu à peu, elle est limitée par la fatigue, parfois les douleurs, le manque d'équilibre ou l'essoufflement.

A un stade ultime, les malades sont complètement immobilisés, obligés de vivre dans une position fixe, assis ou allongés, le plus souvent confinés dans leur lit, grabataires.

5-Les chutes

Elles sont importantes à considérer dans la FOP car elles peuvent aggraver l'invalidité des patients de façon définitive.

Malheureusement, elles sont graves puisque 67% des chutes initient une poussée aboutissant dans la majorité des cas à une perte de mobilité.

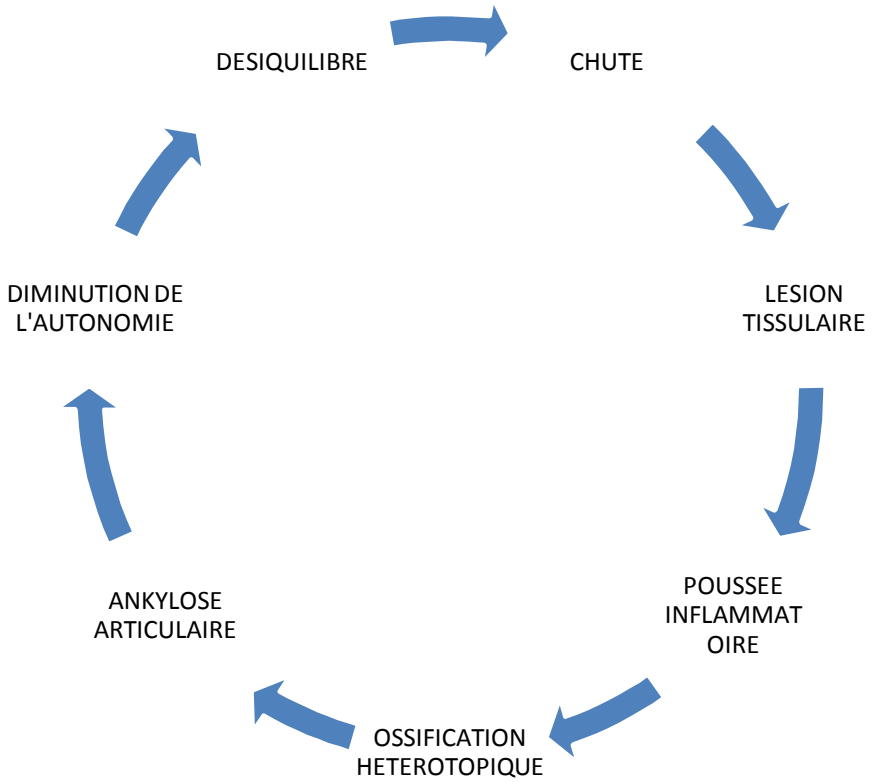


Figure 9 : La chute, facteur de poussées évolutives

B- Les conséquences musculaires et ostéo articulaires

Les conséquences musculaires et ostéo-articulaires varient selon l'âge de début de la maladie et son potentiel évolutif, à savoir la fréquence des poussées :

- **Sur le plan musculaire** : les muscles ossifiés perdent leur propriété de contractilité et se rétractent. Ils compriment les muscles avoisinants qui finissent par s'atrophier.

Il en résulte une perte d'efficience musculaire.

- **Sur le plan articulaire** : les muscles ossifiés gênent la mobilité des articulations adjacentes au point qu'elles peuvent être totalement fixées. Les capsules articulaires se rétractent.

Il en résulte une limitation des mouvements articulaires.

1-La scoliose

Au niveau du rachis, la concomitance de phénomènes de croissance osseuse physiologique et de processus d'ossification (avec les restrictions articulaires qui s'ensuivent) peut être à l'origine de troubles de la statique vertébrale, de déformations et plus particulièrement de scoliose.

2-La cyphose dorsale

Une diminution de la cyphose dorsale physiologique, à savoir une courbure inférieure à 20° dans le plan sagittal, a été observée dans 42%des cas. Elle est due à l'ossification de la musculature para vertébrale et des fascias.

C- Les complications vitales

1-Les difficultés d'alimentation et de déglutition

S'alimenter devient un réel handicap, à cause de la rigidité des bras d'une part, mais surtout à cause de l'atteinte de l'articulation temporo-mandibulaire. Cette atteinte n'est pas prédictible ; elle n'est pas constante et survient souvent assez tardivement(le plus souvent après 20 ans).

L'ankylose des mâchoires limitant l'ouverture buccale, elle crée des difficultés d'alimentation pouvant aboutir à de véritables états de dénutrition et de cachexie, conduisant jadis a la mort.

2-La fonction cardio-respiratoire

Le syndrome restrictif pulmonaire :

L'expansion pulmonaire est limitée par la rigidité de la cage thoracique. Plusieurs facteurs contribuent au développement du syndrome d'insuffisance thoracique : malformations costo- vertébrales avec ankylose précoce des articulations costo- vertébrales ; cette rigidité est secondaire à l'ossification des muscles et à l'ankylose des articulations costo_vértebrales et chondro costales. Elle peut être majorée par l'ossification des muscles respiratoires accessoires et par la déformation des courbures rachidiennes.

En 1981 CONNOR et KUSSMAUL en 1998 ont évalué la fonction cardio respiratoire des patients atteints des FOP.

Ils constatent le syndrome restrictif suivant :

Une diminution de l'ampliation thoracique de 1,4cm en moyenne selon CONNOR.

Une réduction des volumes pulmonaires : volume courant (VC) et du volume expiratoire maximum seconde (VEMS).

Il n'y a pas de syndrome obstructif.

Enfin la normalité des mesures des gaz du sang et de la saturation en oxygène montre l'absence d'insuffisance respiratoire.

L'aggravation respiratoire se produit lorsqu'une pathologie intercurrente comme l'infection pulmonaire survient. Or le syndrome restrictif associé à l'état grabataire favorise les encombrements broncho pulmonaires infectieux. C'est une des causes de décès de ces patients.

La fonction cardiaque :

Si l'on en croit l'étude de KUSSMAUL, la présence d'un syndrome restrictif est fréquemment associée à des anomalies du ventricule droit à l'ECG :

10 patients soit 40% ont des signes évidents de dysfonction ventriculaire droite (hypertrophie ventriculaire droite ou onde P pulmonaire, ou bloc de branche droit incomplet, ou surcharge ventriculaire droite).

Toutefois, l'apparition d'une insuffisance cardiaque et plus particulièrement d'un cœur pulmonaire chronique n'a jamais été signalée.

Dans l'étude de CONNOR, 6 patients soit 29% présentaient des anomalies à l'ECG, telles que bloc de branche droit incomplet ou onde T inversée dans les dérivations inférieures.

XI-LE TRAITEMENT

Malgré les progrès réalisés dans la compréhension de la nature moléculaire de la FOP au cours des dix dernières années, aucun traitement préventif ou curatif efficace n'existe encore.

Cette lacune est principalement due au manque d'informations que nous avions de la mutation génétique primaire responsable de la FOP et de son processus de développement pré et post-natal. Par ailleurs, le caractère erratique de la maladie, le manque de biopsies à différents stades lésionnels, l'absence de modèles animaux fiables pour les tests thérapeutiques, le trop faible nombre de cas familiaux permettant d'étudier la variabilité naturelle de la maladie, et le manque d'études cliniques véritablement objectives ont ralenti considérablement les recherches .

A- Les traitements d'hier

De 1648 jusqu'à nos jours, de nombreuses thérapeutiques ont été proposées : largement empiriques, basées sur des hypothèses et des constatations physiopathologiques, elles se sont révélées le plus souvent sans succès.

Ainsi on peut utiliser:

- l'iode, le mercure, la colchicine, l'acide nitrique.
- différents régimes : diète calcique, diète sodique, régime riche en hydrates de carbone, puis jeune hydrocarboné ; diète en vitamine D associé à l'éviction solaire dans le but de provoquer une ostéomalacie.

- la vitaminothérapie B et E.
- le citrate de sodium qui alcalinise les urines, mais aussi l'acide phosphorique, acidifiant pour prévenir les dépôts calcique.
- les ultrasons, les implants de radium.
- les agents antimitotiques.
- les antipaludéens de synthèse.
- Différentes thérapeutiques de médecins qui pensaient que la FOP pouvait être une maladie endocrinienne :
  - La thymectomie, l'irradiation de la parathyroïde, puis les extraits parathyroïdiens.
  - Les hormones thyroïdiennes et les antithyroïdiens de synthèse.
  - Les œstrogènes et les androgènes.

B- Les traitements d'aujourd'hui

1- Le traitement préventif

a-kinésithérapie et orthèses

Le but de la kinésithérapie est de limiter l'enraidissement progressif et d'entretenir les amplitudes articulaires.

Il n'existe pas de protocole bien établi dans la FOP mais la seule règle est d'éviter tout geste traumatique.

Elle consiste principalement en une mobilisation douce et des étirements sans forcer. Il faut mobiliser en accompagnant les mouvements du patient et éviter le travail actif intensif. Les séances doivent être régulières, pluri-hebdomadaires, seulement en dehors des poussées.

Les massages intempestifs et les étirements brutaux sont à éviter car comme tout traumatisme ils sont susceptibles de déclencher une poussée.

Lors des poussées, certains kinésithérapeutes proposent la thermothérapie ou la cryothérapie sur les tuméfactions douloureuses.

Le port d'un corset peut être envisagé il doit être atraumatique.

D'autres orthèses sont parfois recommandées pour apporter au malade un maximum de confort : chaussures orthopédiques ; attelles nocturnes proposées pour corriger des déformations et essayer au maximum de préserver les positions de fonction.

b- Prévention des lésions traumatiques

Les patients atteints de FOP doivent éviter autant que possible toute chute, traumatisme musculaire et/ou injection intramusculaire.

Les vaccinations injectables par voie hypodermique semblent bien tolérées (ex : le vaccin Rougeole Oreillons Rubéole), mais les injections intramusculaires du vaccin Diphtérie Tétanos Coqueluche chez l'enfant causent un risque substantiel d'ossification hétérotopique au site de l'injection.

Afin d'éviter tout risque de blocage des mâchoires, il est nécessaire de prendre des précautions lors des soins dentaires courants : il convient de limiter autant que possible toute surextension du muscle maxillaire de même que les injections intramusculaires d'anesthésie locale.

Nous avons vu que le manque de mobilité des patients atteints de FOP et le problème d'équilibre qui en découle favorise les chutes qui elles-mêmes occasionnent bien souvent une poussée induisant une ossification ectopique.

Des mesures pour minimiser le nombre et la gravité des chutes doivent être prises : limitation des activités à haut risque, port éventuel d'un casque (notamment chez les enfants), aménagement de l'habitat pour améliorer la sécurité domestique (installation de main courante dans les escaliers, fixation des tapis...), stabilisation de la marche par l'utilisation d'une canne ou d'un déambulateur.

c- Vaccination anti-grippale

La vaccination anti-grippale est fortement recommandée. Une étude réalisée en 2000-2001 suggère que les infections grippales sont des déclencheurs de poussées. En effet, les patients atteints de FOP qui contractent la grippe ont 60% de probabilité de développer une poussée contre 11% seulement chez ceux qui ne seront pas grippés. La vaccination prophylactique peut donc être un moyen sûr et efficace d'éviter une poussée chez un patient FOP.

Il est donc recommandé aux patients atteints de FOP, particulièrement à ceux qui sont âgés et/ou qui souffrent déjà d'un syndrome restrictif grave de recourir à la vaccination anti-grippale par voie sous-cutanée.

De même, l'entourage direct des patients devrait être vacciné chaque année afin d'éviter toute contamination.

d- Prise en charge respiratoire

Elle vise d'une part à préserver la capacité respiratoire et à limiter le syndrome restrictif, d'autre part à prévenir d'éventuelles surinfections pulmonaires.

✓ La kinésithérapie respiratoire :

La technique du BIRD "doit être utilisée plutôt en passif. Elle permet de faire tousser et expectorer quand il n'existe pas un volume courant suffisant. Elle évite le recours à des techniques manuelles d'aide à l'expectoration qui sont, elles, particulièrement traumatiques et à prohiber.

✓ Le suivi de la fonction respiratoire :

II doit être avant tout clinique : si une gêne respiratoire se manifeste, il est utile de réaliser un bilan pour déterminer les capacités inspiratoires et expiratoires. Il n'est pas nécessaire de pratiquer l'EFR de façon systématique et régulière. En effet, elle est difficile à réaliser dans de bonnes conditions chez ces malades fatigables. La mesure des volumes respiratoires peut se faire avec un simple spirographe.

Ainsi, une capacité :

- De plus de 50% de la valeur normale ne pose pas de problème.
- Entre 30 et 50%, une surveillance est nécessaire.
- De moins de 30% de la normale reflète des problèmes respiratoires importants.

✓ La prévention de l'infection

L'infection broncho-pulmonaire est une cause de décès. La vaccination anti-pneumococcique tous les 5 ans peut être préconisée. Une antibiothérapie adaptée et précoce doit être entreprise dès les premiers symptômes de surinfection broncho-pulmonaire.

e- Prise en charge nutritionnelle

Chez les patients atteints de FOP, manger demande parfois un effort considérable et ils peuvent alors limiter les quantités ingérées. Il ne faut pas attendre un amaigrissement notable pour réagir. Des conseils diététiques et des compléments nutritionnels liquides sont alors indiqués. Plus tard, la pose d'une sonde de gastrostomie est parfois nécessaire.

Le blocage de l'articulation temporo-mandibulaire est une véritable crainte dans la FOP. Limer les dents ou les enlever peut être salvateur chez ces patients qui ne peuvent plus s'alimenter.

f- Prise en charge psychologique

Elle est souvent nécessaire aussi bien pour l'enfant malade que pour ses parents et frère(s) et sœur(s).

Pour l'enfant, chaque jour est un combat.

2- Le traitement curatif

Le traitement optimal de la FOP est probablement basé sur la connaissance de la physiopathologie cellulaire et moléculaire de La maladie.

Réunis en janvier 2005, un consortium international de médecins ont testé, évalué, puis classé en 3 catégories de nombreux médicaments, convenant ainsi de différents protocoles efficaces dans le traitement des poussées de FOP.

La classe I réunit les médicaments efficaces pour diminuer les symptômes des poussées ; la classe II contient les médicaments d'utilisation théorique. Enfin la classe III représente les médicaments actuellement en cours d'investigation et sera reprise avec les « traitements de demain ».

a- Médicaments de classe I:

Efficaces pour réduire l'œdème et la douleur symptomatique d'une poussée aiguë de FOP, leurs effets secondaires sont généralement minimes.

Il s'agit des corticoïdes et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dont les anti-COX2.

❖ **Les corticoïdes**

Les premiers essais thérapeutiques remontent à 1950 : DIXON rapporte l'échec de l'ACTH et de la cortisone dans la prévention de la ré-ossification post-chirurgicale.

EATON en 1957 note une diminution de la symptomatologie sous ACTH.

En 1971, ILLINGWORTH décrit un cas de rémission prolongée (pendant 16 ans) sous corticothérapie.

Indications :

Peu, nous savons que les lymphocytes sont impliqués dans le processus lésionnel de la FOP (à un stade très précoce) et que les corticoïdes ont une action efficace sur la suppression de ces cellules, leur utilisation en début de poussée paraît donc maintenant indiquée.

Les indications de corticothérapie sont cependant restreintes aux poussées touchant les articulations principales. En effet, les corticoïdes ne doivent pas être administrés pour le traitement symptomatique des poussées impliquant l'arrière du cou ou le tronc en raison de la longue durée, de la nature récurrente de ces poussées, et de la difficulté à en évaluer le début

Indication particulière : poussée localisée à la région sub-mandibulaire.

Modalités de prescription :

Les corticoïdes semblent plus efficaces s'ils sont administrés dans les 24 premières heures d'une poussée ; la dose adéquate de Prednisone est fixée à 2mg/kg/ per os en une dose quotidienne pendant 4 jours maximum.

Un anti-inflammatoire non stéroïdien ou un anti-COX2 associé à un inhibiteur de leucotriènes peuvent ensuite être utilisés pendant toute la durée de la poussée.

En raison de la dépendance chronique qu'ils génèrent et de leurs importants effets secondaires, l'utilisation à long terme des corticoïdes est fortement déconseillée.

❖ Les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2 et les AINS :

Visant spécifiquement les prostaglandines pro-inflammatoires, les anti-COX2 ont des propriétés intéressantes pour le traitement de la FOP. De plus une étude a inopinément montré que les anti-COX2 ont des propriétés anti-angiogéniques efficaces.

Mécanismes d'action des anti-COX2 :

Le corps produit deux types de prostaglandines : les prostaglandines physiologiques qui sont normalement produites dans plusieurs tissus du corps et protègent les organes comme l'estomac contre les dommages métaboliques ; et les prostaglandines inflammatoires qui sont produites en réponse aux agressions et dont le rôle est important dans la réponse inflammatoire.

Tandis que les anti-inflammatoires non stéroïdiens traditionnels tels que l'aspirine, l'Ibuprofène et l'Indométacine inhibent la formation des prostaglandines physiologiques et inflammatoires, les anti-COX2 neutralisent principalement les prostaglandines inflammatoires et laissent les prostaglandines physiologiques pratiquement intactes.

Anti-COX2 et FOP :

L'équipe du professeur KAPLAN a constaté que les taux de prostaglandines inflammatoires sont particulièrement élevés dans l'urine des patients atteints de FOP, notamment en période de poussée.

Les prostaglandines inflammatoires stimuleraient ainsi directement l'induction de peptides angiogéniques qui favoriseraient ensuite le processus ostéogénique.

Les observations suggèrent donc qu'un taux faible de prostaglandines peut augmenter le seuil d'ossification hétérotopique, même en présence de taux faibles de BMP4 endogène.

Cependant, si les inhibiteurs de prostaglandines sont vraiment efficaces dans l'inhibition de l'ossification hétérotopique, ils doivent pour cela circuler dans le sang avant qu'un signal d'induction osseuse ne soit produit.

Tandis que leur efficacité dans la prévention de l'ossification hétérotopique est quasiment identique à celle des anti-inflammatoires non stéroïdiens classiques, les effets secondaires des anti-COX2 au niveau gastro-intestinal sont moindres. Leur courte durée de vie autorise par ailleurs une posologie quotidienne en une seule

Cependant, il convient d'être vigilant lorsqu'ils sont administrés sur de longues périodes car leur action peut entraîner de graves troubles cardio/cérébrovasculaires chez les sujets à risques.

Anti-COX2 et risques cardio-vasculaires

En 2004, les laboratoires pharmaceutiques Merckx et Co ont annoncé l'arrêt mondial de la commercialisation de la spécialité VIOXX (Rofécoxib). Cette mesure a été prise à la suite de l'analyse des résultats intermédiaires d'un essai clinique ayant mis en évidence un doublement du risque relatif d'événements cardiovasculaires par rapport au placebo.

Bien que ce risque soit faible et n'apparaisse qu'à long terme, les scientifiques ont également émis une certaine réserve quant à l'utilisation des autres anti-COX2 tels que le CELEBREX (Célécoxib).

Actuellement, les seules données disponibles concernant l'efficacité et la toxicité du Célécoxib chez l'enfant émanent d'une étude portant sur l'utilisation du CELEBREX chez des enfants atteints de cancer. Publiée en 2002, cette étude portait sur 11 enfants âgés de 6 à 16 ans atteints de cancers ; les chercheurs ont montré que le CELEBREX administré en doses massives associé à une chimiothérapie classique a certes une action anti-angiogénique sur les tumeurs mais, qu'outre être rapidement absorbée, la molécule a une courte demi-vie. Aussi, afin d'être réellement efficace chez l'enfant, le dosage de Célécoxib doit donc être supérieur et/ou son administration plus fréquente que chez l'adulte. Il est par ailleurs important de noter que malgré un dosage élevé et une prescription à long terme, aucun effet secondaire n'a été constaté.

Disponibles sur ordonnance, les anti-COX2 sont actuellement testés sur des enfants atteints d'arthrite rhumatoïde et sont parfois utilisés par les pédiatres pour le traitement de tumeurs et de maladies inflammatoires sévères lorsque peu d'autres options thérapeutiques existent.

Finalement, d'après le consortium de 2005 dirigé par le professeur KAPLAN, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, bien que moins bien tolérés au niveau gastro-intestinal, demeurent la meilleure option thérapeutique chez les patients atteints de FOP.

b- médicaments de classe II :

Efficaces dans le traitement d'autres maladies avec peu d'effets secondaires, leur utilisation est théorique.

Il s'agit des amino-biphosphonates, des inhibiteurs de leucotriènes et des stabilisateurs de mastocytes. Ils seront récapitulés en fin de section.

❖ **Les amino-biphosphonates**

II s'agit d'analogues synthétiques du pyrophosphate qui est un inhibiteur naturel de la résorption osseuse. Ils ont la propriété d'inhiber les ostéoclastes dans leur fonction mais aussi dans leur viabilité. C'est pourquoi ils sont utilisés dans de nombreuses maladies osseuses comme l'ostéoporose, l'ostéogenèse imparfaite, la maladie de Paget, la dysplasie fibreuse, et les tumeurs osseuses.

- Utilisation de l'Etidronate (DIDRONEL)

L'Etidronate disodique ou EHDP, commercialisé sous le nom de DIDRONEL, est utilisé dans la FOP depuis la fin des années soixante.

Utilisé de façon prolongée ou à fortes doses, l'Etidronate inhibe la minéralisation osseuse et provoque une ostéomalacie. Dans la FOP c'est cet effet pervers qui est recherché à des fins thérapeutiques, pour bloquer les ossifications ectopiques.

L'Etidronate était administré le plus souvent en complément de la chirurgie, mais aussi lors des poussées, pour inhiber ou retarder la calcification de la matrice osseuse ectopique.

Les premiers essais utilisaient l'Etidronate de façon quasi-continue, à fortes doses (10 à 20 mg/kg/j) et par voie orale. Plusieurs études ont finalement montré le peu d'effets bénéfiques de ce traitement.

La plupart de ces publications concernent la voie orale. Or il a été bien démontré dans la maladie de Paget qu'il faut des semaines, voire des mois de traitement avant d'obtenir un défaut de minéralisation. Dans cette même maladie, on a mis en évidence que l'administration intraveineuse d'Etidronate est capable d'induire une ostéomalacie localisée. Devant cette constatation, BRANTUS et MEUNIER ont étudié l'effet de l'Etidronate IV associé aux corticoïdes sur 31 poussées survenues chez 7 patients sur une période de 6 ans. Il a été constaté une diminution des tuméfactions initiales dans 29 cas. Cependant, 10 poussées ont abouti à des nouvelles ossifications responsables d'une diminution sévère des amplitudes articulaires. Les caractères radiologiques des ossifications préexistantes n'ont pas été modifiés. Le seul effet secondaire noté est celui d'une fracture pathologique.

Ces résultats sont malgré tout difficilement interprétables dans la mesure où l'évolution naturelle des poussées reste inconnue : certaines poussées peuvent ne pas évoluer vers des ossifications. De plus nous n'avons pas de données concernant l'efficacité thérapeutique des corticoïdes seuls.

Malgré tout, en France, l'association corticoïdes-Etidronate par voie intra-veineuse est restée pendant des années le protocole thérapeutique préconisé lors des poussées, le plus précocement possible. Actuellement, l'Etidronate n'est plus dans les nouveaux protocoles.

- Utilisation des nouveaux biphosphonates

Contrairement à l'Etidronate, les nouveaux biphosphonates et amino-biphosphonates n'ont aucune action sur la minéralisation, mais sont 100 à 1000 fois plus puissants pour inhiber la résorption osseuse. D'où l'idée de les utiliser pour inhiber le processus d'ossification de la FOP.

C'est ainsi que 3 patients atteints de FOP ont reçu une forte dose de Pamidronate (AREDIA) par voie intra-veineuse. Dans les 3 cas, il a été constaté une diminution de l'intensité des symptômes relatifs à une poussée. A noter que deux des patients avaient associé le Pamidronate à un corticoïde oral (Prednisone) pendant plusieurs jours.

Suite à la diffusion de l'information entre les familles, 13 patients (en accord avec leurs médecins) ont essayé le Pamidronate associé ou non à un corticoïde lors de poussées aiguës localisées aux articulations principales. Tandis qu'il a été observé une diminution de l'inflammation chez 10 d'entre eux, le médicament n'a eu aucun effet chez les 3 autres.

Le Pamidronate semble par ailleurs n'avoir aucun effet protecteur sur l'occurrence des poussées suivantes, qu'il soit administré en dose unique ou sur une période courte. Son action serait donc limitée aux seules poussées en activité.

Ces informations ont permis d'élaborer un nouveau protocole de traitement.

Posologie et modalités d'administration :

Les données utilisées pour élaborer le protocole thérapeutique sont tirées des études sur l'utilisation du Pamidronate dans l'ostéogenèse imparfaite.

De fait, la dose adéquate de Pamidronate a été fixée à

- 0,75 mg/kg/jour chez les enfants âgés de 2 à 3 ans
- 1 mg/kg/jour chez les plus âgés, sans dépasser 60 mg par jour.
- La durée du traitement est de 3 jours consécutifs en perfusion lente (4 à 5 heures).

Notons que le premier jour du traitement, le patient reçoit la moitié de la dose prévue.

Ce traitement ne doit être utilisé qu'en cas de poussée aiguë, de préférence dans les 48 premières heures, et pas plus de 4 fois par an.

Pour les poussées aiguës impliquant les articulations principales ou la mâchoire, il est possible d'associer le Pamidronate aux corticoïdes oraux.

Si l'inflammation symptomatique persiste, l'utilisation de la Prednisone peut être prolongée de 4 jours avec réduction progressive des doses les 10 jours suivants.

Effets secondaires :

Le seul effet secondaire connu du Pamidronate est un syndrome grippal avec fièvre, frissons et myalgies ; il peut être jugulé par la prise préventive de Paracétamol.

Indications :

En l'état actuel des connaissances, il peut être indiqué en cas de poussée aiguë localisée à une articulation principale (avec limitation de mouvement) ou localisée à la région sub-mandibulaire.

❖ **Stabilisateurs de mastocytes**

Nous avons vu que les mastocytes sont impliqués dans le processus lésionnel de la FOP. Ainsi, on peut envisager que des thérapies anti-mastocytes pourraient limiter la diffusion des lésions : en effet, réduire l'activité de ces cellules pourrait permettre de limiter la composante inflammatoire du processus ainsi que l'ampleur de l'œdème lésionnel.

La forme orale des stabilisateurs de mastocytes comme le cromoglycate disodique (commercialisé sous le nom de NALCRON) est habituellement utilisée en traitement préventif des allergies alimentaires. Il peut être envisagé comme traitement de fond de la FOP.

❖ **Inhibiteurs de leucotriènes**

Produits par différentes cellules de l'organisme notamment les mastocytes et les éosinophiles, les leucotriènes sont des éicosanoïdes exerçant un puissant effet anti-inflammatoire.

Les antagonistes des récepteurs aux leucotriènes comme le Montélukast (commercialisé sous le nom de SINGULAIR) appartiennent à la classe pharmacothérapeutique des anti-asthmatiques à usage systémique.

Ils peuvent être utilisés lors des poussées de FOP parce qu'ils bloquent les médiateurs inflammatoires et renforcent ainsi l'action des anti-COX2.

c- médicaments de classe III :

En cours de développement, ils ne sont autorisés que dans le cadre d'études cliniques. Ils constituent peut-être les traitements de demain.

C- Les traitements de demain

Ils sont représentés par les médicaments de classe III (Noggin, Thalidomide et Pièges de VEGF).

D'autres traitements plus hypothétiques ont été envisagés (rétinoïdes, chimio-radio-thérapie, greffe de moelle osseuse) mais ne sont actuellement pas indiqués ; nous expliquerons pourquoi.

Enfin, la correction du gène responsable de la FOP serait le traitement par excellence; maintenant qu'un gène vient d'être identifié, cela devient une hypothèse moins utopiste.

MEDICAMENTS DE CLASSE III					
Générique	**Nom**	**Classe**	**Action**	**Posologie**	**Effets secondaires**
Thalidomide	Thalidomide	Anti-angiogénique et Immunomodulateur	Propriétés anti-angiogéniques et immunornodulatrices	Essais cliniques uniquement	Malformations, neuropathiques périphérique (voir section correspondante)
Pièges de VEGF		Anti-angiogénique	Bloque l'activité du VEGF	Non administré	Inconnus
Noggin		Antagoniste de BMP	Bloque l'activité de la BMP4	Non administré	Inconnus

Tableau 6 : Tableau récapitulatif des médicaments de classe III

Cette thérapie reste le traitement le plus prometteur.

En régulant les concentrations de BMP4 disponibles aux tissus, Noggin contrôle la quantité osseuse dont le squelette a besoin; cette protéine permettrait donc de contrôler l'ossification hétérotopique caractéristique de la FOP.

Cependant, la forme naturelle de cette protéine ne circule pas systémiquement dans le corps. Il fallait donc la modifier pour lui permettre de piéger efficacement la BMP4.

Cette modification faite, une étude in vivo parue en 2003 a démontré que la protéine Noggin modifiée peut efficacement neutraliser l'activité des BMP4, et que la thérapie génique peut être réalisable.

Nous savons donc maintenant que le gène Noggin peut être modifié et introduit dans un vecteur viral, que le foie peut ensuite produire une forme active de la protéine modifiée, que celle-ci peut circuler systémiquement comme une hormone et qu'enfin, à des concentrations thérapeutiques, la protéine Noggin modifiée peut efficacement se lier à la BMP4 recombinée et en inactiver les taux ambiants, puis bloquer complètement le processus lésionnel le plus rudimentaire.

Très prometteur, ce type de thérapie n'est pas encore réalisable chez les patients atteints de FOP, notamment à cause de la toxicité de la protéine Noggin (naturelle ou modifiée) en taux élevés. Antagoniste de plusieurs BMP, la Noggin à taux élevé peut altérer la fonction de divers organes dont le foie, l'hématopoïèse, la fonction auditive et oculaire. Le succès de la thérapie génique pour la FOP exige donc l'expression régulée du gène à des taux relativement bas, mais suffisamment élevés pour juguler l'ossification.

- **Les agents anti-angiogéniques**

Nous savons que l'angiogenèse est indispensable au développement et à la croissance de l'embryon humain, à la croissance et à la régression des tumeurs, à la formation et au développement du squelette, à la guérison des fractures, et à l'ossification hétérotopique. Nous avons également constaté que les premiers stades du processus de la formation du squelette dans l'embryogenèse correspondent aux premières étapes du processus lésionnel caractéristique de la FOP. Symptôme histopathologique du processus lésionnel, l'angiogenèse devient ainsi une cible thérapeutique importante.

Impliquée dans la croissance des tumeurs, le facteur de croissance de fibroblastes (bFGF) est un puissant stimulateur d'angiogenèse.

Nous avons rapporté que le bFGF était retrouvé à des taux élevés dans les urines de patients en période de poussées de FOP, tandis qu'il restait à des taux normaux en période de quiétude de la maladie. Ce qui suggère que l'on peut considérer le taux urinaire de bFGF comme marqueur biochimique des poussées de FOP, et l'envisager comme base d'un traitement anti-angiogénique dès les premiers symptômes du processus lésionnel.

Nous avons vu que les AINS et les anti-COX2 ont une action freinatrice sur l'angiogenèse ; mais aussi l'angiogenèse peut potentiellement être diminuée avec des agents anti-angiogéniques comme la Thalidomide ou la Squalamine.

✓ *La Thalidomide*

Largement utilisé en Europe comme hypnotique non barbiturique dans les années cinquante, la Thalidomide a été retirée du marché en raison de ses effets tératogènes. Bien que toxique chez les femmes enceintes, la Thalidomide n'a aucun effet secondaire connu chez le reste de la population. Elle a été réintroduite et employée pour un certain nombre de désordres immunologiques et inflammatoires. Son mécanisme d'action demeure inconnu, mais on sait qu'elle a des propriétés d'agent anti-angiogénique, de régulateur du facteur de nécrose de la tumeur et de modulateur immunitaire.

Sachant que l'angiogenèse est une caractéristique essentielle du processus lésionnel, il semble raisonnable sinon logique d'utiliser un agent anti-angiogénique lors des poussées aiguës afin d'enrayer la progression des lésions vers l'ossification hétérotopique.

L'objectif des phases 1 et 2 des essais de la thalidomide était donc de déterminer l'éventuelle efficacité du médicament et d'évaluer sa toxicité aiguë et chronique sur des patients en période de poussées.

Dirigée par le docteur Deanna Mitchell, une phase 1 d'études préliminaires sur la thalidomide a débuté en août 1998.

Aux premiers symptômes d'une poussée aiguë, les patients volontaires ont ainsi reçu une dose croissante de Thalidomide (dose initiale fixée à 1 mg/kg/j). En cas de persistance de la poussée et si le médicament était bien toléré (c'est-à-dire si ni sédation ni neuropathie périphérique excessive n'ont été observées), les doses ont été augmentées tous les 15 jours jusqu'à un maximum de 10 mg/kg/j.

Notons que le traitement de chaque poussée n'a pas excédé 60 jours.

Les quinze patients volontaires pour cette étude ont tous bien toléré chaque augmentation de dosage sans autre effet secondaire qu'une légère sédation sans risque sur l'activité. Hormis un cas d'engourdissement passager et de fourmillements dans les doigts et les orteils, il n'a été constaté aucun signe de neuropathie périphérique.

Quatorze des quinze patients et /ou leurs parents ont estimé que l'intensité et la durée des poussées ont été subjectivement améliorées par la Thalidomide. Par contre le médicament n'a eu aucun effet préventif sur les poussées suivantes.

Par ailleurs, les scintigraphies osseuses de six patients n'ont révélé aucune nouvelle ossification hétérotopique.

La scintigraphie osseuse effectuée sur une patiente souffrant d'une poussée de la hanche, et qui a reçu un traitement associant Thalidomide et Prednisone n'a montré aucune ossification anormale de cette articulation et aucune perte de mobilité n'a été constatée. Tandis qu'une autre patiente traitée de la même façon pour la même cause a noté une fusion et une perte de mobilité de sa hanche.

Les résultats des phases 1 et 2 d'essais de la thalidomide chez les patients atteints de la FOP doivent être complétés et clarifiés. Une phase 3 d'études placebo est envisagée.

✓ *La Squalamine*

Actuellement produite synthétiquement dans des conditions stériles, sans avoir besoin de requins, les études pré-cliniques ont aussi démontré qu'elle inhibe l'angiogenèse et la croissance des tumeurs.

En bloquant directement le processus angiogénique, la Squalamine devient ainsi une piste intéressante pour ralentir la progression des lésions de FOP dans le muscle.

Une Phase 1 d'essais cliniques a été élaborée pour tester son efficacité sur un groupe de 10 patients adultes atteints de FOP en période de poussées aiguës. Mais ce projet a été ajourné en raison du manque de patients volontaires, d'une logistique trop complexe, et du refus de la Food and Drug Administration d'effectuer des tests sur des enfants.

✓ *La correction du gène*

La FOP est une maladie génétique, et son traitement sera sans doute basé sur une correction du gène ou une approche de court-circuitage du gène dans les cellules et les tissus impliqués dans sa pathogénie. Une des pièces manquantes du puzzle était l'identification du gène responsable de la FOP. Depuis le mois de mai 2006, nous savons que ce gène a été identifié : il s'agit du gène codant pour l'ACVRI, un des récepteurs de BMP.

Cette découverte va permettre d'élaborer des modèles animaux fiables afin d'étudier au mieux la physiopathologie de cette maladie puis de concevoir et tester les traitements les plus efficaces.

Cependant, la mutation génétique responsable de la FOP est une mutation activatrice ce qui complique les modalités de la thérapie génique : en effet, dans les maladies à perte de fonction, on peut envisager de remplacer le gène atteint. Mais dans les maladies à mutation gain de fonction, il faut envisager plutôt l'activation d'un gène inhibiteur.

- **Des pistes thérapeutiques non abouties**

  - ✓ *Les Rétinoïdes*

Les rétinoïdes seraient des agents thérapeutiques intéressants -pour la FOP, en raison de leur capacité à inhiber la différenciation du tissu conjonctif dans le cartilage et l'os.

Afin d'évaluer la sûreté et l'efficacité de l'Isotrétinoïne (acide cis-retinoic 13) dans la prévention de l'ossification hétérotopique, 21 patients ont été inclus dans des phases 1 et 2d'études.

Chez chaque patient, onze régions anatomiques dont une cible ont été évaluées par examens cliniques, radiographiques et scannographiques ; au total, il y avait 143 régions déjà impliquées dans un processus d'ossification, et 88 régions indemnes de toute ossification.

Cependant, alors qu'ils étaient sous Isotrétinoïne, 16 des 21 patients (soit 76 %) ont souffert de poussées dans 38 des 143 régions déjà touchées.

En effectuant des comparaisons avec un groupe de référence externe, il a été constaté que si le traitement débute avant l'apparition d'une ossification et avec des doses de 1 à 2 mg/kg/j, l'incidence de l'ossification diminue dans les régions encore indemnes.

Cependant, les résultats n'ont pas permis de déterminer l'efficacité du produit dans la prévention des poussées.

Ce médicament n'est pas dénué d'effets secondaires : céphalées, sécheresse cutanée, troubles gastro-intestinaux, anémie.

La phase 3 d'étude placebo randomisée avec l'Isotrétinoïne n'a pas pu être réalisée, en raison du manque d'intérêt des patients, trop incommodés par les effets secondaires de ce traitement.

- LES AGENTS DE CHIMIOTHERAPIE ET DE RADIOTHERAPIE

Comme nous l'avons décrit, beaucoup d'enfants atteints de FOP sont initialement diagnostiqués comme ayant une fibromatose agressive, un fibrosarcome, un chondrosarcome des tissus mous, un ostéosarcome extra-osseux ou un lymphome.

Il arrive donc que ces enfants soient traités par chimiothérapie et/ou radiothérapie avant que le diagnostic de FOP ne soit posé.

On a pensé qu'il serait intéressant de noter rétrospectivement si ces traitements ont pu altérer le cours de la maladie. Cependant, aucune observation rapportant les bienfaits d'un de ces agents pour la FOP n'a été rapportée. En outre, plusieurs de ces produits sont responsables d'effets secondaires nocifs à long terme.

C'est pourquoi, ces agents de chimio ou radiothérapie sont actuellement contre-indiqués dans le traitement de la FOP.

- LA GREFFE DE MOELLE OSSEUSE (cellules souches)

Les archives médicales font référence à un cas isolé de patient atteint de FOP qui aurait souffert d'anémie aplastique idiopathique sévère suite à une greffe de la moelle osseuse, avec effet de rejet 160 jours après l'intervention. De nouveau greffé avec la moelle du même donneur mais avec un traitement différent, l'intervention aurait cette fois-ci été un succès ; deux ans plus tard, les médecins n'auraient constaté aucune aggravation de son état. Puis ce patient a été perdu de vue pendant quelques années ; il a été retrouvé il y a peu de temps.

Très récemment, l'équipe du centre de recherche sur la FOP (Pennsylvanie) a cherché à déterminer avec plus de précision quel est le rôle des cellules hématopoïétiques dans les ossifications ectopiques. Ils se sont basés d'une part sur l'observation clinique du cas précité et d'autre part sur des études réalisées in vivo sur des modèles murins.

La conclusion de cette étude est que la greffe de moelle osseuse n'avait pas guéri la FOP du patient greffé, notamment parce que ce n'est pas principalement au niveau de la population de cellules hématopoïétiques que se produit le dérèglement des voies de signalisation des BMP. Cependant, après la greffe de moelle provenant d'un donneur probablement sain, il semble que l'immunosuppression a diminué le processus d'ossification ectopique. On peut dire que les cellules hématopoïétiques peuvent contribuer à la formation d'un squelette ectopique, bien qu'elles ne suffisent pas, à elles seules, à initier ce processus d'ossification.

3-Protocoles thérapeutiques

Dans la publication du rapport de ce symposium de janvier 2005, on trouve également différents protocoles efficaces dans le traitement des poussées de FOP ; ils sont proposés sous forme d'un tableau.

SITUATION	PROTOCOLES THERAPEUTIQUES
Traumatisme crânien	Consulter Immédiatement un médecin.
Traumatisme musculaire grave menagant l'utilisation d'un membre	Appiquer de la glace sur la zone *á*traiter. Renouveler sur 24 heures. Administrer de la Prednisone (2 mg/kg/jour) pendant 4 jours. Si la poussée se produit pius tard, voir ci-dessous.
Poussée aiguë localisée au tronc ou á la nuque	Administrer des anti-inftammatoires non stéroïdiens, ou des antl-COX2 (Célébrex) associés á des inhibiteurs de leucotriênes (Montéiukast) jusqu'á résorption de l'lnflammation.
Poussée localisée á une articuiation principale ou á la rnáchoire, avec limitation de mouvement	Administrer de la Predisone (2 mg/kg/jour) en cure de 4 jours consécutifs. Prolonger le traitement en cas de persistance. Pour plus d'efficacité, débuter le traitement dans les premiéres 24 heures du processus lésionnel. En cas de poussée aiguë, possibilité d'assocler le Pamidronate en cure de 3 jours consécutifs. (Voir section correspondante et figure 13) Si ia poussée a plus de 48 heures, administrerdes antl-inflammatoires non stéroïdiens, ou des anti-COXZ (Célébrex) associés á des ínhibiteurs de leucotriênes (Montélukast) jusqu'á résorption de l'inflammation.
Poussée localisée á la région sub-mandibulaire	Evitertoute manipulation et/ou palpation. Surveiller la respiration et la déglutition. Adapter l'allmentation ; utiliser des substituts alimentaires, si nécessaire. Administrer de la Prednisone en ajustant le dosage a la longue durée du traitement (3 á 4 semaines). Possibilité d'assocler la Prednisone au Pamidronate ou au Zolédronate.
Traitement de fond ; Préveníion	Prévention des lésions. Pas de traitement préventif prouvé.
Soins bucco-dentaires	Afin d'éviter ies caries ou autres problémes, il est important d'avoir une bonne hygiéne bucco-dentaire et de consulter réguliérement un dentiste. Nous conseillons l'administration de fluor chez les enfants. Les bains de bouche et solutions de ringage á base de fluor et/ou de gluconate de chlorhexídine peuvent être utilisés dés l'áge de 6 ans. Les caries peuvent être évitées par la pose de vernis spécifique. En raison du risque de poussées consécutives avec ossification de la máchoíre, éviter autantque possible toute extension et/ou surextension des muscles maxíllaires. Pour autant, les anesthésies par iníiltration et/ou interligamentaires ne sont pas contre-indiquées. L'extraction de molaires ou un limage des canines peut s'avérer utile, noíamment en cas de fusion des máchoires. Les travaux d'orthodontie doivent être effectués avec précaution
Vaccinations et Grippe	Les patients atteints de FOP de même que leurentourage doivent se faire vacciner contre la grippe chaque année. Adminisírer le vaccin parvole Intradermique. En cas de grippe, adminisirer des médicaments oomme le Zanamivir ou l'oseltamivir afin de réduire la durée de l'infection.
Acuité auditive	A évaiuer réguliérement chez les enfants atteints de FOP
Anesthésie générale	Nous recomrnandons d'appliquer l'anesthésie írachéale

Tableau 7 : Prises en charge médicales

XII- PRONOSTIC

Nous avons décrit la progression de l'ossification selon les schémas temporaux et spatiaux ; cette progression est valable de façon globale mais elle peut varier, notamment à cause des traumatismes, des vaccins, ou des interventions chirurgicales qui sont des déterminants potentiels du premier site.

Ces variations rendent le pronostic individuel difficile à établir.

En 1994, une étude réalisée par ROCKE et ses collaborateurs suggère que l'atteinte d'une nouvelle articulation peut être prédite pour chaque malade atteint de FOP. A partir de calculs statistiques, ils ont estimé le risque annuel d'apparition d'une nouvelle ossification ectopique pour différentes articulations.

- Pour certaines articulations, le risque d'une ossification ectopique apparaît constant avec l'âge ; il s'agit du cou, du rachis, des épaules, des coudes et des chevilles. Ce risque annuel à taux constant est présenté pour ces différents sites dans le tableau suivant (Tableau 8).

SITE	RISQUE ANNUEL
COU	14%
RACHIS	12%
EPAULE	12 %
COUDE	4%
CHEVILLE	2%

Tableau 8 : Risque annuel d'apparition d'une nouvelle ossification

Ainsi, si nous prenons l'exemple du cou pour lequel le risque annuel est de 14 %, cela signifie que les patients qui n'ont pas encore d'atteinte cervicale ont 14 % de risque d'être touchés dans l'année et toujours 14 % les années suivantes.

➢ Pour d'autres articulations, le risque d'une ossification semble croissant avec l'âge ; cela concerne les mâchoires, les poignets, les hanches et les genoux. Pour chaque site, les valeurs de ce risque croissant sont données dans le tableau suivant (figure6):

SITE	**AGE**				
	1 AN	**5ANS**	**10 ANS**	**20 ANS**	**30 ANS**
MACHOIR	0%	1 %	3%	8%	13%
POIGNET	0%	1 %	1 %	2%	3%
HANCHE	2 %	4%	5%	7%	8 %
GENOU	0%	1 %	3%	6%	10%

Tableau 9 : Risque d'ossification selon l'âge

Ainsi, si nous prenons l'exemple des mâchoires, le risque d'atteinte dans les premières années est très faible (de l'ordre de 1%), mais il augmente pour atteindre 13% à 30 ans.

Grâce à ces estimations, les cliniciens peuvent apprécier le risque d'atteinte ultérieure pour chaque malade et ainsi anticiper les besoins et les aides.

XIII-PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

L'identification du gène responsable de la FOP ouvre de nouvelles perspectives d'une part pour la compréhension et l'approche thérapeutique de la FOP elle-même, d'autre part pour l'étude de maladies plus communes où les processus de formation osseuse entrent en jeu.

1 -La FOP

Après l'identification du gène responsable de la FOP, le développement d'un modèle animal reproduisant la même mutation devient indispensable pour élucider précisément le processus lésionnel de la FOP. Comme l'a dit KAPLAN : « Nous connaissons maintenant la cause de la FOP au niveau génétique, et nous espérons qu'il ne nous faudra pas trop de temps pour comprendre le mécanisme au niveau moléculaire ».

Toutes les informations nécessaires pour la création d'un modèle animal sont réunies, mais nous ne savons pas si le patrimoine génétique de l'animal et sa physiologie permettront de répliquer la FOP dans toutes ses étapes.

Un modèle animal reproduisant la mutation permettra peut-être de comprendre comment cette mutation brouille la transmission du signal dans le noyau de la cellule et transforme son devenir, afin de déterminer quel est le rapport entre la mutation de l'ACVRI et la malformation des gros orteils chez l'embryon, puis l'ossification hétérotopique après la naissance.

Par ailleurs, dès qu'un modèle animal sera disponible, il faudra analyser la relation entre la mutation de l'ACVRI et les symptômes associés à la FOP (perte de l'audition, angiogenèse...). Il faudra également étudier quelle est l'implication du système immunitaire et/ou des traumatismes divers sur le fonctionnement de l'interrupteur moléculaire endommagé.

Enfin et surtout, le développement d'un modèle animal reproduisant la mutation de la FOP permettra de concevoir et de tester plus facilement des thérapies. C'est pourquoi la découverte de cette mutation apporte un grand espoir à tous les patients atteints de FOP.

Bien que le gène responsable soit identifié, le recensement des cas familiaux continue, pour vérifier la mutation et établir les éventuelles variations génétiques et /ou formes de FOP qui permettront d'approfondir notre connaissance de cette maladie, et à terme de développer les traitements adéquats.

2 - Biologie DE L'OS

L'identification de la mutation génétique responsable de la FOP est un élément essentiel dans la connaissance de cette maladie, mais avant de développer un traitement efficace, il faut déterminer le rôle et la fonction exacte de l'ACVRI au cours du développement et après la naissance.

En effet, bien que l'ACVRI ait été défini comme un récepteur de BMP, très peu d'études ont été effectuées sur son rôle dans le développement de l'embryon et la régulation de la différenciation cellulaire. Jusqu'à présent, les recherches sur les voies de signalisation des BMP se sont focalisées sur les deux autres récepteurs de type I (BMPRIA et BMPRIB), comme régulateurs de la différenciation cellulaire dans le cartilage et l'os.

L'identification de l'ACVRI comme régulateur clé de la formation osseuse endochondrale au cours de l'embryogenèse, de même que dans les tissus musculaires et conjonctifs après la naissance, donne un nouvel essor à la recherche qui orientera ses travaux futurs vers la biologie de l'os.

Cette découverte aura un impact important sur la biologie du squelette et la médecine de reconstruction osseuse. Peut-être un jour sera-t-il possible d'utiliser la mutation génétique responsable de la formation inopportune d'os dans la FOP, afin de fabriquer de l'os de façon contrôlée, pour les patients souffrant d'ostéoporose sévère ou de pseudarthrose ou de gros traumatismes osseux, pour les fractures osseuses qui ne guérissent pas, ou encore pour les enfants nés avec des malformations congénitales des vertèbres et des membres.

Discussion

La fibrodysplasie ossifiante progressive appelée également la maladie de l'homme de pierre est une maladie extrêmement rare puisqu'elle touche une personne sur 2million en moyenne. Les cas sporadiques sont de loin les plus nombreux, quelques cas familiaux ont été rapportés dans la littérature.

Les deux observations rapportées illustrent bien la description de la FOP et les problèmes rencontrés dans cette maladie, qui elle-même est **une maladie exemplaire,** à plusieurs titres :

Elle est un exemple de difficulté de prise en charge, puisque aucun traitement curatif n'est efficace sur la progression de la maladie ; les articles sur la FOP retrouvés dans la littérature médicale se terminent assez souvent laconiquement sur l'absence de traitement efficace actuellement disponible ou leur caractère empirique. Seule une prise en charge préventive et conservatrice associé à un traitement symptomatique des poussées peuvent être proposés à l'heure actuelle.

Elle illustre de façon exemplaire quelques difficultés posées par les maladies rares :

- Méconnaissance des professionnels de santé à l'origine d'une erreur diagnostique parfois préjudiciable et d'un retard dans la prise en charge des patients.
- Insuffisance de véritables filières de soins organisées, conduisant à la multiplicité des intervenants ; absence d'identification de relais médicaux et para médicaux de proximité ; insuffisance de l'interface ville-hôpital permettant une prise en charge coordonnée et globale des patients.

- Difficultés dans le cadre d'une maladie à faible prévalence de faire des essais thérapeutiques avec preuve d'efficacité réelle ; relatif désintérêt de l'industrie pharmaceutique.
- Elle illustre également certaines mesures mises en place dans le cadre du Plan National Maladies Rares :
- La FOP fait partie de la base de données « ORPHANET », accessible gratuitement par tous (professionnels de santé, malades, grand public). Le Plan National des Maladies Rares s'était engagé d'une part à intégrer au moins 400 nouvelles maladies (dont la FOP) dans la base de données, d'autre part à faire participer le ministère de la Santé et de la Protection sociale au financement d'ORPHANET.
- La FOP est rattachée au centre de référence des maladies osseuses constitutionnelles à Paris. La labellisation de ces centres de référence (et dans le futur des centres de compétences) a été organisée pour améliorer l'accès aux soins et la prise en charge des malades.

- LES PROBLEMES SOULEVES PAR LES MALADIES RARES

Les maladies dites rares sont définies par une prévalence inférieure à 1 sur 2000. En 1995, l'OMS a recensé 5000 maladies rares différentes dans le monde ; aujourd'hui, on estime qu'il y en a entre 5000 et 7000. La FOP est l'une de ces maladies dites « orphelines », orpheline de traitement et de prise en charge.

Bien souvent, ces maladies rares ne sont pas une priorité de santé publique et font l'objet de peu de programmes de recherche car elles sont jugées non rentables par les laboratoires pharmaceutiques.

Ce n'est pas le cas de la FOP qui, sous l'impulsion du professeur KAPLAN, bénéficie depuis plus de 15 ans d'un programme de recherche international : le « FOP collaborative research project », créé en 1989 à l'université de Pennsylvanie de Philadelphie par KAPLAN et ZASLOFF. En 1992, c'est le Laboratoire de recherches sur la FOP et les maladies voisines qui voient le jour, dirigé par le Docteur Eileen SHORE. Chaque année, ce groupe de travail publie un rapport annuel, accessible sur le site internet de l'IFOPA (Association International de la FOP), qui fait le point sur les progrès réalisés dans la connaissance de la pathogénie de la maladie et leurs applications thérapeutiques. Les travaux de ces scientifiques et leur diffusion par l'IFOPA permettent une meilleure connaissance et reconnaissance de cette maladie.

En revanche, nous avons vu dans nos deux cas cliniques de FOP que de la complexité et la rareté de cette pathologie découlent certaines difficultés: en particulier la prise en charge thérapeutique adaptée et coordonnée.

Pour répondre à ces obstacles (difficultés de la recherche et difficultés de prise en charge), la Fédération des Maladies Orphelines et ses associations membres avaient rédigé en 1998 une « Charte des droits des personnes atteintes des maladies orphelines ». Les revendications portaient notamment sur la mise en place de centres d'expertise pluridisciplinaires de référence au niveau national, mais aussi sur la nécessité d'une meilleure formation des médecins aux maladies orphelines.

En 2001, Bernard Kouchner, alors ministre de la santé, reconnaît les maladies orphelines comme une priorité de santé publique.

En février 2003, le Groupe d'étude maladies orphelines est créé à l'Assemblée Nationale.

En 2004, Philippe Douste-Blazy, ministre de la santé (en France), lance le Plan National Maladies Rares qui, sur la base de concertations entre les différents acteurs (experts des maladies rares, chercheurs, cliniciens, représentants de malades, représentants de l'Assurance maladie et des ministères concernés), a pour ambition de proposer des mesures concrètes pour améliorer l'organisation du système de soins et de répondre aux attentes des malades et de leurs proches. Ce Plan fixe comme priorité d' « assurer l'équité pour l'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge » des personnes souffrant d'une maladie rare, au travers de la déclinaison de dix axes stratégiques :

- Mieux connaître l'épidémiologie des maladies rares ;
- Reconnaître la spécificité des maladies rares ;
- Développer l'information pour les malades, les professionnels de santé et le grand public concernant les maladies rares ;
- Former les professionnels à mieux les identifier ;
- Organiser le dépistage et l'accès aux tests diagnostiques ;
- Améliorer l'accès aux soins et la qualité de la prise en charge des malades ;
- Poursuivre l'effort en faveur des médicaments orphelins ;

- Répondre aux besoins d'accompagnement spécifique des personnes atteintes
- de maladies rares et développer le soutien aux associations de malades ;
- Promouvoir la recherche et l'innovation sur les maladies rares, notamment pour les traitements ;
- Développer des partenariats nationaux et européens dans le domaine des maladies rares.

Nous retiendrons quelques mesures pratiques prises dans le cadre de ce Plan national :

La mise en place de centres de référence maladies rares

Le label de « centre de référence » est attribué à des équipes hospitalières pluridisciplinaires dont le travail et les compétences dans le champ des maladies orphelines sont reconnues. Parmi leurs missions, on retiendra les suivantes :

- Faciliter le diagnostic et définir une stratégie de prise en charge thérapeutique, psychologique et d'accompagnement social
- Définir et diffuser des protocoles de prise en charge
- Coordonner les travaux de recherche et participer à la surveillance
- Epidémiologique
- Participer à des actions de formation et d'information pour les professionnels de santé, les malades et leurs familles
- Encourager la constitution de réseaux sanitaires et médico-sociaux
- Faire office de réseau d'expertise national notamment pour les services médicaux des caisses d'assurance maladie

Développer l'information disponible sur Internet en langue française

Améliorer la formation initiale et continue des professionnels de santé et sociale

II est prévu par exemple d'introduire le thème des maladies rares dans le programme des 2ème et 3ème cycles des études de médecine ; et d'élaborer des modules de formation continue sur ces maladies orphelines, qui pourraient être mis en ligne sur ORPHANET.

- LA DECOUVERTE DU GENE

PEUT-ON ETRE CERTAIN QUE L'ACVRI EST BIEN UN GENE RESPONSABLE DE LA FOP?

Plusieurs arguments soutiennent cette hypothèse :

1. En tant que récepteur de BMP, l'ACVRI est un excellent gène candidat.
2. ACVR1 est localisé sur le chromosome 2, précisément sur l'intervalle de liaison retrouvé par les analyses génétiques chez tous les cas familiaux ayant les signes classiques de FOP.
3. En altérant la séquence codante de la protéine d'ACVRI, la mutation repérée sur ce gène substitue un acide aminé dont l'emplacement est inchangé depuis plusieurs centaines de millions d'années. Ceci suggère qu'aucun acide aminé ne peut être substitué à cet emplacement sans conséquences graves.

4. La mutation de l'ACVRI est présente chez tous les patients présentant les signes classiques de FQP (qu'il s'agisse de cas sporadiques ou de cas familiaux) et elle n'a été retrouvé chez aucun sujet sain (les deux copies du gène sont alors intactes).
5. L'ACVRI est exprimé dans de nombreuses cellules comme celles du muscle strié et du cartilage. L'activité de la copie endommagée de ce gène modifie le devenir de ces cellules puisqu'elles se conduisent alors comme des cellules osseuses ; lors d'une étude réalisée sur des embryons de poulets et de zébrafishs, on a constaté que les animaux ayant reçu une forme active du gène ACVR1 présentaient tous des caractéristiques moléculaires et cliniques de la FOP : augmentation du taux de BMP4, diminution du taux des antagonistes de BMP, ossification hétérotopique induite effusions articulaires.

Conclusion

La fibrodysplasie ossifiante progressive appelée également la maladie de l'homme de pierre est une maladie extrêmement rare puisqu'elle touche une personne sur 2million en moyenne. Les cas sporadiques sont de loin les plus nombreux, quelques cas familiaux ont été rapportés dans la littérature.

Le mécanisme physiopathologique semble faire intervenir une anomalie au niveau de la protéine osseuse morphogénétique(BMP4) du fait d'une anomalie structurelle de celle-ci ou d'un déficit après mutation génétique de l'inactivateur physiologique de cette BMP: le Noggin.

La FOP est due à une mutation unique dans le gène ACVR1, celui-ci code la protéine ACVR1 qui est un récepteur des protéines osseuses morphogénétiques(BMP).

La mutation retrouvés dans le gène ACVR1 est identique chez tous les patients, qu'ils s'agissent de cas sporadiques, ou quelques cas familiaux (transmission autosomique dominante).

Les symptômes de la maladie débute dans la majorité des cas vers l'âge de 4ans, elle se manifeste par l'apparition de nodules au sein des tissus mous se calcifiant par la suite et s'ossifiant, les lésions débutent généralement dans la région de la nuque pour s'étendre ensuite au rachis et aux épaules avant d'affecter les autres articulations (coudes, hanches, genoux).la maladie évolue par des rémissions de durée indéterminée et des exacerbations stimulés par les traumatismes locaux.

Les atteintes sont souvent bilatérales, la progression des ossifications entraine une perte de la mobilité exposant le patient à des complications dramatiques (pulmonaires liés à des ponts intercostaux, gène à l'alimentation si au voisinage de l'articulation temporo-mandibulaires).

Des malformations osseuses sont habituellement associées: microdactylie, hallux valgus bilatérale...

Les examens biologiques sont normaux (bilan phospho-calcique, enzymes musculaires) sauf les phosphatases alcalines qui sont parfois très élevés.

Le bilan radiologique permet de confirmer le diagnostic et /ou de préciser la topographie des lésions.

Jusqu'à présent il n'existe pas de traitement curatif de la maladie; l'excision de l'os hétérotopique est inutile et le traumatisme opératoire peut stimuler de nouvelles ossifications hétérotopiques au niveau du foyer opératoire. Les anti-inflammatoires et les diphosphonates (didronel et les chélateurs calciques) peuvent être essayé au cours des poussées évolutives.

La surveillance orthopédique s'impose (risque de blocage articulaires et déformations rachidiennes importante.)

Résumés

Résumé

Titre : La fibrodysplasie ossifiante progressive chez l'enfant

Auteur : EL KHABIZ NAWAL

Rapporteur de thèse: PR JABOURIK FATIMA

Mots clés : Fibrodysplasie, Enfant, Aspects Cliniques, Etiopathogénie, Traitement.

La fibrodysplasie ossifiante progressive(FOP) est une maladie génétique rare à transmission autosomique dominante. Le diagnostic est clinique et repose sur deux critères : des malformations osseuses congénitales des mains et des pieds (en particuliers un hallux valgus bilatéral d'aspect monophalangique) et une ossification du tissu conjonctif interstitiel des muscles striés (spontanée ou déclenchée par des traumatismes minimes). Cette ostéogenèse ectopique irréversible évolue par poussées, progressant selon un schéma anatomique précis. L'hypothèse d'une mutation génétique sur la voie de signalisation de la BMP4, responsable d'un dysfonctionnement du système immunitaire était évoquée depuis quelques années. Récemment, un gène en cause a été identifié sur le chromosome 2 : il s'agit de l'ACVR1, un des récepteurs des BMP.

La FOP est un exemple de difficulté de prise en charge, puisque aucun traitement curatif n'est efficace sur la progression de la maladie ; seule une prise en charge préventive et conservatrice associée à un traitement symptomatique des poussées peut être proposé à l'heure actuelle.

Summary

THE FIBRODYSPLASIA OSSIFICANS PROGRESSIVA IN CHILDREN
AUTHOR: ELKHABIZ NAWAL
REPORTER OF THESIS: PR JABOURIK FATIMA
KEYWORDS: CHILD, FIBRODYSPLASIA, CLINICAL ASPECTS, ETIOPATHOGENESIS, TREATMENT.

The Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) is a rare autosomal dominant genetic disease. The diagnosis is clinical and based on two criteria: congenital bone malformations of the hands and feet (in particular bilateral hallux valgus monophalangique aspect) and ossification of the interstitial connective tissue of skeletal muscles (spontaneous or triggered by minimal trauma). This irreversible ectopic osteogenes is evolves in spurts, growing at a precise anatomical diagram. The hypothesis of a genetic mutation in the signaling pathway of BMP4, responsible for a mal function of the immune system was discussed in recent years. Recently, a causative gene has been identified on chromosome 2: This is the ACVR1, a BMP receptor.

FOP is an example of difficulty of care, since no cure is only effective on the progression of the disease only takes preventive and conservative management associated with symptomatic treatment of relapses can be offered at present.

ملخص

العنوان: التنسج الليفي المعظم المترقي

من طرف: الخبز نوال

المشرفة: جابوريك فاطمة

الكلمات الأساسية: التنسج الليفي ـ طفل ـ أسباب مرضية ـ جوانب سريرة ـ علاج

خلل التنسج الليفي المعظم المترقى هو مرض وراثي نادر ذو انتقال جسمي مسيطر. ويستند التشخيص السريري على معيارين : تشوهات خلقية على مستوى العظام في اليدين والقدمين (لا سيما إبهام القدم الثنائية) وتعظم النسيج الضام الخلالي من عضلات الهيكل العظمي (العفوي أو الناجمة عن الحد الأدنى من الصدمة). هذا التطور العظمي خارج الرحم لا رجعة فيه، حيث يتطور العظم في طفرات، يتقدم وفقا لمخطط تشريحي دقيق. إن فرضية حدوث طفرة جينية في مسار الإشارات BMP4 ،هي المسؤولة عن خلل في الجهاز المناعي وقد شكلت محور للنقاش في السنوات الأخيرة. مؤخرا، حيث تم التعرف على الجين المسبب للمرض على كروموسوم2 : ويتعلق الأمر ب ACVR1 ومستقبلات BMP .

وخلل التنسج الليفي المعظم التدريجي هو مثال على صعوبة الرعاية، لأنه لا علاج فعال يحد من تطور المرض، فقط الأخذ بالعوامل الوقائية والمحافظة المرتبطة بعلاج الأعراض من الانتكاسات هي الوسائل التي تم اقتراحها حتى اليوم.

Bibliographie

[1] AL-AWADI S.A, FARAG T.I., EL-KHALIFA M.Y., ALANSARl A.G.

Fibrodysplasia ossificans progressiva

J Royal Soc Med, 1985; 78: 881-882

[2] ARAYA K., FUKUMOTO S., BACKENROTH R., TAKEUCHI Y., NAKAYAMA K., ITO N., YOSHII N., YAMAZAKI Y., YAMASHITAT., SILVER J., IGARASHI T., FUJITAT.

A novel mutation in fibroblast growth factor 23 gene as a cause of tumoral calcinosis

J Clin Endocrinol Metab, 2005; 90(10): 5523-5527

[3] ATTISANO L, WRANAJ.L. et al.

Novel actívin receptors: Distincí genes and alternative mRNA splicing generate a repertoire of serine/threonine kinase receptors Cell, 1993; 75: 671-680

[4] BAROIS A., MEUNÍERP.

Prise en charge des personnes atteintes de fibrodysplasie ossifiante progressive Journées de travail AFM, 1997; 1-55

[5] BAR OZ B., BONEH A.

Myositis ossificans progressiva : a 10-year follow up on a patient treated whith etidronate disodium

Acta Pediatr, 1994; 83: 1332-1334

[6] BENET-PAGES A., ORLIK P., STROM T.M., LORENZ-DEPIEREUX B.

An FGF23 missense mutation causes familial tumoral calcinosis with hyperphosphaternia Hum Mol Genet, 2005; 14: 385-390

[7] BENOIST-LASSELiN C., DE MARGERIE E., GIBBS L, CORMIER S., SILVE C.,NICOLAS G., LE MERRER M., MALLET J.F., MUNNICH A., BONAVENTURE J., ZYLBERBERG L, LEGEAI-MALLET L.

Defective chondrocyte proliferation and differentiation in osteochondromas of MHE patients

Bone, 2006 Jul;39(1): 17-26

[8] BODUR H., SEKER N., ALTINORDUS S., YUCEL M.

Fibrodysplasia ossificans progressiva. Case reportEur J Phys Med Rehabii, 1995; 5: 30-3

[9] BRANTUS J.F., MEUNIER PJ.

Effects of intravenous etidronate and oral corticosteroids in fibrodysplasia ossificans progressiva Clin Orthop, 1998; 346: 117-120

[10] BRIDGES A.J., HSU K.C., SINGH A., CHURCHILL R., MILES J.

Fíbrodysplasia (myositis) ossificans progressiva

Semin Arthr Rheum, 1994; 24:155-164

[11] CALVERT G.T., SHORE E.M.

Human leucocyte antigen B27 allele is not correlated with fibrodysplasia ossificans progressiva

Clin Orthop, 1998; 346: 66-70

[12] CANALIS E., ECONOMIDES A.N., GAZZERRO E.

Bone morphogenetic proteins, their antagonists, and the skeleton Endocr Rev, 2003; 24: 218-235

[13] CARON K.H., DIPIETRO M.A., AISEM A.M., HEIDELBERGER K.P., PHILLIPS W.A., MARTELW.

Imaging of early fibrodysplasia ossificans progressiva J Comput Assist Tomogr, 1990; 14: 318-21

[14] CARTER S.R., DAVIES A.M., EVANS N., GRIMER R.

Value of bone scanning and computed tomography in fibrodysplasia ossificans progressiva Br J Radiol, 1989; 62: 269-272

[15] CHAN I, HAMADA T., HARDMAN C., McGRATH J.A., CHILD FJ.

Progressive osseous heteroplasia resulting from a new mutation in the gene Clin Exp Dermatol, 2004 Jan; 29(1): 77-80

[16] CHANK.M., LEUNG P.C.

Myositis ossificans progressiva

Journal of the Royal College of Surgeon of Edin Burgh, 1987; 32: 40-42

[17] CLAPTON W.K., JAMES C.I., MORRIS L.L., DAVEY R.B., PEACOCK M.J., BYARD R.W.

Myositis ossificans in childhood Pathology, 1992; 24: 311-314

[18] COHEN R.B., HAHN G.V., TABAS J.A., PEEPER J., LEVITZ C.L., SANDO A., SANDO N., ZASLOFF M., KAPLAN F.S.

The natural history of heterotopic ossification in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva . A study of forty-four patients J Bone Surg, 1993; 75: 215-21

[19] CONNORJ.ML, BEIGHTON P.

Fibrodysplasia ossificans progressiva in South Africa. Case reports S Afr Med J, 1982; 61: 404-406

[20] CONNOR J.M., EVANS C.C., EVANS D.A.P.

Cardiopulmonary function in fibrodysplasia ossificans progressiva Thorax, 1981; 36: 419-423

[21] CONNOR J.M, EVANS D.A.

Fibrodysplasia ossificans progressiva. The clinical features and natural history of 34 patients

J Bone Joint Surg, 1982; 64: 76-83

[22] CONNOR J.M., EVANS D.A.

Genetic aspects of fibrodysplasía ossificans progressiva J Med Genet, 1982; 19: 35-39

[23] CONNOR J.M, SMITH R.

The cervical spine in fibrodysplasia ossificans progressiva Br J Radiol, 1982; 55: 492-496

[24] CROFFORD L.J., BRAHIM J.S., ZASLOFF M.A., MARINI J.C.

Failure of surgery and isotretinoïn, to relieve jaw immobilization in fibrodysplasia ossificans progressiva: report of two cases J Oral Maxiilofac Surg, 1990; 48: 204-208

[25] DALTROFF G., LUTZ P., BELLOCQ P., CHRISTMANN D., FLAMENT F., LENOIR G., CLABERT J.M., LEVY J.M.

Fibrornatosis and fibrodysplasia ossificans progressiva: an avoidable diagnostic error

Arch Fr Pediaír, 1992; 49: 441-444

[26] DAVIES S.J., HUGHES H.E.

imprinting in Albright's hereditary osteodystrophy J Med Genet 1993; 30: 101-103

[27] DUCLOYER P., TOMENO B., FOREST M., BELLOIR C., WYBIER M.

La myosite ossifiante circonscrite non traumatique: à propos de 14 observations et revue générale

Revue Chir Orthop, 1998; 74: 659-668

[28] DUCY P.

Controle génétique de la squelettogenëse Medecine/Sciences 2001; 17: 1245-1251

[29] EATON W.L., CONKLING W.S., DAESCHNER C.W.

Early myositis ossificans progressiva occuring in homozygotic twins Pediatrics, 1957; 50: 591-598

[30] EDDY M.C., DE BEUR S.M., YANDOW S.M.

Deficiency of the alpha-subunit of the stimulatory G protein and severe extraskeletal ossification

J Bone Miner Res 2000; 15: 2074-2083

[31] EGHBALI-FATOURECHI G.Z., LAMSAM J., FRASER D.,NAGEL D., RIGGS L, KHOSLA S.

Circulating osteoblast-lineage cells in humans N Engl J Med, 2005; 352: 1959-66

[32] EINHORN T.A., KAPLAN F.S.

Traumatic fractures of heterotopic bone in patients who have fibrodysplasia

ossificans progressiva

Clin Orthop, 1994; 308: 173-177

[33] ELE P.U., OFIAELI R.O.

Myositis ossificans progressiva : from Nigeria Trop Doct, 1994; 24: 73-4

[34] FELDMAN G.J., BILLINGS P.C., PATEL R.V., CARON R.J., GUENTHER C., KINGSLEY D.M., KAPLAN F.S., SHORE E.M.

Over-expression of BMP4 and BMP5 in a child with axial skeletal malformations and heterotopic ossifications: a new syndrome Am J Med Genet A, 2007 Apr; 143(7): 699-706

[35] FELDMAN G., Ll M., MARTiN S., URBANEK M., URTIZBEREA A., FARDEAU M., LE MERRER M., CONNOR J.M., TRIFFiT J., SMITH R., MUENKE M., KAPLANF.S., SHORE E.M.

Fíbrodysplasia ossificans progressiva, a heritable disorder of severe heterotopic ossification, maps to human chromosome 4q27-31 Arn J Hum Genet, 2000; 66: 128-135

[36] FERNAND R., STEFANELLl A.

Myositis ossificans progressiva associated with severe scoliosis Clin

[37] FiORl J.L, BILLINGS P.C., SERRANO DE LA PENA L, KAPLAN F.S., SHORE E.M.

Dysregulation of the BMP-p38 MAPK signaling pathway in ceils from patients with fibrodyplasia ossificans progressiva (FOP) J Bone Miner Res, 2006; 21: 902-909

[38] FITZGERALD G.A.

Coxibs and cardiovascular disease N Engl J Med, 2004; 351: 1709-1711

[39] GANGULY S., PAUL D.K., GHOSAL B., CHONBE A.

Fibrodysplasia ossificans progressiva

Indian J Pediatr, 1994; 61: 417-421

[40] GANNON F.H., GLASER D., CARON R., THOMPSON L.D., SHORE E.M., KAPLAN F.S.

Mast cell involvement in fibrodyspiasia ossificans progressiva Hum Pathoi, 2001; 32: 842-848

[41] GANNON F.H., VALENTIME B.A., SHORE E.M., ZASLOFF M.A., KAPLAN F.S.

Acute lymphocytic infiltration in an extremeiy early lesion of fibrodysplasia ossificans progressiva

Clin Orthop Rel Res, 1998; 346: 19-25

[42] GELFAND I.M., HUB R.S., SHORE E.M., KAPLAN F.S., DIMEGLIO L.A.

Progressive osseous heteroplasia-like heterotopic ossification in a rnale infant whithpseudohypoparathyroidism type IA: a case report

Bone, 2007 May; 40(5): 1425-1428

[43] GHOSH D., SRINIVASAN K.S., KARMAKAR P.R., MUKHERJEE S.,BANERJEE S. Myositis ossificans progressiva J Assoc Phys India, 1991; 39: 216-218

[44] GHRAM N., BEN FRADJ N., BEL HASSINE L, BEN CHEHIDA F., BEN BECHERS.

Myosite ossifiante progressive Ann Pediat, 1997; 44: 475-479

[45] GLASER D.L, ECONOMIDES A.N., WANG L

in vivo somatic cell gene transfer of an engineered Noggin mutein prevents BMP4-

induced heterotopic ossification

j Bone Surg Am 2003; 85-A: 2332-2342

[46] GLASER D.L., ROCKE D.M., KAPLAN F.S.

Catastrophic falls in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva Clin Orthop, 1998; 346: 110-116

[47] GOLDHAMER D.J., RAMACHANDRAN R., GLASER D.L, SO E., SHORE E.M., KAPLAN F.S.

Identification of osteogenic progenitor cells in skeletal muscle

[48] HAIRM.S., PEEPERJ.L

The international fibrodysplasia ossificans progressiva association 'Clin Rev Bone Miner Metab, 2005; 3(3-4): 267-269

[49] HEBELA N., SHORE E.M., KAPLAN F.S.

Three pairs if monozygotic twins with fibrodysplasia ossificans progressiva: the role

of environment in the progression of heterotopic ossification

Clinical Review in Bone and Mineral Metabolism, 2005 oct; voi 3, N"3-4: 205-208

[50] HEGY! L, GANNON F.H., GLASER D.L., SHORE E.M., KAPLAN F.S., SHANAHAN C.M.

Stromal cells of fibrodysplasia ossificans progressiva lesions express smooth muscle lineage markers and the osteogenic transcription factor Runx2/Cbfa-1: ciues to a vascular origin of heterotopic ossification

J Pathol, 2003; 201: 141-148

[51] HUSE, M., MUIR T. W., XU L, CHEN Y.G., KURIYAN J., MASSAGUE J.

The TGF beta receptor actívation process: an inhibitor-to substrate-binding switch Molecular Cell, 2001; 8: 671-682

[52] JANOFF H.B., TABAS J.A., SHORE E.M., MUENKE M., DALINKA M.K., SCHLESINGER S., ZASLOFF M.A., KAPLAN F.S.

Mild expression of fibrodysplasia ossificans progressiva : a report of 3 cases J Rheumatol, 1995; 22: 976-978

[53] JANOFF H.B., ZASLOFF M.A., KAPLAN F.S.

Submandibular swelling in patients whith fibrodysplasia ossificans progressiva Otolaryngol Head Neck Surg, 1996; 114: 599-604

[54] JONES M.K., WANG H., PESKAR B.M., LEVIN E., ET AL

Inhibition of angiogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: insight into mechanisms and ímplications for cancer growth and ulcer healing Nature Med, 1999; 5: 1418-1423

[55] JUPPNER H.

The genetic basis of progressive osseous heteroplasie N Engl J Med, 2002 Jan 10; 346(2): 128-130

[56] KAN L, HU M., GOMES WA, KESSLER J.A.

Transgenic mice over expressing BMP4 develop a fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP)-like phenotype Am J Pathol, 2004; 165: 1107-1115

[57] KAPLAN F.S., CRAVER R., MAC EWEN G.D., GANNON F.H., FINKEL G., HAHN ., TABAS J., GARDNER R.J., ZASLOFF M.A.

Progressive osseous heteroplasia: A distinct developmental disorder of heterotopic ossification. Two new case reports and foilow-up of three previousiy reported cases J Bone Joint Surg Am, 1994 ; 76: 425-436

[58] KAPLAN F.S., DAVID L, GLASER M.D., ROBERT J., PIGNOLO M.D., SHOREE.M.

The fourteenth annual report of the FOP collaboraíive research projecí 2005

[59] KAPLAN F.S., FÍOR! J.L., SERRANO DE LA PENA L, AHN J., BILLÍNGS P.C., SHOREE.M.

Dysregulation of BMP4 receptor írafficking and signaling in fibrodyplsia ossificans progressiva

Rev Bone Miner Meíab, 2005; 3(3-4): 217-223

[60] KAPLAN F.S., GANNON F.H., HAHN G.V., WOLLNER N., PRAUNER R.

Pseudomalignant heterotopic ossification: differential diagnosis and report of twocases

Clin Orthop, 1998; 346: 134-140

[61] KAPLAN F.S., GLASER D.L., SHORE E.M.

Fibrodysplasia (myositis) ossificans progressiva.

In Favus MJ (ed). Primer on íhe metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism - fifth edition

The american society for bone and mineral resarch, Lippincott-Raven, Philadelphia, in press, 2003

[62] KAPLAN F.S., GLASER D.L, SHORE E.M.

The thirteenth annual report of the fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) collaborative research project FOP Connection, 2004; 15(2): 1-32

[63] KAPLAN F.S., GLASER D.L., SHORE E.M., PIGNOLO R.J., XU M., ZHANG Y., SENITZER D., FORMAN S.J., EMERSON S.G.

Hematopoietic stem-cell contribution to ectopic skeletogenesis J Bone Joint Surg, 2007; 89: 347-357

[64] KAPLAN F.S., SAWYER J., CONNORS S., KEOUGH K., SHORE E., GANNON F., GLASER D., ROCKE D., ZASLOFF M., FOLKMAN J.

Urinary basic fibroblast grbwth factor: a biochemical marker for preosseous fibroproliferative lesions in patients with FOP Clin Orthop, 1998; 346: 59-65

[65] KAPLAN F.S., SHORE E.M.

Progressive osseous heteroplasia J Bone Miner Res, 2000; 15(11): 2084-2094

[66] KAPLAN F.S., SHORE E.M.

The fifteenth annual report of the fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) collaborative research project, april 2006

[67] KAPLAN F.S., SHORE E.M., GLASER D.L., EMERSON S., et al.

The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva: current treatment consíderations

Clin Proc Intl Clin Consort FOP, 2005; 1(3): 1-71

[68] KAPLAN F.S., SHORE E.M., GUPTA R., BILLINGS P.C., GLASER D.L, PIGNOLOR.J., GRAF D., KAMOUN M.

Immunological features of fibrodyplasia ossificans progressiva and the dysregulated BMP4 pathway

Clinical Review in Bone and Mineral Metabolism, 2005; 3 (3-4): 189-193

[69] KAPLAN F.S., SHORE E.M., ZASLOFF M.A

Fibrodysplasía ossificans progressiva : searching for the skeleton key Calcif Tissue Int, 1996; 59 : 75-8

[70] KAPLAN F.S., STREAR C.M., ZASLOFF M.A.

Radiographic and scintigraphic features of modeling and remodeling in the heterotopic skeleton of patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva Clin Orthop, 1994; 304: 238-247

[71] KAPLAN F.S., TABAS J.A., GANNON F.H., FiNKEL G., HAHN G.V., ZASLOFF M.A.

The histopathology of fibrodysplasia ossificans progressiva. An endochondral process

Bone Joint Surg, 1993; 75: 220-230

[72] KAPLAN F.S., TA.BAS J.A., ZASLOFF M.A.

Fibrodyspiasia ossificans progressiva : a clue from the fly

Calcif Tissue Int, 1990; 47(2): 117-125

[73] KAPLAN F.S., TABAS J.A., ZASLOFF M.A.

Heterotopic ossification : two rare forms and what they can teach us J Am Acad Ortho Surg, 1994; 2: 288-296

[74] KATTI.E, SERINGE R., GORDJI A., TURPIN J.C.

Myosite calcifiante progressive: à propos d'une observation

Rev Chir Orthop, 1995; 81-85

[75] KITTERMAN J.A., KANTANIE S., ROCKE D.M., KAPLAN F.S.

latrogenic Harm Caused by Diagnostic Errors in Fibrodyspiasia Ossificans Progressiva

Pediatrics 2005; 116: 654-661

[76] KUSSMAUL W.G., ESMAIL A.N., SAGAR Y., ROSS J., GREGORY S., KAPLANF.S.

Pulmonary and cardiac function in advanced fibrodysplasia ossificans progressiva Clin Orthop, 1998; 346: 104-109

[77] KUWANA M., OKASAK! Y., KODAMA H.

Human circulating CD14+ monocytes as a source of progenitors that exhibit mesenchymal cell differentiation J Leukoc Biol, 2003; 74: 833-845

[78] LANCHONEY T.F., COHEN R.B., ROCKE D.M., ZASLOFF M.A., KAPLAN F.S.

Permanent heterotopic ossification at the injection site after diphteria-tetanus- pertussis immunizations in children who have fibrodysplasia ossificans progressiva J Pediatr, 1995; 126:762-64

[79] EGEAI-MALLET L, BONAVENTURE J.

Exostosines: tumor suppressor proteins involved in synthesis of heparan sulphate

M/S - Méd Sci, 2002; 18(1): 23-25

[80] LEVY C.E., LASH A.T., JANOFF H.B., KAPLAN F.S.

Conductive hearing loss in individuals with fibrodysplasia ossificans progressiva AmJAudiol, 1999; 8: 29-33

[81] LIN G.T., CHANG H.W., UU C.S., HUANG P.J., WANG H.C., CHENG Y.M.

De novo 617G-A nucleotide mutation in the ACVR1 gene in a Taiwanese patient with fibrodyplasia ossificans progressiva J Hum Genet, 2006; 51(12): 1083-86

[82] LUCHETTI W., COHEN R.B., HAHN G.V., ROCKE D.M., HELPIN M., ZASLOFFM., KAPLAN F.S.

Severe restriction in jaw movement after routine injection of locai anesthetic in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva Oral Surg Oral Med Orai Patho, 1996; 81: 21-5

[83] MAROTEAUXP.

Myosite ossifiante progressive Maladies osseuses de l'enfant 1982 Flammarion Edition

[84] McATEER E.J., HALLAM L.A., HENDRY G.M.

Ultrasonic appearances of the early changes in fibrodysplasia ossificans progressiva

Br J Radiol. 1990 Oct; 63(754): 809-12

[85] Mínistère de la santé et des solidaritésPlan national des maladies rares 2005-2008

[86] MERCK&Co

Merck announces voluntary woriwide withdrawal of Vioxx www.merck.com, 2004 September 30

[87] MORIATIS J.M., GANNON F.H., SHORE E.M., BILKER W., ZASLOFF M.A., KAPLAN F.S.

Limb swelling in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva Clin Orthop Relat Res, 1997; 336: 247-253

[88] NAKAJIMA M., HAGA N., TAKIKAWA K., MANABE N., NiSHIMURA G., IKEGAWAS.

The ACVR1 617G>A mutation is also recurrent in three Japanese patients whith fibrodysplasia ossificans progressiva

J Hum Genet, 2007 Mar 10 (Epub ahead of print)

[89] NUCCI A., QUIEROZ L.D., SANTOS A.D., CAMARGO E.E., MOURA-RIBEIROM.V.

Fibrodysplasia ossificans progressiva : case report Arq Neuropsiquiatr, 2000; 58: 342-347

[90] NUMELLY J.F., YUSSEN P.S.

Computed tomographic findings in patients with limited jaw movement due tomyositis ossificans progressiva

J Oral Maxillofac Surg, 1986; 44: 818-821

[91] NUSSBAUM B.L., O'HARA !., KAPLAN F.S.

Fibrodysplasia ossificans progressiva : report of a case whith guidelines for pediatric denial and anesthetic management ASDC J Dent Child, 1996; 63: 448-450

[92] O'REILLY M., RENTON P.

Metaphyseal abnormalities in íibrodysplasia ossificans progressiva BrJ Radiol, 1993; 86: 112-116

[93] PALHARESD.B.

Myositis ossificans progressiva Caicif Tissue Int, 1997; 60: 394

[94] PAYNE T.L., POSTLETHWAIT J.H., YELICK P.C,

Functional characterization and genetic tnapping of alk8.

Mech Dev, 2001; 100(2): 275-289

[95] PECHERSTURFER M., JILCH R., SAUTY A., HORN E., KECK A.V., ZIMMER- ROTH I..THIEBAUDD.

Effect of first treatment with aminobisphosphonates pamidronaíe and ibandronate on circulating lymphocyte subpopulations j Bone Miner Res,2000; 15: 147-154

[96] PIGNOLO R.J., BILLiNGS P.C., SUDA R.K.

Circulating osteogenic cells in heterotopic bone formaíion

J Bone Miner Res, 2004; 19: S35

[97] PIGNOLO R.J., SUDA R.K., KAPLAN F.S.

The Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Lesion

Ciinical Review in Bone and Mineral Metabolism, 2005; 3(3-4): 195-200

[98] QUAN T.E., COWPER S., SOU-PAN W., BOCKENSTEDT L.K., BUCALA R.

Circulating fibrocytes: collagen-secreting cells of the peripheral blood Internat J Biochem Cell Biol, 2004; 36: 598-606

[99] REINING J.W., HILL S.C., FANG M., MARINI J., ZASLOFF M.A.

Fibrodysplasia ossificans progressiva: CT appearance

Radiol, 1986; 159: 153-157

[100] SALLES J.P., MOULIN P., BRIAND-MESANGE F., CONTE-AURIOL F., GENNERO I., TAUBER M., FAUVEL J.

FGF 23 and phosphatemia

Immuno-analyse & Biologie spécialisée, 2005; 20: 136-143

[101] SANTINI D., VINCENZI B., AVVISATI G., DICUONZO G., BATTISTONI F., GAVASCI M., SALERNO A., DENARO V., TONINI G.

Pamidronate induces modifications of circulating angiogenetic factors in cancer patients

Clin Cancer Res, 2002; 8: 1080-1084

[102] SAWYER J.R., KLIMKÍEWICZ J.J., IANNOTTI J.P., ROCKE D.M.

Mecanism for superior subluxation of the gienohumeral joint in fibrodysplasia ossificans progressiva

Clin Orthop, 1998; 346: 130-133

[103] SCARLETT R.F., ROCKE D.M., KANTANIE S., PATEL J.B., SHORE E.M., KAPLAN F.S.

Influenza-like viral illnesses and flareups of fibrodysplasia ossificans progressiva Clin Orthop, 2004; 423: 275-279

[104] SCHAFFER A.A., KAPLAN F.S., TRACY M.R., O'BRIEN M.L, DORMANS J.P., SHORE E.M., HARLAND R.M., KUSUMI K.

Developmentad anomalies of the cervical spine in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva are distinctly different from those in patients with Klippel-Feil syndrome: clues from the BMP signaling pathway Spine, 2005; 30(12): 1379-1385 "

[105] SERRANO DE LA PENA L, BILLINGS P.C., FIORi J.L, AHN J., KAPLAN F.S., SHORE E.M.

Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP), a disorder of ectopic osteogenesis, misregulates cell surface expression and trafficking of BMPRIA J Bone Miner Res, 2005; 20(7): 1168-1176

[106] SHAH P.B., ZASLOFF M.A., DRUMMOND D., KAPLAN F.S.

Spinal deformity in patients who have fibrodyspiasia ossificans progressiva J Bone Joint Surg, 1994; 76: 142-150

[107] SHARFRITZ A.B., SHORE E.M., GANNON F.H., ZASLOFF M.A., TAUB R., MUENKE M., KAPLAN F.S.

Overexpression of an osteogenic morphogen in fibrodysplasia ossificans progressiva

N Engl J Med, 1996; 335: 555-561

[108] SHORE E.M., AHN J., DEBEURSJ.

Paternally inherited inactívating mutations of the GNAS1 gene in progressive osseous heteroplasia

N Engl J Med, 2002; 346(2): 99-106

[109] SHORE E.M , GANNON F.H., KAPLAN F.S.

Fibrodysplasia ossificans progressiva. Why do some people have two skeletons? J Clin Rheum, 1997; 3: 84-89

[110] SHORE E.M., KAPLAN F.S.

Fibrodysplasia ossificans progressiva and progressive osseous heíeroplasia. Clin Rev Bone Miner Metab, 2005; 3(3-4): 257-259

[111] SHORE E.M., KAPLAN F.S.

The genetics of fibrodysplasia ossificans progressiva. Clin Rev Bone Miner Meíab, 2005; 3(3-4): 201-204

[112] SHORE E.M.', MEIQI X., DELDMAN G.J., FENSTERMACHER D.A., THE FOP INTERNATIONAL RESEARCH CONSORTiUM, BROWN M.A., KAPLAN F.S.

A recurrent mutation in the BMP íype I recepíor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva.

Nat Genet, 2006; 38: 525-527

[113] SMITH R.

Fibrodysplasia ossificans progressiva. Clinical iessons for a rare disease ClinOrthop, 1998; 346: 7-14

[114] SMITH R., ATHANASOU N.A., VIPOND S.E.

Fibrodysplasia (myositis) ossificans progressiva : clinicopathoiogical features and natural history

Quart J Med, 1996; 89: 445-456

[115] SPECKTOR P., COOPER J.G., INDELMAN M., SPRECHER E.

Hyperphosphatemia familial tumor calcinosis caused by a mutation in GALNT3 in a european kindred

J Hum Genet, 2006; 51(5): 487-90

[116] STEMPAK D., GAMMON J., KLEIN J., KOREN G., BARUCHEL S.

Single-dose and steady-state pharmacokinetics of celecoxib in children Clin Pharmacol Ther, 2002; 72: 490-497

[117] STILLK., PHIPPSR.J., SCUTTA.

Effects of residronate, alendronate, and etidronate on the viability and activity of rat bone marrow stromal cells in vitro Calcíf Tissue int, 2003; 72: 143-150

[118] SY M.H., DIOUF A., DIALLO B.K., DANSOKHO A.V., NDIAYE A., TALL A., BADIANE M., DEYE S.l.

Fibrodysplasia ossificans progressiva or Munchmeyer disease a propos of 2 cases Bulletin de la Société Médicale d'Afrique Noire de Langue Française, 1999; 44: 126-130

[119] TOPAZO., SHURMAN D.L., BERGMAN R., INDELMAN M., RATAJCZAK P., MIZRACHI M., KHAMAYSI Z., BEHAR D., PETRONIUS D., FRIEDMAN V., ZELIKOVIC I., RAIMER S., METZKER A., RICHARD G., SPRECHER E.

Mutations in GALNT3, encoding a protein involved in O-linked glycosylation, cause familial tumoral calcinosis

Nat Genet 2004; 36(6): 579-581

[120] VAN RYN J., PAIRET M.

Clinical experience with cyclooxygenase-2 inhibitors inflammation Res, 2000; 48: 247-254

[121] VIGNON G., COURPRON P., MEUNIER P. et VIGNON E, La myosite ossifiante progressive

Lyon Medical. Pathologie musculaire métabolique ; 214-222

[122] WANGT., etAI.

The immunophilin FKBP12 functions as a common inhibitor of the TGFf3 family type I receptors Cell, 1996; 86:435-444

[123] WEINSTEIN L.S., YU S., WARNER D.R., LIU J.

Endocrine manifestations of stimulatory G protin alpha-subunit mutations and the role of genomic imprinting Endocr Rev 2001; 22: 675-705

[124] WOOD J., BONJEAN K., RUETZ S., BELLAHCENE A., DEVY L, FOIDART J.M., CASTRONOVO V., GREEN J.R.

Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid J Pharmacol Exp Therap, 2002; 302: 1055-1061

[125] XU M.Q., FELDMAN G., LE MERRER M., SHUGART Y.Y., GLASER D.L, URTIZBEREA J.A., FARDEAU M., CONNOR J.M., TRIFFIT J., SMITH R., SHOREE.M., KAPLAN F.S.

Linkage exclusion and mutational analysis of the noggin gene in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) Clin Genet, 2000; 58: 291-299

[126] XU M.Q., SHORE E.M.

Mutational screening of the bone morphogenetic protein 4 gene in a family with fibrodysplasia ossificans progressiva. Clin Orthop, 1998; 346: 53-58

[127] ZASLOFF M.A., ROCKE D.M., CROFFORD L.J., HAHN G.V., KAPLAN F.S.

Treatment of patients who have fibrodyspíasia ossificans progressiva whith isotretinoin Clin Orthop, 1998;346: 121-129

[128] ZHANG D., SCHWARZ E.M., ROSIER R.N., ZUSCIK M.J., PUZAS J.E., O'KEEFE R.J.

ALK2 functions as a BMP type I receptor and induces Indian hedgehog in chondrocytes during skeietal development J Bone Miner Res, 2003; 18(9): 1593-1604

[129] FIBRODYSPLASIE OSSIFIANTE PROGRESSIVE: REVUE DE LA LITTERATURE, PHYSIOPATHOLOGIE, TRAITEMENT À PROPOS DE DEUX CAS

Thèse d'exercice: Médecine Toulouse 3: 2007

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dés la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضي هدفي الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي .

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس – السويسي
كلية الطب والصيدلة بالرباط

سنـة : 2013 **أطروحة رقم: 127**

التنـسج الليـفي المعظم المترقي لدى الطفل

بـصدد حالتيـن

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

الآنسة: نـوال الخبـز
المزدادة في: 20 أبريل 1986 بالرباط

لنـيـل شـهـادة الـدكـتـوراه فـي الطب

الكلمات الأساسية: التنسج الليفي – الطفل – أسباب مرضية – جوانب سريرية – علاج

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

السيد: عبد العالي بن تهيلة **أستاذ في طب الأطفال**	رئيس
السيدة: فاطمة جابوريك **أستاذة في طب الأطفال**	مشرف
السيدة: فاطمة منصوري **أستاذة في التشريح الدقيق** السيدة: سكينة الحمزاوي **أستاذة في علم الأحياء الدقيقة**	أعضاء