

FIBRODYSPLASIE OSSIFIANTE PROGRESSIVE

Autres appellations : myosite ossifiante progressive, maladie de Münchmeyer, maladie de l'homme de pierre, FOP

Mise à jour : Juin 2006 par J. Andoni Urtizbera, M.D., Research Director European Neuromuscular Center

Qu'est-ce que la fibrodysplasie ossifiante progressive ?

La fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP), plus communément appelée maladie de l'Homme de Pierre ou myosite ossifiante, se caractérise par la survenue, dès l'enfance, d'épisodes d'ossification dans les muscles, tendons, et ligaments, conduisant à terme à une ankylose progressive et très invalidante. Les patients se voient enfermés dans un « deuxième squelette ». A cela s'ajoute une anomalie au niveau du gros orteil et plus rarement une anomalie constitutionnelle des pouces.

Il s'agit d'une maladie extrêmement rare, puisqu'elle touche 1 personne sur 2 millions en moyenne. On estime à 2 500 environ les personnes atteintes dans le monde, 600 d'entre elles ayant été recensées par le biais du consortium international. En France, 58 malades sont connus et répertoriés à ce jour.

Comment se manifeste-t-elle ?

La fibrodysplasie ossifiante progressive débute habituellement dans l'enfance. Elle se manifeste par des accès (poussées) de douleur et de gonflement musculaires se terminant par une "transformation" du muscle en os (ossification). Ceci débute dans les muscles du cou et du dos.

Les masses musculaires ossifiées entraînent des limitations articulaires et des déformations. Des malformations congénitales des orteils et/ou du pouce sont présentes (microdactylie, hallux valgus).

Comment évolue-t-elle ?

L'évolution de la FOP à titre individuel est imprévisible : les poussées se succèdent à intervalles variables. Elles peuvent apparaître spontanément ; très souvent, elles surviennent après un traumatisme, même minime.

La fibrodysplasie ossifiante progressive est une maladie progressive : les ossifications finissent par toucher la majorité des muscles à l'exception du muscle cardiaque. L'atteinte des muscles de la cage thoracique et des muscles masticateurs est particulièrement délétère.

Dans les formes les plus graves, elle est très invalidante puisqu'elle entraîne des enraidissements articulaires multiples qui limitent la plupart des gestes de la vie courante.

Comment fait-on le diagnostic ?

Habituellement, l'histoire clinique est suffisamment évocatrice pour faire le diagnostic. L'anomalie du gros orteil est également un indice important. Malgré cela, les erreurs diagnostiques sont nombreuses et parfois catastrophiques (tumeur osseuse maligne conduisant à une amputation ou à une chimiothérapie anti-cancéreuse, etc.).

Que peut-on faire ?

La meilleure option thérapeutique reste la prévention : éviter tout traumatisme, même minime du muscle. Les gestes chirurgicaux (y compris une biopsie musculaire) et les injections intra-musculaires (les vaccins doivent être administrés par voie sous-cutanée), sont autant de gestes à éviter.

La kinésithérapie doit rester douce et non traumatisante.

Des médicaments pharmacologiques classiques (corticoïdes et biphosphonates au moment des poussées), l'utilisation du froid (cryothérapie) ou parfois de la chaleur douce peuvent soulager les douleurs des poussées.

À quoi est-elle due et où en est la recherche ?

En 2006, un consortium international dirigé par Frederick Kaplan et Eileen Shore (Hôpital universitaire de Pennsylvanie, Philadelphie - USA), en collaboration avec les médecins français Martine Le Merrer (Unité Inserm 393 « handicaps génétiques de l'enfant », Hôpital Necker Enfants Malades - AP-HP, Paris) et J. Andoni Urtizberea (Hôpital Marin d'Hendaye - AP-HP, et ENMC, Pays-Bas), a identifié le gène responsable de la fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP), plus communément appelée maladie de l'Homme de Pierre.

Une première étape avait consisté en la mise en commun des rares cas familiaux recensés et la localisation, en janvier 2000, du chromosome en cause. La recherche d'un défaut génétique dans cette région (chromosome 4) s'est par la suite avérée infructueuse. Une approche par gène candidat a permis ensuite de démontrer que le gène en cause était l'*ACVR1* (pour *activin receptor type IA*). Ce gène est l'un des récepteurs des protéines osseuses morphogénétiques (les BMP) lesquelles constituent une famille de facteurs de croissance jouant un rôle crucial dans la formation osseuse. L'*ACVR1* est une protéine de 509 acides aminés qui jouerait donc un rôle important dans la régulation du développement et du modelage osseux.

La mutation retrouvée dans le gène *ACVR1* est identique chez tous les patients impliqués dans l'étude, qu'il agisse de cas sporadiques, de très loin les plus nombreux, ou des quelques cas familiaux, chez qui la transmission est autosomique dominante.

La découverte du gène de cette maladie, tant attendue par les malades et leurs familles mais aussi par la communauté scientifique, apporte l'espoir de développer des thérapies pour cette maladie incurable. Un modèle animal reproduisant la même mutation est en cours de développement et des études physiologiques sont conduites pour mieux cerner le rôle et la fonction précise de ce récepteur. L'exploration de cette nouvelle anomalie dans le métabolisme osseux ouvrira aussi des perspectives pour des maladies plus communes comme l'ostéoporose ou la pseudarthrose, et de façon générale, pour les affections où les processus de formation osseuse sont mis en jeu.

En France, des analyses moléculaires de prélèvements issus de nombreux malades sont en cours. Pour d'autres, le test génétique sera prochainement mis en place à l'Hôpital Necker – enfants malades (AP-HP) dans le cadre du Centre de Référence pour les Maladies Osseuses Constitutionnelles coordonné par Martine Le Merrer.