

UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Caractéristiques de l'atteinte vertébrale dans l'Ostéomyélite Chronique
Récurrenente Multifocale au sein d'une cohorte monocentrique**

Présentée et soutenue publiquement le 18 octobre 2021 à 14h
au Pôle Recherche

par Louis BIARROTTE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur François DUBOS

Assesseurs :

Madame la Professeure Nathalie BOUTRY

Madame la Docteure Delphine LEY

Directrice de thèse :

Madame la Docteure Héloïse REUMAUX

Avertissement

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteur(e)s.

Table des matières

Résumé	4
I. Introduction	6
Caractéristiques générales	6
Physiopathologie.....	6
Clinique	8
Radiologie	9
Difficultés diagnostiques	11
Traitement.....	13
Objectifs de l'étude	14
II. Article	15
A. Introduction	15
B. Material and Methods.....	16
C. Results	20
Clinical features	22
Biological features.....	23
Radiological features.....	23
Histological features.....	24
Therapeutic features	25
Follow-up data	26
D. Discussion.....	30
Comparison with literature	30
Main results.....	31
Other results	32
E. Conclusion	33
III. Conclusion	35
Annexes	36
Annexe 1	36
Annexe 2.....	40
Références bibliographiques	41

Abréviations

AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
CBC	Complete Blood Count
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
CRMO	Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis
CRP	C-Reactive Protein
DMARDs	Disease Modifying AntiRheumatic Drugs
ESR	Erythrocyte Sedimentation Rate
HLA-B27	Human Leukocyte Antigen B27
IBD	Inflammatory Bowel Disease
IL	Interleukine
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
MICI	Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NFS	Numération Formule Sanguine
NSAIDs	Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
OCRM	Ostéomyélite Chronique Récurrente Multifocale
PPP	PalmoPlantar Pustulosis
SAPHO	Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, and Osteitis
STIR	Short Tau Inversion Recovery
TDM	Tomodensitométrie
TNF	Tumor Necrosis Factor
VS	Vitesse de Sédimentation

Résumé

Introduction : l'ostéomyélite chronique récurrente multifocale (OCRM) est une pathologie osseuse auto-inflammatoire, caractérisée par des lésions ostéolytiques stériles souvent multiples et évoluant en poussées. Elle peut être compliquée de tassement vertébral et d'une diminution de la qualité de vie.

L'objectif de notre travail était de comparer les patients ayant une atteinte vertébrale avec ceux n'en ayant pas dans le cadre d'une OCRM sur les caractéristiques démographiques, cliniques, radiologiques et thérapeutiques.

Matériel et méthodes : une étude rétrospective était réalisée sur des enfants âgés de 1 à 18 ans suivis au CHU de Lille entre 2012 et 2021 pour une OCRM. Les données étaient collectées au moment du diagnostic, à 2 ans et/ou à la dernière consultation de suivi.

Résultats : trente-cinq patients étaient inclus, dont 24 filles (68,6%). Dix-sept patients (48,6%) présentaient une atteinte vertébrale au diagnostic, dont 4 avec tassement vertébral. Aucune différence significative n'était mise en évidence entre les patients avec atteinte vertébrale et les autres.

L'âge médian des premiers symptômes était de 9,9 ans (espace interquartile 8,3 – 10,8) avec un délai diagnostique médian de 12 mois (5 – 19,5). La durée de suivi médiane était de 44 mois (28 – 57,5).

Au diagnostic, 34 patients (97%) présentaient une douleur osseuse. Douze patients (34%) avaient des signes inflammatoires locaux. Onze patients (31%) présentaient des signes généraux. L'atteinte vertébrale était cliniquement silencieuse chez la moitié des patients, y compris 2 patients avec tassement vertébral.

Deux cent huit lésions osseuses étaient répertoriées (1 à 18 par patient, médiane 5), principalement localisées aux membres inférieurs : 49 lésions autour du genou (23,5%), 48 lésions autour de la cheville (23,1%), ainsi que 32 au rachis (15,4%) et 29 au bassin (13,9%).

Une biopsie osseuse était réalisée chez 18 patients (51%).

Trente-deux patients (91,4%) étaient traités par AINS ; 29 (82,9%) par des bisphosphonates. Treize patients (37,1%) recevaient un traitement de troisième ligne (anti-TNF n=9, méthotrexate n=4, azathioprine n=2).

A la dernière consultation de suivi, 11 patients (31,4%) étaient en rémission complète ; 13 (37,1%) en rémission avec un traitement. Onze patients (31,4%) présentaient encore une maladie active.

Les 4 patients avec tassement vertébral initial conservaient des séquelles radiologiques ; 2 d'entre eux étaient en rémission complète.

Conclusion : l'OCRM peut entraîner des séquelles osseuses persistantes malgré un bon contrôle de la maladie. Un remodelage osseux peut entraîner une évolution favorable. Le diagnostic de l'atteinte vertébrale est un enjeu majeur pour favoriser la meilleure évolution structurale et fonctionnelle possible.

I. Introduction

Caractéristiques générales

L'ostéomyélite chronique récurrente multifocale (OCRM) est une maladie osseuse auto-inflammatoire caractérisée par des lésions osseuses stériles, souvent multiples et évoluant en poussées. Elle fait partie des ostéites non bactériennes et est décrite par certains auteurs comme sa forme la plus sévère (1, 2). Elle a été décrite pour la première fois en 1972 par Giedion et al (3).

C'est une pathologie rare. Sa prévalence décrite est de 1 pour 1 million (4). Il est cependant admis que la prévalence réelle est sous-estimée du fait d'une méconnaissance de la pathologie et certains auteurs l'ont estimée à 1 pour 100 000 (5). L'OCRM touche principalement les enfants et adolescents, avec un âge moyen au début des symptômes de 10 ans, et préférentiellement les filles (sexe ratio 2:1) (5, 6).

Physiopathologie

Les lésions histologiques osseuses sont caractérisées par une absence d'agent infectieux et une inflammation non spécifique comportant :

- une phase précoce avec prédominance de polynucléaires neutrophiles et plages d'ostéolyse,
- une phase tardive avec prédominance de lymphocytes, ostéosclérose et ostéocondensation réactionnelle,

Des lésions d'âges différents peuvent coexister au sein d'une même biopsie (7).

Des travaux récents ont mis en avant le rôle du dysfonctionnement des voies de régulation de l'interleukine-10 (IL-10) et IL-19 dans la physiopathologie de l'OCRM. Hoffman et son équipe ont observé dans les monocytes des patients atteints d'OCRM, une expression diminuée d'IL-10, régulateur de l'inflammation, entraînant une expression augmentée des cytokines pro-inflammatoires IL-1 β , IL-6, TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α) et IL-20 (7-10, **Figure 1**). Ce déséquilibre entraîne une infiltration osseuse par les cellules immunitaires, une différenciation en ostéoclastes et finalement une ostéolyse avec remodelage osseux.

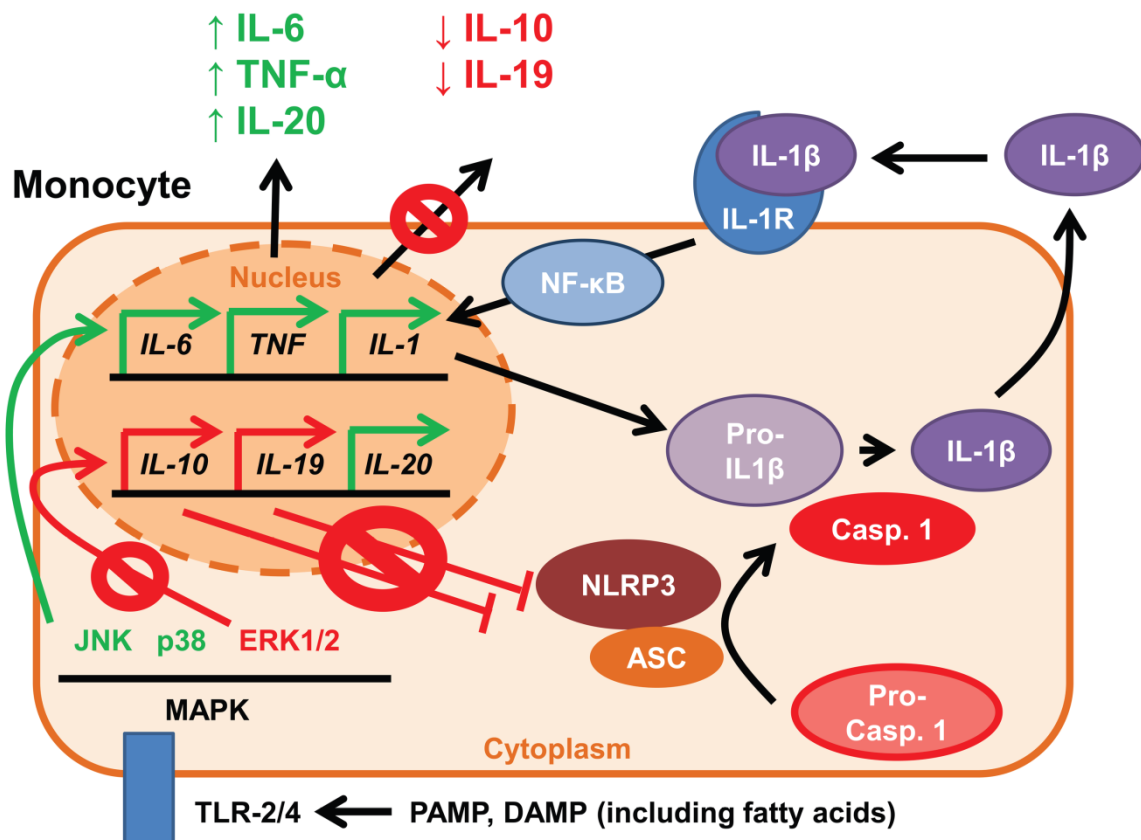


Figure 1 : physiopathologie de l'OCRM, reproduit de *Chronic Nonbacterial Osteomyelitis: Pathophysiological Concepts and Current Treatment Strategies*, Hoffman et al. 2016 (10).

ASC : apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD domain; Casp. 1 : caspase-1 ; CRMO : chronic recurrent multifocal osteomyelitis ; DAMP : danger-associated molecular patterns ; ERK : extracellular signal-regulated kinase ; IL : interleukin ; JNK : Jun kinases ; MAPK : mitogen-activated protein kinases ; NF- κ B : nuclear factor- κ B ; NLRP3 : nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin-containing receptor 3 ; PAMP : pathogen-associated molecular patterns ; TLR : Toll-like receptor ; TNF- α : tumor necrosis factor- α .

Certaines pathologies auto-inflammatoires d'origine génétique comme le DIRA (Deficiency of IL-1 Receptor Antagonist) et le syndrome de Majeed se présentent avec les mêmes caractéristiques osseuses que l'OCRM (5, 9, 11), suggérant une composante génétique qui n'est pas démontrée (8, 12). L'association à d'autres pathologies auto-immunes ou auto-inflammatoires (Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale, psoriasis) est rare mais spécifique (13, 14).

Clinique

L'expression clinique de cette pathologie varie d'un patient à l'autre. Elle se caractérise par des douleurs osseuses, diurnes ou nocturnes, des signes inflammatoires locaux (rougeur, chaleur, œdème et sensibilité locale) ou généraux (fièvre, asthénie, anorexie, perte de poids) (1, 5, 6).

L'atteinte osseuse peut concerner tout le squelette, avec une atteinte préférentielle pour la métaphyse des os longs, en particulier des membres inférieurs, le bassin, les vertèbres et dans une moindre mesure les clavicules et la mandibule (15, 16). Bien que l'atteinte multifocale (notamment bilatérale) soit un argument diagnostique fort, une atteinte unifocale est possible (1, 6, 8, 17). Une atteinte articulaire peut accompagner les lésions osseuses.

L'atteinte vertébrale peut se compliquer de fractures, de tassements vertébraux (jusqu'à 22% des patients selon les séries) et de raideur ou déformation rachidienne séquellaire (15, 17, 18, 19, 20). Il n'existe à ce jour pas de facteur prédictif d'une atteinte vertébrale ou de ces complications. Certains auteurs ont décrit une

récupération en hauteur du corps vertébral en cas de tassement (18).

Biologie

Jusqu'à deux tiers des patients présentent un syndrome inflammatoire biologique non spécifique avec une vitesse de sédimentation (VS) et/ou protéine C-réactive (CRP) élevée(s). La numération-formule sanguine (NFS), utile pour le diagnostic différentiel, est fréquemment normale ou peut indiquer une anémie inflammatoire (17). La prévalence de l'antigène HLA-B27 (Human Leukocyte Antigen B27) n'est pas augmentée chez les patients, comparée à la population générale (13).

Radiologie

Les examens radiographiques standards peuvent être normaux en phase précoce, ou révéler les lésions suivantes :

- lésion ostéolytique (hyperclarté osseuse), principalement métaphysaire au contact du cartilage de croissance, de forme arrondie ou tubulaire ;
- lésion ostéocondensante (opacité osseuse) avec hyperostose, sur le pourtour d'une lésion ostéolytique ou isolée ;
- lésions mixtes (15, 16, 21).

L'échographie peut révéler la présence d'un épanchement intra-articulaire en cas d'arthrite.

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) corps entier est devenue l'examen de référence en raison de sa sensibilité notamment en phase précoce de la maladie, et

de son absence d'irradiation par rapport à la scintigraphie osseuse (21, 22). La cartographie complète du corps permet l'identification de lésions asymptomatiques en faveur du diagnostic d'OCRM.

Les lésions suivantes peuvent être révélées par l'IRM :

- œdème de la moelle osseuse, image hypointense en pondération T1 et hyperintense en pondération T2 ;
- lésion inflammatoire osseuse, hypointense en pondération T1 et hyperintense en pondération T2 ;
- hyperostose apparaissant en hyposignal T1 et T2 ;
- lésion inflammatoire des tissus mous associée ;
- arthrite associée sous forme d'épanchement ou de pincement articulaire (16).

L'utilisation de la séquence STIR (Short Tau Inversion Recovery), qui permet de supprimer le signal de la graisse en T1 ou en T2 est particulièrement utile pour l'étude du système squelettique, y compris dans l'OCRM (**Figure 2**).

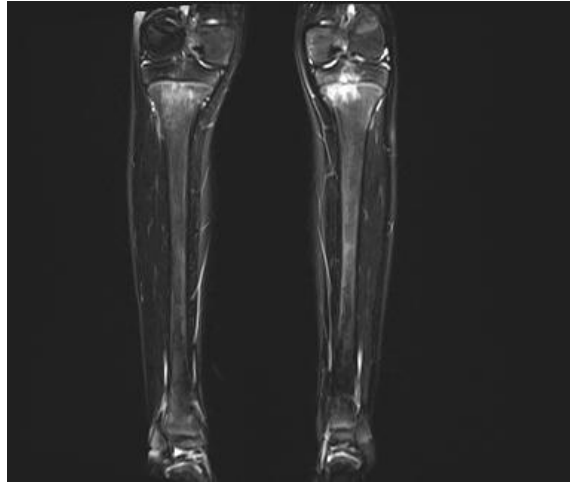


Figure 2 : IRM en séquence T2 STIR des jambes, coupe frontale. Patiente de 10 ans présentant des lésions de l'extrémité proximale des 2 tibias apparaissant en hypersignal.

Evolution

L'évolution est chronique (>6 mois) et se fait par alternance de poussées aiguës et de phases de rémission clinique. L'évolution peut se faire vers des séquelles physiques invalidantes, incluant des douleurs chroniques ou des déformations osseuses (5, 13, 14). Wippf et son équipe ont proposé en 2015 trois phénotypes de sévérités différentes (17). Le sexe masculin, l'atteinte multifocale et la présence d'un syndrome inflammatoire biologique étaient associés au pronostic le plus sévère. L'atteinte rachidienne ainsi que ses complications n'étaient pas associées à un pronostic plus sombre.

Difficultés diagnostiques

Le diagnostic est difficile du fait de la grande variabilité clinique, de l'absence de signes spécifiques et de la rareté de la pathologie. Il repose en pratique sur un ensemble d'arguments cliniques, biologiques et radiologiques, et reste un diagnostic d'élimination.

Plusieurs pathologies peuvent comporter une atteinte osseuse de présentation clinique et radiologique similaire (**Tableau 1**) (23, 24).

Pathologie	Focalisation	Localisation osseuse	Aspect radiologique	Atteinte des tissus mous
OCRM	Habituellement multifocale	Métaphysaire	Ostéolyse, ostéosclérose sur le pourtour	Peu marquée
Ostéomyélite bactérienne	Habituellement unifocale	Métaphysaire	Tout aspect possible. Habituellement ostéolyse, et sclérose plus tardive	Abcès ou inflammation des tissus mous
Tuberculose osseuse	Habituellement unifocale mais peut être multifocale	Métaphysaire	Tout aspect possible. Habituellement ostéolyse, et sclérose plus tardive	Abcès ou inflammation des tissus mous. Possible pincement articulaire
Leucémie	Peut être multifocale	Toute localisation possible	Ostéolyse mouchetée. Pas de sclérose	Rare
Lymphome	Peut être multifocale	Diaphysaire ou méta diaphysaire	Ostéolyse mouchetée. Pas de sclérose. Bandes métaphysaires radiotransparentes	Adénopathies fréquentes
Tumeur osseuse primitive	Habituellement unifocale mais peut être multifocale	Peut être métaphysaire (ostéosarcome) ou diaphysaire (sarcome d'Ewing)	Réaction périostée agressive. Destruction corticale et médullaire	Fréquente
Histiocytose Langerhansienne	Unifocale ou multifocale	Souvent diaphysaire, toute localisation possible	Ostéolyse à l'emporte pièce	Inflammation sans abcès

Tableau 1 : principaux diagnostics différentiels de l'OCRM et leur aspect radiologique, adapté d' *Imaging mimics of chronic recurrent multifocal osteomyelitis: avoiding pitfalls in a diagnosis of exclusion*, Sato et al. 2020 (23).

Le délai diagnostique moyen est de 12 mois (6). L'apport de l'IRM du corps entier a permis de modifier la démarche diagnostique.

Certains auteurs proposent des critères diagnostiques (13) afin de faciliter la démarche et d'harmoniser les pratiques. L'un des buts est d'éviter le recours à la biopsie osseuse, geste invasif, lorsque suffisamment d'arguments sont réunis pour permettre le diagnostic.

La biopsie osseuse, qui devrait en théorie être réservée aux formes atypiques, garde une place importante en pratique clinique afin d'écartier un diagnostic différentiel potentiellement grave (23).

Traitement

En l'absence d'étude randomisée contre placebo, le traitement repose sur un consensus.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) constituent la première ligne de traitement chez tous les auteurs, administrés au moment des poussées inflammatoires ou au long cours. L'efficacité varie de 39 à 57% selon les études (6, 25, 26, 27).

La corticothérapie orale est efficace et utilisée par certains auteurs (5-7, 25, 28), mais ses effets secondaires notamment sur la croissance en limitent l'usage en pratique clinique.

Le traitement de seconde ligne repose sur les bisphosphonates (18, 29).

En cas d'inefficacité des bisphosphonates, un traitement de troisième ligne est proposé, par biothérapie (anti-TNF α) ou Méthotrexate (5, 30).

Le Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Lille, en tant que Centre de compétences des maladies auto-inflammatoires et des amyloses (CeRéMAIA), assure le suivi de patients provenant des départements Nord et Pas-de-Calais. L'équipe de rhumatologie pédiatrique suit une population de patients atteints d'OCRM dont l'effectif est comparable à celui de cohortes monocentriques publiées.

Objectifs de l'étude

L'**objectif principal** de notre travail était de comparer les caractéristiques démographiques, cliniques, radiologiques et thérapeutiques des patients ayant une atteinte vertébrale avec celles des patients n'en ayant pas dans le cadre d'une OCRM.

L'**objectif secondaire** était de décrire les caractéristiques démographiques, cliniques, biologiques, radiologiques, histologiques et thérapeutiques de la cohorte de patients pédiatriques suivis au CHU de Lille pour une OCRM.

II. Article

A. Introduction

Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) is a rare autoinflammatory bone disease characterized by sterile bone lesions, often multiple, with a relapsing and remitting evolution. It represents a severe form of non-bacterial osteitis (1, 2). It was first described in 1972 by Giedion et al (3).

In literature, the prevalence is 1 per 1 million (4), which is probably underestimated. The real prevalence could be 1 per 100,000 according to some authors (5). CRMO mainly affects children and adolescents, with a mean age of 10 years at onset of symptoms, and a female predominance (sex ratio 2:1) (5, 6).

Monocytes from patients with CRMO present a decreased expression of immunomodulatory cytokines IL-10 and IL-19, responsible for an increased expression of proinflammatory cytokines such as IL-1 β , IL-6, TNF- α , and IL-20. This imbalance leads to bone infiltration by immune cells, differentiation into osteoclasts and ultimately to osteolysis (7-10).

Some genetic pathologies such as DIRA (Deficiency of IL-R1 Antagonist) or Majeed syndrome share the same bone features, suggesting a genetic component which has not been demonstrated so far (5, 8, 9, 11, 12). Association with other autoimmune or autoinflammatory conditions (Inflammatory Bowel Disease, psoriasis) is rare but specific (13, 14).

The clinical presentation of CRMO varies greatly from patient to patient, and includes bone pain, local inflammatory symptoms (redness, warmth, edema and local tenderness) and general signs (fever, asthenia, anorexia, weight loss) (1, 5, 6). Lesions can be observed in the entire skeleton, with preferential involvement of the metaphysis of long bones (particularly of the lower limbs), the pelvis and the spine (15, 16). A unifocal lesion is possible (1, 6, 8, 17). Whole-body Magnetic Resonance Imaging (MRI) can detect asymptomatic lesions even at an early stage of the disease; it is now the gold-standard examination for diagnosis (21, 22).

Bone biopsy should be reserved for atypical forms, but remains important in clinical practice to rule out a potentially serious differential diagnosis (including bacterial osteomyelitis, leukemia, lymphoma, or a primary bone tumor) (23, 24).

Vertebral lesions may be complicated by fractures, vertebral collapse and spinal stiffness or deformity (5, 13, 14, 15, 17-20). There are currently no predictive factors for vertebral involvement or complications.

B. Material and Methods

Study design

We conducted a retrospective, monocentric descriptive study on pediatric patients diagnosed with CRMO at the French pediatric University Hospital of Lille.

The **primary objective** of the study was to compare demographic, clinical,

radiological and therapeutic characteristics of CRMO patients between those with and those without vertebral involvement.

The **secondary objective** was to describe demographic, clinical, biological, radiological, histological and therapeutic characteristics of patients diagnosed with CRMO.

Patients

Inclusion criteria were onset before 18 years of age, diagnosis of CRMO based on the Jansson criteria established in 2007 (listed in **Table 2**) and diagnosis between 2012 and 2020.

Non-inclusion criteria were onset after 18 years of age, diagnosis after December 31, 2020 and any differential diagnosis such as infectious osteomyelitis, malignant bone tumor or other inflammatory disease without bone involvement.

Major diagnostic criteria	Minor diagnostic criteria
1. Radiologically proven osteolytic or sclerotic bone lesion	A. Normal blood count and good general state of health
2. Multifocal bone lesions	B. CRP and ESR mildly-to-moderately elevated
3. Palmoplantar pustulosis (PPP) or psoriasis	C. Observation time > 6 months
4. Sterile bone biopsy with signs of inflammation and/of fibrosis, sclerosis	D. Hyperostosis
	E. Associated with other autoimmune diseases apart from PPP or psoriasis
	F. Grade I or II relatives with autoimmune or auto inflammatory disease

Table 2 : Jansson criteria, from *Classification of Non-Bacterial Osteitis Retrospective study of clinical, immunological and genetic aspects in 89 patients (13)*.

Patients with at least 2 major criteria or 1 major criterion combined with 3 minor criteria were diagnosed with CRMO. The major criteria were weighted by a factor of 4 and the minor criteria by a factor of 1. A total score greater or equal to 7 indicated a diagnosis of CRMO. For patients with incomplete or unavailable biological data, Jansson minor criteria A and B were considered missing.

Data collection

Patients data were collected from their digital medical records on SILLAGE ® software used at the Lille University Hospital and anonymized. Biological data were extracted from CIRUS ® software when available or from SILLAGE ® software. Radiological data were collected via IntelliSpace PACS Enterprise 4.4 (PHILIPS) ® software or via radiologist reports.

Data were collected at the time of diagnosis, at 2 years \pm 6 months of follow-up if available and at the last follow-up visit.

Demographic and anamnestic characteristics were collected: sex, age at first symptoms, age at diagnosis, time before diagnosis and follow-up time, defined as the time interval between diagnosis and last visit or transition to adult rheumatologists. Collected data also included personal and family history of autoimmune disease in first and second grade relatives.

Clinical data included presence of bone pain, local inflammatory signs (such as joint swelling or effusion, warmth, redness), fever, asthenia, anorexia and weight loss.

When available, the following laboratory values were recorded: leukocytes, hemoglobin, platelets, ESR, CRP and presence of the HLA-B27 antigen. Biological signs of inflammation were defined as: hyperleukocytosis (leukocytes > 13500/mm³), leukopenia (leukocytes < 4500/mm³), anemia (hemoglobin < 11.5 g/dL), thrombocytosis (platelets > 400 G/L), thrombocytopenia (platelets <150 G/L), elevated ESR (>10 mm) and elevated CRP (> 10mg/L).

Radiological data included presence of whole-body MRI at diagnosis, number and location of bone lesions consistent with the diagnosis.

Production and results of bone biopsies were recorded.

Treatment used during follow-up were recorded (NSAIDs, bisphosphonates, DMARDs), as well as clinical response. Remission with treatment included patients in clinical remission who received a treatment in the last 6 months as listed: occasional intake of NSAIDs, bisphosphonates therapy, any DMARDs treatment. Complete clinical remission was defined as the absence of symptoms for at least 6 months without treatment.

Regulatory data

During the follow-up, all patients and their parents had completed a consent form regarding the anonymous use of data for academic research. The information document was given in Annex 1.

Since 01/01/2021, all patients had received an information note concerning their inclusion in the national database of rare diseases (BNDMR).

The database was declared to the data protection officer of the Lille University Hospital as research not involving the human being.

Statistical analysis

The quantitative variables were described using the mean and the standard deviation or the median and the interquartile range (IQR). The normality of the distributions was verified with the help of graphs and the Shapiro-Wilk test. The categorical variables were described using frequencies and percentages.

Quantitative variables were compared between groups using Student's T-Tests. In case of non-normality of data, non-parametric Wilcoxon's tests were used.

Categorical variables were compared between groups using Chi-Square tests. In case of theoretical counts < 5, Fisher's exact tests were used.

The threshold of significance was 0.05. The analyses were performed using R software version 3.4 (R Studio, Boston, USA).

C. Results

Thirty-seven patients were selected for the study.

Two patients were excluded; one because of a differential diagnosis of juvenile idiopathic arthritis, the second did not meet the Jansson inclusion criteria (total score of 6).

Thirty-five patients were included in the study; 24 were female (female: male ratio 2.2:1). Characteristics of the population are given in **Table 3**.

Sex, n (%)	
Female	24 (68.6)
Male	11 (31.4)
Age at onset of symptoms, years, median (range)	9.9 (8.3 - 10.8)
Time before diagnosis, months, median (range)	12 (5 - 19.5)
Follow-up time, month, median (range)	44 (28 - 57.5)
Personal history of autoimmune disease, n (%)	7 (20)
IBD	2
Psoriasis	2
Thyroiditis	1
Alopecia areata	1
Vasculitis	1
Family history of autoimmune disease, n (%)	13 (37.1)
first degree	7
second degree	9
Number of clinical localizations per patient, median (range)	2 (2 - 3.5)
Clinical unifocal form, n (%)	5 (14.3)
Bone pain, n (%)	34 (97)
Local inflammation, n (%)	12 (34.3)
Swelling	12
Heat	3
Redness	2
General inflammatory symptoms, n (%)	11 (31.4)
Anorexia	8
Asthenia	6
Weight loss	5
Fever	3
Patients with whole body MRI at diagnosis, n (%)	31 (88.6)
Number of radiological lesion per patient, median (range)	5 (3 - 7.5)
Patients with bone biopsy, n (%)	18 (51.4)

Table 3: baseline characteristics of the CRMO patients

Patients were separated in two groups according to the presence or absence of spinal involvement at diagnosis (based on clinical and radiological evaluation). At diagnosis, 17 patients (48.6%) had spinal lesions; 13 of them had sacral lesions and 8 had other vertebral localization, including 4 patients with vertebral collapse. Characteristics of both groups are given in **Table 4**.

	Spinal involvement at diagnosis		p value
	Yes n=17	No n=18	
Female, n (%)	12 (70.6)	12 (66.7)	0.8
Age at onset of symptoms, years, median (range)	10 (8.7 - 11)	8.8 (8 - 10.5)	0.17
Time before diagnosis, months, median (range)	12 (5 - 18)	11.5 (5.5 - 40.8)	0.71
Follow-up time, month, median (range)	48 (39 - 55)	34.5 (16.3 - 57)	0.12
Personal history of autoimmune disease, n (%)	3 (17.6)	4 (22.2)	1.00
First degree family history of autoimmune disease, n (%)	5 (29.4)	2 (11.1)	0.35
Number of clinical localizations per patient, median (range)	3 (2 - 3)	2 (1.3 - 3.8)	0.41
Bone pain, n (%)	17 (100)	17 (94.4)	N/A
Local inflammation, n (%)	4 (23.5)	8 (44.4)	0.19
General inflammatory symptoms, n (%)	7 (41.2)	4 (22.2)	0.23
Number of radiological lesion per patient, median (range)	6 (4 - 9)	4 (2.3 - 6.5)	0.073
Patients with bone biopsy, n (%)	7 (41.2)	11 (61.1)	0.24
Jansson score, median (range)	12 (10 - 13)	13 (10 - 15)	0.56

Table 4: characteristics of patients according to spinal involvement. N/A: not applicable.

Time before diagnosis was greater than 6 months (Jansson C criterion) for 25 patients (71.4%), 12 patients in the spinal involvement group and 13 in the other.

Seven patients (20%) had a family history of autoimmune disease in the first degree, including psoriasis for 5 patients and Crohn's disease for 2.

Median follow-up time of the patients was 44 months from diagnosis (minimum 2 months, maximum 99 months).

Clinical features

At diagnosis, the main symptom was bone pain. It was absent in one patient who presented a painless bone swelling of the clavicle. Thirty patients (85.7%) presented with multifocal bone pain. Patients presented with a median of 2 painful areas (range

2-3.5). Five patients (14.3%) presented with unifocal clinical localization, different for each one (including left knee, left hip, right clavicle, right ankle and mandible).

Eight out of the 17 patients with spinal involvement had no pain related to their spinal lesions, including 2 patients with vertebral collapse. All 8 had symptoms related to other localizations of CRMO. The other 9 presented with spinal pain centered on a lesion; 2 had hip pain related to sacral involvement.

Biological features

Complete Blood Count (CBC) data at diagnosis were available in 26 patients. Seven had at least one marker of inflammation (thrombocytosis n=7, anemia n=4, leukocytosis n=3). No patient had leukopenia or thrombocytopenia.

ESV and/or CRP values, available for 27 patients, were increased in 17 of them, 10 in the spinal involvement group and 7 in the non spinal involvement group.

HLA-B27 antigen was present in 1 of 16 patients.

Radiological features

Thirty-one patients (89%) had undergone whole-body MRI at diagnosis. Among the 4 remaining patients, 3 had localized MRI and 1 had a whole-body scan. In these 4 patients, several bone lesions compatible with the diagnosis of CRMO were found. Bone biopsy was performed in 3 of them.

A total of 208 osteomyelitis lesions were identified, distributed as shown in **Figure 3**.

Patients presented a median number of 5 radiological bone lesions (range 3-7.5). One patient had a monofocal lesion on imaging; bone biopsy was decisive in the diagnosis. Hyperostosis was present in 5 patients (14.3%).

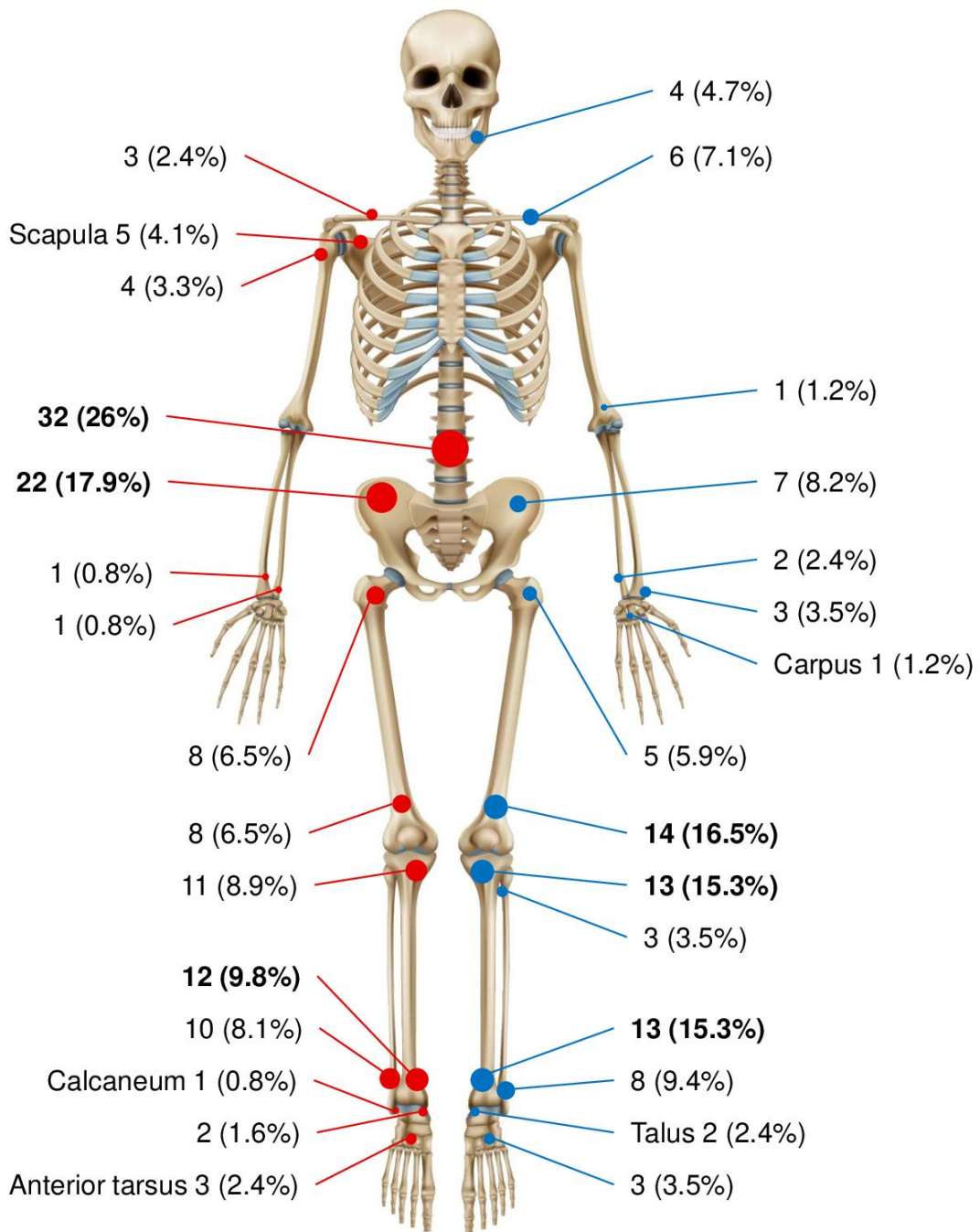


Figure 3: distribution of 208 radiological bone lesions at diagnosis (Annex 2)

Red: bone lesions among patients with spinal involvement, n (%) (n=123);

Blue: bone lesions among patients without spinal involvement, n (%) (n=85).

Histological features

Bone biopsy was performed in 18 patients (51%). For 9 of them, biopsy was performed more than 6 months before diagnosis (Lower limb n=4, mandible n=3, upper limb n=1, spine n=1).

Histological analysis of the biopsies from 17 patients showed non-specific inflammation with polymorphic lymphoplasmacytic infiltrate, sometimes associated with foci of bone resorption and/or osteogenesis.

The biopsy of one patient, taken from a clavicular bone callus, showed bone remodeling without inflammation.

Therapeutic features

Treatments used during follow-up in the 2 groups are presented in **Table 5**.

Treatment associations are represented in **Figure 4**.

Treatment used during follow-up	All patients n=35	Spinal involvement at diagnosis		p value
		Yes n=17	No n=18	
NSAIDs, n (%)	32 (91.4)	16 (94.1)	16 (88.9)	N/A
Bisphosphonates, n (%)	29 (82.9)	13 (76.5)	16 (88.9)	0.60
DMARDs, n (%)	13 (37.1)	8 (47.1)	5 (27.8)	0.24
Etanercept	9	5	4	
Methotrexate	4	4	0	
Adalimumab	3	2	1	
Azathioprine	2	1	1	

Table 5: treatments received during follow-up. N/A: not applicable

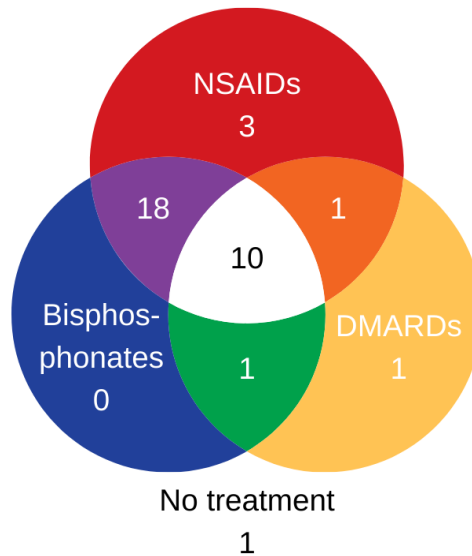


Figure 4: number of patient receiving each treatment

Three patients were not treated with NSAIDs for the following reasons:

- One patient was in complete clinical remission at the time of diagnosis and received no treatment during follow-up;
- One patient received anti-TNF α at diagnosis because of the severity of the clinical involvement; NSAIDs were not started in the event of an infectious etiology;
- One patient was already being followed for Crohn's disease, which contraindicated their use.

Follow-up data

Twenty-seven patients were followed for 2 years or more. At the 2-year follow-up visit, 3 patients were in complete remission, 12 patients were in remission with treatment (NSAIDs n=4, bisphosphonates n=4, Etanercept n=3, Methotrexate n=1) and 12 had an active disease. Whole-body MRI was realized in 18 out of 27 patients and localized MRI in 5 other patients. Two patients without spinal involvement at

diagnosis had developed spine lesions.

Clinical status at last follow-up is given in **Table 6**. All 3 patients who were in complete remission at the 2-year follow-up were still in complete remission.

Clinical status at last follow-up	All patients n=35	Spinal involvement at diagnosis		p value
		Yes n=17	No n=18	
Complete remission, n (%)	11 (31.4)	6 (35.3)	5 (27.8)	0.63
Remission with treatment, n (%)	13 (37.1)	6 (35.3)	7 (38.9)	0.83
NSAIDs	6	4	2	
Bisphosphonates	3	0	3	
Etanercept	3	1	2	
Methotrexate	1	1	0	
Active disease, n (%)	11 (31.4)	5 (29.4)	6 (33.3)	0.80
No treatment	5	3	2	
NSAIDs	1	0	1	
Bisphosphonates	1	0	1	
Azathioprine	1	0	1	
Adalimumab	1	0	1	
Etanercept + Methotrexate	1	1	0	
Infliximab	1	1	0	

Table 6: clinical status at last follow-up

Last MRI evaluation was available for 29 patients. There was a median of 2 active inflammatory lesions (range 0 – 4). Eleven patients still presented sequelae bone lesions (median 0, range 0 – 1), 6 in the spinal involvement group and 5 in the other. Vertebral collapses remained stable, without height gain after treatment.

All 4 patients with vertebral collapse were treated with NSAIDs and Bisphosphonates. At last follow-up:

- One had an active disease without treatment;

- One was on remission with occasional intake of NSAIDs;
- Two were in complete remission.

Two patients presented a persisting painful syndrome at last follow-up. There were no inflammatory lesions at last MRI for both of them (localized MRI guided by clinic); one had persistent thoracic discopathy, the other had no radiological sequelae.

We present the radiological profile of one patient with vertebral collapse in **Figure 5**. It was a female patient of 8.7 years at the onset of symptoms, complaining of arthralgia in both wrists, both ankles and right hip. She had a non-painful cyphosis. Diagnosis was made 10 months later, when the radiological evaluation was completed by spine MRI. As reported in the monograph, the initial spinal deformity was major.

During the follow-up, she was treated with NSAIDs and Bisphosphonates. At last follow-up of 47 months, she was in complete remission for more than a year, although her whole-body MRI showed multiple inflammatory bone lesions (distal tibia n=2, proximal tibia n=1, sacrum n=1). Despite a persistent collapse of T4, T5 and T6 vertebrae, bone remodeling allowed a favorable evolution of the deformity.



Figure 5: monograph of an 8.7 years-old female patient with T5 and T6 vertebral collapse. Spine scan at diagnosis: a. frontal section; b. sagittal section. Sagittal section of a spine MRI in T2 STIR sequence: c. at diagnosis; d. at last follow-up (47 months).

D. Discussion

Our study includes extensive clinical and radiological data from the population of pediatric patients with CRMO followed at the Lille University Hospital. Our population size is comparable to published monocentric series (5, 7, 25) or even to some multicentric studies (14, 15).

Retrospective collection implies missing data. However, the field of rare diseases such as CRMO remains adapted for this method, and prospective studies on the subject are rare (5, 25).

Comparison with literature

Our study presents a good external consistency with French and European works. The demographic data are comparable to existing data for the female predominance of 2:1 (5, 7, 15, 17, 25, 31), the age at onset of symptoms of 9.9 years (5-7, 14, 17, 31, 32) and the time before diagnosis of 12 months (5, 6, 32).

None of our patients has palmoplantar pustulosis, which is described in several other pediatrics series up to 24% of patients (5, 7, 14, 17, 25).

The main symptom in our population is bone pain, present in 97% of our patients, as described in the literature (14, 31, 32). Febrile presentation is under-represented in our cohort (14, 17).

Biological inflammatory syndrome is under-represented in our population (17). The variability of the inflammatory syndrome over time, sometimes triggered by disease relapses, could explain these results.

The distribution of bone lesions is specific to CRMO, predominating in the extremities of long bones of the lower limbs, the spine and the pelvis (5, 15). Clavicular involvement is however under-represented in our cohort, although it is specific to CRMO (7, 15, 17, 32).

Main results

Vertebral involvement in CRMO is frequent, and often asymptomatic: half of the patients with vertebral localizations did not complain with back pain, including 2 patients with confirmed vertebral collapse at diagnosis.

Four patients in our study had vertebral collapse at diagnosis; all of these collapses persisted at the last follow-up, regardless of disease activity. This confirms the existence of possible sequelae, even in the case of inflammatory control of the disease (15, 18).

In our cohort, the persistence of sequelae of vertebral collapse was not always associated with pain or functional loss. An initial severe deformity may evolve favorably through bone remodeling, as we stated in one of our patient (**Figure 5**). An improvement of vertebral height has already been described (18, 33), but does not seem to be the rule. Bisphosphonates treatment seems the most appropriate for patients with vertebral collapse (18, 33).

In our cohort, physicians assessed disease activity but not patient quality of life. Precise evaluation with questionnaires could be the topic of other studies.

Other results

Seventeen out of 18 patients who had a bone biopsy had a Jansson score high enough to establish the diagnosis without histological criteria. This suggests that some bone biopsies could be avoided. We should recall that the Jansson score was calculated retrospectively in our study and is not used in clinical practice in our center. Half biopsies were realized during the diagnosis errancy (more than 6 months prior to diagnosis). However, CRMO remains a diagnosis of elimination based on a set of arguments. Because of the severity of the differential diagnoses, any doubt should lead to bone biopsy.

Correlation between radiological and clinical evolution is difficult to establish. Beck et al. showed in their prospective cohort that 67 % of patients with radiological relapse were clinically silent (25). Recent studies have proposed radiological tools to monitor disease activity; Capponi et al. showed in their retrospective study a significant correlation between their radiological activity index and physician's assessment (31). This could be the topic of prospective studies about CRMO evaluation.

The most commonly used therapeutic class was NSAIDs (91.4% of our patients), which is consistent with the literature (6, 7, 25). Our therapeutic practices diverge from the literature with the absence of corticosteroids use (6, 7, 25, 28) and the important use of bisphosphonates (82.9% of our patients) (6, 17). This may be related to a center effect and the local habit of the pediatricians.

Patients treated by NSAIDs only were poorly represented. There is probably a selection bias related to the specialized nature of the Lille University Hospital. Less symptomatic forms (joint and/or bone pain) are treated by private physicians, and

sometimes escape diagnosis, the evolution being often favorable.

In our population, the clinical evolution at last follow-up is favorable for the majority of patients with more than 30% of complete clinical remission and 37% of remission with treatment, which is more than other published series (14).

The various therapeutic options allow the majority of patients to be treated effectively. Among the patients who were still symptomatic at the follow-up visit, half were not taking any treatment or were taking NSAIDs only. These patients could respond to a well-conducted treatment or a change of therapeutic class.

Two patients presented a persisting painful syndrome at last follow-up, without any signs of inflammatory lesions at clinical and radiological evaluation. In the absence of somatic explanation, this could represent neuro-psychological complications of CRMO related to prolonged exposure to pain.

Nine patients reached adulthood and continued follow-up with adult rheumatologists. It could be interesting to extend the follow-up work in these adult patients, to compare the clinical evolution with the pediatric evolution.

E. Conclusion

Our study confirms that CRMO can lead to persistent bone sequelae despite good disease control.

Vertebral collapse in CRMO is not always the cause of pain or functional loss. Bone remodeling may result in a favorable outcome.

The diagnosis of vertebral involvement is therefore a major issue in order to promote the best possible structural and functional evolution.

III. Conclusion

Notre étude confirme que l'OCRMC peut entraîner des séquelles osseuses persistantes malgré un bon contrôle de la maladie.

La présence de tassements vertébraux n'est pas toujours à l'origine de douleur ou d'impotence fonctionnelle. Un remodelage osseux peut entraîner une évolution favorable.

Le diagnostic de l'atteinte vertébrale est donc un enjeu majeur pour favoriser la meilleure évolution structurale et fonctionnelle possible.

Annexes

Annexe 1 : information du patient, banque nationale de données maladies rares.



Information du patient Banque Nationale de Données Maladies Rares

1. Qu'est-ce que la Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR) ?

Le ministère des Solidarités et de la Santé a entrepris ces dernières années la mise en place de moyens importants pour les patients concernés par les maladies rares au travers du Plan National Maladies Rares (PNMR, plan quinquennal renouvelé à trois reprises).

Ces plans prévoient notamment la mise en place de la Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR). Cet entrepôt de données de santé servira notamment, selon le 3^e PNMR, à un « pilotage stratégique et médical des Centres de Référence Maladies Rares (CRMR), fournira les indicateurs nécessaires au suivi du plan et permettra la mise en place d'études pouvant générer de nouvelles connaissances sur les maladies rares, les pratiques professionnelles ou la faisabilité d'essais cliniques. »

La BNDMR est autorisée par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) (délibération n° 2019-113 du 5 septembre 2019).

La BNDMR rassemble les données de **tous les patients pris en charge dans les CRMR.**

2. Quels types d'études sont réalisés à partir des données de la BNDMR ?

Il s'agit exclusivement de recherches non-interventionnelles dans le domaine de la santé, telles que :

- le pilotage des politiques publiques, par la création et la publication d'indicateurs et l'établissement d'un rapport annuel sur les maladies rares ;
- des études de faisabilité d'essais cliniques ;
- des recherches multi-CRMR justifiées par l'intérêt public ;
- des recherches médico-économiques justifiées par l'intérêt public, impliquant l'appariement entre la BNDMR et le Système National des Données de Santé (SNDS), dont celle décrite dans le protocole intitulé PARCOURARE, publié sur le site de la BNDMR.

Ce sont des recherches observationnelles, c'est-à-dire qu'elles **ne modifient pas votre prise en charge par l'équipe de soin** (cela ne change pas vos soins/traitements, vous n'avez pas de questionnaire à remplir). Vous n'êtes pas non plus sollicité pour apporter de nouvelles données, ces recherches n'utilisent que vos **données déjà recueillies** pour vos soins.

3. Qui réalise ces études ?

Les indicateurs et les études de faisabilité sont réalisées par les personnels de la cellule opérationnelle de la Banque Nationale de Données Maladies Rares (présentée ici : <http://www.bndmr.fr/le-projet/lequipe/>).

Les autres types d'études sont réalisés soit par la même cellule opérationnelle soit par les professionnels qui font de la recherche. Il peut s'agir :

- de l'équipe médicale qui vous a pris(e) en charge ;
- d'autres professionnels de santé (médecins, pharmaciens biologistes, sages-femmes, infirmiers, paramédicaux...);
- de partenaires externes.

Les partenaires externes peuvent être :

- des partenaires publics (établissements publics à caractère scientifique et technologique dont INSERM, universités et associations) ;
- des partenaires privés à l'exclusion des assurances et organismes financiers.

Le responsable de traitement ne signe des conventions qu'avec des partenaires contrôlant strictement l'utilisation des données de santé.

Les études réalisées sont, préalablement à leur mise en œuvre, évaluées par un Comité Scientifique (composé en autres de représentant de l'Etat, des filières et des centres maladies rares, et de représentants des patients) qui s'assure de leur intérêt public, de leur intérêt scientifique et du respect des principes éthiques.

Les études sont réalisées par **des professionnels de recherche, et toujours dans un intérêt public ou scientifique.**

4. Quelles données me concernant pourraient être utilisées dans le cadre des études sur les données de la BNDMR ?

Il s'agit d'informations administratives et médicales enregistrées lors de vos séjours à l'hôpital:

- mois et année de naissance, sexe ;
- lieu de naissance et de résidence ;
- lieu de prise en charge ;
- mois et année de prise en charge ;
- type de prise en charge ;
- diagnostic, description clinique, moment des premiers signes, moment du diagnostic.

Ces données sont collectées directement auprès de vous lors de votre admission à l'hôpital ou à l'instruction de votre dossier médical lors d'une consultation ou d'une hospitalisation dans le réseau maladies rares. Ces données sont pseudonymisées : vos noms et prénoms n'y figurent pas.

Seules les données strictement nécessaires à la réalisation de la recherche et pertinentes au regard des objectifs de la recherche sont utilisées.

La BNDMR recueille **un Set de Données Minimum**, qui ne contient **ni nom ni prénom.**

5. Qui pourrait accéder à mes données pour la réalisation d'études sur les données de la BNDMR ?

L'AP-HP (Assistance Publique - Hôpitaux de Paris) est le « responsable de traitement », au sens du Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD). Elle s'engage à garantir la sécurité du stockage des données à caractère personnel vous concernant. La cellule opérationnelle BNDMR fait partie de l'AP-HP.

Les professionnels de la cellule opérationnelle BNDMR, qui réalisent certains traitements, pourraient accéder à vos données pseudonymisées (c'est-à-dire sans nom et prénom).

Pour les études qui ne sont pas réalisées par la cellule opérationnelle BNDMR, les chercheurs pourront soit effectuer leurs études depuis un poste informatique de la cellule opérationnelle BNDMR, et sous supervision de celle-ci, soit demander l'extraction des données. Dans ce second cas, ils devront prouver qu'ils disposent d'un système informatique suffisamment sécurisé.

En tout état de cause, pour les études qui ne sont pas réalisées par la cellule opérationnelle BNDMR, les professionnels habilités :

- ont accès uniquement aux données demandées dans le cadre du projet de recherche qu'ils souhaitent réaliser et pour lequel ils ont obtenu l'avis favorable du Comité Scientifique (ce projet devant au préalable être conforme à la réglementation) ;
- sont soumis à des règles d'utilisation de l'entrepôt, à des règles de confidentialité et à la réglementation en vigueur dans ce contexte de recherche.

Leurs connexions à la BNDMR et leurs actions sont enregistrées et peuvent être visualisées.

Seuls les **statisticiens de la cellule opérationnelle BNDMR et des chercheurs habilités** pourront accéder à vos données de manière **très sécurisée**.

6. Quelles sont les études actuellement en cours pour lesquelles mes données pourraient être utilisées ?

La liste des études en cours et passées est disponible à l'adresse : <http://bndmr.fr/transparence>.

7. Quels sont mes droits concernant mes données personnelles informatisées ?

Vous disposez d'un :

- droit d'accès aux données personnelles vous concernant ;
- droit de rectification de données inexactes, incomplètes ou équivoques ;
- droit d'opposition à l'usage de vos données ou de celles de vos enfants âgés de moins de 15 ans ;
- droit d'effacement de ces données ou droit à l'oubli ;
- droit à la limitation du traitement.

Vous pouvez **exercer ces droits** en vous adressant au délégué à la protection des données de l'APHP (protection.donnees.dsi@aphp.fr) ou bien en remplissant le formulaire en ligne disponible à l'adresse : <http://bndmr.fr/transparence/mes-droits>.

8. Si j'exerce mon droit d'opposition, quelles en sont les conséquences pratiques ?

Si vous vous opposez, vos données (ou celles de votre enfant) ne seront pas utilisées à des fins de recherche. Votre opposition est valable pour toutes les études sur données de la BNDMR. Cette opposition n'affectera en rien la qualité des soins ni la relation avec le médecin qui vous soigne. Cependant, dans l'intérêt public, elles seront tout de même utilisées pour le pilotage des politiques publiques.

9. Pendant combien de temps mes données sont-elles conservées dans la BNDMR ?

Le délai de conservation des données au sein de l'entrepôt est fixé à **20 ans** à compter de la date de votre dernier séjour ou de votre dernière consultation au sein de l'établissement.

10. Je suis mineur, quels sont mes droits ?

Comme le prévoit l'Article L. 1111-5 du code de la santé publique :

- Si vous avez 15 ans ou plus, vous pouvez vous opposer à ce que vos parents aient accès aux données vous concernant. Vous exercez seul(e) vos droits d'accès, de rectification et d'opposition.
- Si vous avez 15 ans ou plus, vous pouvez vous opposer à ce que vos parents soient informés du traitement de vos données si le fait d'y participer conduit à révéler une information sur une action de prévention, un dépistage, un diagnostic, un traitement ou une intervention pour laquelle vous vous êtes expressément opposé(e) à la consultation de vos parents ou si les liens de famille sont rompus et que vous bénéficiez à titre personnel du remboursement des prestations en nature de l'assurance maladie et maternité et de la couverture maladie universelle. Vous exercez seul(e) vos droits d'accès, de rectification et d'opposition.

Annexe 2 : schéma de squelette par macrovector / Freepik disponible sur la banque d'images libres de droit en ligne freepik.com



Références bibliographiques

1. Buch K, Thuesen ACB, Brøns C, Schwarz P. Chronic Non-bacterial Osteomyelitis: A Review. *Calcif Tissue Int.* may 2019;104(5):544-53.
2. Hofmann SR, Kapplusch F, Girschick HJ, Morbach H, Pablik J, Ferguson PJ, et al. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO): Presentation, Pathogenesis, and Treatment. *Curr Osteoporos Rep.* 2017;15(6):542-54.
3. Giedion A, Holthusen W, Masel LF, Vischer D. [Subacute and chronic « symmetrical » osteomyelitis]. *Ann Radiol (Paris).* avr 1972;15(3):329-42.
4. Alshammari A, Usmani S, Elgazzar AH, Ashkanani RA. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis in Children: A Multidisciplinary Approach is needed to establish a Diagnosis. *World J Nucl Med.* 2013;12(3):120-3.
5. Walsh P, Manners PJ, Vercoe J, Burgner D, Murray KJ. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children: nine years' experience at a statewide tertiary paediatric rheumatology referral centre. *Rheumatology (Oxford).* 1 sept 2015;54(9):1688-91.
6. Girschick H, Finetti M, Orlando F, Schalm S, Insalaco A, Ganser G, et al. The multifaceted presentation of chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a series of 486 cases from the Eurofever international registry. *Rheumatology (Oxford).* 1 juill 2018;57(7):1203-11.
7. Girschick H, Raab P, Surbaum S, Trusen A, Kirschner S, Schneider P, et al. Chronic non-bacterial osteomyelitis in children. *Ann Rheum Dis.* févr 2005;64(2):279-85.
8. Hofmann SR, Morbach H, Schwarz T, Rösen-Wolff A, Girschick HJ, Hedrich CM. Attenuated TLR4/MAPK signaling in monocytes from patients with CRMO results in impaired IL-10 expression. *Clin Immunol.* oct 2012;145(1):69-76.
9. Hedrich CM, Hofmann SR, Pablik J, Morbach H, Girschick HJ. Autoinflammatory bone disorders with special focus on chronic recurrent multifocal osteomyelitis

(CRMO). *Pediatr Rheumatol Online J*. 23 déc 2013;11:47.

10. Hofmann SR, Schnabel A, Rösen-Wolff A, Morbach H, Girschick HJ, Hedrich CM. Chronic Nonbacterial Osteomyelitis: Pathophysiological Concepts and Current Treatment Strategies. *The Journal of Rheumatology*. 1 nov 2016;43(11):1956-64.
11. Cox AJ, Ferguson PJ. Update on the genetics of nonbacterial osteomyelitis in humans. *Current Opinion in Rheumatology*. sept 2018;30(5):521-5.
12. Huang K, Lin B, Liu Y, Guo Q, Ren H. Genomic Expression Profiling and Bioinformatics Analysis of Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis. *Biomed Res Int*. 9 févr 2021;2021.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7888306/>
13. Jansson A, Renner ED, Ramser J, Mayer A, Haban M, Meindl A, et al. Classification of Non-Bacterial Osteitis Retrospective study of clinical, immunological and genetic aspects in 89 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 1 janv 2007;46(1):154-60.
14. Catalano-Pons C, Comte A, Wipff J, Quartier P, Faye A, Gendrel D, et al. Clinical outcome in children with chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Rheumatology (Oxford)*. 1 sept 2008;47(9):1397-9.
15. Falip C, Alison M, Boutry N, Job-Deslandre C, Cotten A, Azoulay R, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO): a longitudinal case series review. *Pediatr Radiol*. 1 mars 2013;43(3):355-75.
16. Khanna G, Sato TSP, Ferguson P. Imaging of Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis. *RadioGraphics*. 1 juill 2009;29(4):1159-77.
17. Wipff J, Costantino F, Lemelle I, Pajot C, Duquesne A, Lorrot M, et al. A Large National Cohort of French Patients With Chronic Recurrent Multifocal Osteitis. *Arthritis & Rheumatology*. 1 avr 2015;67(4):1128-37.
18. Hospach T, Langendoerfer M, Kalle T von, Maier J, Dannecker GE. Spinal involvement in chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) in childhood

- and effect of pamidronate. *Eur J Pediatr.* 1 sept 2010;169(9):1105-11.
19. Deogaonkar K, Ghandour A, Jones A, Ahuja S, Lyons K. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis presenting as acute scoliosis: a case report and review of literature. *Eur Spine J.* sept 2008;17(Suppl 2):248-52.
 20. Yamashita K, Calderaro C, Labianca L, Gajaseni P, Weinstein SL. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) involving spine: A case report and literature review. *Journal of Orthopaedic Science.* août 2018;S0949265818301684.
 21. Andronikou S, Costa TM da, Hussien M, Ramanan AV. Radiological diagnosis of chronic recurrent multifocal osteomyelitis using whole-body MRI-based lesion distribution patterns. *Clinical Radiology.* 1 sept 2019;74(9):737.e3-737.e15.
 22. Chen HC, Wuerdeman MF, Chang JH, Nieves-Robbins NM. The role of whole-body magnetic resonance imaging in diagnosing chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Radiol Case Rep.* 9 janv 2018;13(2):485-9.
 23. Sato TS, Watal P, Ferguson PJ. Imaging mimics of chronic recurrent multifocal osteomyelitis: avoiding pitfalls in a diagnosis of exclusion. *Pediatr Radiol.* janv 2020;50(1):124-36.
 24. Menashe SJ, Aboughalia H, Zhao Y, Ngo A, Otjen JP, Thapa MM, et al. The Many Faces of Pediatric Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO): A Practical Location- and Case-Based Approach to Differentiate CRMO From Its Mimics. *J Magn Reson Imaging.* 25 août 2020.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmri.27299>
 25. Beck C, Morbach H, Beer M, Stenzel M, Tappe D, Gattenlöhner S, et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis in childhood: prospective follow-up during the first year of anti-inflammatory treatment. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(2):R74.
 26. Schnabel A, Range U, Hahn G, Berner R, Hedrich CM. Treatment Response and Longterm Outcomes in Children with Chronic Nonbacterial Osteomyelitis. *The Journal of Rheumatology.* 1 juill 2017;44(7):1058-65.

27. Kaiser D, Bolt I, Hofer M, Relly C, Berthet G, Bolz D, et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis in children: a retrospective multicenter study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 19 juin 2015;13.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4473828/>
28. Gaal A, Basiaga ML, Zhao Y, Egbert M. Pediatric chronic nonbacterial osteomyelitis of the mandible: Seattle Children's hospital 22-patient experience. *Pediatr Rheumatol Online J.* 15 janv 2020;18.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6964064/>
29. Andreassen CM, Jurik AG, Glerup MB, Høst C, Mahler BT, Hauge E-M, et al. Response to Early-onset Pamidronate Treatment in Chronic Nonbacterial Osteomyelitis: A Retrospective Single-center Study. *The Journal of Rheumatology.* 1 nov 2019;46(11):1515-23.
30. Batu ED, Ergen FB, Gulhan B, Topaloglu R, Aydingoz U, Ozen S. Etanercept treatment in five cases of refractory chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Joint Bone Spine.* 1 déc 2015;82(6):471-3.
31. Capponi M, Pires Marafon D, Rivosecchi F, Zhao Y, Pardeo M, Messia V, et al. Assessment of disease activity using a whole-body MRI derived radiological activity index in chronic nonbacterial osteomyelitis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 14 août 2021;19:123.
32. Sağ E, Sönmez HE, Demir S, Bilginer Y, Ergen FB, Aydingöz Ü, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children: a single center experience over five years. *TurkJPediatr.* 2019;61(3):386.
33. Gleeson H, Wiltshire E, Briody J, Hall J, Chaitow J, Sillence D, et al. Childhood chronic recurrent multifocal osteomyelitis: pamidronate therapy decreases pain and improves vertebral shape. *The Journal of Rheumatology.* 1 avr 2008;35(4):707-12.

AUTEUR : Nom : BIARROTTE

Prénom : Louis

Date de soutenance : 18 octobre 2021

Titre de la thèse : Caractéristiques de l'atteinte vertébrale dans l'Ostéomyélite Chronique Récurrente Multifocale au sein d'une cohorte monocentrique.

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : *thèse de médecine*

DES : *DES de pédiatrie*

Mots-clés : CRMO, Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis; vertebral collapse; bone inflammation; bisphosphonates.

Abstract :

Introduction: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) is an autoinflammatory bone disease, characterized by sterile osteolytic lesions, often multiple with a relapsing and remitting evolution. It can be complicated by vertebral collapse and spinal deformity.

The objective of our study was to compare demographic, clinical, radiological and therapeutic characteristics of CRMO patients between those with and those without vertebral involvement.

Material and methods: we concluded a retrospective study on children aged 1 to 18 years followed up at the Lille University Hospital between 2012 and 2021 for CRMO. Data were collected at the time of diagnosis, at 2 years and/or at the last follow-up visit.

Results: Thirty-five patients were included, with 24 girls (68.6%). Seventeen patients (48.6%) had vertebral involvement at diagnosis, including 4 with vertebral collapse. The median age at onset of symptoms was 9.9 years (range 8.3 - 10.8) with a median diagnostic delay of 12 months (5 - 19.5). The median follow-up time was 44 months (28 - 57.5).

At diagnosis, 34 patients (97%) had bone pain. Twelve patients (34%) had local inflammatory signs. Eleven patients (31%) had general signs. Vertebral involvement was clinically silent in half of the patients, including 2 with vertebral collapse.

Two hundred and eight bone lesions were identified (1 to 18 per patient, median 5), mainly located in the lower limbs: 49 lesions around the knee (23.5%), 48 lesions around the ankle (23.1%), as well as 32 in the spine (15.4%) and 29 in the pelvis (13.9%). Bone biopsy was performed in 18 patients (51%).

Thirty-two patients (91.4%) were treated with NSAIDs; 29 (82.9%) with bisphosphonates. Thirteen patients (37.1%) received DMARDs.

At the last follow-up visit, 11 patients (31.4%) were in complete remission; 13 (37.1%) in remission with treatment. Eleven patients (31.4%) still had active disease.

Vertebral collapse persisted in all 4 patients; 2 of them were in complete in remission.

Conclusion: CRMO can lead to persistent bone sequelae despite good disease control. Bone remodeling may result in a favorable outcome. Diagnosis of vertebral involvement is a major issue to promote the best possible structural and functional evolution.

Composition du Jury :

Président :

Monsieur le Professeur DUBOS

Assesseurs :

Madame la Professeure BOUTRY

Madame la Docteure LEY

Directrice de thèse :

Madame la Docteure REUMAUX