

Protocole National de Diagnostic et de Soins

Ostéite Chronique Multifocale Récurrente



2025

Ce PNDS a été rédigé sous l'égide du :

Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire (CeRéMAIA)

Et de la

Filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares (FAI²R)

Liste des personnes ayant collaboré à la rédaction du PNDS « Ostéite Chronique Multifocale Récurrente »

Ce PNDS a été coordonné par le **Dr Perrine DUSSEY-BENESTY**, le **Pr Bruno FAUTREL** et le **Pr Isabelle KONE-PAUT**.

Bruno FAUTREL¹, Isabelle KONE-PAUT², Alexandra AUBRY³, Charlotte BOROCCO⁴, Bilade CHERQAOU⁵, Sandrine CHILLOH⁶, Marine DESJONQUERES⁷, Véronique DESPERT⁸, Glory DINGULU⁹, Véronique HENTGEN¹⁰, Eric JEZIORSKI¹¹, Valérie MERZOUG⁶, Maryam PIRAM¹², Héloïse REUMAUX¹³, Linda ROSSI², Tu-Anh TRAN¹⁴, Daniel WENDLING¹⁵, Perrine DUSSEY-BENESTY² et collaborateurs*

1. Rhumatologie, Pitié-Salpêtrière, Paris
2. Rhumatopédiatrie, Kremlin-Bicêtre
3. Biologie médicale, Pitié-Salpêtrière, Paris
4. Pédiatrie, Aix-en-Provence
5. Pédiatrie, Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt
6. Radiologie pédiatrique, Kremlin-Bicêtre
7. Rhumatopédiatrie, Lyon
8. Pédiatrie, Rennes
9. Pédiatrie, Corbeil Essonne
10. Pédiatrie, Versailles
11. Pédiatrie, Montpellier
12. Dermatologie pédiatrique, Montréal
13. Rhumatopédiatrie, Lille
14. Pédiatrie, Nîmes
15. Rhumatologie, Besançon

* Collaborateurs :

Emmanuelle BOURRAT, Dermatologie, Saint-Louis, Paris ; Sylvain BRETON, Radiologie, Kremlin-Bicêtre ; Karine BROCHARD, Rhumatopédiatrie, Toulouse ; Nathalie DE BENEDITTIS, association de patients PASS'SAPHO ; Alexandra DESDOITS, Rhumatopédiatrie et Algologie, Caen ; Valérie DEVAUCHELLE-PENSEC, Rhumatologie, Brest ; Jérémy GOTTLIEB, Dermatologie pédiatrique, Kremlin-Bicêtre ; Gilles HAYEM, Rhumatologie, Saint Joseph, Paris ; Michael HOFER, Rhumatopédiatrie, Lausanne ; Céline MARSAUD, Pédiatrie de ville, Paris ; Corinne MICELI, rhumatologie, Cochin, Paris ; Pascal PILLET, Rhumatopédiatrie, Bordeaux.

Liste des liens utiles pour les professionnels de santé et pour les patients

Informations destinées aux professionnels de santé

FAI²R – Filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares, www.fai2r.org
Orphanet, www.orpha.net

Informations destinées aux patients

Alliance maladies rares, www.alliance-maladies-rares.org
PASS'SAPHO, pass'SAPHO - Ajiados
EURORDIS – Fédération d'associations de malades et d'individus actifs dans le domaine des maladies rares, www.eurordis.org
FAI²R – Filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares, www.fai2r.org
FMO – Fédération des maladies orphelines, www.maladies-orphelines.fr
Maladies Rares Info Services, www.maladiesraresinfo.org
Annuaire ETP (Éducation Thérapeutique du Patient) <https://etpmaladiesrares.com/>
Cortisone Infos <http://www.cortisone-info.fr/>
Maladies Rares Infos Service : <http://www.maladiesraresinfo.org/>
Ligne Santé Infos Droits 01 53 62 40 30
AFVD Association Francophone pour vaincre les douleurs, www.association-afvd.com
Livre « 100 questions » OCMR SAPHO, Ouvrages en 100 questions

Sommaire

Liste des personnes ayant collaboré à la rédaction du PNDS « Ostéite Chronique Multifocale Récurrente».....	2
Liste des liens utiles pour les professionnels de santé et pour les patients.....	3
Informations destinées aux professionnels de santé	3
Informations destinées aux patients.....	3
Sommaire	4
Liste des abréviations.....	7
Synthèse à destination du médecin traitant.....	8
1. Introduction.....	10
1.1 Définition des différentes entités	10
1.2 Physiopathologie	11
2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	13
3. Diagnostic et évaluation initiale.....	14
3.1 Objectifs.....	14
3.2 Coordination des soins et professionnels et professionnelles impliqué-e-s (Cf Annexe 3)	14
3.3 Manifestations cliniques devant faire évoquer une OCMR	14
3.4 Démarche diagnostique (Cf Annexe 5)	15
3.5 Confirmation du diagnostic.....	16
3.6 Rôle clé de l'imagerie dans le diagnostic.....	17
3.6.1 Topographie lésionnelle.....	17
3.6.2 Aspect en imagerie.....	17
3.7 Analyse histologique et microbiologique : confirmation et diagnostic différentiel	22
3.7.1 Rôle de l'anatomopathologie	22
3.7.2 Rôle de la bactériologie.....	22
3.7.3 Indications des biopsies osseuses	22
4. Manifestations systémiques associées à l'OCMR.....	24
4.1 Dermatologie.....	24
4.2 Digestif – vasculaire – ophtalmologie	25
4.2.1 OCMR et atteinte digestive	25
4.2.2 OCMR et vascularite	25
4.2.3 OCMR et uvéite.....	25
5. Entités apparentées et formes génétiques d'OCMR.....	26
5.1 Syndrome SAPHO.....	26
5.2 OCMR monogéniques	29
5.2.1 Le syndrome PAPA et PAMI.....	29
5.2.2 Le syndrome de Majeed	30
5.2.3 Syndrome DIRA	31
5.2.4 Le syndrome LIRSA ou CRMO3	32
6. Diagnostics différentiels.....	33
6.1 Les ostéomyélites infectieuses aiguës ou subaiguës.....	33
6.2 Rhumatisme inflammatoire chronique.....	34
6.3 Etiologies tumorales et malignes.....	34
6.4 Tumeurs bénignes d'aspect « inflammatoire » en IRM.....	36
6.5 Le scorbut ou déficit en vitamine C.....	38

6.6	L'hypophosphatasie.....	39
6.7	La maladie de Caffey ou hyperostose corticale infantile.....	39
6.8	La dysplasie fibreuse.....	39
6.9	Les causes « traumatiques ».....	40
6.10	Etiologies en lien avec des thérapeutiques.....	40
7.	Évolution et pronostic.....	43
7.1	Évolution typique	43
7.2	Persistance et complications à long terme	43
7.3	Impact mécanique et fonctionnel.....	43
8.	Annonce du diagnostic et information du patient/conseil génétique.....	44
8.1	Annonce du diagnostic et information du patient.....	44
8.2	Conseil génétique.....	44
9.	Prise en charge thérapeutique.....	45
9.1	Objectifs du traitement.....	45
9.2	Professionnels et professionnelles impliqué-e-s.....	45
9.3	Évaluation de l'extension et du pronostic.....	46
9.4	Évaluation de l'activité de la maladie	46
9.5	Prise en charge thérapeutique médicamenteuse.....	47
9.5.1	Traitement de la maladie inflammatoire	47
9.5.1.1	Traitements de première intention.....	47
9.5.1.2	Traitements de deuxième intention	48
9.5.2	Traitements adjuvants : calcium et vitamine D	51
9.5.3	Traitements non médicamenteux.....	53
9.5.4	Traitement du syndrome douloureux chronique.....	53
9.5.5	Schéma thérapeutique	54
9.6	Évaluation de la réponse au traitement	55
9.6.1	Outils pratiques en clinique courante :	55
9.6.2	Scores cliniques et biologiques :	55
9.6.3	Scores IRM :	56
9.6.4	Outils en développement :	56
9.7	Éducation thérapeutique et modification du mode de vie	56
9.7.1	Introduction	56
9.7.2	Objectifs.....	57
9.8	Recours aux associations de patients	58
10.	Suivi	59
10.1	Objectifs.....	59
10.2	Professionnels et professionnelles impliqué-e-s.....	59
10.3	Suivi clinique : gestion de la douleur et des complications	59
10.4	Suivi radiologique : outil clé pour adapter la prise en charge	60
10.4.1	IRM corps entier	60
10.4.2	Radiographies standards :	60
10.5	Fréquence et organisation du suivi médical	60
10.5.1	Fréquence des consultations cliniques	60
10.5.2	Surveillance biologique.....	60
10.5.3	Planification du suivi radiologique	60
10.6	Adaptation scolaire, sociale et professionnelle	60
10.7	Vaccination	61
11.	Transition.....	64
12.	Fertilité, grossesse et allaitement.....	65

ANNEXE 1 – Liste des centres de référence et de compétence de la filière FAI ² R pour les maladies auto-immunes systémiques et pour les maladies auto-inflammatoires	67
ANNEXE 2 – Critères de classification de Kahn et al. (5) et révisés en 2003 (6)	68
ANNEXE 3 – Organisation des soins pour l'OCMR.....	69
ANNEXE 4 – Iconographie.....	71
ANNEXE 5 – Algorithme décisionnel devant une douleur osseuse.....	73
ANNEXE 6 – Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens	74
ANNEXE 7 – Exemples de protocole de prescription des bisphosphonates en pédiatrie	76
ANNEXE 8 – Tableau des vaccinations au cours de l'OCMR	79
BIBLIOGRAPHIE	83

Liste des abréviations

AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AMM	Autorisation de mise sur le marché
BP	Bisphosphonate
CRP	Protéine C-réactive
DIRA	Déficit en antagoniste des récepteurs de l'interleukine-1
DMARDs	Disease-modifying antirheumatic drugs
ETP	Education thérapeutique du patient
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
IMC	Indice de masse corporelle
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IV	Intra-veineux
JSPA	Spondylarthrite juvénile
LCH	Histiocytose à cellules de Langerhans
MDPH	Maison départementale pour les personnes handicapées
MICI	Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
MTX	Méthotrexate
OCMR	Ostéite chronique multifocale récurrente
PAP	Plan d'accueil personnalisé
PAPA	Arthrite pyogénique, pyoderma gangrenosum et acné
PsA	Arthrites psoriasique
SAA	Protéine Serum Amyloïde A
SAPHO	Synovite, acné, pustulose, hyperostose et ostéite
SpA	Spondyloarthrite
TDM	Tomodensitométrie
TNF	Tumor necrosis factor
VS	Vitesse de sédimentation
WES	Séquençage de l'exome entier
WGS	Séquençage du génome entier

Synthèse à destination du médecin traitant

L'ostéite chronique multifocale récurrente (OCMR) est une maladie inflammatoire primitive des os qui touche préférentiellement les enfants à un âge médian de 10 ans, avec une prédominance féminine (Sexe ratio G/F : 0,5). Sa cause n'est pas connue et notamment aucun lien direct n'a pu être établi avec une infection. La biopsie osseuse montre régulièrement un aspect d'ostéite chronique non spécifique. La maladie survient généralement de manière sporadique. L'atteinte osseuse peut être isolée ou associée à des manifestations cutanées telles qu'une pustulose palmo-plantaire, plus rarement des atteintes articulaires et enthésitiques proches de la spondyloarthrite juvénile ou des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI). De ce fait, l'OCMR est contenue à des degrés variables dans un cadre syndromique plus large, le syndrome SAPHO : synovite-acné-pustulose-hyperostose-ostéite, essentiellement observé chez l'adulte. Il reste à déterminer si l'OCMR et le syndrome SAPHO sont la même maladie dans différents groupes d'âge.

► La sémiologie clinique

La base du diagnostic repose sur la reconnaissance de la douleur osseuse, dont le rythme est inflammatoire et peut s'accompagner parfois de gonflements localisés. La partie médiale de la clavicule et la mandibule sont des atteintes classiques (mais peu fréquentes), où le gonflement est particulièrement visible et peut amener à des explorations invasives. Les atteintes touchent prioritairement les membres inférieurs de façon symétrique et sans un interrogatoire et un examen approfondi, elles peuvent être considérées, à tort, comme des douleurs de croissance. Les douleurs de l'OCMR évoluent par crises avec des douleurs quotidiennes durant plusieurs jours à plusieurs semaines, ce qui peut les distinguer des douleurs de croissance qui sont rarement quotidiennes, ne s'accompagnent jamais de gonflement ou de douleurs matinales, et tendent à s'améliorer dans le temps. L'atteinte vertébrale, souvent asymptomatique, peut être révélée par des dorso-lombalgies chroniques ou une fracture pathologique au décours d'un traumatisme modéré ou minime.

D'autres signes peuvent accompagner les douleurs osseuses, notamment des signes d'inflammation systémique. La fièvre est présente dans environ 5% des cas et fait discuter d'emblée une ostéomyélite infectieuse ou une pathologie maligne (leucémie, métastases osseuses). Les atteintes dermatologiques sont plus fréquentes dans le syndrome SAPHO : pustulose palmoplantaire, suivie de l'acné conglobata, l'hidradénite suppurée, le pyoderma gangrenosum et le syndrome de Sweet. Le syndrome inflammatoire biologique est très variable, absent ou au contraire très marqué associant une polynucléose et une élévation de la CRP et de la VS.

► Le diagnostic

L'examen clinique recherche des manifestations extra-osseuses : pustulose palmo-plantaire, psoriasis, acné sévère, aphtes buccaux, troubles digestifs, arthrites et enthésites. La présence d'enthésites et d'arthrites fait discuter une spondyloarthrite associée et les aphtes, l'association à une MICI. Les radiographies standards des zones douloureuses doivent être effectuées en première intention. Elles montrent essentiellement des géodes entourées de bandes de scléroses visibles dans les régions métaphysaires. L'examen confirmatoire du diagnostic est l'IRM corps

entier qui fait référence pour poser le diagnostic chez l'enfant. Elle objective les foyers d'ostéites, plus nombreux que ceux occasionnant des signes cliniques. Les atteintes sont symétriques, le plus souvent métaphysaires mais il peut s'y associer des atteintes diaphysaires (beaucoup plus rares), des signes inflammatoires au niveau des articulations adjacentes aux foyers d'ostéite et des atteintes des parties molles. Cet examen permet de révéler des atteintes du rachis asymptomatiques qui nécessitent une prise en charge thérapeutique spécifique. Les aspects IRM sont typiques pour des radiologues experts et ne nécessitent pas de faire de biopsie osseuse. Celle-ci ne sera réalisée qu'en cas de doute diagnostique, notamment quand l'atteinte est unifocale. En cas de doute clinique ou radiologique, avant toute biopsie, il est nécessaire de se référer à un centre de référence/compétence ([Annexe 1](#)).

► La prise en charge et le traitement

Les patients avec une OCMR ou un syndrome SAPHO sont essentiellement douloureux et le premier objectif du traitement sera antalgique afin de préserver la qualité de vie. Les AINS sont très efficaces et constituent la première ligne thérapeutique. Ils sont prescrits pendant 3 à 6 semaines au quotidien lors d'un épisode douloureux puis diminués progressivement pour être donnés ensuite uniquement à la demande. Les traitements de deuxième ligne concernent les patients dont les douleurs sont réfractaires à au moins deux lignes de traitement par AINS ou ceux ayant d'emblée des atteintes vertébrales. Ces traitements sont décidés sur la base de l'expérience médicale et sont institués hors AMM faute de preuves scientifiques. Ce sont essentiellement des bisphosphonates IV et des anti-TNF. Les bisphosphonates sont préconisés par certains experts en cas d'atteinte vertébrale (d'emblée) ou mandibulaire (réfractaire aux AINS). Une prise en charge complémentaire de la douleur chronique peut être nécessaire ainsi qu'un aménagement des activités sportives.

► Evolution et pronostic

Le pronostic global est bon avec une régression spontanée de la maladie après une médiane d'évolution de 4 ans. La plupart des patients guérit sans séquelle. L'évolution à long terme est mal connue. Après 5 ans de recul, environ 50% de patient restent évolutifs (avec une médiane de 5 poussées). Les séquelles fonctionnelles sont rares, essentiellement des inégalités de longueur des membres, des déformations métaphysoépiphysaires (Coxa magna, valgus de cheville) prédisposant à des arthropathies dégénératives précoces et sur le rachis des cyphoses dorsales séquellaires sont possible. L'évolution du syndrome SAPHO est également chronique dans 50% des cas. Jusqu'à 60 % des patients (généralement des adolescents ou des adultes) peuvent ressembler ou évoluer vers des spondyloarthrites.

► Rôle du médecin traitant

Le médecin traitant doit penser au diagnostic d'OCMR et dans ce cas demander les examens permettant de faire le diagnostic et/ou adresser l'enfant ou l'adulte en consultation spécialisée de rhumatologie plutôt que de les adresser directement à un orthopédiste pour éviter une biopsie inutile. Il peut prescrire ou adapter le traitement par AINS. Il peut pratiquer les vaccinations en respectant les recommandations pour les enfants sous biothérapie (anti-TNF).

1. Introduction

1.1 Définition des différentes entités

L'ostéomyélite chronique multifocale récurrente (OCMR) est une maladie osseuse inflammatoire primitive essentiellement sporadique qui affecte essentiellement la métaphyse des os longs, le bassin, la clavicule et la colonne vertébrale. L'incidence et la prévalence de l'OCMR ne sont pas bien connues et probablement sous estimées du fait du caractère insidieux de la symptomatologie. Elle affecte principalement les enfants/adolescents avec un âge médian de 10 ans et un sexe-ratio d'environ 2 filles pour 1 garçon. Les 2 principaux diagnostics différentiels à éliminer sont les causes infectieuses et tumorales.

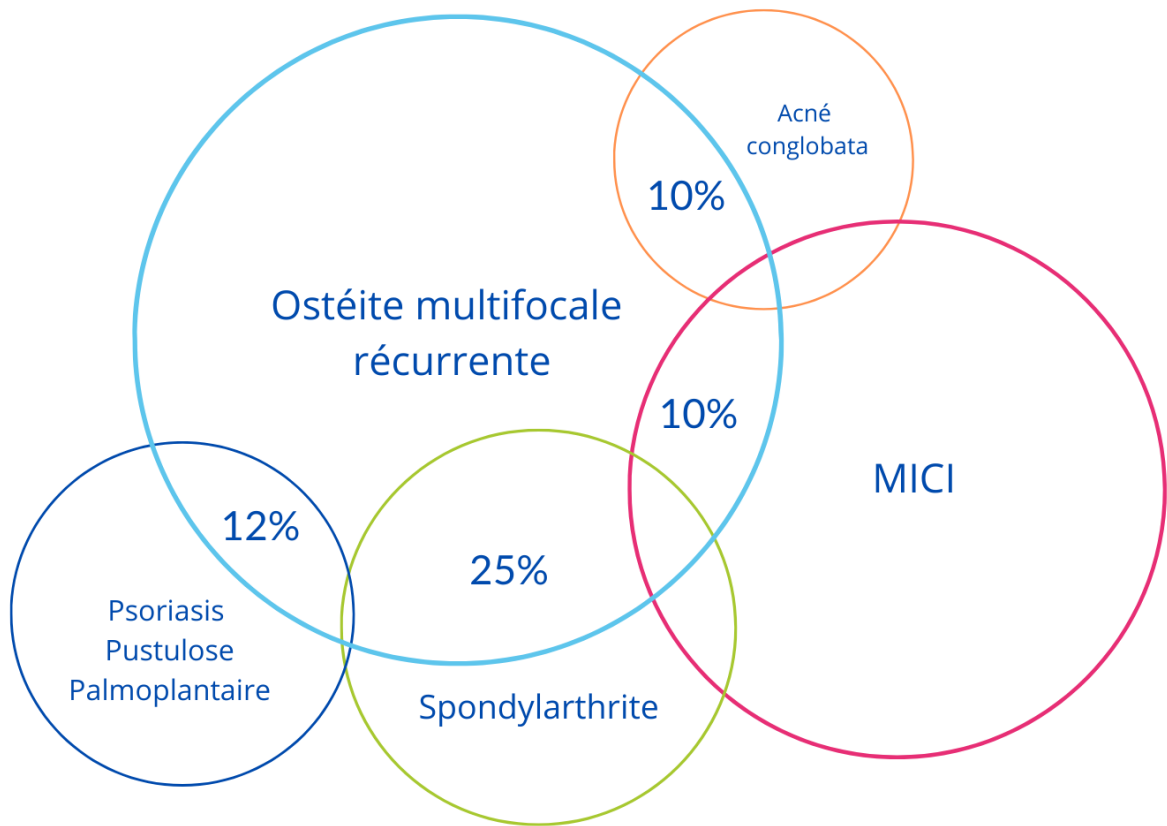
L'OCMR se caractérise par une douleur et/ou une tuméfaction osseuse locale et des signes radiologiques évocateurs d'une ostéomyélite, généralement à plusieurs endroits. L'OCMR affecte principalement les métaphyses des os longs, mais l'atteinte de la clavicule ou de la mandibule est évocatrice du diagnostic. L'OCMR est un diagnostic d'exclusion. Le diagnostic différentiel comprend les infections, les tumeurs malignes, les tumeurs osseuses bénignes, les troubles métaboliques et d'autres troubles auto-inflammatoires. La biopsie de la lésion osseuse n'est pas souvent nécessaire, mais peut être nécessaire dans les cas peu clairs, en particulier pour la différenciation d'une néoplasie osseuse.

Le syndrome SAPHO, défini chez l'adulte par les critères de classification de Kahn et al. et révisés en 2003 (Cf [Annexe 2](#)), est une maladie inflammatoire chronique rare, prédominante chez les femmes d'âge moyen qui se caractérise par des symptômes dermatologiques et ostéo-articulaires. Son incidence est inconnue et sa prévalence est estimée inférieure à 1/10 000. Le syndrome SAPHO est considéré comme faisant partie du spectre des spondyloarthrites. L'atteinte ostéo-articulaire touche préférentiellement la paroi thoracique antérieure, la colonne vertébrale, notamment au niveau thoracique, et les sacro-iliaques. Contrairement à l'OCMR, l'atteinte des os longs et de la mandibule est rare.

L'OCMR est contenue à des degrés variables dans le cadre syndromique plus large du syndrome SAPHO : synovite-acné-pustulose-hyperostose-ostéite, essentiellement observé chez l'adulte. Un diagramme représentant le chevauchement entre les différentes pathologies associées est représenté ci-dessous. Il reste à déterminer si l'OCMR et le syndrome SAPHO sont la même maladie dans différents groupes d'âge. Les différentes atteintes associées sont décrites dans le chapitre 4.

Figure 1 : Spectre de maladies chevauchantes avec l'OCMR avec leur fréquence approximative

Modifiée d'après : [Curr Osteoporos Rep.](#) 2017; 15(6): 542–554.



De rares cas de vascularites, essentiellement des maladies de Takayasu et plus rarement des GPA, ont été décrits en association avec une OCMR.

1.2 Physiopathologie

L'OCMR est une pathologie multifactorielle de cause inconnue dont la physiopathologie est mal comprise. Cependant, une prédisposition génétique semble probable, compte tenu du peu de descriptions de familles atteintes d'OCMR et/ou de l'incidence élevée de maladies auto-immunes cutanées (psoriasis) et/ou digestives (MICI) chez les patients et/ou les parents au premier degré (50%). De rares formes génétiques : (i) le syndrome de Majeed (mutations de *LPIN2*), (ii) le déficit du récepteur antagoniste de l'interleukine-1 (DIRA, mutations de *IL1RN*), et (iii) le syndrome d'arthrite pyogénique, pyoderma gangrenosum et acné (PAPA, mutations de *PSTPIP1*) et plus récemment le LIRSA/CRMO3 (affectant la polarisation du gène de l'*IL1R1*) ont contribué à mieux définir la pathogénie de la maladie. D'autres gènes de plus en plus nombreux pourraient être associés à ce phénotype qui résulte d'un substratum génétique complexe, pour exemple le déficit complet en myéloperoxydase, MPO. De plus, un modèle murin d'OCMR (perte de fonction du gène *pstpip2*) a permis de confirmer certaines hypothèses physiopathologiques.

Les cellules du système immunitaire inné, tels que les macrophages et neutrophiles, sont centraux dans le développement de l'OCMR, ainsi apparentée au spectre des maladies auto-

inflammatoires. Il a été suggéré qu'une expression déséquilibrée des cytokines par les monocytes, telle qu'une réduction de l'IL10 et de l'IL19 (cytokines anti-inflammatoires) et une augmentation de l'IL1 β , du TNF α , de l'IL6 et de l'IL20 (cytokines pro-inflammatoires). Cette inflammation a un effet sur l'os, car elle augmente l'interaction des récepteurs membranaires RANK (activateur du facteur nucléaire κ B) avec leur ligand soluble RANKL sur les cellules précurseurs des ostéoclastes et induit la différenciation et l'activation des ostéoclastes et l'inflammation osseuse, favorisant l'ostéite et un remodelage osseux anormal. Au cours de l'OCMR, la réaction inflammatoire peut être restreinte au tissu osseux, ou s'associer à une réaction inflammatoire systémique, intestinale, synoviale et cutanée. D'ailleurs, l'association entre acné et ostéite au cours du syndrome SAPHO a conduit à envisager un rôle – encore controversé – de la bactérie *Cutibacterium acnes* (anciennement répertoriée sous l'appellation *Propionibacterium acnes*) dans le déclenchement et/ou l'entretien de la maladie. En effet, cette bactérie peut être retrouvée dans les lésions d'acné et dans l'os de certains malades, et présente des propriétés pro-inflammatoires particulières. De façon plus générale, quelques données suggèrent l'implication de facteurs environnementaux dans le développement et/ou l'entretien de l'OCMR, tels que le microbiote oral ou intestinal, ainsi que le régime alimentaire.

2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'ostéite chronique multifocale récurrente (OCMR). Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

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

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

3. Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- Quand évoquer le diagnostic d'OCMR ?
- Savoir prescrire les examens paracliniques utiles au diagnostic et permettant d'exclure les diagnostics différentiels
- Evaluer la gravité des atteintes, notamment rachidienne
- Annoncer le diagnostic et présenter les différents aspects de la prise en charge
- Poser les indications thérapeutiques

3.2 Coordination des soins et professionnels et professionnelles impliqués (Cf [Annexe 3](#))

► A l'étape diagnostique

Le médecin généraliste (ou le pédiatre) joue un rôle essentiel pour reconnaître la douleur osseuse et adresser le patient à une consultation spécialisée. Les médecins impliqués en deuxième ligne dans le diagnostic sont les rhumatologues pédiatres et adultes et les radiologues experts dans la lecture des IRM. D'autres spécialistes peuvent être impliqués lors de la démarche du diagnostic du fait de la présentation trompeuse de la maladie, ce sont les ORL ou les chirurgiens maxillo-faciaux, devant une OCMR unique à la mandibule, les internistes, oncologues et infectiologues devant des formes très disséminées et inflammatoires. Les chirurgiens et anatomopathologistes pourront être sollicités en cas de doute diagnostic.

► Au cours du suivi

Le médecin généraliste reste au centre de la prise en charge de premier recours et pourra être sollicité notamment pour adapter le traitement antalgique/antiinflammatoire aux besoins du patient.

La prise en charge spécialisée s'articule autour des rhumatologues (pédiatres et adultes) pour l'instauration et le suivi des traitements. Les radiologues jouent également un rôle essentiel, même si à ce jour la démarche de suivi en imagerie par IRM reste peu standardisée. La douleur chronique est au centre de la qualité de vie des patients ce qui implique une prise en compte régulière par les soignants et le recours à un algologue ou un centre de traitement de la douleur si nécessaire. La localisation mandibulaire nécessite un suivi régulier avec un dentiste et un stomatologue : suivi dentaire et osseux. En cas de complications d'atteintes vertébrales, un chirurgien orthopédiste ou un neurochirurgien peuvent intervenir pour stabiliser le rachis ou lever une compression médullaire.

L'implication des paramédicaux est également importante : infirmière, kinésithérapeutes, psychologues psychomotriciens.

3.3 Manifestations cliniques devant faire évoquer une OCMR

L'OCMR est une maladie auto-inflammatoire rare dont la prévalence (probablement sous-estimée) est estimée à 1 cas sur 1 million. La variabilité de l'expression clinique, le début insidieux des symptômes et la méconnaissance de la pathologie conduisent à un diagnostic souvent tardif,

dont le délai moyen dépasse 12 mois. L'OCMR se manifeste par des douleurs musculo-squelettiques d'horaires inflammatoires parfois associées à des arthrites en particulier des grosses articulations, plus rarement des enthésites. Un gonflement localisé au niveau de la partie médiale de la clavicule ou de la mandibule (Cf [Annexe 4](#)) peut être révélateur et trompeur. Plus rarement elle peut être révélée par une douleur de fracture vertébrale ou ses complications (cyphose, compression médullaire). Des manifestations extra-osseuses peuvent être associées chez 50 % à 60 % des patients avec notamment des atteintes cutanées (pustulose palmoplantaire, acné conglobata, psoriasis) (Cf [Annexe 4](#)) ou digestives. Ces manifestations surviennent le plus souvent avant les manifestations osseuses. Des signes généraux (fièvre, amaigrissement) peuvent être observés.

3.4 Démarche diagnostique (Cf [Annexe 5](#))

Le diagnostic d'OCMR est un diagnostic d'exclusion basé principalement sur des examens radiologiques. La clinique est essentielle au diagnostic même si elle est en fait relativement pauvre à part les rares signes généraux (fièvre, amaigrissement).

La douleur osseuse est au centre du diagnostic de l'OCMR, elle se caractérise par son rythme inflammatoire, son siège le plus souvent unilatéral, sa survenue par crises durant plusieurs jours ou semaines consécutives et sa réponse partielle ou totale à la prise d'AINS. Les localisations préférentielles sont : les os longs (extrémités tibia et fémur, zones métaphyso-diaphysaires : 30 à 60 %), le tarse (7 à 25 %), le bassin et les sacro-iliaques (13 à 52 %), le rachis thoracique (25 %), la clavicule (11 à 40 %), et la mandibule (2 à 5 %).

Ces douleurs d'OCMR sont à distinguer des douleurs dites de croissance, rarement quotidiennes, le plus souvent bilatérales et situées entre les chevilles et les genoux.

Les atteintes extra osseuses de l'OCMR sont fréquentes. Une étude regroupant 133 patients a montré ces atteintes chez 90 (67,7 %) d'entre eux, avec une prédominance de lésions cutanées [n = 51/90 (56,7 %)], suivies d'une sacro-iliite [n = 38/90 (42,2 %)], d'une enthésite [n = 21/90 (23,3 %)], d'arthrite [n = 14/90 (15,6 %)] et de manifestations gastro-intestinales [n = 6/90 (6,7 %)].

- L'examen clinique doit donc rechercher d'une part des anomalies osseuses et articulaires mais également des signes cutanés (10-30 %) : ayant une grande valeur pour le diagnostic : pustulose palmo-plantaire, psoriasis, acné conglobata plus rarement pyoderma gangrenosum.
- Les autres signes extra-osseux sont articulaires ou enthésitiques (10-30 %) : arthrite de cheville, genou, hanche ou parfois petites articulations, et/ou enthésite achilléenne. Les signes digestifs sont à rechercher systématiquement, à fortiori quand les signes généraux sont importants afin de détecter une MICI associée.
- Certains éléments cliniques vont orienter vers une forme syndromique dont un début précoce, une consanguinité, l'association à une pustulose généralisée et ou des contractures articulaires.

La recherche d'une inflammation biologique (Numération Formule Sanguine, Protéine C-Réactive) n'est pas décisionnelle pour le diagnostic car son niveau est très variable. Il semble

proportionnel au nombre de sites atteints. La NFS permet en outre d'éliminer assez largement une hémopathie.

Les radiographies standards des zones douloureuses sont les premiers examens radiologiques réalisés, à la recherche d'un diagnostic différentiel. Ils peuvent mettre en évidence des anomalies essentiellement métaphysaires avec des géodes entourées de bandes de sclérose.

L'Imagerie par Résonnance Magnétique (IRM) du corps entier est l'examen de référence pour le diagnostic d'OCMR avec une indication facile chez l'enfant.

La biopsie osseuse peut se discuter en cas de localisation unifocale et/ou d'aspect atypiques en IRM après avis en centre expert.

3.5 Confirmation du diagnostic

Le diagnostic d'OCMR est un diagnostic d'élimination, reposant sur un faisceau d'arguments cliniques et radiologiques.

Il existe deux critères diagnostiques pour l'OCMR :

- Critères de Jansson
- Critères de Bristol

Les critères de Jansson sont parfois utilisés pour le diagnostic d'OCMR, défini par la présence :

- Au moins 2 critères majeurs
- Ou 1 critère majeur associé à 3 critères mineurs :

Critères majeurs	Critères mineurs
Lésions radiologiques ostéolytiques ou ostéosclérose	Hémogramme normal
Atteintes osseuses multifocales	CRP et VS modérément augmentées
Psoriasis vulgaire ou psoriasis palmo-plantaire	Evolution > 6 mois
Biopsie osseuse stérile, infiltrat inflammatoire et/ou fibrose	Hyperostose
	Maladies auto-immunes associées
	Antécédents familiaux d'auto-immunité ou maladies auto-inflammatoires

Selon les critères de Bristol, le diagnostic peut être porté devant :

Clinique typique (douleur osseuse localisée ou gonflement caractéristique d'une inflammation)	
Résultats radiologiques typiques avec à la radiographie : association de lyse osseuse, sclérose, lésions ostéocondensantes, et à l'IRM : œdème osseux +/- prolifération osseuse, zone de lyse, réaction périostée	
Et l'un des critères suivants	Plus d'une lésion osseuse (sauf si clavicule) sans augmentation significative de la CRP (<30 mg/L)
	Biopsie osseuse démontrant une inflammation avec le recrutement à la fois de cellules inflammatoires chroniques (cellules plasmiques) ainsi que d'ostéoclastes et des preuves histologiques de fibrose ou de sclérose sans croissance de micro-organismes en l'absence d'antibiothérapie.

Au moindre doute diagnostique, une biopsie osseuse est indiquée à la recherche d'un infiltrat inflammatoire neutrophilique à la phase précoce, et/ou une atteinte réactionnelle fibrosante à la phase tardive (Cf [Annexe 5](#)). La biopsie osseuse permet d'éliminer formellement une cause tumorale, une infection ou une histiocytose langerhansienne.

3.6 Rôle clé de l'imagerie dans le diagnostic

L'imagerie a une place essentielle. En effet, le diagnostic d'OCMR est le plus souvent évoqué devant une radiographie ou une IRM anormale. Elle a également un rôle important dans le choix thérapeutique et le suivi de la pathologie. La radiographie standard reste la première modalité utilisée, mais c'est aujourd'hui l'IRM corps entier qui est devenue l'imagerie de référence pour le diagnostic de cette pathologie. Elle permet de rechercher des lésions multifocales, au sein de ces topographies caractéristiques, élément clef du diagnostic. Elle permet aussi la détection de lésions infracliniques ou infra-radiographiques et de suivre l'activité de la maladie. La normalisation des anomalies en IRM peut toutefois être décalée dans le temps par rapport à la rémission clinique.

Le protocole d'acquisition des images doit comprendre des plans de coupes coronaires du corps entier et sagittaux du rachis entier, en utilisant des séquences T2 avec saturation de graisse (STIR) et T1 pour mettre en évidence l'œdème osseux. L'injection de produit de contraste n'est pas utile. La séquence de diffusion peut être utile à sensibiliser la détection des anomalies, mais n'est pas utilisée dans tous les centres, et augmente de façon conséquente le temps d'examen chez ces jeunes patients.

3.6.1 Topographie lésionnelle

Certaines localisations lésionnelles sont particulièrement évocatrices de la maladie :

- La métaphyse des os longs (50 %) : atteinte adjacente à la physe et souvent bilatérale. L'atteinte des membres inférieurs est très fréquente au cours de la maladie (notamment du fémur et du tibia).
- Les corps vertébraux (20 %) : en particulier du rachis dorsal, avec risque de fracture vertébrale et de déformation cyphotique.
- Le bassin (10 %) : souvent asymptomatique et non visible à la radiographie, proche des zones de synchondroses, en particulier les zones cotyloïdiennes proches des cartilages en Y, des trochanters ou des branches ischio-pubiennes au contact des physes (car ces zones sont des équivalents de métaphyse), ou également des articulations sacro-iliaques.
- Le tiers interne des clavicules (< 10 %) : souvent hyperostosante.
- Mandibule (rare) : pouvant être très déformante en raison de l'hyperostose et de l'atteinte des parties molles volontiers associée.

3.6.2 Aspect en imagerie

► Radiographies standard

Les radiographies standard mettent en évidence :

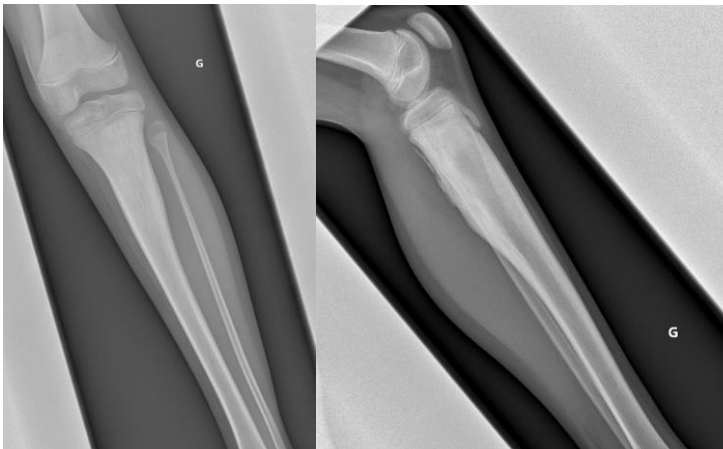
- Des lésions osseuses diverses : lytiques (le plus souvent, de contours généralement bien définis, parfois cerclés d'un liseré d'ostéocondensation), condensantes ou mixtes.

- Un élargissement du cartilage de croissance : aspect très évocateur d'OCMR.
- Il peut exister un amincissement cortical, une hyperostose ou encore une réaction périostée.
- Elles peuvent être totalement normales au stade initial de l'atteinte.

OCMR avec atteinte lytique de la métaphyse distale du tibia



OCMR métaphyso-diaphysaire proximale du tibia avec ostéo-condensation, hyperostose et appositions périostées postérieures



OCMR avec atteinte métaphyso-épiphysaire distale du tibia.

La radiographie paraît quasiment normale. En comparaison avec l'IRM, on retrouve une discrète lyse osseuse métaphysaire proche du cartilage de croissance



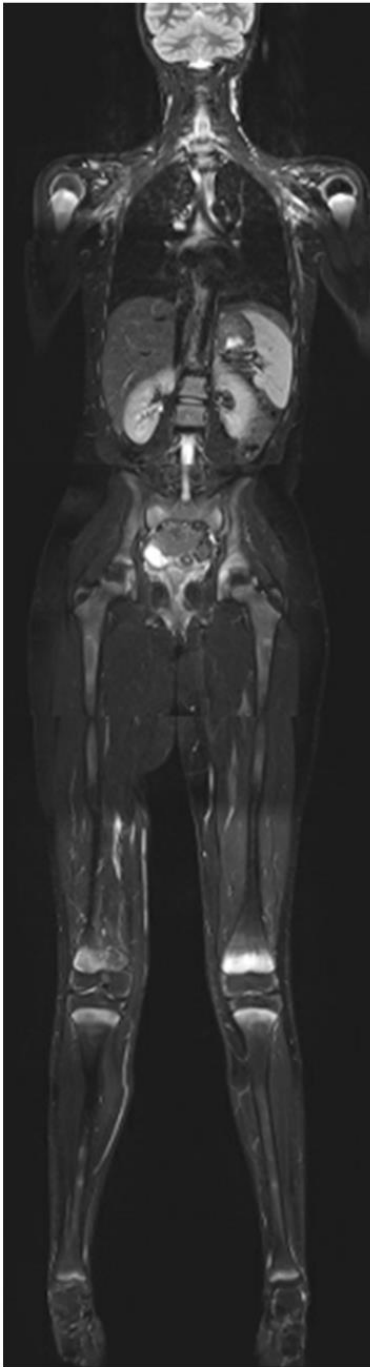
► IRM

L'IRM montre souvent plus de sites inflammatoires que ceux présents cliniquement. Les aspects les plus typiques sont des hypersignaux T2 STIR multifocaux dans les régions essentiellement métaphysaires avec parfois une extension dans les parties molles. Elle permet de visualiser la plupart des atteintes ostéo-articulaires de l'OCMR : œdème osseux, réaction périostée, hyperostose, ostéolyse, fracture vertébrale et l'atteinte des tissus mous. Elle permet aussi d'exclure les diagnostics différentiels, de rechercher des complications (comme une compression médullaire en cas de lésion vertébrale) et d'évaluer l'évolution sous traitement. L'IRM a supplantée la scintigraphie osseuse au Tc99, moins sensible et irradiante.

L'IRM retrouve :

- Un œdème osseux de la médullaire : métaphysaire des os longs pouvant s'étendre à l'épiphyse. En cas d'atteinte diaphysaire, celle-ci est concomitante de l'atteinte métaphysaire.
- Une infiltration des parties molles : souvent présente.
- Un épaissement périosté voire une masse des parties molles.
- Il n'y a en général pas de collection au sein des parties molles (diagnostic différentiel avec l'ostéomyélite infectieuse).
- Un épanchement articulaire ou une synovite adjacente à la lésion peuvent être observés.
- En cas d'atteinte rachidienne, on recherche une irrégularité, un œdème des plateaux vertébraux, une diminution de l'espace intervertébral ou une diminution de hauteur du corps vertébral. L'atteinte vertébrale peut entraîner des troubles conséquents de la statique rachidienne, essentiellement en cyphose.

Exemple d'OCMR avec atteintes multifocales



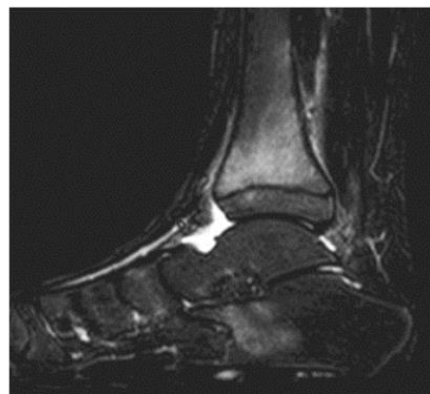
L'IRM corps entier retrouve des lésions en hypersignal STIR des métaphyses proximales des humérus, des sacro-iliaques, des cotyles, métaphysaires des genoux et métaphysaires distales des tibia.

OCMR avec atteintes métaphyso-épiphysaires distale du fémur droit associées à une infiltration des parties molles adjacentes.

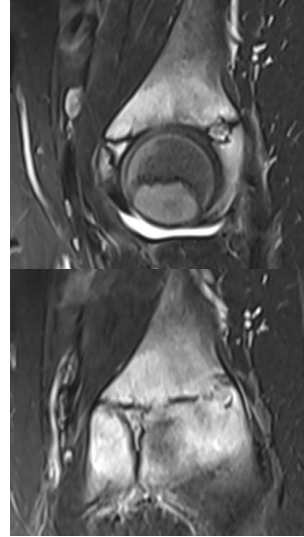
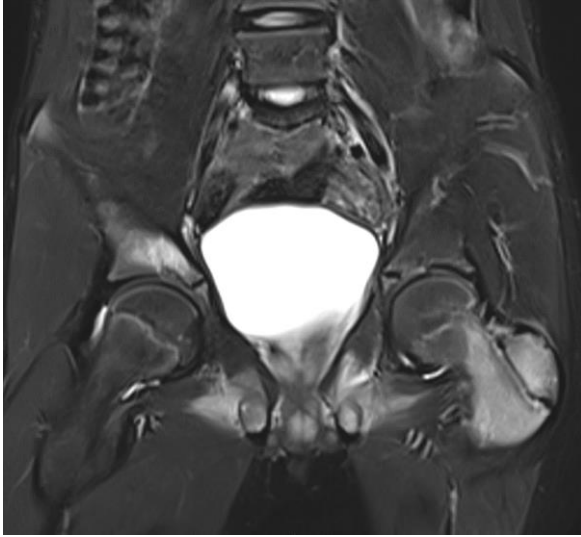


Atteintes également de la métaphyse distale gauche du fémur et des métaphyses distales des tibia.

OCMR avec atteinte métaphysaire distale du tibia et épanchement articulaire tibio-talien.



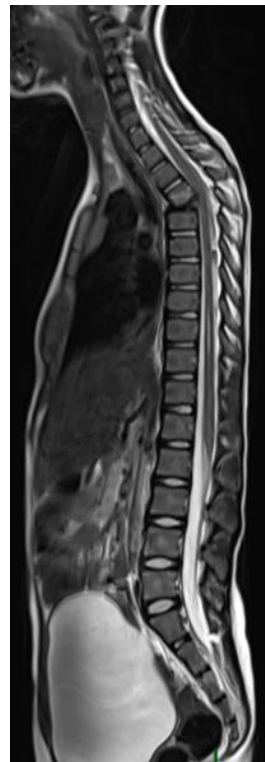
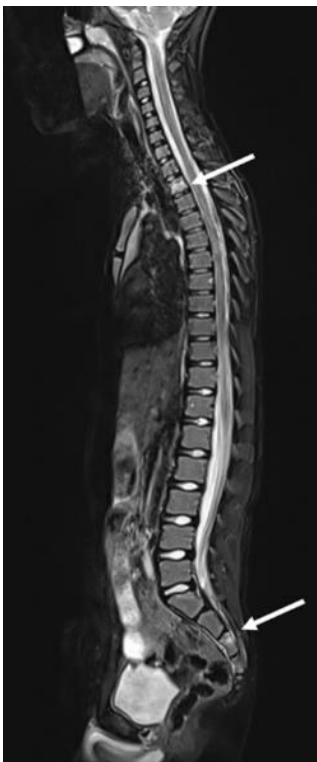
OCMR avec atteinte du bassin



A gauche : OCMR avec atteintes multiples du bassin : cotyle droit au contact du cartilage en Y, col fémoral et grand trochanter gauche de part et d'autre de la physe et ischiatiques au contact de la synchondrose ischio-pubienne.

A droite : OCMR avec atteinte du bassin. Vue sagittale d'une atteinte d'un cotyle avec hypersignal STIR au contact du cartilage en Y.

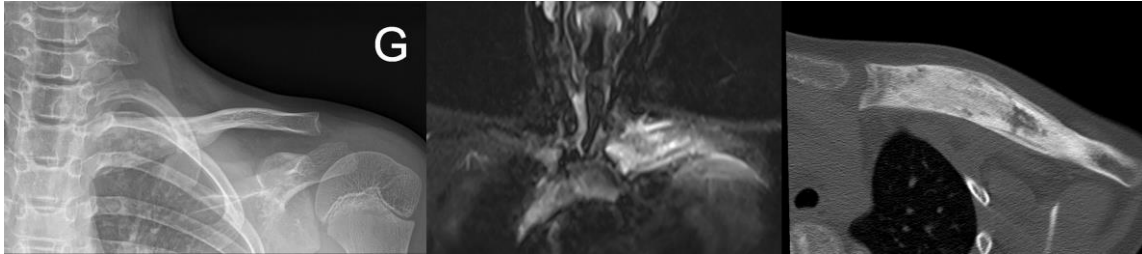
OCMR avec atteinte vertébrale



A gauche : OCMR avec atteinte vertébrale : hypersignal STIR du plateau inférieur de T2 et supérieur de S3. Pas de perte de hauteur du corps vertébral

A droite : OCMR avec tassement complet du corps vertébral de T5, responsable d'une cyphose régionale et d'une compression médullaire. A noter que la patiente était asymptomatique au rachis, d'où l'intérêt des séquences sagittales sur le rachis lors de l'IRM corps entier.

OCMR avec atteinte claviculaire.



Hyperostose importante de la moitié interne de la clavicule gauche, avec appositions périostées (radio à gauche, scanner à droite) et hypersignal STIR (IRM au milieu).

Le scanner n'est pas indiqué. Il peut être utile dans certains cas particuliers (par exemple : recherche d'érosion ou d'ostéosclérose pour une atteinte sterno-claviculaire ; ou pour des localisations mal appréhendées en radiographie comme les os plat du bassin ou l'omoplate).

3.7 Analyse histologique et microbiologique : confirmation et diagnostic différentiel

3.7.1 Rôle de l'anatomopathologie

L'examen anatomopathologique est principalement utilisé pour exclure des diagnostics différentiels, notamment les pathologies tumorales. Les résultats histologiques sont variables et non spécifiques, reflétant différents stades d'évolution de la maladie :

- **Phase précoce** : présence de nombreux polynucléaires neutrophiles, de cellules géantes multinucléées et de plages d'ostéolyse.
- **Phase plus tardive** : formation osseuse réactionnelle, sclérose et prédominance de lymphocytes.
- Dans certains cas, des lésions **aiguës, subaiguës et chroniques** peuvent coexister au sein d'une même biopsie, rendant l'interprétation plus complexe.

L'utilisation d'immunomarquages peut être envisagée pour préciser l'origine d'une lésion suspecte.

3.7.2 Rôle de la bactériologie

L'examen bactériologique vise à exclure une cause infectieuse d'ostéite, en particulier une infection ostéoarticulaire. La biopsie osseuse est alors adressée en bactériologie pour la mise en culture systématique et l'identification d'éventuels pathogènes.

3.7.3 Indications des biopsies osseuses

La nécessité d'une biopsie osseuse dépend du contexte clinique et radiologique :

- **Atteinte monofocale** : en cas de doute diagnostique, une biopsie osseuse peut être indiquée afin d'exclure une infection ou une tumeur osseuse. L'échantillon devra être adressé à la fois en bactériologie et en anatomopathologie.

- **Atteinte plurifocale** : la réalisation d'une biopsie osseuse est rarement nécessaire, sauf en cas de doute diagnostique persistant.

4. Manifestations systémiques associées à l'OCMR

4.1 Dermatologie

L'atteinte cutanée est la manifestation extra-osseuse la plus fréquente, décrite chez environ 20 % des enfants et 40 % des adultes ayant une OCMR. Toutefois, plus de la moitié des enfants ayant des manifestations extra-osseuses présentent des lésions cutanées. Parmi elles, le psoriasis semble être la plus fréquente, décrite chez plus de la moitié des patients. Une atteinte pustuleuse palmo-plantaire est retrouvée dans un quart des cas. Sont également rapportés des aphtes buccaux récurrents (26 %), une hidradénite suppurée (14 %), une acné sévère (12 %) et plus rarement des lésions de dermatose neutrophilique. Dans près de 2/3 des cas, l'atteinte cutanée précède l'apparition des manifestations osseuses. L'acné sévère est plus fréquente chez l'adolescent, de type conglobata, tandis que les lésions pustuleuses palmo-plantaires touchent majoritairement les adultes.

L'acné vulgaire est une pathologie fréquente de l'adolescent, elle est la manifestation cutanée la plus fréquemment décrite dans la série de 486 patients issus du registre international Eurofever. Mais, dans le cadre d'une OCMR, elle est volontiers sévère. Des cas d'acné fulminans avec apparition brutale de lésions papulo-nodulaires hémorragiques et ulcérées accompagnées de fièvre, de fatigue et de douleurs musculo-squelettiques avec une élévation des marqueurs biologiques de l'inflammation ont été décrits chez des adolescents de sexe masculin. Ces lésions douloureuses responsables de cicatrices inesthétiques surviennent majoritairement peu après l'initiation d'un traitement par isotrétinoïne à dose élevée. En cas d'acné sévère rétentionnelle, l'isotrétinoïne doit être débuté à petite dose (0,1 mg/kg/j) puis être augmenté progressivement pour éviter l'exacerbation de l'acné. En cas d'acné fulminans, une corticothérapie orale à la dose 0,5 à 1 mg/kg/j pendant au moins un mois doit être prescrite avant d'envisager de reprendre l'isotrétinoïne à petite dose avec une augmentation très lente sur plusieurs mois. L'exacerbation de l'acné semble généralement concomitante ou précéder de peu la survenue de lésions osseuses.

Les lésions de psoriasis consistent en des plaques érythémato-squameuses bien délimitées touchant le cuir chevelu, le tronc ou les membres, mais sa fréquence est probablement sous-estimée dans la plupart des études rétrospectives. Une kératodermie palmo-plantaire psoriasique n'est pas rare même si la pustulose palmo-plantaire est plus fréquente. Des atteintes unguéales psoriasiques comme des ongles en dé à coudre, une onycholyse, un aspect en tache d'huile ou une décoloration des ongles, accompagnées ou non de paronychie peuvent être associés.

Des aphtes buccaux récurrents sont également décrits. Toutefois ni leur association avec une maladie inflammatoire du tube digestif ni leur évolution sous traitement ne sont précisés dans les plus grandes séries de la littérature. L'hidradénite suppurée est plus rarement rapportée.

Une ulcération douloureuse avec une bordure érythémato-violacée surélevée caractéristique d'un pyoderma gangrenosum ou un syndrome de Sweet sont rares. Ces dermatoses neutrophiliques sont généralement concomitantes ou succèdent le diagnostic d'OCMR. Une biopsie cutanée peut être nécessaire pour confirmer le diagnostic. Un phénomène de pathergie avec apparition des lésions de dermatoses neutrophiliques sur des sites de biopsie osseuse est rare mais possible. L'évolution est habituellement favorable avec une corticothérapie par voie générale.

4.2 Digestif – vasculaire – ophtalmologie

La fréquence des maladies associées à l'OCMR est peu/mal documentée. Les études disponibles sont généralement des études de faibles effectifs (case-reports ou séries de cas).

4.2.1 OCMR et atteinte digestive

Il existe peu de données d'incidence sur la coexistence d'OCMR et d'atteinte digestive. Dans ce contexte, ce paragraphe s'appuiera aussi bien sur les travaux mentionnant OCMR ou syndrome SAPHO.

L'existence concomitante d'une OCMR/ syndrome SAPHO et d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin a été décrite depuis les années 1990. Ainsi, malgré la paucité des études, l'ancienneté et la reproductibilité des études, permet d'affirmer la coexistence OCMR/ syndrome SAPHO et MICI.

On distingue 2 types d'atteintes digestives :

- Les MICI : Maladie de Crohn/Rectocolite Hémorragique/MICI Indifférenciées.
- Les atteintes infracliniques.

► Association aux MICI

Des associations ont été décrites, plus fréquemment chez l'adulte que chez l'enfant.

En pratique, dans un contexte d'OCMR avec des signes digestifs ou un syndrome inflammatoire biologique important ou persistant, il convient de rechercher une MICI.

► Atteintes infracliniques

Une atteinte digestive infraclinique est également mise en évidence dans un contexte d'OCMR. Cette inflammation infraclinique est accompagnée d'une modification du microbiote. Ce phénotype ne semble pas associé à une symptomatologie particulière et ne devrait donc pas inciter à une modification thérapeutique.

4.2.2 OCMR et vascularite

L'association d'une OCMR et d'une vascularite systémique est connue mais exceptionnelle. Ce sont essentiellement des artérites de Takayasu qui ont été rapportées.

4.2.3 OCMR et uvéite

Il n'existe que quelques cas cliniques marginaux sur la coexistence d'une OCMR et uvéite. Dans ce contexte, une prise en charge pluridisciplinaire avec collaboration étroite entre rhumatologue et ophtalmologiste est nécessaire.

5. Entités apparentées et formes génétiques d'OCMR

5.1 Syndrome SAPHO

Le syndrome SAPHO (Synovite, Acné, Pustulose, Hyperostose, Ostéite) associe des lésions ostéoarticulaires (ostéite aseptique, hyperostose) à des manifestations dermatologiques (psoriasis, pustulose palmoplantaire, acné sévère). Ce syndrome polymorphe partage des caractéristiques cliniques et radiologiques avec les spondyloarthrites, notamment par ses atteintes axiales (sacro-iliaques, paroi thoracique antérieure, rachis) et enthésitiques. Les atteintes extra-articulaires, comme les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), renforcent ce rapprochement, bien que le syndrome SAPHO possède des spécificités propres, notamment radiologiques et génétiques.

► Données épidémiologiques et cliniques

Le syndrome SAPHO est une pathologie rare, avec une incidence estimée entre 1 et 2 cas pour 10 000 consultations en rhumatologie. Il touche principalement les adultes jeunes, avec un âge moyen de début des symptômes situé entre 30 et 40 ans, et une légère prédominance féminine rapportée dans la plupart des cohortes, notamment les quatre séries européennes et une série chinoise analysées ([Tableau 1](#)).

Les atteintes ostéoarticulaires caractéristiques incluent la paroi thoracique antérieure, touchée dans 63 à 100 % des cas selon les cohortes. Cette localisation, emblématique du syndrome SAPHO, est également rapportée dans la série française de l'hôpital Bichat. D'autres localisations ostéoarticulaires sont également fréquentes : le rachis est affecté dans 2 à 66 % des cas, les articulations sacro-iliaques dans 12 à 40 %, et la symphyse pubienne est rapportée dans 7 % des cas. Une association avec les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), notamment la maladie de Crohn, est retrouvée dans environ 8 % des cas, une fréquence similaire à celle observée dans certaines pathologies rhumatologiques inflammatoires.

L'atteinte des enthèses, typique des spondyloarthrites, est également fréquente dans le syndrome SAPHO. Une étude échographique menée sur 15 patients atteints de syndrome SAPHO et 30 témoins appariés pour l'âge, le sexe et l'IMC a révélé des modifications morphologiques et structurales des enthèses dans 47 % des cas (7/15), contre 13 % des témoins (4/30), une différence statistiquement significative. Cependant, une enthésite clinique n'a été rapportée que chez un seul patient. Les enthèses patellaires et achilléennes représentent les sites les plus fréquemment touchés.

► Similitudes avec les spondyloarthrites (SpA)

Le syndrome SAPHO partage de nombreux points communs avec les spondyloarthrites, notamment par la fréquence des atteintes axiales. Ainsi, des douleurs de la paroi thoracique antérieure, fréquentes dans le syndrome SAPHO, sont également rapportées dans 44 % des cas de SpA axiale récente, comme le montre la cohorte française DESIR. Les atteintes rachidiennes (2 à 66 % des cas) et sacro-iliaques (12 à 40 %) rappellent également celles des SpA. Enfin, l'association avec les MICI, notamment la maladie de Crohn (8 % des cas), constitue un point de recoupement important entre les deux entités.

Cependant, certaines différences notables distinguent le syndrome SAPHO des SpA. Par exemple, la prévalence de l'antigène HLA-B27, emblématique des SpA, n'est pas plus élevée que dans la population générale dans le syndrome SAPHO. Dans la série chinoise, aucune corrélation entre HLA-B27 et les atteintes axiales n'a été retrouvée, ce qui reflète une divergence importante sur le plan génétique.

Tableau 1 : données de différentes cohortes de syndrome SAPHO de la littérature

Auteur (ref)	Chamot (1)	Colina (6)	Hayem (7)	Aljuhani (8)	Cao (9)
Nombre	85	71	120	41	354
Ratio F:H (%)	43	67	58	73	67
Âge début osteo articulaire (ans)	38	38.5	29	44	37
Atteinte PTA %	65	83	63	68	100
Rachis (%)	22	66	33	39	41
Sacro-iliaque (%)	33	12	40	29	32
HLA-B27 (%)	19	4	13	0	4
MICI (%)	ND	8	8	0	ND

PTA : paroi thoracique antérieure, MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin, ND : non déterminé

► Imagerie

En imagerie par rayons X l'atteinte axiale du syndrome SAPHO présente des particularités distinctives, notamment la fréquence de la sclérose osseuse, qui se manifeste par un aspect fibrillaire de la trame osseuse. Des plages d'ostéolyse et une hypertrophie, parfois pseudo-pagétique, du segment atteint peuvent également être observées, traduisant les aspects d'ostéite et d'hyperostose. Ces lésions osseuses peuvent être associées à une atteinte articulaire érosive des articulations sternoclaviculaires ou sacro-iliaques. Au niveau vertébral, des syndesmophytes peuvent apparaître, parfois accompagnés d'une hyperostose et pouvant évoluer vers une ankylose. Des cas de spondylodiscite non infectieuse ont également été décrits.

La scintigraphie osseuse reste utile dans ce contexte pour cartographier les atteintes osseuses et articulaires, en particulier celles qui sont peu ou non symptomatiques.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet d'objectiver les lésions inflammatoires, telles que l'ostéite, l'arthrite ou l'enthésite. À l'étage rachidien, les lésions inflammatoires présentent une répartition topographique similaire entre le syndrome SAPHO et les spondyloarthrites, bien que certaines différences puissent être notées.

► Aspects thérapeutiques

Il n'existe pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) spécifique pour le traitement du syndrome SAPHO. Dans les tableaux cliniques évoquant un syndrome SAPHO, en particulier ceux ressemblant à une spondyloarthrite, les recommandations peuvent s'appliquer en adaptant la prise en charge au phénotype du patient. Celle-ci inclut des mesures non pharmacologiques, toujours recommandées, ainsi que des traitements pharmacologiques adaptés en fonction des atteintes (osseuses, articulaires), des manifestations extra-rhumatologiques associées (type de dermatose, MICI) et des comorbidités.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) restent indiqués en première ligne. En cas d'échec, et après évaluation, des infiltrations peuvent être envisagées pour les atteintes articulaires. Pour les atteintes osseuses, telles que l'ostéite ou l'hyperostose, l'utilisation de bisphosphonates (BP) constitue une option thérapeutique. Enfin, en l'absence de réponse satisfaisante, un essai de traitement ciblé peut être proposé.

► Evolution

L'évolution du syndrome SAPHO est très variable. Certaines formes sont dites monophasiques, avec une seule poussée suivie d'une rémission durable. D'autres formes évoluent de manière chronique, par poussées intermittentes pendant plusieurs années avant d'entrer en rémission. Dans 50 % des cas, la maladie prend une forme chronique, avec des exacerbations séparées par de brèves périodes d'amélioration. Les facteurs prédictifs d'une évolution chronique incluent le sexe féminin, une atteinte initiale de la paroi thoracique antérieure, la présence d'une arthrite périphérique, des lésions dermatologiques, et un syndrome inflammatoire biologique.

► Conclusion

Le syndrome SAPHO peut être intégré dans le cadre des spondyloarthrites, en raison de plusieurs caractéristiques communes : atteintes rhumatologiques axiales, enthèses touchées, associations avec une inflammation intestinale (MICI) ou des dermatoses inflammatoires. Cependant, des différences importantes le distinguent des spondyloarthrites classiques. Sur le plan génétique, l'association avec HLA-B27 est faible voire absente. En imagerie, des aspects spécifiques comme l'ostéosclérose et l'hyperostose différencient le syndrome SAPHO des spondyloarthrites axiales. Ces particularités rapprochent le syndrome SAPHO de l'OCMR, notamment lorsqu'il n'y a pas d'atteinte cutanée extériorisée, une situation rencontrée dans environ 30 % des cas ([Tableau 2](#)).

Tableau 2 : arguments d'intégration du syndrome SAPHO dans le cadre des spondyloarthrites

	Positifs (éléments communs)	Négatifs (particularités syndrome SAPHO)
Rhumatologiques	Atteinte axiale (rachis, SI) enthésite	Atteinte paroi thoracique plus fréquente
Peau	Pustulose palmo plantaire Psoriasis pustuleux Hidrosadénite suppurée (Verneuil)	Acné sévère plus fréquente Psoriasis vulgaire moins fréquent
Génétique		Association à HLA-B27 faible ou absente
Immunologique	Implication TNF, IL-1, axe IL-23/Th17	Implication inflammasome ?
Etiologie	Rôle possible de facteurs infectieux déclenchants	
Imagerie	Atteinte inflammatoire rachis, SI (œdème osseux, érosions) Spondylodiscite, enthésite Ossification sous-ligamentaire (syndesmophyte, ankylose)	Sclérose, hyperostose, Ostéite multifocale
Autres	MICI	Prédominance féminine Uvéite plus rare

SI : sacro iliaque ; MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin.

5.2 OCMR monogéniques

Ces hypothèses doivent être envisagées en présence de phénotypes inflammatoires d'OCMR, notamment lorsque la maladie débute précocement (avant l'âge habituel d'apparition de l'OCMR), et plus encore en cas de consanguinité.

5.2.1 Le syndrome PAPA et PAMI

Le syndrome PAPA (Pyogenic Arthritis, Pyoderma Gangrenosum, Acne) est une maladie génétique auto-inflammatoire extrêmement rare, transmise de manière autosomique dominante. Il est causé par des mutations dans le gène PSTPIP1 (proline-serine-threonine phosphatase-interacting protein 1), situé sur le chromosome 15, qui code une protéine impliquée dans la régulation du cytosquelette et de l'inflammation. Ces mutations entraînent une surproduction de la cytokine pro-inflammatoire IL-1.

Le syndrome se manifeste principalement par une triade clinique :

- Arthrite purulente stérile : Débute généralement au cours de la première décennie de la vie avec des épisodes récurrents de polyarthrite inflammatoire sévère, souvent déclenchés par des traumatismes mineurs. Ces arthrites peuvent devenir progressivement destructrices et laisser des séquelles articulaires.

- **Pyoderma gangrenosum** : Lésions cutanées ulcérées, profondes et douloureuses, généralement localisées sur les membres inférieurs. Elles cicatrisent difficilement et s'aggravent souvent après des traumatismes (phénomène pathergique).
- **Acné nodulo-kystique sévère** : Survient souvent à l'adolescence, principalement sur le visage et le tronc, laissant des cicatrices permanentes si elle n'est pas traitée efficacement.

Les manifestations peuvent varier en fréquence et en gravité d'un patient à l'autre. D'autres symptômes incluent des épisodes de fièvre, de fatigue chronique et, parfois, des lésions cutanées inflammatoires supplémentaires (pustules, nodules). Le diagnostic repose sur la confirmation génétique. Des analyses biologiques montrent souvent un syndrome inflammatoire marqué.

Le traitement vise à contrôler les poussées inflammatoires et à prévenir les complications. Il associe en fonction de l'atteinte une biothérapie par anti-IL1 ou anti-TNF-alpha, un traitement antibiotique et/ou des corticoïdes.

Le syndrome PAPA est une maladie chronique évoluant par poussées inflammatoires. Les symptômes articulaires s'atténuent souvent à l'âge adulte, tandis que les manifestations cutanées (acné, pyoderma) deviennent plus prédominantes. Le pronostic dépend de la gravité des atteintes articulaires et cutanées ainsi que de la réponse au traitement.

Une entité proche, le syndrome PAMI, est également liée à des mutations dans le gène *PSTPIP1* (E250K ou E257K). Ce syndrome associe à l'OCMR des manifestations d'inflammation systémique marquée, accompagnées de lymphoprolifération (hépatomégalie, splénomégalie, adénopathies), d'une dermatose neutrophilique et d'une hyperzincémie.

5.2.2 Le syndrome de Majeed

Le syndrome de Majeed est une maladie génétique auto-inflammatoire rare, touchant principalement les enfants originaires du Moyen-Orient (Jordanie, Turquie). Elle est causée par des mutations autosomiques récessives dans le gène *LPIN2*, situé sur le chromosome 18p, codant pour la lipine-2. Cette protéine joue un rôle crucial dans le métabolisme lipidique et la régulation de l'inflammation. Les mutations de *LPIN2* entraînent une dérégulation de la réponse inflammatoire, caractérisée par une surproduction de cytokines pro-inflammatoires, notamment l'interleukine-1 (IL-1).

Cliniquement, elle se manifeste par une triade :

- **Ostéomyélite chronique non bactérienne** : Cette atteinte inflammatoire osseuse débute précocement dans l'enfance, souvent avant l'âge de 2 ans. Elle se manifeste par des douleurs osseuses sévères, une sensibilité locale, et des lésions multifocales détectées en imagerie, présentant des caractéristiques similaires à celles de l'OCMR classique. Les épisodes inflammatoires osseux sont fréquents, les rémissions courtes, et les atteintes peuvent être invalidantes, entraînant des déformations osseuses, un retard de croissance et des contractures articulaires.
- **Anémie dysérythropoïétique congénitale (CDA)** : L'anémie est microcytaire et non régénérative, causée par un défaut de maturation des érythroblastes. Elle se manifeste par une fatigue, une pâleur marquée, et dans les formes sévères, des complications telles qu'une hypoxie chronique nécessitant des transfusions sanguines.
- **Dermatose neutrophilique** : Les lésions cutanées inflammatoires douloureuses incluent des pustules stériles, des plaques érythémateuses et des éruptions évoquant un

syndrome de Sweet. Ces manifestations sont le reflet d'une infiltration neutrophilique au niveau cutané.

En plus de la triade, d'autres manifestations peuvent survenir, telles qu'une fièvre persistante ou récurrente, une inflammation systémique chronique, et parfois des atteintes articulaires secondaires liées à l'atteinte osseuse. Le diagnostic repose sur la génétique.

L'inhibiteurs de l'interleukine-1 (IL-1) permet de réduire les poussées inflammatoires osseuses, les manifestations systémiques et cutanées. Dans les formes graves d'anémie, on peut avoir recours à des transfusions sanguines.

Le syndrome de Majeed est une maladie chronique, dont la gravité varie selon les patients. Le pronostic dépend largement de la gravité des atteintes osseuses et de l'anémie, ainsi que de la réponse au traitement.

5.2.3 Syndrome DIRA

Le syndrome DIRA (déficit du récepteur antagoniste de l'interleukine-1 : *IL1RN*) est une maladie auto-inflammatoire rare, autosomique récessive. Elle résulte d'un déficit en récepteur antagoniste de l'interleukine-1 (IL-1RN), conduisant à une activation incontrôlée de la voie de l'IL-1. Ce syndrome se caractérise par une apparition néonatale de pustulose cutanée neutrophile sévère, d'ostéomyélite multifocale stérile, de périostite, et par une élévation des marqueurs inflammatoires.

Cliniquement, le syndrome DIRA se manifeste par une apparition précoce de fièvre, des douleurs abdominales, des éruptions cutanées (rash psoriasiforme inflammatoire), des symptômes musculosquelettiques tels qu'une ostéite multifocale, ainsi que des manifestations neurologiques, pulmonaires et des thromboses.

Les atteintes osseuses sont multiples, affectant l'épiphyse, la métaphyse et la diaphyse des os longs. Elles peuvent se manifester radiologiquement par :

- un ballonnement épiphysaire des os longs, à la fois distaux et proximaux ;
- un élargissement de plusieurs côtes et de la clavicule ;
- une ossification hétérotopique ou une encapsulation périostée de la métaphyse ;
- une élévation périostée de la diaphyse ;
- des lésions ostéolytiques bordées par une sclérose.

Biologiquement, le syndrome se manifeste par un syndrome inflammatoire marqué avec élévation de la CRP, de la VS, de la protéine amyloïde A sérique (SAA), et des protéines S100, en corrélation avec l'activité de la maladie. Le diagnostic repose sur l'analyse génétique identifiant les mutations responsables.

Sans traitement, l'évolution du syndrome DIRA peut être rapidement fatale. Les biothérapies ciblant à la fois l'IL-1 α et l'IL-1 β , comme l'anakinra (un analogue de l'IL1RA) ou le rilonacept (autorisé aux États-Unis), ont montré une efficacité significative. Ces traitements permettent de contrôler les poussées inflammatoires, de prévenir les complications à long terme, et d'atteindre une normalisation des paramètres biologiques et l'absence de signes cliniques inflammatoires (cutanés et osseux).

Une présentation atypique de syndrome DIRA, décrite chez un enfant présentant une ostéomyélite chronique non bactérienne avec un début plus tardif (à 1 an), élargit le spectre clinique. Ce cas souligne l'importance de mesurer le dosage sérique d'IL-1Ra chez les patients

avec des lésions osseuses inflammatoires précoces, même en l'absence de manifestations cutanées.

5.2.4 Le syndrome LIRSA ou CRMO3

Le syndrome LIRSA, également connu sous le nom de CRMO3 (ostéomyélite multifocale récurrente chronique de type 3), est une entité récemment identifiée en 2024. Cette maladie auto-inflammatoire osseuse rare, à transmission autosomique dominante, a été décrite chez des patients présentant un phénotype inflammatoire marqué et des lésions d'OCMR résistantes au traitement par anakinra.

Elle est causée par une mutation ponctuelle du gène **IL1R1**, codant pour le récepteur de l'interleukine-1 (IL-1), spécifiquement la substitution p.Lys131Glu. Cette mutation entraîne une activation constitutive de la voie inflammatoire médiée par l'IL-1, due à une perte de sensibilité du récepteur IL1R1 à son antagoniste naturel, l'IL1RA.

Cliniquement, le syndrome LIRSA se caractérise par l'apparition précoce, souvent dès la petite enfance, de douleurs osseuses diffuses et d'épisodes d'arthrite, résultant d'une ostéomyélite stérile.

6. Diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels de l'OCMR doivent se discuter selon le contexte clinique, mais aussi la présentation radiologique. Ils regroupent des causes infectieuses, métaboliques, tumorales et de rares syndromes auto-inflammatoires monogéniques. La biopsie doit se discuter au cas par cas au sein d'une équipe pluridisciplinaire (radiologues et cliniciens) experte.

6.1 Les ostéomyélites infectieuses aiguës ou subaiguës

► Bactériennes

La plupart des ostéomyélites bactériennes hématogènes sont unifocales, mais dans 7 % des cas, elles peuvent être multifocales. Les organismes en cause sont le plus souvent le *staphylococcus aureus*, le *streptococcus pneumoniae*, l'*Escherichia coli*, le *Kingella kingae*, plus rarement le *Pseudomonas aeruginosa*. L'atteinte osseuse est en général métaphysaire. Elle peut être rachidienne centrée sur les disques intervertébraux. La fièvre est en principe présente même si elle peut manquer et la douleur est parfois peu intense notamment en cas d'infection à *K.kingae*. Le syndrome inflammatoire est en général présent à des niveaux variables et peut même manquer, avec augmentation de la CRP, des leucocytes ou du fibrinogène.

Ostéomyélite infectieuse avec atteinte métaphyso-épiphysaire fibulaire distale et collection périostée fibulaire

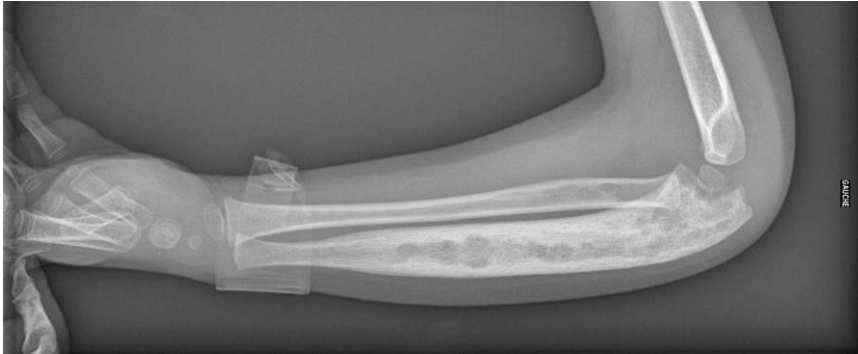


► Tuberculose

L'atteinte vertébrale est le plus souvent thoraco-lombaire, mais il existe des atteintes multifocales périphériques avec des aspects parfois similaires sur l'imagerie à l'OCMR. L'ensemble de l'examen clinique, l'origine géographique, des cas de tuberculose dans l'entourage, sont des éléments qui devront amener à élargir la recherche étiologique (RP +/- TDM thoracique, Quantiferon, tubertest...).

La découverte d'une tuberculose osseuse doit faire rechercher un déficit immunitaire.

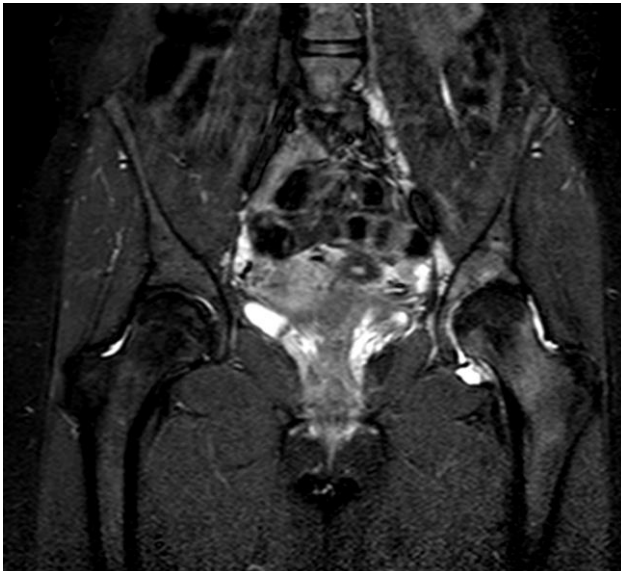
Atteinte tuberculeuse de l'avant-bras avec lésion mixte ostéolytique et condensante métaphysaire proximale et diaphysaire étendue de l'ulna



6.2 Rhumatisme inflammatoire chronique

La spondyloarthrite et le rhumatisme psoriasique sont des maladies très ressemblantes de l'OCMR et du syndrome SAPHO. Les signes communs sont l'âge de début et l'atteinte axiale ; la présence d'arthrites périphériques et enthésites (12-30 % versus 87 %), et de l'antigène HLAB27 (10 % versus 30-60 %) sont plus fréquents dans la spondyloarthrite. L'atteinte mandibulaire est spécifique de l'OCMR, alors que seule l'atteinte de l'articulation temporo-mandibulaire est décrite dans la spondylarthrite juvénile (JSPA). Radiologiquement les lésions de la JSPA sont essentiellement articulaires avec une atteinte osseuse secondaire alors que c'est un processus inverse dans l'OCMR et le syndrome SAPHO. L'évolution d'une CRMO vers la SPA est décrite mais avec une prédominance de filles, l'absence de HLAB27 et d'antécédents familiaux et une sacroiliite souvent unilatérale, ce qui lui donne un caractère atypique.

Coxite gauche dans le cadre d'une spondyloarthropathie. Hypersignal STIR modérée du cotyle gauche et épanchement articulaire coxo-fémoral.



6.3 Etiologies tumorales et malignes

► Leucémie

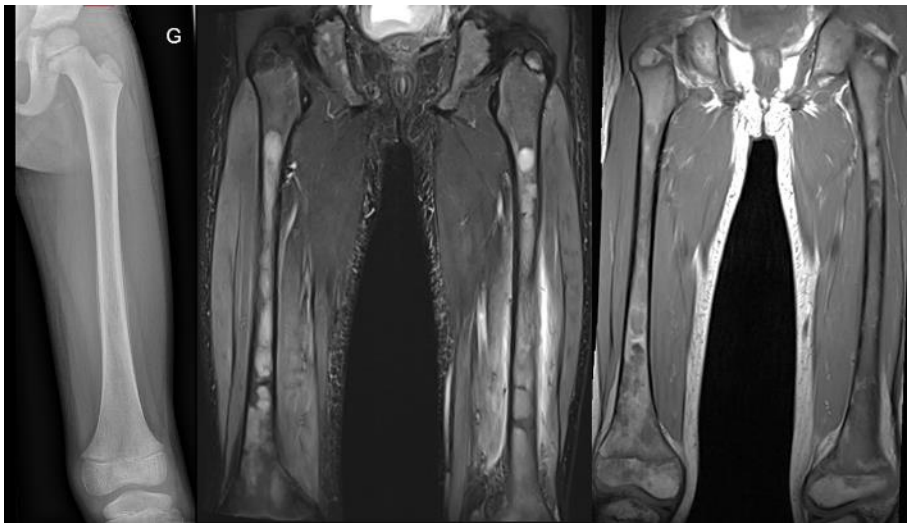
Le mode de révélation peut être celui de douleurs osseuses. Les lésions radiologiques incluent l'ostéopénie, les bandes métaphysaires et des lésions ostéolytiques, dont la plus rapportée

concerne la métaphyse des os longs. Dans les leucémies, on retrouve rarement des lésions de sclérose en imagerie contrairement à l'OCMR. L'IRM révèle souvent un remplacement médullaire, plutôt que l'œdème de la moelle observé dans l'OCMR.

► Lymphome

Les adénopathies sont atypiques dans l'OCMR ; leur présence avec des lésions osseuses peut le différencier de l'OCMR. Le lymphome osseux primitif peut fortement imiter les résultats radiologiques d'OCMR. Contrairement à l'OCMR, la sclérose n'est pas une caractéristique d'imagerie courante dans les lymphomes. Une lésion à prédominance ostéolytique sans sclérose devra faire évoquer un lymphome osseux sur l'IRM.

Remplacement médullaire osseux fémoral bilatéral diffus, diaphyso-métaphyso-épiphysaire, dans le cadre d'un lymphome de Burkitt



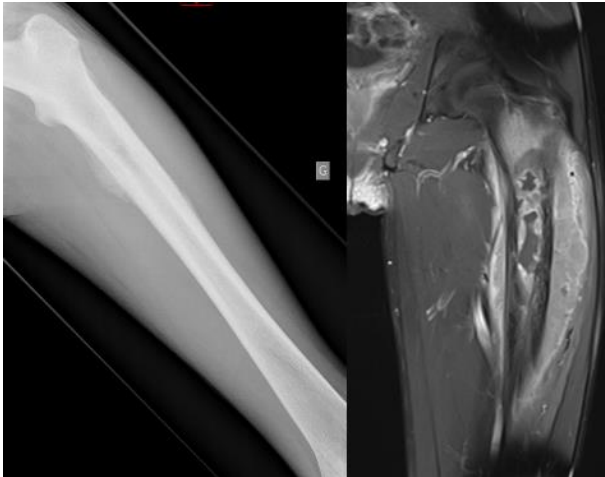
Radiographie (à gauche) : appositions périostées diaphysaires
IRM : atteinte intra-médullaire diffuse en hypersignal STIR (à gauche) et hyposignal T1 (à droite) avec atteinte périosté diaphysaire fémorale gauche.

► Ostéosarcome et sarcome d'Ewing

Ce sont généralement des tumeurs uniques. Les ostéosarcomes localisés se limitent à l'os, site du développement tumoral d'origine. La moitié de ces tumeurs surviennent sur le fémur et 80% autour du genou. La radiographie montre ostéocondensation mal limitée, plus ou moins hétérogène avec des zones plus lytiques en fonction du degré de maturation. Les signes d'agressivité sont : envahissement des parties molles, aspect mité ou lyse de la corticale, réaction périostée agressive. L'IRM permet d'apprécier la taille lésionnelle, l'extension intra médullaire et dans les parties molles et de rechercher des nodules d'extension satellite : Skip métastases.

Le sarcome d'Ewing est une lésion unique qui apparaît comme une lésion perméative (multiples petits trous), intra médullaire, dans la diaphyse d'un os long en radiographie standard. Elle peut être lytique ou sclérotique avec des bandes d'apposition périostée en bulbe d'oignon ou spiculée en rayon de soleil. L'IRM montre superbement l'envahissement tumoral endocanalaire et la masse circonférentielle des tissus mous.

Ostéosarcome d'Ewing



La radiographie retrouve des appositions périostées dont certaines sont pluri-lamellaires. L'IRM retrouve un envahissement tumoral centro-médullaire métaphyso-diaphysaire fémoral proximal avec extension par une masse au sein des parties molles.

► Neuroblastome

Le diagnostic différentiel peut se poser en cas d'atteinte osseuse et médullaire métastatique.

6.4 Tumeurs bénignes d'aspect « inflammatoire » en IRM

Parmi les tumeurs osseuses bénignes, certaines d'entre elles entraînent classiquement la présence d'un important œdème péri-lésionnel en hypersignal STIR.

► L'Ostéome ostéoïde et l'Ostéoblastome

L'ostéome ostéoïde survient principalement chez les adolescents et les jeunes adultes, entre 10 et 25 ans, avec une légère prédominance masculine. Les localisations fréquentes sont les os longs, notamment le fémur proximal et le tibia, mais la colonne vertébrale peut également être touchée, en particulier les arcs postérieurs des vertèbres. La douleur nocturne, soulagée par l'aspirine ou les AINS, est un signe clinique caractéristique. En imagerie, un nidus hypervasculaire est visible, entouré d'une sclérose réactionnelle. L'ostéoblastome, plus rare, est également unifocal mais de plus grande taille, avec une atteinte plus fréquente de la colonne vertébrale et une évolution potentiellement agressive.

► Le Chondroblastome

Le chondroblastome est une tumeur osseuse bénigne qui touche principalement les adolescents et les jeunes adultes, entre 10 et 25 ans. Cette lésion siège typiquement dans les épiphyses ou les apophyses des os longs, comme le fémur distal, le tibia proximal ou l'humérus proximal. Elle peut également être retrouvée dans des os plats, comme la scapula ou le bassin. Les patients présentent des douleurs articulaires chroniques, parfois associées à une limitation fonctionnelle. En imagerie, la lésion apparaît lytique avec des calcifications intra lésionnelles et une inflammation des tissus adjacents. La localisation épiphysaire ou apophysaire permet de différencier cette lésion d'autres tumeurs bénignes ou des atteintes inflammatoires comme l'OCMR.

Chondroblastome



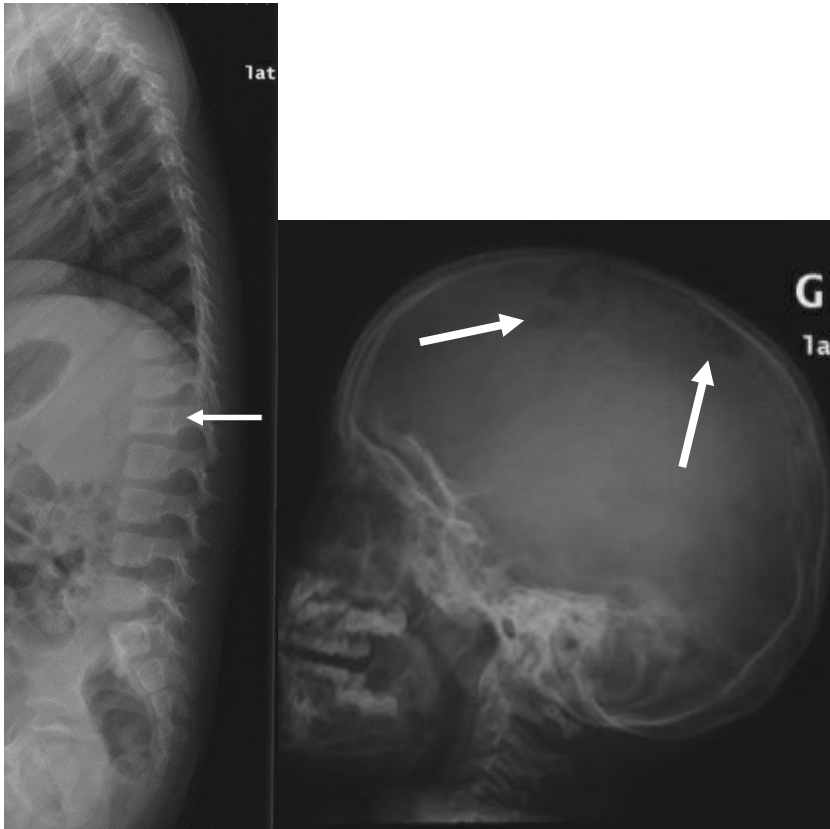
Lésion lytique postérieure de l'épiphysse distale du tibia associée à une importante inflammation osseuse épiphysaire et des parties molles adjacentes.

► Histiocytose langerhansienne (LCH)

L'histiocytose langerhansienne touche principalement les enfants de moins de 10 ans, avec un pic entre 1 et 5 ans. Les localisations osseuses les plus fréquentes incluent le crâne, les vertèbres (pouvant entraîner une **vertebra plana**), le bassin et les os longs. Les mains et les pieds sont habituellement épargnés. La présentation clinique peut aller d'une lésion osseuse unique à des atteintes multiples. Au niveau du crâne, les lésions se manifestent par une tuméfaction rénitente ou molle.

Radiologiquement, elles apparaissent comme des plages d'ostéolyse bien délimitées, sans liseré d'ostéo-condensation, d'un diamètre généralement compris entre 1 et 4 cm, avec des bords polycycliques. Ces lésions peuvent évoluer en fonction de la maladie, entraînant parfois des modifications de leur aspect. Dans les os longs, c'est la diaphyse qui est préférentiellement touchée. L'atteinte vertébrale peut conduire à un effondrement du corps vertébral (*vertebra plana*), une présentation pouvant mimer une ostéomyélite chronique récurrente multifocale (OCMR) sur le plan radiologique. Toutefois, certaines caractéristiques, comme une atteinte métaphysaire ou multifocale, orientent davantage vers le diagnostic d'OCMR que de LCH.

Histiocytose Langerhansienne avec tassement du corps vertébral de L1 et lacunes de la voûte crânienne



6.5 Le scorbut ou déficit en vitamine C

Cliniquement, le déficit en vitamine C provoque des douleurs osseuses diffuses. L'atteinte squelettique comporte une déminéralisation, des anomalies de la croissance osseuse et des lésions hémorragiques sous-périostées ou intra-osseuses pouvant imiter une maladie inflammatoire. L'atteinte osseuse est diffuse, péri-métaphysaire en phase précoce, mais pouvant atteindre les diaphyses en phase plus avancée. Les signes d'imagerie révèlent souvent une atteinte squelettique bilatérale avec une distribution quasi symétrique et la présence de bandes denses métaphysaires. Un purpura folliculaire, des ecchymoses, une hypertrophie des gencives avec gingivorragies et un régime alimentaire sélectif orientent le diagnostic (si besoin, confronter à un dosage de la vitamine C).

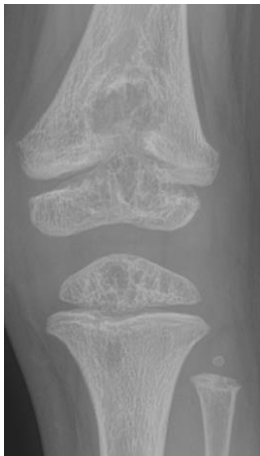
Scorbut avec bandes denses métaphysaires surtout fémorales distales bilatérales



6.6 L'hypophosphatasie

Le tableau clinique et radiologique peut évoquer une OCMR. On évoque ce diagnostic chez l'enfant devant des douleurs osseuses, associées à une perte précoce des dents de lait, et à un dosage des phosphatases alcalines abaissé. Cette maladie génétique rare peut s'associer à des atteintes métaphysaires multiples en IRM avec un œdème osseux.

Hypophosphatasie avec déminéralisation et lacune centro-métaphysaire.



6.7 La maladie de Caffey ou hyperostose corticale infantile

Dans cette pathologie, l'atteinte osseuse peut apparaître dans les tous premiers mois de la vie, avec fièvre ou fébricule, un gonflement douloureux des tissus mous profonds de quelques segments de membres ; radiologiquement, l'atteinte débute par un flou de la corticale osseuse sous-jacente puis un dédoublement et une ossification cortico-périostée. La mandibule est concernée dans 75 % à 80 % des cas, élément souvent important du diagnostic. Si le gonflement des tissus mous disparaît rapidement, les signes radiologiques disparaissent après plusieurs mois.

6.8 La dysplasie fibreuse

C'est un diagnostic différentiel de l'OCMR à évoquer quand elle ne s'inscrit pas dans un contexte syndromique (syndrome de McCune Albright en particulier). L'atteinte osseuse peut être multiple

dans la forme polyostotique avec une distribution fréquemment unilatérale (métamérique ou hémimélique) des sites atteints. Les atteintes osseuses sont volontiers crânio-maxillo-faciales, et provoquent des douleurs osseuses importantes. La biopsie osseuse peut être nécessaire pour un diagnostic anatomo-pathologique et génétique (recherche du variant du gène *GNAS*) qui affirmera le diagnostic.

6.9 Les causes « traumatiques »

► L'œdème périphysaire focal

Il est lié à un microtraumatisme dû à un stress mécanique au cours des étapes de fermeture physiologique normale de la physe, retrouvé chez l'adolescent entre 12 et 16 ans. Les lésions physaires sur l'IRM peuvent s'étendre à la métaphyse et l'épiphyse et évoquer l'OCMR. L'évolution est spontanément favorable.

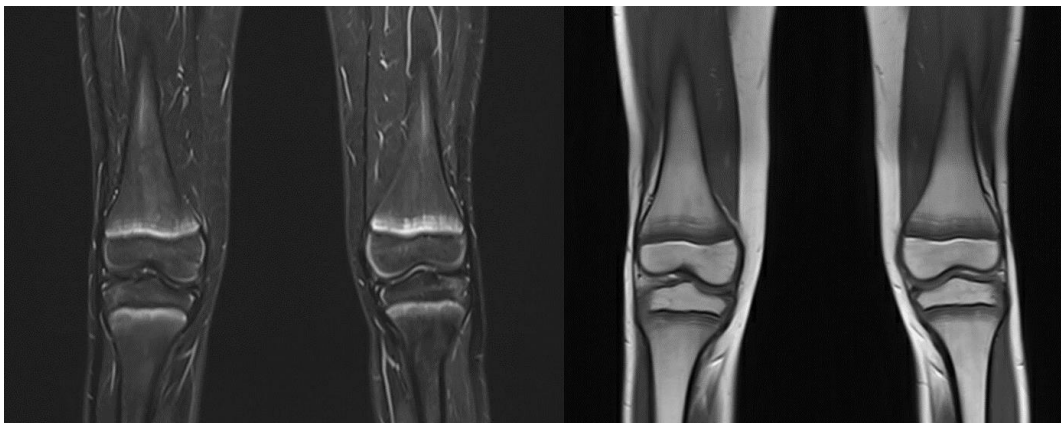
► Le stress mécanique chronique

Il peut entraîner des fractures. Dans le bas des jambes et les os métatarsiens, les fractures sont plus généralement observées dans la diaphyse, tandis que les lésions d'OCMR sont davantage observées dans la métaphyse.

6.10 Etiologies en lien avec des thérapeutiques

Elles sont à évoquer sur des images d'atteintes radiologiques multifocales en lien avec des thérapeutiques telles que les bisphosphonates, le G-CSF, la radiothérapie. Le contexte clinique et la prise en charge thérapeutique ancienne ou actuelle facilitent à la démarche étiologique.

Stries linéaires horizontales métaphysaires du genou chez une patiente avec OCMR sous biphosphonates



Catégorie	Diagnostic différentiel	Âge de survenue	Caractéristiques clinico-biologiques	Caractéristiques radiologiques
Infectieuses	Ostéomyélite bactérienne	Tout âge, surtout enfants	- Fièvre (souvent présente) - Douleur intense - CRP/leucocytes augmentés, parfois normaux	- Atteinte métaphysaire ou rachidienne - Collection périostée - Possible œdème médullaire
	Tuberculose	Enfants/adolescents en zones endémiques	- Douleurs chroniques - Contexte géographique/épidémiologique - Quantiferon, tubertest	- Lésions ostéolytiques/condensantes - Multifocales, souvent rachidiennes
Inflammatoires	Spondyloarthrite Rhumatisme psoriasique	Adolescents, jeunes adultes	- Atteinte axiale - Enthésites, arthrites périphériques - HLA-B27 (30-60 %)	- Lésions articulaires secondaires - Sacro-iliite - Atteinte temporo-mandibulaire
Tumorales et malignes	Leucémie	Enfants, adolescents	- Douleurs osseuses - Syndrome tumoral possible - Pancytopénie (parfois)	- Ostéolyse métaphysaire - Absence de sclérose - Remplacement médullaire sans œdème
	Lymphome	Enfants/adolescents	- Adénopathies fréquentes - Fièvre, asthénie possible	- Lésions ostéolytiques - Absence de sclérose
	Histiocytose Langerhansienne	Enfants, surtout < 10 ans	- Tumeurs osseuses (crâne, bassin, vertèbres) - Lésions multiples possibles - atteintes multi systémiques parfois : peau, ganglions, poumons ou endocrinien	- Lésions bien délimitées, ostéolytiques - Vertebra plana
	Ostéosarcome Sarcome d'Ewing	Adolescents, jeunes adultes	- Douleurs localisées - Ostéosarcomes : os longs - Ewing : os plats > os longs - Masse palpable possible	- Lésions perméatives - Réaction périostée agressive - Extension parties molles

PNDS Ostéite Chronique Multifocale Récurrente

Tumeurs bénignes	Ostéome ostéoïde Ostéoblastome	Adolescents, jeunes adultes (10-25 ans)	- Douleurs nocturnes (soulagées par aspirine, pour ostéome ostéoïde)	- Présence d'un nidus hypervasculaire - Lésion unifocale
	Chondroblastome	Adolescents (10-25 ans)	- Douleurs articulaires - Localisation épiphysaire	- Lésion lytique unifocale - Inflammation locale
Métaboliques et carentielles	Scorbut	Enfants carencés	- Douleurs diffuses - Purpura folliculaire - Gingivorragies	- Ostéoporose - Bandes métaphysaires denses
	Hypophosphatasie	Enfants < 10 ans	- Douleurs osseuses - Perte précoce des dents - Phosphatases alcalines basses	- Déminéralisation - Lacunes centro-métaphysaires
Maladies génétiques	Maladie de Caffey	Nourrissons	- Fièvre modérée - Gonflements douloureux des tissus mous	- Ossification cortico-périostée - Atteinte mandibulaire fréquente
	Dysplasie fibreuse	Enfants, jeunes adultes	- Douleurs localisées - Possible atteinte syndromique (McCune-Albright)	- Lésions osseuses crânio-maxillo-faciales - Distribution unilatérale (souvent)
Traumatiques	OEdème périphysaire focal	Adolescents (12-16 ans)	- Douleurs mécaniques liées à la croissance	- Lésions physiques transitoires
	Stress mécanique chronique	Adolescents, jeunes adultes	- Douleurs mécaniques, localisées	- Fractures de fatigue diaphysaires
Thérapeutiques	Atteintes liées aux traitements	Tout âge	- Contexte de traitement (bisphosphonates, G-CSF, radiothérapie)	- Stries métaphysaires linéaires - Images Multifocales

7. Évolution et pronostic

L'évolution de la maladie pour un patient donné est imprévisible ; elle est également difficile à suivre en raison de l'absence d'outils standardisés.

7.1 Évolution typique

Dans l'ensemble, le pronostic est bon, avec une durée médiane d'évolution de la maladie de 4 ans et une guérison sans séquelle dans la majorité des cas. Toutefois, l'évolution est hétérogène et varie selon les patients.

7.2 Persistance et complications à long terme

Certains patients présentent des rechutes inflammatoires et une persistance de la maladie à l'âge adulte. Une évolution vers une spondyloarthrite ou un syndrome SAPHO (Synovite, Acné, Pustulose, Hyperostose et Ostéite) a été décrite chez certains patients.

7.3 Impact mécanique et fonctionnel

Des répercussions mécaniques peuvent apparaître en raison de la survenue possible de déformations osseuses et de limitations articulaires, nécessitant un suivi orthopédique. La douleur chronique peut avoir un impact majeur sur la qualité de vie, même en l'absence de signes inflammatoires objectifs. Une prise en charge multidisciplinaire est essentielle pour limiter le handicap fonctionnel et prévenir les troubles musculo-squelettiques secondaires.

L'OCMR est donc une maladie majoritairement bénigne et auto-limitée, mais une surveillance prolongée est recommandée pour identifier les formes persistantes, anticiper les complications mécaniques et assurer une transition vers la médecine adulte en cas de persistance des symptômes.

8. Annonce du diagnostic et information du patient/conseil génétique

8.1 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce diagnostique d'une OCMR est complexe devant l'absence de critères diagnostiques internationaux validés et de stratégie thérapeutique basée sur des preuves d'efficacité et de tolérance. Le diagnostic devra donc être discuté auprès d'un centre de compétence ou de référence au préalable pour être validé.

Il intervient le plus souvent dans un contexte de douleurs chroniques associées à un délai diagnostique certain, de multiples examens et parfois une errance diagnostique. Une fois le diagnostic posé, il est important d'exposer aux familles le caractère bénin de ces lésions osseuses. Aucune évolution vers une pathologie maligne n'est décrite à ce jour.

L'évolution de cette maladie est variable et non prévisible. Dans la cohorte Eurofever, 42 % des patients présenteraient une évolution continue alors que 52 % présenteraient une forme récurrente.

Le pronostic global est bon avec une régression spontanée de la maladie après une médiane d'évolution de 4 ans. La plupart des patients guérit sans séquelle. L'évolution à long terme est mal connue. Après 5 ans de recul, environ 50 % de patient restent évolutifs (avec une médiane de 5 poussées).

Néanmoins, il est important d'expliquer aux familles que des traitements sont efficaces pour maintenir une qualité de vie normale. Comparativement à des enfants en bonne santé, les enfants diagnostiqués et traités de manière adéquate ne présentent pas de variation significative de leur condition physique, même si certains patients pourront présenter des séquelles comme une fracture vertébrale. Un protocole d'accueil individualisé pourra être proposé au cours de cette consultation pour permettre la prise médicamenteuse en milieu scolaire si besoin et l'adaptation de l'activité sportive en cas de crise.

8.2 Conseil génétique

L'OCMR commune et multifactorielle n'est pas une pathologie monogénique et ne justifie donc pas un diagnostic génétique.

Dans les formes syndromiques évoquant les causes rares de maladies monogéniques vues précédemment (dont le syndrome DIRA et le syndrome de Majeed), le diagnostic génétique sera confirmatoire. Dans ce contexte, un conseil génétique doit être proposé pour évaluer le risque de survenue d'autres cas au sein de la famille.

9. Prise en charge thérapeutique

9.1 Objectifs du traitement

- **Contrôler l'inflammation** et favoriser la mise en rémission des manifestations inflammatoires.
- **Traiter la douleur** (douleur aiguë liée à l'inflammation, douleur chronique).
- **Adapter le traitement** en fonction de l'évolution de la maladie.
- **Dépister et traiter les complications** (déformations, tassements vertébraux, inégalités de longueur des membres).
- Prévenir les effets secondaires des traitements.
- Préserver la qualité de vie, faciliter l'insertion scolaire, et adapter la pratique des activités physiques.
- Assurer la transition vers la médecine adulte, si nécessaire.
- **Coordonner les soins avec les spécialistes**, notamment les orthopédistes pédiatriques et les médecins MPR, en cas de complications orthopédiques.

9.2 Professionnels et professionnelles impliqués

La prise en charge thérapeutique repose sur une approche multidisciplinaire, coordonnée par un centre expert en rhumatologie-pédiatrie. Elle se fait en lien avec le médecin généraliste, avec le concours d'autres spécialistes pédiatres.

Équipe centrale du suivi médical :

- Médecin traitant / pédiatre
- Rhumato-pédiatre

Spécialistes impliqués selon les atteintes :

- Radiologue (suivi par imagerie)
- Dermatologue (atteintes cutanées associées)
- Gastro-pédiatre (MICI associées)
- Orthopédiste pédiatrique (atteintes osseuses et vertébrales)
- Médecin de médecine physique et de réadaptation (MPR)
- Médecin de la douleur (prise en charge de la douleur chronique)
- Pédopsychiatre (retentissement psychologique)

Implication des laboratoires d'anatomopathologie

- Les laboratoires d'anatomopathologie jouent un rôle essentiel dans le **diagnostic différentiel** de l'OCMR. L'analyse histologique d'une biopsie osseuse peut être nécessaire pour :
- Exclure une cause infectieuse (ostéomyélite bactérienne, mycobactérienne, fongique).
- Différencier une lésion inflammatoire d'une tumeur osseuse bénigne ou maligne.
- Identifier des modifications histologiques compatibles avec une ostéite chronique non bactérienne (infiltrat inflammatoire mixte, remodelage osseux, absence de microorganismes).

Autres professionnels de soutien :

- Kinésithérapeute
- Ergothérapeute
- Psychomotricien·ne
- Infirmier·ère
- Diététicien·ne
- Psychologue
- Enseignant·e en activité physique adaptée

Travailleur·euse·s sociaux·ales :

- Assistant·e social·e
- Enseignant·e (liaison entre l'école et l'hôpital)
- Auxiliaire de vie

Des réunions de concertation pluridisciplinaire et des consultations multidisciplinaires peuvent être mise en place pour

- Favoriser la prise en charge coordonnée de ces patients entre ville et hôpital.
- Optimiser la communication et la coordination des différents intervenants.

9.3 Evaluation de l'extension et du pronostic

Une fois le diagnostic confirmé, l'évaluation de l'extension de l'atteinte osseuse et la recherche de maladie associée permettront le choix d'une stratégie thérapeutique adaptée. On évaluera notamment :

- Le nombre de lésions osseuses
- La localisation des atteintes osseuses, en particulier l'atteinte vertébrale.
- L'importance du syndrome inflammatoire biologique.
- Les répercussions fonctionnelles de l'atteinte (douleur, déformation, inégalité de longueur des membres...).
- L'association à une atteinte extra-osseuse : articulaire (enthésite, sacroïlite), cutanée (psoriasis, pustulose palmoplantaire, acné), digestive (type maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique).

Le pronostic est souvent favorable, les objectifs thérapeutiques sont les suivants et permettront d'adapter les thérapeutiques et le plan de suivi :

- Gestion de l'inflammation : la disparition de la douleur, régression des gonflement/arthritis... normalisation du bilan biologique.
- Prévention des complications : tassements vertébraux/cyphose, inégalité de longueur des membres inférieurs.
- Reprise d'une activité/mobilité et amélioration de la qualité de vie.

9.4 Evaluation de l'activité de la maladie

L'évaluation de l'activité de l'OCMR repose sur des outils cliniques, biologiques, et radiologiques.

- EVA douleur
- EVA fatigue et évaluation globale (médecin et patient)
- Nombre de lésions radiologiques et cliniques - localisations
- Existence de manifestations extra-osseuses

- Retentissement sur la croissance staturo-pondérale
- Absentéisme scolaire/parental dans les derniers 3 mois
- Syndrome inflammatoire (CRP ou VS)



Facteurs cliniques

Nombre de lésions osseuses initiales :

> 2 lésions

Les cas multifocaux

Leur localisation

- Vertèbres et pelvis
- Mandibule

Comorbidités

- Les maladies inflammatoires associées (arthrite, maladies inflammatoires de l'intestin)



Facteurs biologiques

Inflammation biologique

- CRP (>50 mg/L) et VS
- Statut HLA-B27

9.5 Prise en charge thérapeutique médicamenteuse

À ce jour, la prise en charge est essentiellement basée sur des avis d'experts (grade D) puisqu'il n'existe pas d'AMM ni d'étude randomisée ayant permis de définir une stratégie thérapeutique officielle. Elle vise à réduire la douleur et/ou le handicap, l'inflammation et la progression ostéolytique. La stratégie thérapeutique repose sur une approche en escalade.

9.5.1 Traitement de la maladie inflammatoire

9.5.1.1 Traitements de première intention

La prise en charge initiale de l'ostéomyélite chronique multifocale récurrente (OCMR) repose principalement sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Cependant, dans certaines situations spécifiques, les anti-inflammatoires stéroïdiens (corticoïdes) peuvent être envisagés en complément ou en alternative temporaire.

► Les AINS (Cf [Annexe 6](#))

Les AINS sont unanimement recommandés dans la littérature comme traitement de première ligne en raison de leur efficacité anti-inflammatoire et antalgique. Ils permettent de réduire les symptômes dans 30 % à 50 % des cas et doivent être prescrits à dose anti-inflammatoire pendant au moins **4 semaines** pour évaluer leur efficacité.

Points clés :

- En cas d'échec, il est recommandé d'essayer au moins un autre AINS avant d'envisager un traitement de deuxième intention.
- Leur efficacité est cependant limitée dans les atteintes rachidiennes ou mandibulaires, qui peuvent nécessiter une escalade thérapeutique adaptée.

Limites et précautions :

- Rechutes fréquentes : Plus de 50 % des patients rechutent après 2 ans, même en cas de réponse initiale.
- Effets secondaires :
 - Risques gastro-intestinaux bien documentés notamment chez l'adolescent.
 - Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont couramment utilisés pour leur efficacité analgésique et anti-inflammatoire, mais leur utilisation prolongée, notamment à fortes doses, est associée à un risque cardiovasculaire accru chez l'adulte. Le diclofénac, en particulier, présente un risque cardiovasculaire plus élevé par rapport à d'autres AINS comme le naproxène, qui semble avoir un profil de sécurité cardiovasculaire plus favorable. Toutefois, ce risque reste mal documenté chez l'enfant, en raison du manque d'études spécifiques dans cette population. Ces incertitudes soulignent l'importance de ne pas banaliser l'utilisation au long cours des AINS. En cas de dépendance à ces traitements pour contrôler la maladie, il est pertinent d'envisager un traitement de fond adapté. Cette approche permet de limiter les risques potentiels liés aux AINS, tout en évaluant la balance bénéfice-risque pour chaque patient.

► **Anti-inflammatoires stéroïdiens : place très limitée**

Bien que la corticothérapie orale soit a priori efficace, cette thérapeutique n'est pas prescrite en première intention, elle doit être réservée à des situations très particulières, limitée dans le temps, dans l'attente de l'efficacité d'un traitement de fond.

9.5.1.2 Traitements de deuxième intention

La discussion de recours à un traitement de 2ème intention pourra se faire avec l'aide d'un centre expert en cas de :

- Non réponse ou intolérance à un traitement bien conduit par AINS.
- Dépendance aux AINS.
- Atteinte menaçant le pronostic fonctionnel (atteinte vertébrale, mandibulaire... ou association à des arthrites).

► **Les Bisphosphonates (Cf [Annexe 7](#))**

L'intérêt des BP dans le traitement de l'OCMR repose sur leur action d'inhibition des ostéoclastes, empêchant ainsi la perte osseuse aux sites inflammatoires. Plusieurs études rétrospectives ont mis en avant leurs bénéfices sur les douleurs et la morphologie osseuse. Leur indication apparaît donc privilégiée dans les atteintes vertébrales et mandibulaires mais d'autres utilisations sont rapportées dans la littérature.

L'effet antalgique des BP est rapide.

Deux types de BP sont aujourd'hui utilisés en pédiatrie malgré l'absence d'AMM dans cette indication, le pamidronate et le zoledronate. Davantage d'études ont évalué le pamidronate surtout parce qu'il s'agit du premier BP employé chez l'enfant et de celui pour lequel les preuves d'efficacité et de sécurité sont les plus nombreuses. Toutefois, les effets bénéfiques d'un traitement par acide zolédronique, dont l'effet anti-ostéoclastique est plus fort, sont de plus en plus démontrés et de récentes recommandations suggèrent que cet agent pourrait aussi être

préférentiellement choisi ; par ailleurs le zolédronate a des avantages en termes de rythme et de durée des perfusions et donc de confort du patient.

L'effet antalgique des BP est rapide, souvent dès la première perfusion. Toutefois, la durée optimale de traitement reste indéterminée. Une prise en charge d'au moins **9 à 12 mois** est généralement recommandée. En moyenne, **3 cures de pamidronate** suffisent pour induire une rémission clinique chez les hommes, contre **6 cures chez les femmes**. Une réévaluation de l'indication après un an de traitement est nécessaire, en concertation avec un centre expert.

TRAITEMENT	DOSE	RYTHME	AMM
PAMIDRONATE	1 mg/kg/jour (0.5mg/kg/j le 1 ^{er} jour de la cure) Dose pour enfant ≥ 3 ans Ne pas dépasser 11,5mg/kg/an	3 jours consécutifs Tous les 3 à 4 mois	Hors AMM
ZOLEDRONATE	0,05 mg/kg/j (certains démarrent avec des plus petites doses 0,0125/kg M0, puis 0,025/kg) Ne pas dépasser 4 mg/an	1 jour Tous les 6 mois	Hors AMM

Effets secondaires et prévention (Cf [Annexe 7](#))

L'utilisation des BP nécessite une surveillance étroite, notamment pour détecter et prévenir les effets secondaires potentiels :

- Effets indésirables principaux :
 - **Douleurs musculo-squelettiques** : Fréquentes après les premières perfusions, mais transitoires.
 - **Hypocalcémie** : supplémentation en calcium et vitamine D obligatoire.
 - **Ostéonécrose de la mâchoire (ONM)** : aucun cas rapporté chez l'enfant traité avec des BP, notamment le pamidronate, mais cette complication reste une préoccupation théorique.
 - **Retard de développement dentaire** : observé dans les modèles animaux, mais non significatif chez l'humain.
 - **Lignes sclérosées métaphysaires** : Visible sur les radiographies après traitement, mais sans impact clinique connu ; ces lignes disparaissent progressivement après l'arrêt du traitement.
- Surveillance et prévention :
 - **Supplémentation en calcium et vitamine D** : indispensable pour limiter les risques d'hypocalcémie et favoriser la santé osseuse.
 - **Test de grossesse chez les adolescentes** : les BP étant contre-indiqués pendant la grossesse, un test systématique est recommandé avant chaque perfusion chez les femmes en âge de procréer.
 - **Suivi staturo-pondéral et pubertaire** : les données rétrospectives indiquent que les BP n'impactent pas négativement la croissance ni la maturation osseuse, mais une vigilance reste de mise.

Persistance à long terme des BP :

Les BP sont éliminés de la circulation sanguine en quelques heures, mais s'incorporent durablement dans la matrice osseuse, restant pharmacologiquement inactifs. Cette caractéristique soulève des interrogations, notamment sur la grossesse, mais les études actuelles sont rassurantes, sans augmentation significative du risque de malformations ou d'effets indésirables à long terme.

► Les anti-TNF

Le TNF, cytokine pro-inflammatoire, est augmenté dans les monocytes et dans le sérum des patients avec OCMR.

Les anti-TNF sont aussi utilisés et seraient particulièrement intéressants dans les OCMR avec CRP élevée et/ou manifestations extra-osseuses.

L'utilisation de l'etanercept, de l'adalimumab ou encore de l'infliximab, inconstamment associés au méthotrexate, a été documentée dans la littérature avec amélioration des signes cliniques de l'inflammation, des paramètres biologiques inflammatoires mais aussi de l'amélioration des signes radiologiques.

La durée du traitement n'est pas consensuelle mais un minimum de 6 mois de traitement à pleine dose avant d'envisager une diminution des doses ou un espacement des injections semble le plus adapté. Pour le confort du patient, on préférera les formes injectables sous-cutanées ; en cas de MICI ou d'atteinte cutanée, on préférera les anticorps monoclonaux (adalimumab ou infliximab).

TRAITEMENT	DOSE	RYTHME	AMM
ETANERCEPT	0,8mg/kg/semaine	1 fois par semaine	Hors AMM (pour cette indication)
ADALIMUMAB	20 mg si moins de 30 kg 40 mg si plus de 30 kg	Tous les 15 jours	Hors AMM (pour cette indication)
INFLIXIMAB	5 mg/kg	S0 S2 S6 puis tous les 1 à 2 mois	Hors AMM (pour cette indication)

► Alternatives

- Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs)

Les DMARDs comme la sulfasalazine et le méthotrexate (MTX) sont parfois utilisés en 2ème intention mais dans les pays anglo-saxons surtout.

Le méthotrexate peut être introduit en 2ème intention à la suite d'un échec ou une dépendance aux AINS ; cependant, à ce jour, il semble être plus utilisé en association avec les anti-TNF qu'en monothérapie. Malgré son délai d'action et sa tolérance digestive parfois mauvaise, le MTX peut être utilisé en monothérapie. Lorsqu'il est prescrit en complément des anti-TNF il sera utilisé à faible dose de 5 à 10 mg/m².

De façon encore plus récente, l'utilisation de l'apremilast et des anti JAK est retrouvé dans la littérature sous formes de case report.

- Biothérapies (bDMARDs)

Ces dernières années ont été marquées par la meilleure connaissance des cytokines inflammatoires intervenant dans la CRMO et l'expérience dans certaines pathologies comme dans le syndrome SAPHO ouvre des perspectives thérapeutiques intéressantes.

D'autres bloqueurs de cytokines inflammatoires peuvent être utilisés au cas par cas (anti-IL1, anti-IL17, anti-IL6...). A ce jour ces thérapeutiques ne figurent pas dans les recommandations de traitements. Le choix de l'un ou l'autre peut être orienté par les maladies inflammatoires associées (intérêt des anti-IL17 en cas d'atteinte cutanée mais contre-indiqué en cas de MICI).

Le schéma ci-dessous résume la stratégie thérapeutique dans les OCMR. Ce schéma est voué à évoluer avec les nouvelles biothérapies utilisées en rhumatologie pédiatrique. L'avis d'un centre expert est aujourd'hui nécessaire à la mise en place de ces traitements de 3ème intention.

9.5.2 Traitements adjuvants : calcium et vitamine D

Une supplémentation en calcium et en vitamine D est essentielle dans cette maladie, comme dans toutes les maladies inflammatoires chroniques. Elle joue un rôle clé dans la prévention de l'ostéopénie, qui peut résulter de l'inflammation ou d'une réduction de l'activité physique liée à la douleur. Par ailleurs, en cas de traitement par bisphosphonates, il est recommandé de maintenir un taux de vitamine D supérieur à 30 ng/ml pour réduire le risque d'hypocalcémie, tout en assurant des apports en calcium adaptés à l'âge ([tableau 3](#)).

Il est également important de vérifier les apports calciques en utilisant des outils spécifiques tels que le questionnaire disponible sur le site du Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses (GRIO) : [Questionnaire calcium](#).

(<https://www.grio.org/documents/page610/questionnaire-alimentation-calcium.pdf>)

Tableau 3 : Recommandations ajustées en Calcium et Vitamine D

Âge	Apport en Calcium (mg/jour)	Supplémentation en Vitamine D (UI)	Schéma de supplémentation	Périodes recommandées	Objectifs et seuils 25(OH)D (ng/mL)
1 à 18 ans	700–1 200 mg/j (≈ 3 à 4 produits laitiers/jour) • 1–3 ans : 450 mg • 4–6 ans : 600 mg • 7–10 ans : 800 mg • 11–17 ans : 1 150 mg	Enfants sains : 400–800 UI/j Facteurs de risque (ex : OCMR) : 800–1 600 UI/j	Option 1 : 600–800 UI/j (quotidien, forme médicamenteuse) Option 2 : 50 000 UI tous les 3 mois (sains) Option 3 : 50 000 UI toutes les 6 semaines (à risque)	Toute l'année	Objectif : > 30 ng/mL (75 nmol/L) Toxicité : > 80 ng/mL (200 nmol/L)
Adultes jeunes	1 000–1 200 mg	800–1 600 UI	Option 1 : 1 000 UI/jour Option 2 : 80 000 UI toutes les 6 semaines Option 3 : 200 000 UI tous les 3 mois	Option 1 : Toute l'année Option 2 : Octobre à Avril Option 3 : Octobre, Janvier, Avril	Objectif : > 30 ng/mL (75 nmol/L) Toxicité : > 80 ng/mL (200 nmol/L)
> 60 ans	1 200–1 500 mg	1 000–2 000 UI	Option 1 : 2 000 UI/jour en hiver (1 000 UI en été avec exposition solaire) Option 2 : 100 000 UI tous les 3 mois (automne/hiver)	Option 1 : Octobre à Avril (dose adaptée en été) Option 2 : Octobre, Janvier, Avril	Objectif : > 30 ng/mL (75 nmol/L) Toxicité : > 80 ng/mL (200 nmol/L)

9.5.3 Traitements non médicamenteux

- Rééducation fonctionnelle : Prévenir les raideurs articulaires et les contractures musculaires.
- Éducation thérapeutique (cf chapitre) : Accompagner les patients et leurs familles dans la compréhension de la maladie et des traitements.
- Soutien psychologique : Essentiel dans les formes chroniques avec un retentissement fonctionnel et émotionnel.

9.5.4 Traitement du syndrome douloureux chronique

Dans certains cas, la douleur persiste malgré un contrôle de la maladie inflammatoire. Il est alors essentiel de distinguer la douleur inflammatoire de la douleur fonctionnelle.

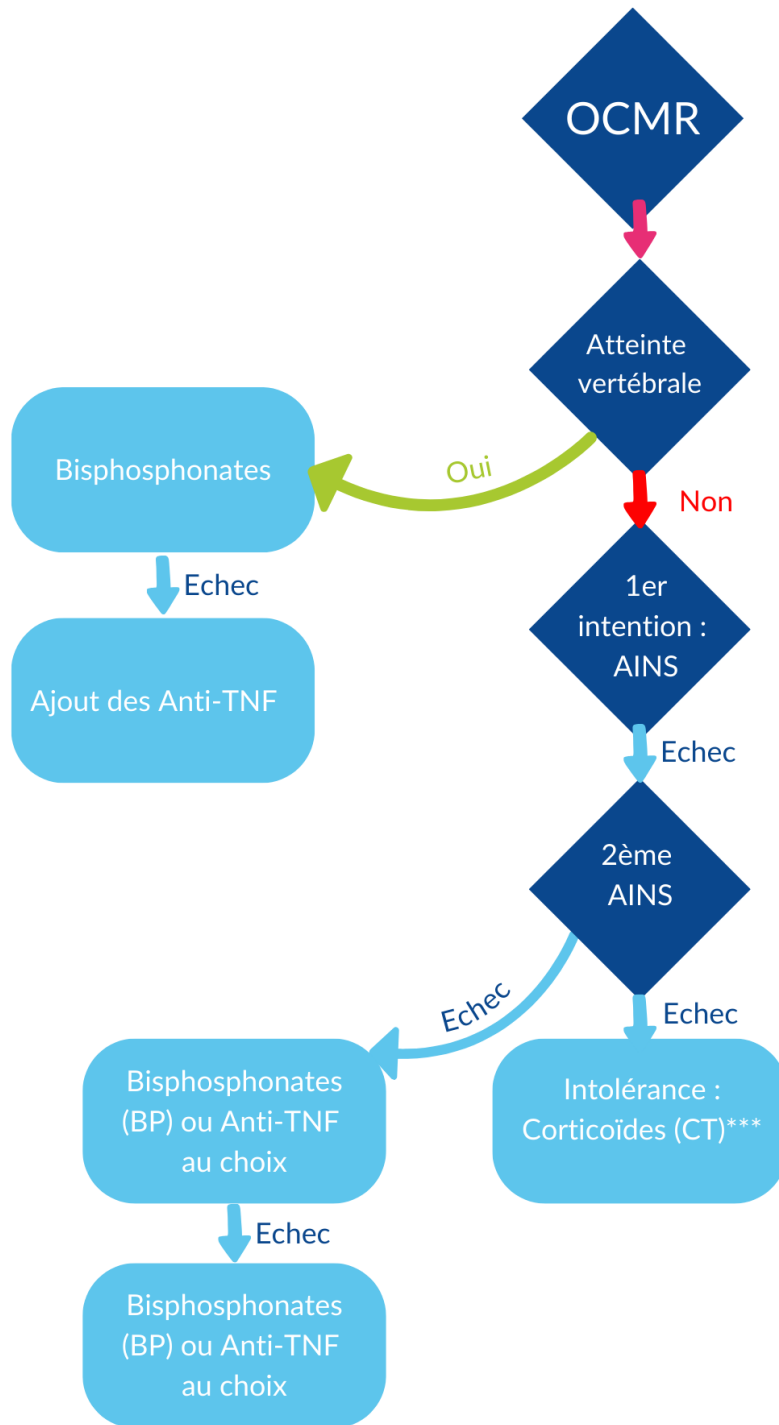
En effet dans ces douleurs, le plus souvent très invalidantes avec des EVA pouvant dépasser le 10, les antalgiques sont rarement efficaces. Les médicaments préconisés dans les tableaux dits de « syndrome fibromyalgique de l'adulte », comme les antidépresseurs et les antiépileptiques, n'ont pas d'efficacité prouvée chez le jeune. A ces douleurs peuvent s'associer de multiples symptômes variables en nombre et en intensité chez chaque enfant ou adolescent. Une prise en charge interdisciplinaire et individualisée, au sein d'un centre d'évaluation et de traitement de la douleur (CETD), est alors recommandée, comme cela se fait chez l'adulte. Cette approche permet d'intégrer le soin médical, psychologique, rééducatif et éducatif.

Les recommandations européennes sur les douleurs chroniques diffuses recommandent de

- s'abstenir d'utiliser les médicaments antidouleurs,
- restreindre les médicaments aux comorbidités associées (dépression par exemple),
- prévoir une éducation du patient et de sa famille,
- privilégier une psychothérapie fondée sur les preuves comme celles développées au sein des thérapies antidouleur multimodales ou les TCC,
- instaurer une prise en charge par un kinésithérapeute et/ou un ergothérapeute.

Dans certains cas un séjour en SSR avec un Programme de rééducation fonctionnelle multidisciplinaire peut-être bénéfique.

9.5.5 Schéma thérapeutique



*Echec : EVA douleur > 3, EVA maladie médecin > 3 et EVA maladie patient > 3. Douleur en rapport avec une atteinte inflammatoire. Sinon PEC psychocorporelle.

** Privilégier anti-TNF si OCMR inflammatoire

*** L'utilisation des corticoïdes doit être limitée

9.6 Evaluation de la réponse au traitement

La stratégie "Treat-to-Target" (T2T) a révolutionné la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques en fixant des objectifs précis de rémission ou de faible activité de la maladie, évalués régulièrement à l'aide d'outils standardisés. Dans le contexte de l'OCMR, bien que ces outils soient encore en cours de développement, l'objectif peut être d'atteindre une rémission ou une faible activité grâce à un suivi structuré. Celui-ci combine des évaluations régulières, incluant des outils simples tels que l'EVA (échelle visuelle analogique) pour la douleur et la fatigue, la surveillance des biomarqueurs inflammatoires, ainsi que des examens radiologiques standardisés. L'évaluation de l'activité de l'OCMR repose sur des outils cliniques, biologiques, et radiologiques.

9.6.1 Outils pratiques en clinique courante :

Ces outils permettent d'évaluer la situation du patient à un instant donné et d'adapter le traitement en conséquence.

Evaluation clinique :

- EVA douleur (< 3 cibles).
- EVA fatigue et évaluation globale (médecin et patient) (< 3 cibles).
- Relevé des nouvelles lésions cliniques.
- Absentéisme scolaire/parental dans les derniers 3 mois
- Consommation d'AINS dans les derniers 3 mois

Evaluation biologique :

- CRP, VS selon le contexte clinique
- NFS et autres marqueurs selon les traitements de fonds.

9.6.2 Scores cliniques et biologiques :

- **Le score *PedCNO*** est un outil composite qui intègre cinq variables : le nombre de lésions visibles à l'IRM, le score global du médecin (*Physician Global Disease Activity*, PGDA), l'évaluation globale du patient, le score C-HAQ (*Childhood Health Assessment Questionnaire*) et la vitesse de sédimentation (VS). Bien que prometteur pour les études cliniques, il n'est pas encore validé pour une utilisation courante en pratique clinique (13075_2023_Article_3195...).
- **CNO Clinical Disease Activity Score (CDAS)** : Ce score, développé pour l'OCMR dans le cadre de la cohorte CHOIR, intègre :
 - **Douleur rapportée par le patient** (0 à 10) : Mesurée par une échelle visuelle analogique (EVA).
 - **Évaluation globale par le patient ou ses parents** (0 à 10) : Également mesurée par une EVA, évaluant la perception globale de l'activité de la maladie.
 - **Nombre total de lésions cliniquement actives** : Compte des lésions détectées par examen clinique (score total en fonction du nombre de lésions).

Le score global du CDAS est obtenu en additionnant ces trois composantes. Ce score a démontré une corrélation forte avec l'évolution de la maladie et l'efficacité des traitements. Les données disponibles ne fixent pas encore un score universel à atteindre pour la rémission ou une faible activité de la maladie.

9.6.3 Scores IRM :

- Le **CROMRIS** (*Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis MRI Scoring*) et l'indice **RINBO** (*Radiologic Index for Non-Bacterial Osteomyelitis*) sont deux outils permettant de mesurer l'activité osseuse à l'IRM, mais sont complexes à utiliser en pratique clinique. (BiomedPap_bio-202403-CNO).
- Le **mRINBO**, score modifié pour évaluer l'effet de certains traitements, comme le pamidronate, mais nécessite encore des validations complémentaires (BiomedPap_bio-202403-CNO).

9.6.4 Outils en développement :

Le groupe OMERACT élabore des critères standardisés pour harmoniser l'évaluation de l'OCMR et permettre une utilisation plus large des scores complexes.

L'évaluation de l'OCMR nécessite une combinaison d'approches cliniques simples (EVA, biomarqueurs inflammatoires) et radiologiques (IRM corps entier). Bien que des outils complexes comme le CDAS ou le CROMRIS soient en cours de validation, un suivi régulier et structuré reste crucial pour optimiser la prise en charge des patients (cf chapitre **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

9.7 Education thérapeutique et modification du mode de vie

9.7.1 Introduction

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) s'intègre désormais dans le parcours de santé des enfants atteints de maladies chroniques. Elle comprend des activités de sensibilisation, de transfert de connaissances/compétences et d'accompagnement, destinées à aider le patient et ses aidants à mieux comprendre la maladie chronique et les traitements et à adhérer à la prise en charge globale. Le but ultime étant de gérer de façon optimale sa vie avec la maladie chronique et maintenir, voire améliorer, la qualité de vie.

Dans le cadre de maladies rares, telles que l'OCMR, certaines spécificités doivent être prises en compte dans la démarche éducative :

- Manque de connaissance ;
- Errance diagnostique ;
- Sentiment d'incompréhension de la part des patients et leurs familles ;
- Isolement et éloignement des centres experts ;
- Patients peu nombreux et dispersés sur le territoire ;
- Hétérogénéité d'expression de la maladie.

De plus, il existe une spécificité de l'ETP en pédiatrie : la relation à trois, c'est-à-dire soignant, patient et parents. L'enfant est l'élément central de cette triade relationnelle et doit être considéré par les soignants éducateurs comme une personne à part entière avec ses émotions, ses sensations et ses opinions. En fonction de son développement et de sa maturité, l'enfant s'autonomise et prend sa place d'interlocuteur avec ses parents et les soignants afin de devenir acteur de sa propre santé. Néanmoins, dans les premières années de vie, la dépendance auprès des parents est quasi totale. Les programmes d'ETP pédiatriques doivent donc inclure la

participation des parents afin d'acquérir des connaissances et des compétences permettant de mieux gérer la maladie et les traitements au quotidien. La participation de l'enfant à des séances d'ETP doit donc être évaluée au cas par cas selon l'âge et la maturité.

Le médecin référent a un rôle central dans l'orientation du patient vers le programme d'ETP le plus adéquat. Ceci implique que les médecins soient régulièrement informés de l'offre existante. La filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares (FAI²R), filière pilote en ETP, réalise régulièrement un état des lieux des actions et des programmes d'ETP dans ces maladies rares. Des supports d'information et des outils éducatifs sont mis à disposition par la Fai2R afin d'aider les professionnels dans la mise en place d'un programme d'ETP. Les centres de référence et de compétence ainsi que les réseaux de santé tels que le RESRIP, et les associations de patients, ont également un rôle d'information et d'aide à la mise en place d'actions éducatives.

La participation à un programme d'ETP est généralement proposée dans trois situations principales du parcours de soins :

1. Proche de l'annonce diagnostique mais après la phase d'acceptation de la maladie ;
2. À tout moment du suivi lorsque le besoin s'en fait ressentir ou lorsque les traitements nécessitent des compétences particulières ;
3. Lors de la période de transition.

Si le patient et ses parents acceptent de participer à un programme d'ETP, après une évaluation globale des besoins (« bilan éducatif partagé »), des séances individuelles et/ou collectives sont proposées. Les séances sont généralement animées par plusieurs professionnels de santé (infirmiers, médecins, kinésithérapeutes, pharmaciens, psychologues...). Des représentants d'associations de malades et des patients « experts » ayant une formation en éducation thérapeutique, peuvent également participer.

9.7.2 Objectifs

Les objectifs pédagogiques des programmes d'ETP destinées aux enfant et adolescents atteints d'OCMR et à leurs parents concernent principalement :

► L'acquisition ou la mobilisation de compétences d'adaptation

- Reconnaître et exprimer le retentissement global de la maladie au quotidien ;
- Être en mesure d'expliquer avec ses mots à son entourage les manifestations principales de la maladie et ses répercussions au quotidien ;
- Identifier ses ressources personnelles et externes à mobiliser pour répondre aux difficultés rencontrées ;
- Impliquer son entourage dans la gestion de la maladie, des traitements et des répercussions qui en découlent ;
- Utiliser les ressources et les moyens permettant une scolarité et une orientation professionnelle adaptées (par exemple aménagements dans le cadre du projet d'accueil individualisé) ;
- Maintenir une activité physique régulière et/ou récupérer le niveau d'activité physique antérieure en mettant en place les éventuels aménagements ;

- Connaître l'importance et le calendrier des consultations de transition ainsi que les points spécifiques liés à l'adolescence (ex. risque d'abus d'antalgiques, observance thérapeutique, fertilité et grossesse...) pour les jeunes proches du passage en médecine de l'adulte.
- ▶ **L'acquisition ou le maintien de compétences d'auto-soins**
- Reconnaître et savoir gérer une poussée inflammatoire et les éventuels facteurs déclenchant ;
- Soulager ses symptômes en sachant adapter les doses des médicaments ;
- Connaître, prévenir et gérer les principaux effets indésirables des médicaments ;
- Gérer la fatigue et la douleur chronique ;
- Adapter la planification des consultations et examens de routine en fonction du profil évolutif individuel.

▶ **Rôle des associations de patients**

Afin que les programmes d'ETP soient adaptés aux attentes des patients, la participation de leurs représentants est recommandée. L'expertise des associations de patients relative à la connaissance des malades, de leurs difficultés et de leurs besoins, vient compléter l'expertise médicale des équipes soignantes et peut permettre ainsi de cerner au mieux les objectifs de l'ETP. Les patients, leurs parents et les professionnels de santé doivent être informés de l'existence des associations de patients par le centre de référence, les centres de compétence, la filière, les sites internet institutionnels et Orphanet.

9.8 Recours aux associations de patients

Les associations de patients ainsi que les réseaux de santé ont un rôle primordial dans l'accompagnement des patients avec maladies rares dans leur quotidien. Ils accompagnent les malades et leurs proches dans l'ETP, en collaboration avec les professionnels de santé, afin d'améliorer la vie quotidienne du patient et de son entourage.

Les associations de patients offrent aussi un lieu d'écoute et d'échange où des patients et des parents peuvent se rencontrer.

Dans le cadre de l'OCMR, une seule association accompagne ces patients en France : l'Association PASS'SAPHO (ex AIRSS) reliée à AJIados : <https://www.ajiados.org/pass-sapho/>

Par ailleurs, le réseau de santé régional RESRIP (Réseau pour les Rhumatismes Inflammatoires Pédiatriques), participe à la prise en charge globale des patients atteints de maladies inflammatoires rares telles que l'OCMR, habitant en Ile de France.

Le RESRIP coordonne le parcours de santé en facilitant la continuité des soins ville/hôpital et en proposant un suivi par des professionnels de santé formés et proches du domicile du patient. Par ailleurs, le réseau participe à l'amélioration de l'intégration scolaire et propose un programme d'ETP transversale incluant un accompagnement dans la transition.

D'autres régions sont dotées de tels structures (Normandie Pédiatrie par exemple).

10. Suivi

10.1 Objectifs

- Contrôle de la douleur et de ses impacts.
- Prévention et gestion des complications.
- Surveillance clinique et radiologique adaptée.
- Maintien d'une qualité de vie optimale (école, activités physiques, insertion sociale).

10.2 Professionnels et professionnelles impliqués

- Rhumatologue pédiatre.
- Pédiatre ambulatoire ou médecin généraliste de famille.
- Radiologues.
- Dermatologues.
- Au cas par cas : médecin de la douleur, médecin rééducateur (Médecine Physique et Rééducation), chirurgien orthopédiste, gastro-entérologue, généticien, ophtalmologue...
- Kinésithérapeute.
- Psychologue.

10.3 Suivi clinique : gestion de la douleur et des complications

Le suivi des patients atteints d'OCMR repose principalement sur la gestion de la douleur et la prévention des complications osseuses et fonctionnelles.

La gestion de la douleur repose sur une approche progressive, détaillée dans le chapitre 9.5.1. Elle inclut l'utilisation d'AINS en première intention, ainsi que des biphosphonates ou des biothérapies lorsque l'indication est posée. Une prise en charge multidisciplinaire est essentielle pour adapter le traitement en fonction de l'évolution clinique du patient.

Le suivi de la douleur chronique, détaillé au chapitre 9.5.4, repose sur une prise en charge médicamenteuse et non médicamenteuse. En cas de douleurs persistantes, notamment en l'absence d'inflammation active, une évaluation en centre de la douleur peut être nécessaire afin d'optimiser la prise en charge et d'adapter le traitement. Celle-ci peut inclure des antalgiques de niveau supérieur ou des stratégies complémentaires telles que l'hypnose, la relaxation ou la rééducation fonctionnelle.

Par ailleurs, la surveillance des complications orthopédiques et fonctionnelles est un élément clé du suivi. Une atteinte du cartilage de croissance peut entraîner des asymétries ou des troubles staturo-pondéraux, nécessitant une prise en charge orthopédique précoce. De même, les déformations osseuses, en particulier les atteintes vertébrales et les fractures, doivent être dépistées précocement afin d'éviter des séquelles fonctionnelles. Enfin, les troubles locomoteurs liés aux limitations articulaires ou aux douleurs chroniques doivent être pris en charge par une équipe de médecine physique et de réadaptation, avec un recours adapté à la kinésithérapie et aux aides techniques pour préserver l'autonomie et la mobilité du patient.

10.4 Suivi radiologique : outil clé pour adapter la prise en charge

10.4.1 IRM corps entier

L'IRM corps entier est l'outil de référence pour suivre l'évolution des lésions. Elle permet :

- La détection de foyers actifs asymptomatiques.
- L'évaluation de la réponse au traitement.
- La surveillance des atteintes à risque (rachis, cartilage de croissance).

10.4.2 Radiographies standards :

Selon les atteintes radiologiques, des radiographies standards peuvent également être utiles, notamment pour le suivi de complications comme les fractures vertébrales (pour rechercher des déformations de la statique rachidienne notamment en cyphose) ou l'atteinte claviculaire.

10.5 Fréquence et organisation du suivi médical

10.5.1 Fréquence des consultations cliniques

Il est recommandé de consulter les patients **tous les 3 mois au cours de la première année**, ou plus fréquemment si la réponse clinique au traitement n'est pas satisfaisante. Ce rythme peut être espacé à tous les 6 mois à 1 an selon l'évolution clinique.

Un suivi prolongé d'au moins 3 ans est nécessaire car 50 % des patients rechutent après 29 mois d'évolution, et 60 % présentent encore des lésions actives mais asymptomatiques après 5 ans.

10.5.2 Surveillance biologique

Le rythme de surveillance des paramètres biologiques dépend de plusieurs facteurs : l'inflammation initiale, le traitement de fond et l'évolution clinique du patient. Pour les patients sous traitement de fond (biphosphonates, biothérapies, immunosuppresseurs), une surveillance biologique spécifique doit être réalisée selon les recommandations en vigueur.

10.5.3 Planification du suivi radiologique

La fréquence des IRM peut être adaptée en fonction de la sévérité initiale de la maladie et de la persistance de symptômes. De façon générale on propose de réaliser une IRM corps entier :

- À 12 mois après l'ajustement thérapeutique initial.
- À 2 ans pour confirmer la stabilisation.
- En cas de récurrence clinique ou de nouvelles douleurs (avec un délai d'au moins 3 mois entre 2 IRM).

Chez les patients ayant une atteinte extensive ou des localisations à risque (rachis, cartilage de croissance), un suivi plus rapproché peut être envisagé.

10.6 Adaptation scolaire, sociale et professionnelle

L'OCMR peut impacter la scolarité et l'insertion professionnelle en raison des douleurs chroniques et des contraintes de suivi médical. Une adaptation des conditions d'apprentissage et un soutien psychologique sont essentiels pour améliorer la qualité de vie et favoriser l'intégration sociale des patients.

Un Plan d'Accueil Individualisé (PAI) doit être mis en place à chaque rentrée scolaire afin d'adapter les conditions d'apprentissage et d'établir une conduite à tenir en cas de douleur.

Pour les jeunes en formation ou en insertion professionnelle, une demande d'aide auprès de la MDPH peut être nécessaire afin de bénéficier d'aménagements adaptés.

Un suivi psychologique doit être proposé à tout âge, aussi bien pour l'enfant que pour ses parents, afin de mieux gérer l'impact émotionnel et social de la maladie.

10.7 Vaccination

► Généralités

La vaccination est recommandée selon le schéma vaccinal en vigueur et modulée en fonction des atteintes d'organe et de l'immunosuppression associée. Il n'existe pas de données publiées concernant la vaccination dans le cadre spécifique de l'OCMR et les recommandations de ce PNDS sont issues de celles établies pour la population générale ainsi que les patients atteints de maladies inflammatoires.

En dehors du calendrier vaccinal national en vigueur (<http://social-sante.gouv.fr/calendrier-vaccinal>), la prévention des infections par la vaccination des enfants atteints de maladies auto-inflammatoires en général a fait l'objet de recommandations internationales élaborées en 2011 par l'EULAR et remise à jour en 2021 (EULAR/PReS), auxquelles s'ajoutent les recommandations françaises de 2014 applicables aux personnes immunodéprimées ou aspléniques (<http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>). Ces recommandations européennes indiquent en particulier la possibilité de certains vaccins vivants atténués même sous traitement immunosuppresseur comme les corticoïdes à faible dose (< 0,5 mg/kg/jour), le méthotrexate et/ou les biothérapies (anti-TNF α , anti-IL1, anti-IL6). C'est le cas en particulier de la vaccination contre la varicelle chez les patients non immunisés ou du rappel du vaccin anti-rougeole-oreillons-rubéole.

Indépendamment de toute immunosuppression, certains patients atteints d'OCMR peuvent présenter un risque infectieux accru, majoré par les traitements de fond (corticoïdes, immunosuppresseurs). Il est donc essentiel de vacciner correctement ces patients qui présentent de manière paradoxale une couverture vaccinale insuffisante, pouvant grever le pronostic de la maladie de fond. L'objectif est de proposer une vaccination dont il faudra s'assurer de l'efficacité et de l'innocuité.

Les vaccinations au cours des OCMR sont résumées dans le tableau de l'[annexe 8](#).

► Principes généraux

- Il est recommandé de vérifier le statut vaccinal des patients ainsi que le calendrier vaccinal mis à jour annuellement.
- Pour tous les enfants porteurs d'une OCMR, les vaccinations recommandées sont celles du calendrier vaccinal national en vigueur pour la population générale, en y ajoutant la vaccination contre la grippe saisonnière et contre les infections invasives à pneumocoque et le méningocoque.
- La mise à jour des vaccinations doit se faire le plus tôt possible au cours de la maladie, si possible avant la mise en route de tout traitement immunosuppresseur, qui peut diminuer

leur efficacité. Les vaccins vivants doivent ainsi être administrés, en dehors de situations d'urgence thérapeutique, au moins 2-4 semaines avant l'introduction des traitements immunosuppresseurs et peuvent bénéficier d'une vérification des sérologies vaccinales au décours. Cependant, un traitement urgent ne doit jamais être retardé à cause de la vaccination.

- Quand vacciner ? Les vaccinations doivent être réalisées de préférence au cours d'une phase stable / inactive de l'OCMR. Elles pourraient être administrés de manière séquentielle en proposant un seul vaccin à la fois (quel que soit son nombre de valence). Dans ce cas, il n'y a pas de délai à respecter entre la réalisation des vaccins, à l'exception de 2 vaccins vivants entre eux (à réaliser le même jour ou à 1 mois d'intervalle). La vaccination reste possible pendant les poussées, particulièrement contre la grippe et le pneumocoque, si elles n'ont pas pu être proposées avant.
- **En cas de traitement par immunosuppresseurs, biothérapie ou corticoïdes à fortes dose**
 - Les vaccins inactivés ou sous-unitaires peuvent être administrés sans aucune restriction particulière (anti-pneumococcique, anti-méningococcique, antigrippal...).
 - Pour les patients traités par corticothérapie faible dose (< 20 mg/j ou $\leq 0,5$ mg/kg d'équivalent prednisone), il n'a pas été rapporté de perte d'immunogénicité ou de baisse du taux protecteur d'anticorps dans la littérature. Pour les patients avec corticothérapie > 20 mg/j, une réponse humorale vaccinale moindre a été rapportée.
 - Pour les patients sous immunosuppresseurs, corticoïdes à fortes doses (patients sous équivalent prednisone $\geq 0,5$ mg/kg/j pour 2 semaines) et biothérapie (anti-TNF α , anti-IL1, anti-IL6) : il est recommandé de vacciner contre les germes encapsulés (anti-pneumocoque et anti-méningocoques).
 - Les vaccinations par les vaccins vivants ROR et varicelle peuvent être discutées au cas par cas, en fonction du rapport bénéfice/risque et des thérapeutiques immunosuppressives de fond avec un centre de référence ou de compétence :
 - Sous corticoïdes faibles doses :
 - La seconde dose de rattrapage ROR peut être envisagée.
 - La vaccination contre le VZV peut être considérée en l'absence d'immunité.
 - Une injection de ROR conférant une immunité ne nécessitera pas de 2^{ème} dose. La 2^{ème} dose de la vaccination varicelle est nécessaire pour conférer une protection satisfaisante.
 - Les vaccinations par les vaccins vivants (BCG, fièvre jaune) restent actuellement contre-indiquées en raison du risque de survenue de maladie vaccinale.
 - L'efficacité des vaccins peut être diminuée. Les vaccins peuvent nécessiter des doses unitaires plus importantes et/ou des injections répétées. La surveillance du taux protecteur d'anticorps par des sérologies séquentielles permettra ainsi d'adapter les rappels.
 - La vaccination contre les infections invasives à pneumocoque doit se faire avec le vaccin polysidique conjugué 15-valent (Vaxneuvance®) selon le schéma adapté à l'âge (Tableau de l'[annexe 8](#)), suivi du vaccin polysidique non conjugué 23-valent. Dans le cas où le schéma du vaccin polysidique conjugué 15-valent n'a pas été administré, il est recommandé d'effectuer une injection suivie du vaccin polysidique non conjugué 23-valent 2 mois après (Tableau de l'[annexe 8](#)). Chez l'adulte (et probablement bientôt chez

l'enfant), ce schéma n'est plus d'actualité : réalisation d'une dose de PCV20 (Prevenar 20). La nécessité de dose de rappel du PCV20 sera étudiée prochainement.

- L'efficacité des vaccins peut être diminuée. Les vaccins peuvent nécessiter des doses unitaires plus importantes et/ou des injections répétées. La surveillance du taux protecteur d'anticorps par des sérologies séquentielles permettra ainsi pour certains d'adapter les rappels.
- Après arrêt d'un traitement immunosuppresseur, la réponse immunitaire est correctement rétablie entre 3 mois et un an après l'arrêt du traitement. Ainsi, après l'arrêt d'un traitement immunosuppresseur, d'une biothérapie, d'une corticothérapie à dose immunosuppressive, ou de bolus de corticoïdes le délai à respecter pour l'administration d'un vaccin vivant est au minimum de trois mois sauf si la balance bénéfice / risque amène à discuter une vaccination plus précoce (avis d'expert).

11. Transition

La transition des patients de la pédiatrie vers la médecine adulte a fait l'objet de recommandations récentes dans le champ des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares. Des outils tels qu'une « check list » de transition ont également été décrits par un groupe d'experts européens, abordant les thèmes suivants : la pathologie, les complications, les traitements ainsi que la sexualité, la fertilité, la grossesse ou la consommation d'alcool et de tabac, conduites à risque.

L'enjeu de la transition est l'accompagnement des adolescents atteints de maladie chronique, dans leurs besoins médicaux, psycho-sociaux et éducatifs auprès d'équipes adaptées et expertes.

La transition doit être anticipée et débute à partir de l'âge de 12-14 ans : phase de préparation, se poursuit vers l'âge de 16-18 ans dans la phase de transfert et se termine par la phase d'engagement chez l'adulte jeune. Un protocole de transition doit être écrit, et un binôme médical et paramédical identifié (pédiatre/médecin et infirmière) est indispensable. Les objectifs de la transition visent à connaître la pathologie auto-inflammatoire, ses complications ainsi que ses traitements, permettant l'obtention de compétences propres à l'adolescent. C'est ainsi que l'adolescent s'autonomise progressivement, devenant acteur de sa santé. L'ETP peut apporter une aide à l'accompagnement du patient en transition

L'enjeu de la transition est d'éviter une rupture dans la prise en charge médicale, conduisant à une rupture de suivi. Le risque de maladie mal ou non contrôlée, de complications de la maladie inflammatoire est réel à cette période charnière de la vie des adolescents atteints de maladie chronique à début pédiatrique. La préparation progressive de l'adolescent en transition, le moment choisi pour le transfert (pathologie stable), la disponibilité et la coordination des équipes sont gages d'une transition réussie.

12. Fertilité, grossesse et allaitement

Il existe très peu de données sur les questions de procréation au cours de l'OCMR. A ce jour, il n'a pas été rapporté de retentissement de l'OCMR sur la fertilité des personnes, femmes ou hommes, qui en sont atteints. De la même façon, il n'y a pas de données mettant en évidence un impact de l'ostéite sur le déroulement de la grossesse, que ce soit en termes de risque d'accouchement prématuré ou de retard de croissance fœtale.

La survenue de la maladie est souvent précoce, avant que les questions de désir d'enfant ne se posent, et les traitements sont en général de durée limitée, permettant d'envisager une grossesse après leur interruption, au prix d'un décalage raisonnable du projet de grossesse. Lorsque la maladie s'exprime chez l'adulte, notamment sous la forme de syndrome SAPHO, si le projet de grossesse ne peut pas être différé, la conduite à tenir sera définie après consultation du site du Centre de Référence des Agents Tératogènes (CRAT, www.lecrat.org). Les principales recommandations sont indiquées dans le [tableau 4](#) ci-dessous. S'il est nécessaire de maintenir un traitement au long cours, jusqu'au début de la grossesse, durant celle-ci ou durant la période d'allaitement, on privilégiera l'utilisation du certolizumab, un anti-TNF ne passant pas la barrière placentaire ni dans le lait, ce qui limitera au maximum son passage chez le fœtus ou le nouveau-né.

Tableau 4 : Thérapeutique de l'OCMR, grossesse et allaitement

Molécule	Grossesse	Allaitement	Nouveau-né
AINS	. Prise ponctuelle possible jusqu'à la 24 ^{ème} semaine . Contreindication à la prise chronique ou à la prise même ponctuelle après la 2 ^{ème} semaine de grossesse.	Prise d'AINS possible (sauf indométacine)	Pas de risque malformatif
Glucocorticoïdes	. Utilisation possible mais non conseillée	. Allaitement non conseillé	. Données rassurantes sur l'absence de de risque malformatif . Risque de retard de croissance fœtale intra utérine
Sulfasalazine	. Utilisation possible	. Utilisation possible (pas de passage dans le lait de l'acide 5-amino salicylique)	. Données rassurantes sur l'absence de de risque malformatif
Methotrexate	. Utilisation contre indiquée pendant la grossesse . Chez les hommes, arrêt 3 mois avant la conception	. Allaitement déconseillé	. Risque tératogène avéré
Bisphosphonates	. Utilisation déconseillée (si grossesse débutée sous traitement, surveillance échographique du squelette fœtal)	. Allaitement déconseillé	. Retard d'ossification chez l'animal (non observé chez l'humain)
Anti-IL-1 (anakinra)	. Utilisation possible (faible passage placentaire)	. Allaitement possible (faible passage dans le lait)	. Données rassurantes sur l'absence de de risque malformatif
Anti-TNF	. Utilisation possible et préférable du certolizumab (absence de passage placentaire) . Utilisation possible de l'etanercept (faible passage placentaire) . Utilisation non recommandée des autres anti-TNF (passage placentaire élevé des Ac monoclonaux)	. Allaitement recommandé sous certolizumab (absence de passage dans le lait) . Allaitement possible sous etanercept (faible passage dans le lait) . Allaitement déconseillé des autres anti-TNF (passage important dans le lait des Ac monoclonaux)	. Données rassurantes sur l'absence de de risque malformatif . Risque infectieux néonatal en cas d'exposition à des Ac monoclonaux anti-TNF (contreindiquant tout vaccin vivant durant les 6 premiers mois de vie, notamment le BCG)
Anti-IL17	. Utilisation non recommandée	. Allaitement non recommandé	. Données rassurantes sur l'absence de de risque malformatif . Risque infectieux néonatal en cas d'exposition à des Ac monoclonaux anti-TNF (contreindiquant tout vaccin vivant durant les 6 premiers mois de vie, notamment le BCG)

ANNEXE 1 – Liste des centres de référence et de compétence de la filière FAI²R pour les maladies auto-immunes systémiques et pour les maladies auto-inflammatoires

[Les centres experts de la filière \(fai2r.org\)](http://fai2r.org)

ANNEXE 2 – Critères de classification de Kahn et al. (5) et révisés en 2003 (6)

Critères diagnostiques
Une ostéomyélite multifocale aseptique, avec ou sans lésions cutanées
Une atteinte articulaire aiguë ou chronique associée à une pustulose palmoplantaire, un psoriasis pustuleux palmoplantaire, une acné sévère, une hidrosadénite (de Verneuil)
Une ostéite mono ou polyostotique aseptique associée à une pustulose palmoplantaire, un psoriasis pustuleux palmoplantaire, une acné sévère

ANNEXE 3 – Organisation des soins pour l'OCMR

Temps de suivi	Professionnel·le impliqué·e	Rôle
Diagnostic	Médecin hospitalier (rhumatologue ou interniste)	- Réalisation des examens initiaux (IRM, biologie). - Confirmation du diagnostic. - Évaluation initiale (atteintes cliniques, radiologiques).
	Radiologue	- Interprétation de l'IRM corps entier pour identifier les lésions actives et asymptomatiques.
	Médecin traitant	- Orientation vers un centre expert pour confirmation du diagnostic.
	Biologiste	- Analyse des marqueurs inflammatoires (CRP, VS). - Recherche de diagnostics différentiels.
Consultation d'annonce	Médecin hospitalier (spécialiste OCMR)	- Explication du diagnostic et des options thérapeutiques. - Prescription des traitements initiaux.
	Infirmier(e) spécialisé(e)	- Soutien éducatif au patient et à sa famille (explication des traitements, gestion des effets secondaires).
	Psychologue	- Soutien psychologique pour l'acceptation du diagnostic.
Suivi clinique régulier	Médecin hospitalier (spécialiste OCMR)	- Surveillance de l'évolution clinique et radiologique. - Ajustement thérapeutique. - Coordination des soins.
	Médecin traitant ou pédiatre	- Suivi trimestriel de la croissance, des symptômes cliniques, et de l'observance du traitement. - Identification des signes de complications ou rechutes.
	Radiologue	- Réalisation d'IRM régulières pour suivre l'évolution des lésions (à 1 an, 2 ans, et selon le contexte).
	Biologiste	- Surveillance des marqueurs inflammatoires (CRP, VS) en cas de symptômes persistants.
	Algologue	- Prise en charge des douleurs persistantes par des traitements antalgiques spécifiques.

	Kinésithérapeute	- Réhabilitation en cas de troubles de la marche, déformations vertébrales, ou douleurs fonctionnelles.
	Chirurgien orthopédiste	- Gestion des complications osseuses graves (fractures, atteinte du cartilage de croissance, etc.).
	Médecin de médecine physique et réadaptation (MPR)	- Suivi des atteintes impactant la croissance et la posture. - Planification d'une prise en charge fonctionnelle adaptée.
Impact social et scolaire	Enseignant·e référent·e et équipe pédagogique	- Élaboration d'un Plan d'Accueil Individualisé (PAI) pour assurer une intégration scolaire optimale.
	Psychologue	- Soutien psychologique pour le patient et sa famille face aux défis sociaux et scolaires.
	Assistant·e social·e	- Assistance pour les démarches administratives (MDPH, aménagements scolaires ou professionnels).
Suivi à long terme	Médecin hospitalier	- Réévaluation annuelle (ou plus fréquente en cas de rechute). - Surveillance des effets secondaires des traitements au long cours.
	Médecin traitant ou pédiatre	- Suivi de la croissance et de l'état général.
	Radiologue	- Réalisation d'IRM pour détecter l'apparition de nouveaux foyers ou complications.
	Orthopédiste ou MPR	- Surveillance de la stabilité des atteintes osseuses (déformations, inégalités de membres, etc.).

ANNEXE 4 – Iconographie

Pustulose palmo-plantaire



Collection du Dr Jérémie GOTTLIEB

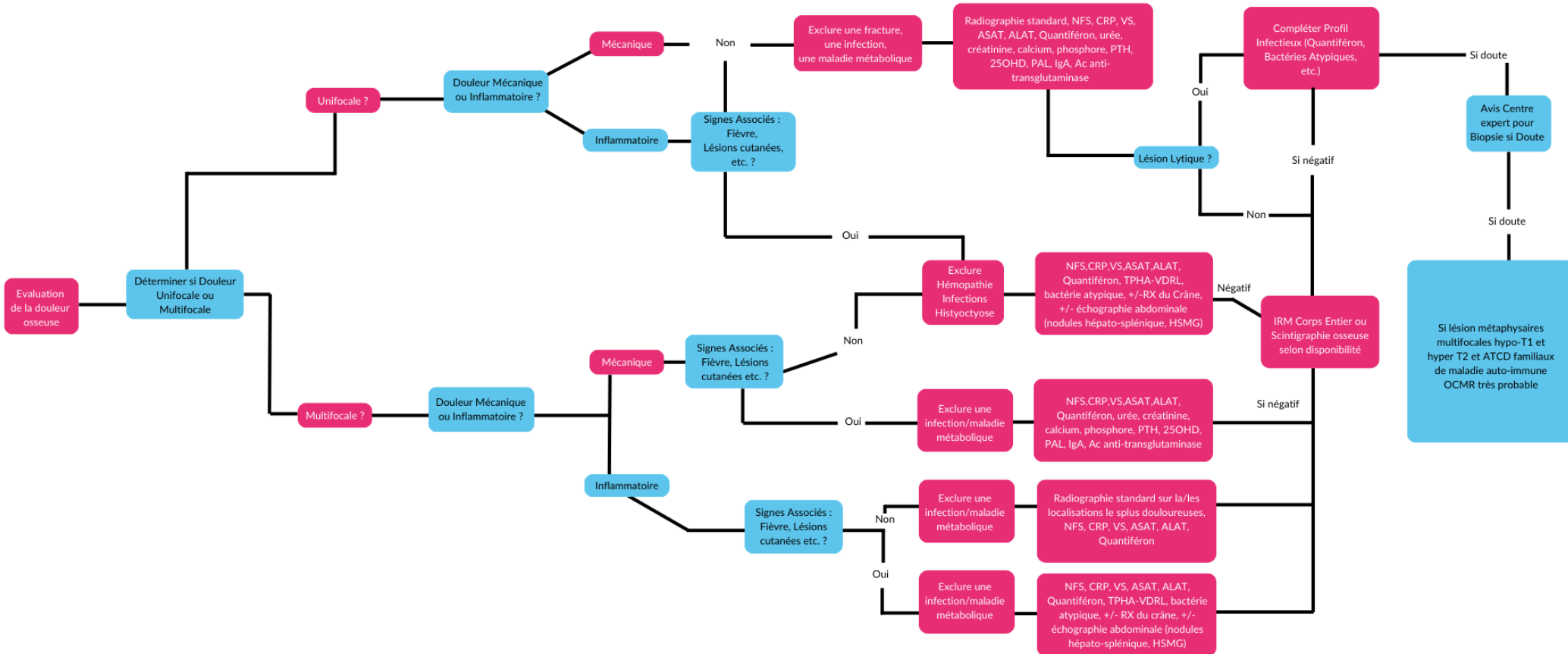
Acné conglobata





Ostéite
(clavicule et
mandibule)

ANNEXE 5 – Algorithme décisionnel devant une douleur osseuse



ANNEXE 6 – Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

AINS	Dose	Modalités de prescription	Principaux effets indésirables (Cf RCP pour chaque molécule car liste non exhaustive ci-dessous)	Surveillance (Cf précautions d'emploi du Vidal)
Indométacine (+ forme LP)	1-3 mg/kg/jour en 2-3 prises (dose maximale : 200 mg/jour)	Hors AMM avant 15 ans	• Toxicité digestive : douleurs abdominales, anorexie, diarrhée, saignement occulte, nécessitant un traitement par gastroprotecteurs et un traitement martial en cas d'anémie ferriprive. • Céphalées, changement de comportement, troubles de sommeil, troubles cognitifs nécessitant un changement d'AINS ou une réduction de la dose. • Éruption cutanée pseudo-porphyrrique (naproxène) nécessitant l'arrêt du traitement. • Toxicité hépatique (élévation des transaminases) nécessitant la réduction de la dose ou l'arrêt temporaire du traitement si les taux des transaminases dépassent deux fois la limite normale supérieure. • Toxicité rénale (insuffisance rénale réversible, nécrose tubulaire aiguë, néphrite interstitielle, dysfonctionnement tubulaire) nécessitant l'arrêt du traitement. • Toxicité hématologique (rarement agranulocytose, leucopénie, aplasie médullaire, thrombocytopénie). • Survenue d'un syndrome d'activation macrophagique nécessitant une prise en charge en urgence.	Attention particulière aux patients à risque d'insuffisance rénale
Naproxène	10 - 20 mg/kg/jour en 2 prises (dose maximale : 1000 mg/jour)	Hors AMM avant 6 ans Comprimés de 500 et 550 mg : hors-AMM avant 15 ans		
Ibuprofène	30-40 mg/kg/jour en 3 prises (dose maximale : 3200 mg/jour)	Hors AMM pour les doses préconisées Hors AMM avant 3 mois Attention, selon les présentations et les marques, l'AMM est plus ou moins restrictive pour l'âge et le poids.		
Diclofénac (+ forme LP)	2-3 mg/kg/jour en 3 prises (dose maximale : 150 mg/jour)	Hors AMM avant 4 ans Comprimés 25mg : hors-AMM avant 6 ans Comprimés 50 mg : hors-AMM en dessous de 35kg ou 12 ans Comprimés 75mg LP hors AMM avant 15 ans		
Meloxicam	0,125-0,25 mg/kg/j en 1 prise	Solution injectable (IM) : hors-AMM avant 18 ans Comprimés : hors-AMM avant 16 ans		

PNDS Ostéite Chronique Multifocale Récurrente

Celecoxib	Enfant de > 2 ans Si poids 10-25 kg : 200mg/j en 2 prises Si poids > 25 kg : 400mg/j en 2 prises	Hors AMM avant 16 ans (pas d'AMM chez l'enfant)		
Ketoprofène (+ forme LP)	0,5mg/kg x 3 à 4/j (dose maximale : 200mg/j)	Sirop : hors-AMM avant 6 mois Comprimé et intraveineux : hors-AMM avant 15 ans		
Piroxicam	0,2-0,3 mg/kg/j en 1 prise (dose maximale : 20 mg/jour)	Hors AMM avant 15 ans		

ANNEXE 7 – Exemples de protocole de prescription des bisphosphonates en pédiatrie

Centre de référence des maladies auto- inflammatoires	BISPHOSPHONATES AREDIA SERVICE DE RHUMATOLOGIE DU KREMLIN BICÊTRE Pr KONE-PAUT	
NOM : Prénom : Date de naissance :	Adresse :	
Date de demande :	Date d'hospitalisation :	
Motif d'hospitalisation : Cure de Pamidronate (Aredia®) Dose max 60mg ☐ CRMO sur 3j : J1 : 0.5mg/kg/j puis J2 et J3 : 1mg/kg/j en IVL (cf protocole pharma) ☐ Ostéoporose : 1.5 mg/kg/cure en 2 perfusions de 0.75 mg/kg chacune à J1 et J2 (1 ^{ère} cure 0.4mg/kg J1 et J2) (cf protocole pharma) ☐ Avant 2 ans : 0,25 à 0,5 mg/kg/j, 3 jours de suite tous les 2 mois Contexte : Poids :Kg		
Bilan à l'arrivée en hospitalisation (T0) ☐ NFS, VS, CRP (que si CRMO) ☐ Calcium, phosphore, magnésium, PAL, albumine ☐ 25 OH vitamine D ☐ ASAT, ALAT (une fois/an) ☐ Crosslap (si ostéoporose tous les 2 ans seulement) ☐ Urines : calciurie, phosphaturie, créatininurie ☐ ECG, si QT > 0.4 discuter la cure ☐ BHCG urinaire chez la fille pubère ☐ Autre : A J2 et J3 : doser avant chaque cure et 1h après la cure à J3: ☐ Calcémie totale, ne pas redoser l'Albumine si normale ou élevée à J1. Prendre en compte la calcémie corrigée uniquement si albumine basse. <u>En cas d'hypocalcémie < 2.2 mmol/l ou diminution supérieure à 0.2 mmol/L entre J1 et J2, supplémenter par UN ALFA 20 gouttes par jour pendant 3 jours. Arrêter la cure en cas de persistance d'hypocalcémie < 2.2 mmol/l le J3 matin.</u>	Vérifier les critères requis à T0 ☐ Calcémie :OK si > 2.2 mmol/l ☐ 25 OHD3 :OK si > 30 ng/ml ☐ βHCG / contraception pour les adolescentes ☐ ECG : vérifier absence de QT long congénital ou acquis > 0.44 ☐ Absence de fièvre Critères OK OUI ☐ NON ☐ (Mesure du QTc : (= QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque) $QTc = QT / \sqrt{VRR}$ (QT mesuré sur l'ECG en D2 et RR qui le précède (en sec) = espace entre 2 QRS) → On fait la mesure 3 fois et on fait la moyenne des 3 Imagerie : ☐ DMO (2/ans) ☐ IRM corps entier (CRMO : M0, M12, M24 puis selon symptômes)	
Traitement :		
Autres : ☐ Envoyer une ordonnance 15j avant bilan pré-cure : o Calcium, phosphore, albumine, 25 OH vitamine D o Ordonnance calcium, vitamine D selon les résultats (cf feuille après) ☐ Débuter Bisphosphonates après OK doc. ☐ Surveillance pendant cure : Scope : FC, TA, T°C/30min pendant 1h puis par h jusqu'à 1h après la cure. Puis T°C, TA, FC/6h. ☐ ECG post cure : Calcul du QTc, sortie si QTc < 0.44sec ☐ Evaluation diet apport en calcium (systématique lors de la 1 ^{ère} cure) avec questionnaire (score de Fardellone) http://www.grio.org/espace-gp/calcul-apport-calcique-quotidien.php ☐ Dentiste une fois par an et avant la première cure (panoramique dentaire) ☐ Ordonnance de sortie : calcium pendant 5 jours et supplémentation vitD habituelle (recommandations) et ordonnance Calcémie, Phosphore, Albumine, 25 OHD3, calciurie et créatininurie 15j avant prochaine cure ☐ Prévoir prochaine cure : o Si CRMO (3 ou 4 cures / an max 11mg/kg par 1 an puis discuter selon douleur/tassement vertébral) o Si Ostéoporose (tous les 3 mois première année dose max 9mg/kg/an puis diminution des doses)		
MEDECIN DEMANDEUR :		
MEDECIN REFERENT :		

Procédure rédigée par l'équipe médicale du CeRéMAIA

Dernière mise à jour le 22/12/2022

Centre de référence des maladies auto- inflammatoires	BISPHOSPHONATES ZOMETA SERVICE DE RHUMATOLOGIE PED DU KREMLIN BICÊTRE Pr KONE-PAUT	
NOM : Prénom : Date de naissance :	Adresse :	
Date de demande :	Date d'hospitalisation :	
Motif d'hospitalisation : Cure de Zoledronate (Zometa®) Dose max : 4 mg ☐ CRMO sur 1j : 0.05mg/kg/j IVL 30min tous les 6 mois (cf protocole pharma) (1 ^{ère} cure commencer à 0,0125/kgM0, puis 0,025/kg à M3 et 0,05mg/kg comme dose finale à M6) ☐ Ostéoporose sur 1j: 0.05mg/kg/j IVL tous les 6 mois (cf protocole pharma) (1 ^{ère} cure 0.025mg/kg/j) ☐ Avant 2 ans : 0,0125 puis 0,025 mg/kg une fois tous les 3 mois Contexte : Poids :Kg		
Biologie : Bilan à l'arrivée en hospitalisation (T0) ☐ NFS, VS, CRP (que si CRMO) ☐ Calcium, phosphore, magnésium, PAL, albumine (corriger la calcémie uniquement si albumine basse) ☐ 25 OH vitamine D, ASAT, ALAT ☐ Crosslap (si ostéoporose tous les 2 ans seulement) ☐ Urines : calciurie, phosphaturie, créatininurie ☐ ECG, si QT >0.4 discuter la cure ☐ BHCG urinaire chez la fille pubère ☐ Autre : Imagerie : ☐ DMO (2/ans) ☐ IRM corps entier (CRMO : M0, M12, M24 puis selon symptômes)	1. Vérifier les critères requis à T0 ☐ Calcémie :OK si > 2.2 mmol/l ☐ 25 OHD3 :OK si > 30 ng/ml ☐ CaU/Créat U :OK si > 0.2 (mg/mmol) ☐ βHCG / contraception pour les adolescentes ☐ ECG : QT < 0.44 (entre 0.4 et 0.44 discuter) ☐ Absence de fièvre Critères OK OUI ☐ NON ☐ (Mesure du QTc : (= QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque) QTc = QT/ VRR (QT mesuré sur l'ECG en D2 et RR qui le précède (en sec) = espace entre 2 QRS) → On fait la mesure 3 fois et on fait la moyenne des 3 2. Doliprane si fièvre ; 15 mg/kg = mg 3. Zophren si vomissement : 0,15 mg/kg = mg IVL 10' (max 8mg)	
Traitement :		
Autres : ☐ Envoyer une ordonnance 15j avant bilan pré-cure : ☐ Calcium, phosphore, albumine, 25 OH vitamine D ☐ Ordonnance calcium, vitamin D selon les résultats (cf feuille après) ☐ Débuter Biphosphonates après OK doc. ☐ Surveillance pendant cure : Scope : FC , TA , T°C/15min pendant 1h puis par 30mn jusqu'à 1h après la cure. ☐ Evaluation diet apport en calcium (systématique lors de la 1 ^{ère} cure) avec questionnaire (score de Fardellone) http://www.grio.org/espace-gp/calcul-apport-calcique-quotidien.php ☐ Dentiste une fois par an et avant la première cure (panoramique dentaire) ☐ Ordonnance de sortie : calcium et UN-ALFA 5j (solution buvable ; flacon de 10 ml (200 gouttes): 2µg/j soit 20 gouttes dans un peu d'eau ou de lait) et relais par supplémentation vitD habituelle (recommandations) et ordonnance Calcémie, Phosphore, Albumine, 25 OHD3 15j avant prochaine cure ☐ Prévoir prochaine cure : ☐ Si CRMO (2 cures/an soit tous les 6 mois pendant 1 an puis discuter selon douleur/tassement vertébral) ☐ Si ostéoporose (2 cures / an soit tous les 6 mois pendant 2 ans puis selon DMO) ☐ DMO dans l'ostéoporose avec EOS initial et à 1 an : ☐ Tous les ans si DMO rachis lombaire < - 2 Z-score ☐ Tous les 2 ans si DMO rachis lombaire entre -1 et - 2 Z-score ☐ Chez les patients devant être traités par glucocorticoïdes à fortes doses et prolongées (> 3 mois) au début de la corticothérapie et un an après le démarrage du traitement		
MEDECIN DEMANDEUR :		
MEDECIN REFERENT :		

Procédure rédigée par l'équipe médicale du CeReMAIA Dernière mise à jour le 22/12/2022

Supplémentation à envoyer selon résultats du bilan pré-cure

1. Dernière cure de Biphosphonates récente (< 1 an) :

- Si calcémie < 88 mg/l (< 2.2mmol/l) :

Supplémentation pendant 1 mois :

- CALCIUM :
 - o 500mg/jour si < 20Kg
 - o 500 mg*2/ jour si ≥ 20Kg
- UN ALFA : 20 gouttes/jour

Contrôle du bilan 6 semaines après le début de la supplémentation (soit 2 semaines après la fin de la supplémentation)

Décaler la cure

- Si 25-OH vitamine D < 20 ng/ml :

Supplémentation par :

- UVEDOSE 100 000 UI : 1 ampoule / mois pendant 3 mois
- Puis UVEDOSE 100 000 UI : 1 ampoule / 3 mois

Contrôle du bilan 3 mois après le début de la supplémentation

Décaler la cure

- Si 20 ng/ml < 25-OH vitamine < 30 ng/ml :

Supplémentation par une ampoule d'UVEDOSE 100 000 UI et décaler la cure de 15 jours sans contrôle du bilan sanguin.

- Si calcémie > 88 mg/l (>2.2mmol/l) + 25-OH vitamine D > 30 ng/ml : OK Cure

2. 1^{ère} cure de Biphosphonate ou dernière cure ancienne (> 1 an) :

Bilan sanguin pré cure en ville : 2 semaines avant la cure

- Calcium, phosphore, albumine
- 25-OH vitamine D
- Calcium/créatinine urinaire

- Si calcémie < 88 mg/l (<2.2mmol/l) :

Supplémentation pendant 1 mois :

- CALCIUM :
 - o 500mg/jour si < 20Kg
 - o 500 mg*2/ jour si ≥ 20Kg
- UN ALFA : 20 gouttes/jour

Contrôle du bilan 6 semaines après le début de la supplémentation

Décaler la cure

- Si Calcium/Creatinine urinaire < 0,2 mg/mmol de créatinine :

Supplémentation pendant 1 mois :

- CALCIUM :
 - o 500mg/jour si < 5 ans
 - o 500 mg*2/ jour si ≥ 5 ans
- UN ALFA : 20 gouttes/jour

Contrôle du bilan 6 semaines après le début de la supplémentation

Décaler la cure

- Si 25-OH vitamine D < 20 ng/ml :

Supplémentation par :

- UVEDOSE 100 000 UI : 1 ampoule / mois pendant 3 mois
- Puis UVEDOSE 100 000 UI : 1 ampoule / 3 mois

Contrôle du bilan 3 mois après le début de la supplémentation

Décaler la cure

- Si 20 ng/ml < 25-OH vitamine < 30 ng/ml :

Supplémentation par une ampoule d'UVEDOSE 100 000 UI et décaler la cure de 15 jours sans contrôle du bilan sanguin.

- Si calcémie > 88 mg/l (<2.2mmol/l)+ Calcium/Creatinine urinaire > 0,2 mg/mmol + 25-OH vitamine D > 30 ng/ml : OK Cure

ANNEXE 8 – Tableau des vaccinations au cours de l’OCMR

https://vaccination-info-service.fr/var/vis/storage/original/application/download/DT07-016-24PC_Carte_postale_vaccination_150x105_2024.pdf

<https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Toutes-les-actualites/Nouveautes-du-Calendrier-Vaccinal-2024>

Vaccin contre	Indication et CI	Schéma vaccinal - Recommandations (en 2024)
DTPC + Hib (jusqu'à l'âge de 5 ans)	Recommandé (PG) Aucune CI	Age : 2, 4 et 11 mois, 6 ans, 11-13 ans, 25 ans, 45 ans, puis /10 ans
HAV	Recommandé si SAR* Aucune CI	J0 et M6
HBV	Recommandé (PG) Aucune CI	- Age : 2, 4 et 11 mois - ou 3 doses à J0, M1 et M6 Rappels : non systématique sauf si Ac <10 UI (Réalisation de 6 doses maximum. Contrôle des sérologies intéressant 6 semaines après la vaccination)
Méningocoque conjugué	C : Recommandé (PG) B et ACYW : SAR** Aucune CI	Méningocoque C : - Age < 12 mois : 5 et 12 mois - Age > 12 mois : 1 dose unique Méningocoque B : - Age : 3, 5 et 12 mois

		- Rattrapage possible au décours ; nombre de doses de primo-vaccination dépendant de l'âge de début de la vaccination : à partir de l'âge de 2 ans, 2 doses à 1 mois d'intervalle. Méningocoque ACYW+ : - Age > 6 semaines (Nimenrix®) : 6 semaines – 6 mois : J0 – M2 – M12 6 mois – 1 an : J0-M12 > 1 an : 1 dose - Age > 2 ans (Menveo®) : 1 dose unique - Age > 1 an (MenQuadfi®) : 1 dose Indication de réaliser la vaccination chez l'adolescent également : à partir de 14 ans. Rappel à réaliser tous les 5 ans pour le méningocoque B et ACWY en cas de persistance de l'immunodépression.
Pneumocoque	Recommandé Aucune CI	En l'absence de vaccination antérieure : - Age < 2 ans : VPC13 ou 15 à M2, M3, M4, M11 puis VPP23 > 2 ans et rappel VPP23 à 5 ans - Age 2-5 ans : VPC13 ou 15 à J0 et M2 puis VPP23 M4 et rappel VPP23 à 5 ans - Age > 5 ans VPC13 ou 15 puis VPP23 à M2 et rappel VPP23 à 5 ans - Age > 18 ans : PCV20 Bien tolérée Moins immunogène que chez les sujets sains, surtout si la maladie est active et traitée par IS : mesurer Ac anti-pneumocoque après pneumo 23 sous MTX.
Grippe inactivé	Recommandé Aucune CI	Fréquence : annuelle. Bien tolérée

		Moins immunogène que chez les sujets sains, surtout si la maladie est active et traitée par IS.
HPV	Recommandé (PG) Aucune CI	2 à 3 doses : - à J0 et M6 (11-13 ans) - ou J0, M2, et M6 (14-19 ans)
ROR Varicelle	Sous méthotrexate : - Le rappel ROR peut être administré. - La vaccination contre le VZV est fortement considérée en l'absence d'immunité. Sous corticoïdes faibles doses*, anti-TNFα, anti-IL1 et anti-IL6 : - Le rappel ROR peut être envisagé. - La vaccination contre le VZV peut être considérée en l'absence d'immunité.	Dans le doute d'une infection antérieure ou efficacité d'une injection : sérologie ROR ou VZV. - Une injection de ROR conférant une immunité ne nécessitera pas de 2^{ème} dose. - Par contre, le 2^{ème} rappel de la vaccination varicelle est nécessaire pour conférer une protection satisfaisante. Si traitement IS urgent : - Discuter au cas par cas le bénéfice/risque de vacciner le patient - Protéger en vaccinant l'entourage si leurs sérologies sont négatives Si traitement IS non urgent : - Vacciner et différer de quatre semaines le traitement IS En cas de contagie en l'absence de sérologie protectrice : Ig spécifiques ou polyclonales
Zona		Age > 18 ans : le vaccin Shingrix® s'effectue en deux doses intra-musculaires espacées de deux mois. Cet intervalle peut être réduit à 1 mois chez les immuno-déprimés.

BCG Fièvre Jaune	CI chez les patients immunodéprimés
SARS-CoV-2	Vaccination recommandée à partir de 5 ans. Le schéma vaccinal complet comprend le plus souvent 2 injections suivies de rappel(s). Schéma vaccinal actualisé sur vaccination-info-service.fr

Ac : anticorps, CI : contre-indication, CTC : corticothérapie, DTPCHib : diphtérie tétanos poliomyélite coqueluche et haemophilus influenzae b, Ig : immunoglobulines, IS : immunosuppresseur, J : jour, HAV : hépatite A, HBV : hépatite B, HPV : papillomavirus, M : mois, MTX : méthotrexate, PG : population générale, SAR : situation à risque, ROR : rougeole oreillon rubéole, VPC13 : vaccin pneumococcique conjugué 13-valent, VPP23 : vaccin pneumococcique non conjugué 23-valent

BIBLIOGRAPHIE

1. Abril JC, Ramirez A. Successful treatment of chronic recurrent multifocal osteomyelitis, with indomethacin: a preliminary report of five cases. *J Pediatr Orthop*. 2007;27.
2. Adamo S, Nilsson J, Krebs A, et al. Successful treatment of SAPHO syndrome with apremilast. *Br J Dermatol*. 2018;179(4).
3. Adamsbaum C, Falip C, Pariente D. Tout ce qu'il faut savoir sur l'OCMR. Published online 2012.
4. Akre C, Suris JC, Belot A, et al. Building a transitional care checklist in rheumatology: A Delphi-like survey. *Joint Bone Spine*. 2018;85:435–440.
5. Aksentjevich I, Masters SL, Ferguson PJ, et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med*. 2009 Jun 4;360(23):2426–37. doi: 10.1056/NEJMoa0807865.
6. Aljuhani F, Tournadre A, Tatar Z, et al. The SAPHO syndrome: a single-center study of 41 adult patients. *J Rheumatol*. 2015 Feb;42(2):329–34. doi: 10.3899/jrheum.140342.
7. Ata Y, Inaba Y, Choe H, Kobayashi N, Machida J, Nakamura N, et al. Bone metabolism and inflammatory characteristics in 14 cases of chronic nonbacterial osteomyelitis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017;15(1):56.
8. Audu GK, Nikaki K, Crespi D, et al. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis and. 2015;60(5):586–91.
9. Bacchetta J, Edouard T, Laverny G, Bernardor J, Bertholet-Thomas A, Castanet M, Garnier C, Gennero I, Harambat J, Lapillonne A, Molin A, Naud C, Salles JP, Laborie S, Tounian P, Linglart A. Vitamin D and calcium intakes in general pediatric populations: A French expert consensus paper. *Arch Pediatr*. 2022 May;29(4):312–325. doi: 10.1016/j.arcped.2022.02.008. Epub 2022 Mar 16
10. Bachmann F, Stieler K, Garcia Bartels N, et al. Skin manifestations associated with chronic recurrent multifocal osteomyelitis in a 9-year-old girl. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(5):e218–219.
11. Batu ED, Ergen FB, Gulhan B, et al. Etanercept treatment in five cases of refractory chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Jt Bone Spine*. 2015.
12. 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.
13. Benhamou CL, Chamot AM, Kahn MF. Synovitis-acne-pustulosis hyperostosis-osteomyelitis syndrome (SAPHO). A new syndrome among the spondyloarthropathies? *Clin Exp Rheumatol*. 1988 Apr-Jun;6(2):109–12.
14. Berthelot JM, Corvec S, Hayem G. SAPHO, autophagy, IL-1, FoxO1, and *Propionibacterium* (*Cutibacterium*) *acnes*. *Joint Bone Spine*. 2018;85(2):171–6.
15. Bhat CS, Anderson C, Harbinson A, McCann LJ, Roderick M, Finn A, et al. Chronic non bacterial osteitis - a multicentre study. *Pediatr Rheumatol*. 2018;16(1):74.
16. Bhat CS, Roderick M, Sen ES, Finn A, Ramanan AV. Efficacy of pamidronate in children with chronic non-bacterial osteitis using whole body MRI as a marker of disease activity. *Pediatr Rheumatol*. 2019;17(1):35.
17. Bhuyan F, de Jesus AA, Mitchell J, Leikina E, VanTries R, Herzog R, et al. Novel Majeed Syndrome-Causing LPIN2 Mutations Link Bone Inflammation to Inflammatory M2

- Macrophages and Accelerated Osteoclastogenesis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(6):1021-32.
18. Bianchi et al. Hypophosphatasia in adolescents and adults: overview of diagnosis and treatment. *Osteoporos Int.* 2020;31(8):1445-60.
 19. Borzutzky A, Stern S, Reiff A, Zurakowski D, Steinberg EA, Dedeoglu F, et al. Pediatric Chronic Nonbacterial Osteomyelitis. *Pediatrics.* 2012;130(5):e1190-7.
 20. Brogan KS, Eleftheriou D, Biassoni L, Sebire N, Brogan PA. Multifocal noninfectious osteitis as a presentation of pediatric granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Arthritis Rheum.* 2009;60(9):2871-6. doi: 10.1002/art.24762. PMID: 19494218.
 21. Canani RB, De Horatio LT, Terrin G, et al. Combined use of noninvasive tests is useful in the initial diagnostic approach to a child with suspected inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;42(1):9-15.
 22. Cao Y, Li C, Xu W, et al. Spinal and sacroiliac involvement in SAPHO syndrome: A single center study of a cohort of 354 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2019 Jun;48(6):990-996. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.09.004.
 23. Caorsi R, Picco P, Buoncompagni A, Martini A, Gattorno M. Osteolytic lesion in PAPA syndrome responding to anti-interleukin 1 treatment. *J Rheumatol.* 2014;41:2333-4.
 24. CARRA Consensus Treatment Plans for Chronic Nonbacterial Osteomyelitis Refractory to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and/or with Active Spinal Lesions. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(8):1228-1237.
 25. Cassel SL, Janczy JR, Bing X, Wilson SP, Olivier AK, Otero JE, et al. Inflammasome-independent IL-1 β mediates autoinflammatory disease in Pstpip2-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(3):1072-7.
 26. Cebecauerová D, Malcová H, Koukolská V, Kvíčalová Z, Souček O, Wagenknecht L, et al. Two phenotypes of chronic recurrent multifocal osteomyelitis with different patterns of bone involvement. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2022;20(1):108.
 27. Cheng W, Li F, Tian J, Xie X, Chen JW, Peng XF, Tang Q, Ge Y. New Insights in the Treatment of SAPHO Syndrome and Medication Recommendations. *J Inflamm Res.* 2022;15:2365-80.
 28. Chitu V, Ferguson PJ, de Bruijn R, Schlueter AJ, Ochoa LA, Waldschmidt TJ, et al. Primed innate immunity leads to autoinflammatory disease in PSTPIP2-deficient cmo mice. *Blood.* 2009;114(12):2497-505.
 29. Chitu V, Nacu V, Charles JF, Henne WM, McMahon HT, Nandi S, et al. PSTPIP2 deficiency in mice causes osteopenia and increased differentiation of multipotent myeloid precursors into osteoclasts. *Blood.* 2012;120(15):3126-35.
 30. Colina M, Govoni M, Orzincolo C, et al. Clinical and radiologic evolution of synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome: a single center study of a cohort of 71 subjects. *Arthritis Rheum.* 2009 Jun 15;61(6):813-21. doi: 10.1002/art.24540.
 31. Colina M, Pizzirani C, Khodeir M, et al. Dysregulation of P2X7 receptor-inflammasome axis in SAPHO syndrome: successful treatment with anakinra. *Rheumatology.* 2010;49(7).
 32. Concha S, Hernández-Ojeda A, Contreras O, Mendez C, Talesnik E, Borzutzky A. Chronic nonbacterial osteomyelitis in children: a multicenter case series. *Rheumatol Int.* 2020;40(1):115-20.
 33. Dagan O, Barak Y, Metzker A. Pyoderma Gangrenosum and Sterile Multifocal Osteomyelitis Preceding the Appearance of Takayasu Arteritis. 12(X).

34. Daoussis D, Konstantopoulou G, Kraniotis P, et al. Biologics in SAPHO syndrome: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48(4).
35. Demidowich AP, Freeman AF, Kuhns DB, Aksentijevich I, Gallin JI, Turner ML, et al. Genotype, phenotype, and clinical course in five patients with PAPA syndrome (pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne). *Arthritis Rheum.* 2012;64:2022-7.
36. Eisenstein EM, Syverson GD, Vora SS, et al. Combination therapy with methotrexate and etanercept for refractory chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *J Rheumatol.* 2011;38.
37. Ekici Tekin Z, Gülleroğlu NB, Çelikel E, Aydın F, Kurt T, Tekgöz N, et al. Chronic non-bacterial osteomyelitis in children: Outcomes, quality of life. *Pediatr Int.* 2022;64(1):e15351.
38. Eloiseily E, Henrickson M. Pediatric-onset limited ANCA-associated vasculitis arising during pre-existing chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *J Pediatr.* 2021;230:212-4. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.10.038. PMID: 33714147.
39. Eppele A, Paffhausen JE, Fink C, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis with psoriatic skin manifestations in a 12-year-old female. *Dermatol Pract Concept.* 2018;8(4):297-298.
40. Falip C, Alison M, Boutry N, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO): a longitudinal case series review. *Pediatr Radiol.* 2013;43(3):355-75.
41. Ferguson PJ, Chen S, Tayeh MK, Ochoa L, Leal SM, Pelet A, et al. Homozygous mutations in LPIN2 are responsible for the syndrome of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anaemia (Majeed syndrome). *Am J Hum Genet.* 2006;78(3):522-8. doi: 10.1086/500647. PMID: 16400693.
42. Firinu D, Garcia-Larsen V, Manconi PE, et al. SAPHO Syndrome: Current Developments and Approaches to Clinical Treatment. *Curr Rheumatol Rep.* 2016.
43. Fritz J, Tzaribatchev N, Claussen CD, Carrino JA, Horger MS. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis: Comparison of Whole-Body MR Imaging with Radiography and Correlation with Clinical and Laboratory Data. *Radiology.* 2009;252(3):842-51.
44. Furer V, Kishimoto M, Tomita T, et al. Pro and contra: is synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) a spondyloarthritis variant? *Curr Opin Rheumatol.* 2022 Jul 1;34(4):209-217. doi: 10.1097/BOR.0000000000000884.
45. Georgin-Lavialle S, Hentgen V, Truchetet ME, et al. Transition from pediatric to adult care: Recommendations of the French network for autoimmune and autoinflammatory diseases (FAI2R). *Rev Med Interne.* 2021;42:633-638.
46. 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.* 2018;57(7):1203-11.
47. Girschick HJ, Raab P, Surbaum S, Trusen A, Kirschner S, Schneider P, et al. Chronic non-bacterial osteomyelitis in children. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(2):279-85.
48. Griffin LM, Thayu M, Baldassano RN, et al. Improvements in Bone Density and Structure during Anti-TNF- α Therapy in Pediatric Crohn's Disease. 2015;100(July):2630-9.
49. Guerra VC De, Hashmi H, Kramer B, et al. Case Report A Case Report of Takayasu's Arteritis and Ulcerative Colitis in a Pediatric Patient with Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis Successfully Treated with Infliximab: Diagnostic Clues in Disease Associations and Immune Dysregulation. 2019;2019.

50. Gulko E, Collins LK, Murphy RC, Thornhill BA, Taragin BH. MRI findings in pediatric patients with scurvy. *Skeletal Radiol.* 2015;44(2):291-7.
51. Gurung P, Burton A, Kanneganti TD. NLRP3 inflammasome plays a redundant role with caspase 8 to promote IL-1 β -mediated osteomyelitis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(16):4452-7.
52. Ha MK, Bartholomeus E, Van Os L, Dandelooy J, Leysen J, Aerts O, et al. Blood transcriptomics to facilitate diagnosis and stratification in pediatric rheumatic diseases - a proof of concept study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2022;20(1):91.
53. Hassan M, Assi H, Hassan M, et al. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis: A Comprehensive Literature Review. *Cureus.* 2023 Aug 8;15(8):e43118. doi: 10.7759/cureus.43118.
54. Hayem G, Benali K, Roux S, et al. SAPHO syndrome: a long-term follow-up study of 120 cases. *Semin Arthritis Rheum.* 1999 Dec;29(3):159-71. doi: 10.1016/s0049-0172(99)80027-4.
55. Hayem G, Bouchaud-Chabot A, Benali K, et al. SAPHO syndrome: A long-term follow-up study of 120 cases. *Semin Arthritis Rheum.* 1999;29(3):159-71.
56. Hedrich CM, Morbach H, Reiser C, Girschick HJ. New Insights into Adult and Paediatric Chronic Non-bacterial Osteomyelitis CNO. *Curr Rheumatol Rep.* 2020;22(9):52.
57. Hedrich CM, Morbach H, Reiser C, Girschick HJ. New insights into adult and paediatric chronic non-bacterial osteomyelitis CNO. *Curr Rheumatol Rep.* 2020;22(9).
58. Herlin T, Fiirgaard B, Bjerre M, Kerndrup G, Hasle H, Bing X, et al. Efficacy of anti-IL-1 treatment in Majeed syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(3):410-3.
59. Hofmann SR, Böttger F, Range U, Lück C, Morbach H, Girschick HJ, et al. Serum Interleukin-6 and CCL11/Eotaxin May Be Suitable Biomarkers for the Diagnosis of Chronic Nonbacterial Osteomyelitis. *Front Pediatr.* 2017;5:256.
60. Hofmann SR, Kapplusch F, Girschick HJ, Morbach H, Pablik J, Ferguson PJ, et al. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO): Presentation, Pathogenesis, and Treatment.
61. Hofmann SR, Kapplusch F, Mäbert K, Hedrich CM. The molecular pathophysiology of chronic non-bacterial osteomyelitis (CNO)-a systematic review. *Mol Cell Pediatr.* 2017;4(1):7.
62. 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.* 2012;145(1):69-76.
63. Hofmann SR, Schnabel A, Rösen-Wolff A, Morbach H, Girschick HJ, Hedrich CM. Chronic Nonbacterial Osteomyelitis: Pathophysiological Concepts and Current Treatment Strategies. *Rheumatology.* 2021;60(8):3621-7. doi: 10.1093/rheumatology/keaa420. PMID: 33274233.
64. Hofmann SR, Schwarz T, Möller JC, Morbach H, Schnabel A, Rösen-Wolff A, et al. Chronic non-bacterial osteomyelitis is associated with impaired Sp1 signaling, reduced IL10 promoter phosphorylation, and reduced myeloid IL-10 expression. *Clin Immunol.* 2011;141(3):317-27.
65. Jansen MH, Uziel Y, Rondaan C, Legger GE, Minden K, Toplak N, et al. EULAR/PRES recommendations for vaccination of paediatric patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: update 2021.

66. Jansson A, Renner ED, Ramser J, Mayer A, Haban M, Meindl A, et al. Classification of nonbacterial osteitis: retrospective study of clinical, immunological and genetic aspects in 89 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Jan;46(1):154-60.
67. Jansson AF, Grote V, ESPED Study Group. Nonbacterial osteitis in children: Data of a German Incidence Surveillance Study. *Acta Paediatr*. 2011;100:1150-7.
68. Jaramillo D, Dormans JP, Delgado J, et al. Hematogenous osteomyelitis in infants and children: imaging of a changing disease. *Radiology*. 2017;283:629-43.
69. Job-Deslandre C, Krebs S, Kahan A. Ostéite chronique multifocale récurrente : évolution à 5 ans de 14 cas pédiatriques. *Revue du Rhumatisme*. 2001 May;68(5):425-32.
70. Kahn M, et al. Criteria for the classification of the SAPHO syndrome. 1995; *Rev Rhum Engl Ed*. PMID: 10077324.
71. Kahn M, et al. Revisions of the SAPHO criteria. 2003; *Rev Rhum Engl Ed*. PMID: 15023543.
72. Kahn MF, Bouchon JP, Chamot AM, et al. Entérocolopathies chroniques et syndrome SAPHO. 8 observations. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1992 Feb;59(2):91-4.
73. Kaiser D, Bolt I, Hofer M, et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis in children: a retrospective multicenter study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015.
74. Kaut S, Van den Wyngaert I, Christiaens D, Wouters C, Noppe N, Herregods N, et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis in children: a multicentre Belgian cohort of 30 children. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021;19(1):1-8. doi: 10.1186/s12969-021-00591-2. PMID: 26096923.
75. Khanna G, Sato TSP, Ferguson P. Imaging of Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis. *RadioGraphics*. 2012;32(5):1373-88.
76. Khoury M, Saleh G, Fradin P, Benchekroun M, Amri R, El Ayeb M. Imaging features of chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a review. *Pediatr Radiol*. 2014;44(5):639-48.
77. Koné-Paut I, Mannes I, Dusser P. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO) and Juvenile Spondyloarthritis (JSpA): To What Extent Are They Related? *Front Pediatr*. 2021;9:749540. doi: 10.3389/fped.2021.749540. PMID: 34539745.
78. Koné-Paut I, Sibilia J. Les maladies auto-inflammatoires et la médecine du travail. *La Rev Méd*. 2014;365(1):54-9.
79. Koryllou A, Mejbri M, Theodoropoulou K, et al. Chronic Nonbacterial Osteomyelitis in Children. *Children*. 2021;8(7):551.
80. Kourilovitch M, et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis in children: a study of 21 patients. *J Pediatr Orthop B*. 2007;16(2):101-7.
81. Kühn S, Dufour C, Hugle T, Franke D, Hoyer P. Update on the treatment of Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis: From Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) to Targeted Immunomodulatory Therapy. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2022;20(1):87.
82. Laakso S, Valta H, Verkasalo M. Impaired Bone Health in Inflammatory Bowel Disease: A Case-Control Study in 80 Pediatric Patients. 2012;121-30.
83. Laigle-Donadey F, Charron P, Bouilleret J, Audoin B, Lefranc D. Non-bacterial osteomyelitis and chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children: current concepts. *Curr Rheumatol Rep*. 2008;10(5):378-86.
84. Li C, Zhang J, Zeng Y, et al. Long-term clinical and radiological outcomes of children with chronic nonbacterial osteomyelitis treated with bisphosphonates. *Clin Rheumatol*. 2016;35(9):2209-15.

85. Lindor NM, Arsenault TM, Solomon H, Seidman CE, McEvoy MT. A new autosomal dominant disorder of pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne: PAPA syndrome. *J Clin Invest.* 2010;120(2):543-51. doi: 10.1172/JCI41945. PMID: 19805556.
86. Liu S, Tang M, Cao Y, et al. Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome: review and update. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020 May 12;12:1759720X20912865. doi: 10.1177/1759720X20912865.
87. Lorenz J, Kühn T, Eichhorn P, Götz H. Imaging of chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Eur J Radiol.* 2014;83(6):1024-32.
88. Malaty HM, Lo GHW, Hou JK. Characterization and prevalence of spondyloarthritis and peripheral arthritis among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol.* 2017;10:259-63.
89. Martin T, Boursier L, Gayraud J, Boutry N, Dap F. Bone scintigraphy, MRI and histological findings in chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Bone Joint J.* 2018;100-B(3):376-81.
90. Marzano AV, Damiani G, Genovese G, et al. A dermatologic perspective on autoinflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2018 Jan-Feb;36 Suppl 110(1):32-38. Epub 2018 May 3.
91. Meinzer U, See H, Bader-Meunier B, et al. Clinical Characteristics of Acne Fulminans Associated With Chronic Nonbacterial Osteomyelitis in Pediatric Patients. *J Rheumatol.* 2020;47(12):1793-1799.
92. Mejbri M, Renella R, Candotti F, Jaques C, Holzinger D, Hofer M, et al. PSTPIP1-Associated Myeloid-Related Proteinemia Inflammatory (PAMI) Syndrome: A Systematic Review. *Front Immunol.* 2020;11:1-9. doi: 10.3389/fimmu.2020.581310. PMID: 33233890.
93. Miettunen PM, Wei X, Kaura D, et al. Dramatic pain relief and resolution of bone inflammation following pamidronate in 9 pediatric patients with persistent chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2009.
94. Minden K, Hahn G, Grom A, Ozen S, Shah V, Wallace C, et al. Development and validation of a questionnaire for the evaluation of clinical features in Chronic Non-Bacterial Osteomyelitis: The EuroCNO Study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2020;18(1):12.
95. Molto A, Prati C, Demattei C, et al. Anterior chest wall pain in recent inflammatory back pain suggestive of spondyloarthritis: data from the DESIR cohort. *J Rheumatol.* 2013 Jul;40(7):1148-52. doi: 10.3899/jrheum.121460.
96. Nalbantoglu O, Wijnen E, Floss J, Kölker S, Hain S. Clinical response to the treatment of Chronic Non-Bacterial Osteomyelitis in children: a prospective study. *J Pediatr Orthop.* 2018;38(5):250-5.
97. Nentwich J, Ruf K, Girschick H, et al. Physical activity and health-related quality of life in chronic non-bacterial osteomyelitis. *Pediatric Rheumatology.* 2019;17:45.
98. Omid CJ, Siegfried EC. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis preceding pyoderma gangrenosum and occult ulcerative colitis in a pediatric patient. *Pediatr Dermatol.* 1998;15(6):435-438.
99. Ozen S, Onen F, Bilginer Y. Chronic nonbacterial osteomyelitis in children: analysis of 34 cases. *Rheumatol Int.* 2010;30(4):495-9.

100. Queiro R, Alonso S, Alperi M, et al. Enthesal ultrasound abnormalities in patients with SAPHO syndrome. *Clin Rheumatol*. 2012 Jun;31(6):913-9. doi: 10.1007/s10067-012-1959-7.
101. Rausch P, Hartmann M, Baines JF, et al. Analysis of the fecal and oral microbiota in chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Arthritis Res Ther*. 2022;1–16. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02711-8>.
102. Richette P, Molto A, Viguier M, et al. Hidradenitis suppurativa associated with spondyloarthritis – results from a multicenter national prospective study. *J Rheumatol*. 2014 Mar;41(3):490-4. doi: 10.3899/jrheum.130977.
103. Robert M, Giolito A, Reumaux H, Rossi-Semerano L, Guillemain C, Biarrotte L, et al. Extra-osseous manifestations in chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a retrospective study. *Rheumatology*. 2023;kead473.
104. Roderick MR, Shah R, Rogers V, Finn A, Ramanan AV. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) – advancing the diagnosis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016 Aug 30;14(1):47.
105. Romano M, Arici ZS, Piskin D, et al. The 2021 EULAR/American College of Rheumatology points to consider for diagnosis, management and monitoring of the interleukin-1 mediated autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2022 Jul;81(7):907-921. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221801.
106. Romano M, Moltrasio C, Iannone C, et al. Pyoderma gangrenosum following anti-TNF therapy in chronic recurrent multifocal osteomyelitis: drug reaction or cutaneous manifestation of the disease? A critical review on the topic with an emblematic case report. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1197273.
107. Sato H, Wada Y, Hasegawa E, Nozawa Y, Nakatsue T, Ito T, et al. Adult-onset Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis with High Intensity of Muscles Detected by Magnetic Resonance Imaging, Successfully Controlled with Tocilizumab. *Intern Med*. 2017 Sep 1;56(17):2353-2360. doi: 10.2169/internalmedicine.8473-16. Epub 2017 Aug 10. PMID: 28794369; PMCID: PMC5635314.
108. Sbalzarini L, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(1):71-7.
109. Schnabel A, Range U, Hahn G, et al. Treatment response and long-term outcomes in children with chronic nonbacterial osteomyelitis. *J Rheumatol*. 2017;44(7).
110. Schnabel A, Range U, Hahn G, et al. Unexpectedly high incidences of chronic non-bacterial as compared to bacterial osteomyelitis in children. *Rheumatol Int*. 2016;36(12):1737–45.
111. Shah V, Gonzalez S, Yawno T, et al. A novel treatment for chronic nonbacterial osteomyelitis: use of bisphosphonates. *Rheumatology*. 2016;55(7):1246-9.
112. Shirai T, Hanaoka R, Goto Y, Kojima I, Ishii Y, Hoshi Y, et al. Takayasu arteritis coexisting with sclerosing osteomyelitis. *Intern Med*. 2020;59(16):2001-6. doi: 10.2169/internalmedicine.3175-19. PMID: 32044445.
113. Shoham A, Ben-Chetrit E, Epstein Y. Chronic nonbacterial osteomyelitis in children: a review of 12 cases. *J Rheumatol*. 2003;30(4):838-42.
114. Simm PJ, Allen RC, Zacharin MR. Bisphosphonate treatment in chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *J Pediatr*. 2008 Apr.

115. Skrabl-Baumgartner A, Singer P, Greimel T, et al. Chronic non-bacterial osteomyelitis: a comparative study between children and adults. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019;17(1):49.
116. Sułko J, Ebisz M, Bień S, et al. Treatment of chronic recurrent multifocal osteomyelitis with bisphosphonates in children. *Joint Bone Spine*. 2019;86(6):789-790.
117. Sundqvist M, Christenson K, Wekell P, Björnsdóttir H, Dahlstrand Rudin A, Sanchez Klose FP, et al. Severe chronic non-bacterial osteomyelitis in combination with total MPO deficiency and responsiveness to TNF α inhibition. *Scand J Rheumatol*. 2020;49(6):509-17. doi: 10.1080/03009742.2020.1771678. PMID: 32393093.
118. Ter Haar NM, Van Der Hilst J, Ten Kate H. Chronic nonbacterial osteomyelitis: clinical and imaging characteristics in children and adults. *Rheumatology*. 2014;53(4):612-6.
119. Teyssedre M, Donadey FL, Pedroni R. A systematic review of chronic nonbacterial osteomyelitis: Pathophysiology, imaging, and management. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2023;21(1):63.
120. Tillman C, Pahl M, Girschick H. SAPHO syndrome in childhood. *J Pediatr*. 2014;164(3):754-8.
121. Tlougan BE, Podjasek JO, O'Haver J, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) and synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome with associated neutrophilic dermatoses: a report of seven cases and review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2009;26(5):497-505.
122. Torchinsky MY, Shulman H, Landau D. Special feature: radiological case of the month. Congenital syphilis presenting as osteomyelitis with normal radioisotope bone scan. *J Pediatr Orthop*. 2011;31(7):e59-61. doi: 10.1097/BPO.0b013e318229fb99. PMID: 22056864.
123. Toussiroit E, Dupond JL, Wendling D. Spondylodiscitis in SAPHO syndrome. A series of eight cases. *Ann Rheum Dis*. 1997 Jan;56(1):52-8. doi: 10.1136/ard.56.1.52.
124. Tu W, Nie D, Chen Y, Wen C, Zeng Z. Successful Treatment of SAPHO Syndrome Complicated with Ankylosing Spondylitis by Secukinumab: A Case Report. *J Pers Med*. 2023 Mar 13;13(3):516. doi: 10.3390/jpm13030516. PMID: 36983699; PMCID: PMC10052174.
125. Tzaneti A, Athanasopoulou E, Fessatou S, Fotis L. Chronic Nonbacterial Osteomyelitis in Inflammatory Bowel Disease. *Life (Basel)*. 2023 Dec 15;13(12):2347.
126. Vittecoq O, Said LA, Michot C, Mejjad O, Thomine JM, Mitrofanoff P, et al. Evolution of chronic recurrent multifocal osteitis toward spondylarthropathy over the long term. *Arthritis Rheum*. 2000 Jan;43(1):109-19.
127. Voss A, Rothermich P, Luschin E, et al. Clinical outcomes and quality of life in children with chronic nonbacterial osteomyelitis: a long-term follow-up study. *Rheumatol Int*. 2015;35(6):979-84.
128. Wajid M, Javed K, Mohamed Z, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: diagnostic challenges and management options. *Pediatr Rheumatol*. 2020;18(1):44.
129. Wajid M, Joshi J, Bokhari A, et al. Diagnostic and therapeutic strategies in chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *J Rheumatol*. 2005;32(9):1663-6.
130. Wang Y, Wang J, Zheng W, Zhang J, Wang J, Jin T, et al. Identification of an IL-1 receptor mutation driving autoinflammation directs IL-1-targeted drug design. *Nat Commun*. 2020;11(1):1-9. doi: 10.1038/s41467-020-16925-4. PMID: 32528668.

131. Wei W, Cui L, Zhu L, et al. Analysis of treatment outcomes and management of chronic nonbacterial osteomyelitis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015;13(1):1-8.
132. Wendling D, Hecquet S, Fogel O, et al. 2022 French Society for Rheumatology (SFR) recommendations on the everyday management of patients with spondyloarthritis, including psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine*. 2022 May;89(3):105344. doi: 10.1016/j.jbspin.2022.105344.
133. Wendling D, Prati C, Aubin F. Anakinra treatment of SAPHO syndrome: short-term results of an open study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(6).
134. Wendling D, Prati C, Demattei C, et al. Anterior chest wall pain in recent inflammatory back pain suggestive of spondyloarthritis. data from the DESIR cohort. *J Rheumatol*. 2013 Jul;40(7):1148-52. doi: 10.3899/jrheum.121460.
135. Yang Q, Zhao Y, Li C, et al. Case report: successful treatment of refractory SAPHO syndrome with the JAK inhibitor tofacitinib. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(25).
136. Yel K, Basaran K, Gursu F, et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis: experience in 25 children. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017;15(1):56.
137. Zhang LH, Han SB, Song L, et al. Comparative analysis and differentiation between SAPHO syndrome and spondyloarthropathies using whole-spine MRI. *Clin Radiol*. 2021 May;76(5):394.e9-394.e14. doi: 10.1016/j.crad.2020.12.005.
138. Zhao DY, McCann L, Hahn G, et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO) and chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *J Transl Autoimmun*. 2021;4.
139. Zhao Y, Wu EY, Oliver MS, et al. Consensus treatment plans for chronic nonbacterial osteomyelitis refractory to nonsteroidal antiinflammatory drugs and/or with active spinal lesions. *Arthritis Rheum*. 2018;70.