

**NANTES UNIVERSITÉ**

---

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

---

Année : 2023

N°

**THÈSE**

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

DES DE PEDIATRIE

par

Elise LE COQ

---

Présentée et soutenue publiquement le 20 avril 2023

---

**OSTEOMYELITE CHRONIQUE MULTIFOCALE RECIDIVANTE ET DYSPLASIE  
FIBREUSE DE LOCALISATION CRANIO FACIALE EN POPULATION PEDIATRIQUE.**

---

Président : Monsieur le Professeur Cyril FLAMANT

Directeur de thèse : Mme la Docteure Soizic TIRIAU



## REMERCIEMENTS

Au Pr Cyril FLAMANT, pour avoir accepté la présidence de ce jury, et également pour ses enseignements, son soutien et sa bienveillance à mon égard et à celui de l'ensemble des internes.

Au Pr Alexandre BELOT, pour m'avoir permis d'élargir mes horizons en m'accueillant au sein de son service, pour sa disponibilité et pour avoir accepté de juger mon travail.

Au Dr Hélios BERTIN, pour son intérêt pour ce sujet, merci d'avoir répondu présent.

A ma directrice de thèse, Dre Soizic TIRIAU, pour sa confiance, son encadrement, ses conseils, sa gentillesse, son soutien et sa disponibilité sans faille, un immense merci.

Aux Dres DELEMAZURE-CHESNEAU et LANGLOIS pour leur aide précieuse, leur expertise radiologique, merci d'avoir permis l'aboutissement de ce travail.

A Mmes KARAKACHOFF et AUBERT de la clinique des données du CHU, pour leur assistance lors de la mise en place de ce projet et du traitement de l'ensemble des données.

A ma maman, merci pour l'immensité de ton amour, pour m'avoir transmis ta force et ta volonté, pour la confiance que tu as placée en moi. Merci d'avoir tant désiré avoir des filles de caractère.

A mon papa, merci à celui que tu as été, pour la joie que tu m'as apportée, pour tes conseils et encouragements, pour tes mots qui me resteront, merci de m'avoir enseigné à ne pas se cacher.

A ma grande sœur Emmanuelle, qui veille sur moi et m'accompagne depuis toujours. Merci pour tout ce que nous avons partagé, pour ton soutien inexorable, et pour avoir tracé ta route, Je suis si fière d'être ta sœur.

A Papyjamy et Mamyvonne, mes grands-parents, pour les valeurs et les enseignements transmis. Papy, merci d'avoir tant été présent et pour la fierté qui brillait dans tes yeux.

A mes cousines, Axelle et Roxane et à ma tante, Hélène, pour la famille que nous formons. Aux voyages passés et futurs de la LC team.

A Tonton Gérard, et Tata Pierrette, pour les joies et les souvenirs remémorés.

A mes cousins, Matthieu, Nicolas, Servan et leurs familles, pour les aventures à venir.

A mon parrain et ma marraine, Christophe et Véronique, et leurs enfants, en particulier Axelle.

A mes amies de longue date, Céline, Coralie, Pauline et Rachel un énorme merci aux formidables femmes que vous êtes, pour votre présence, les coachings, les fous rires et les week-ends aux quatre coins de la région (et de la France) et à vos +1. Aux prochaines décennies à vos côtés.

A Camille, Mégane et Julie, pour le temps passé avec vous, pour les voyages et les rires.

A Clémence et Pauline, aux battantes que vous êtes, pour tout le chemin parcouru depuis les bancs des amphithéâtres jusqu'à l'autre bout du monde (et retour). Je suis heureuse et fière de vous savoir mes amies.

A la Kami'caz : Alice, Capucine, Charline, Clémence, Erwann, Geoffrey, Kevin, Laureen, Léo, Pauline, Samuel, Valentin et William, pour l'amitié qui a grandi au cours des années, pour les retrouvailles sous les cocotiers et celles sous la pluie, pour les playlists du vendredi soir, les trajets en voiture, pour les moments de bonheur passés ensemble et pour tous ceux à venir.

A Alexiane, Constance, Julie, Kevin, Laurana, Marine et Sandra pour avoir illuminé mon internat, pour avoir agité et écouté, pour votre folie surtout et vos conseils avisés. Vous rencontrer m'aura fait grandir. Je ne vous oublie pas.

A Aude, pour m'avoir accueillie au sein de la coloc, pour toutes tes recommandations et attentions, pour ton aide précieuse, pour nos échanges et les week-ends de voyage.

A Paolo, Fabrizio et Aurélien, pour les instants partagés et votre amitié.

Aux différentes promotions de pédiatres nantais, pour la solidarité créée. Avec une mention spéciale pour Adèle, Floriane, Géraldine, Lise et l'équipe des SimPed.

A Soizic, Sylvaine, Charlotte et Marie pour votre accueil au sein du cercle de la rhumatopédiatrie nantaise, un grand merci pour votre bonne humeur, vos conseils et votre confiance.

Aux Rognons Lyonnais : Aurélie, Bettyna, Célia, Dima, Franck, Hayssam, Maïtena, Marielle, Marine, Marine, Mélodie, Tessa et Valentine pour le semestre passé à vos côtés et votre soutien.

A Alexandre Belot, Marine Desjonquères et Audrey Laurent et à toute l'équipe lyonnaise pour votre accueil, votre disponibilité et vos enseignements.

A l'ensemble des médecins confirmés et en devenir croisés durant ces années, pour la confiance accordée et les leçons enseignées : merci notamment à Anne pour ses conseils de rangement de lego, à Alice pour ses « Il y a plusieurs façons de bien faire », à Cyril pour ses leçons en relations humaines et bien d'autres.

Aux équipes médicales et paramédicales des services de pédiatrie du CHU de Nantes, du CH de St Nazaire et du service de Néphrologie et Rhumatologie des Hospices Civils de Lyon.

Aux enfants et à leurs familles.

# TABLE DES MATIERES

<b>ABREVIATIONS.....</b>	<b>7</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>8</b>
<b>I. Ostéomyélite chronique multifocale récidivante.....</b>	<b>8</b>
1. Définition.....	8
2. Physiopathologie.....	9
3. Présentation clinique.....	10
4. Biologie.....	11
5. Imagerie.....	11
a. Radiographie standard.....	11
b. Tomodensitométrie.....	11
c. Imagerie par résonance magnétique.....	12
d. Imagerie corps entier.....	12
6. Biopsie osseuse.....	13
7. Principes thérapeutiques.....	13
<b>II. Dysplasie fibreuse.....</b>	<b>13</b>
1. Définition.....	13
2. Physiopathologie.....	13
3. Présentation clinique.....	14
4. Biologie.....	15
5. Imagerie.....	16
a. Radiographie standard.....	16
b. Tomodensitométrie.....	16
c. Imagerie par résonance magnétique.....	16
d. Imagerie corps entier.....	16
6. Biopsie osseuse.....	18
7. Principes thérapeutiques.....	18
<b>III. Diagnostic différentiel et présentations cranio-faciales.....</b>	<b>18</b>
<b>ARTICLE.....</b>	<b>21</b>
ABSTRACT.....	22
INTRODUCTION.....	23
PATIENTS AND METHODS.....	24
RESULTS.....	25
DISCUSSION.....	28

TABLES AND FIGURES.....	31
ANNEXES.....	34
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>37</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>42</b>
<b>REFERENCES.....</b>	<b>43</b>

## **ABREVIATIONS**

AAN : Anticorps anti-nucléaires

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

AMP-c : Adenosine monophosphate cyclique

CRP : C-reactive Protein

DAMP : Damage associated Molecular Pattern

DF : Dysplasie fibreuse

FGF : Fibroblast Growth Factor

GNAS: Guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating activity polypeptide

HLA : Human leucocyte antigen

IL : Interleukine

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LDH : Lactate déshydrogénase

LPS : Lipopolysaccharides

NFS : Numération Formule Sanguine

NLRP3 : NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3

NFκB : Nuclear Factor Kappa B

OCMR : Ostéomyélite Chronique Multifocale Récidivante

PAL : Phosphatases alcalines

PAMP : Pathogen associated Molecular Pattern

RANK : Receptor activator of nuclear factor kappa-B

RANKL : Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand

SAPHO :Synovite Acné Pustulose Hyperostose Ostéite

STIR : Short Tau Inversion Recupération

TDM : Tomodensitométrie

TLR : Toll-like Receptor

TNF : Tumor Necrosing Factor

VS : Vitesse de sédimentation

## INTRODUCTION :

### I. Ostéomyélite chronique multifocale récidivante

#### 1. Définition

L'ostéomyélite chronique multifocale récidivante ou OCMR est une pathologie auto-inflammatoire rare de l'adulte et de l'enfant, décrite pour la première fois en 1972 par Giedion (1). Elle est caractérisée par la présence de lésions osseuses ostéolytiques aseptiques. Sa prévalence est d'environ 1/ 1 000 000. Cette affection présente des similitudes avec le syndrome SAPHO (synovite acné, pustulose, hyperostose et ostéite). Son diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, radiologiques et anatomopathologiques.

Une classification a été proposée en 2007 par Jansson & al à partir de l'étude de 89 patients pédiatriques diagnostiqués à l'hôpital universitaire pédiatrique de Munich entre 1977 et 2005 (2). Le diagnostic était retenu si deux critères majeurs ou un critère majeur et trois critères mineurs étaient retrouvés. L'utilisation de cette classification en pratique clinique pourrait permettre de réduire l'errance diagnostique. Elle n'a toutefois pas été validée dans de larges cohortes de patients

Critères majeurs	Critères mineurs
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Atteinte osseuse ostéolytique ou sclérotique, radiologiquement prouvée.</li><li>2. Lésions osseuses multifocales.</li><li>3. Psoriasis ou psoriasis palmo-plantaire.</li><li>4. Biopsie osseuse stérile avec signes d'inflammation et/ou fibrose, sclérose</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>A. Numération formule sanguine normale et état général conservé.</li><li>B. VS et CRP légèrement à modérément augmentées.</li><li>C. Durée d'évolution observée supérieure à 6 mois.</li><li>D. Hyperostose.</li><li>E. Pathologie auto-immune associée à l'exception de psoriasis ou psoriasis palmo-plantaire.</li><li>F. Apparentés du premier ou du deuxième degré atteint de pathologie auto-immune ou auto-inflammatoire ou d'ostéite non bactérienne</li></ol>

Figure 1. Critères diagnostiques selon Jansson & al des ostéites non bactériennes. Issu de *Classification of non-bacterial osteitis: retrospective study of clinical, immunological and genetic aspects in 89 patients* (2)

## 2. Physiopathologie

Un déséquilibre entre les molécules pro- et anti-inflammatoires secondaires à une activation de l'immunité innée semble être à l'origine des symptômes. En réponse à une stimulation par les lipopolysaccharides (LPS), les cellules mononuclées des patients atteints d'OCMR ne produisent pas des taux suffisants d'interleukine (IL) 10 et d'IL19, cytokines anti-inflammatoires. Ce processus résulte d'anomalies de signal dans la voie des protéines kinases mitogènes activatrices (MAPK), extracellular signal-regulated kinase ERK1/2 et du promoteur de l'IL10. Dans le même temps, l'expression des gènes IL1, PYCARD et NLRP3 est augmentée entraînant une stimulation de l'inflammasome. L'activation de l'inflammasome conduit à une hypersécrétion d'IL-1. L'IL-1 en se fixant sur son récepteur induit via la voie de signalisation Nuclear Factor kappa B (NFκB) la production d'IL1, de Tumor Necrosing Factor (TNF) α et d'IL-6. Ces cytokines seraient responsables d'une activation des ostéoclastes via la voie Receptor activator of nuclear factor kappa-B (RANK) – RANK ligand (RANKL) (3,4).

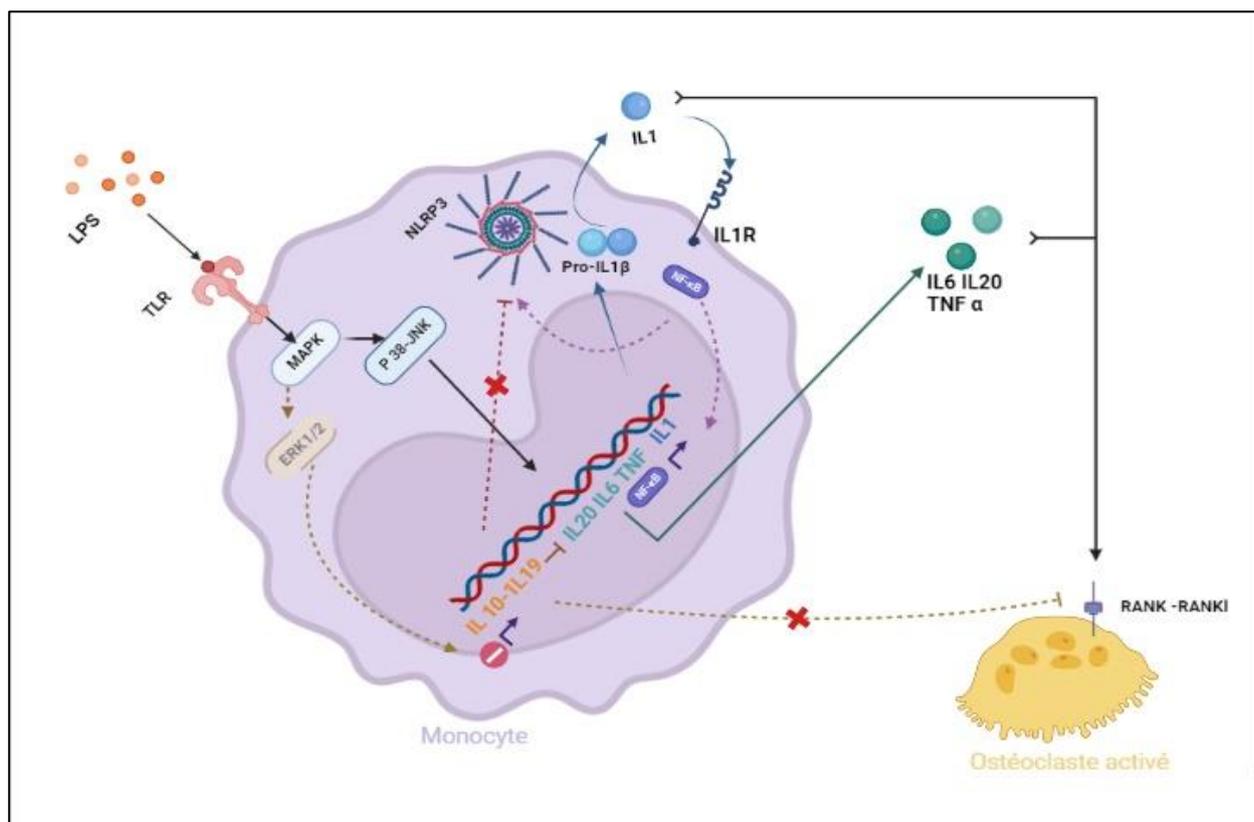


Figure 2 Les mécanismes moléculaires impliqués dans la survenue de lésions d'ostéomyélite chronique multifocale récidivante. Adapté à partir de Hofman & al (3): *The molecular pathophysiology of chronic non-bacterial osteomyelitis – a systematic review.*

Création via Biorender.com

### 3. Présentation clinique

Les sujets atteints sont préférentiellement des filles (sex ratio 2:1), âgés en moyenne de 8 à 10 ans.

L'ostéite se traduit par des tuméfactions et/ou des douleurs osseuses de rythme inflammatoire. Certaines formes associent des atteintes articulaires, des symptômes systémiques (fièvre) ou des manifestations extra-articulaires notamment cutanées (psoriasis, psoriasis palmo-plantaire, acné, syndrome de Sweet, pyoderma gangrenosum) ou digestives (maladie de Crohn, ulcérations digestives). Néanmoins, certaines lésions osseuses sont asymptomatiques et de découverte fortuite lors de la réalisation des examens d'imagerie corps entier (5).

Les localisations osseuses préférentielles sont les métaphyses des os longs, le rachis, le pelvis et la clavicule. Elles intéressent le massif cranio facial dans moins de 5 % des cas (6). Les lésions peuvent être uni ou multifocales (souvent symétriques), synchrones ou asynchrones (2). L'examen clinique recherche une douleur à la palpation ou une augmentation de la chaleur locale. Une augmentation du volume osseux peut être palpable notamment en regard des clavicules, de la mandibule, des os des mains ou des pieds ou de l'extrémité distale du tibia ou de la fibula (7).

Les principales complications sont les douleurs chroniques, la survenue de fractures (notamment vertébrales), le préjudice esthétique et le retentissement sur la qualité de vie.

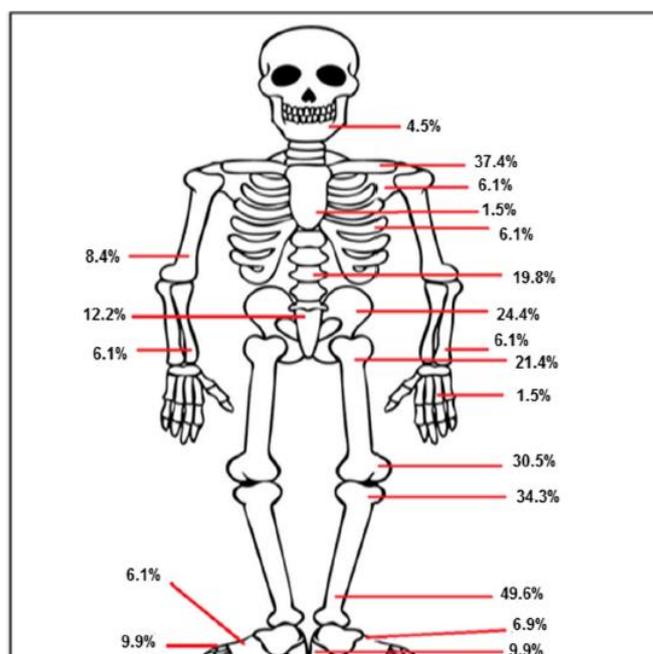


Figure 3 Distribution des lésions osseuses d'OCMR dans une cohorte de 131 enfants suivis au Royaume-Uni. Issu de Bhat et al, Chronic non bacterial osteitis- a multicentre study (6)

#### 4. Biologie

Dans deux tiers des cas des anomalies biologiques sont mises en évidence. On observe une élévation modérée des paramètres inflammatoires : C-reactive protein (CRP), vitesse de sédimentation (VS) à la première heure, fibrinogène, leucocytes (5). Les prélèvements bactériologiques sanguins ou osseux sont stériles. Les anti-anticorps (anticorps anti-nucléaires, facteurs rhumatoïdes) ou le portage du Human Leucocyte Antigen (HLA) B27 sont présents dans les mêmes proportions que dans la population générale. Il n'existe pas de marqueur biologique spécifique de cette pathologie.

#### 5. Imagerie

##### a. Radiographie standard

Souvent réalisée en première intention, les radiographies standards révèlent des lésions osseuses lytiques, sclérotiques ou ostéocondensantes. L'absence d'anomalie visible n'exclut cependant pas le diagnostic.(5,8,9)



*Figure 4 Ostéomyélite chronique multifocale récidivante du tibia gauche chez une fille de 8 ans. Lésion lytique avec sclérose périphérique au niveau de la métaphyse tibiale proximale. Illustration tirée de Sato & al. Imaging mimics of chronic recurrent multifocal osteomyelitis: avoiding pitfalls in a diagnosis of exclusion (10)*

##### b. Tomodensitométrie

Cet examen analyse la trame osseuse et les parties molles. Les lésions d'OCMR sont typiquement ostéolytiques, sclérotiques, avec des appositions périostées et fréquemment un envahissement des parties molles. Un conebeam, moins irradiant pour l'étude de la région cranio-faciale peut s'y substituer.

### c. Imagerie par résonance magnétique

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est le gold standard pour le diagnostic initial d'ostéomyélite chronique multifocale récidivante. Elle évalue la localisation et l'étendue des lésions d'inflammation osseuse qui apparaissent en hypersignal dans les séquences T2. La sensibilité de l'IRM est supérieure à celle de la scintigraphie, des radiographies et de la tomodensitométrie notamment en détectant le signal inflammatoire de l'œdème osseux indépendamment du remodelage osseux ou des anomalies structurelles. Elle permet également l'analyse des tissus mous. Cet examen a par ailleurs l'avantage d'éviter une irradiation.



Figure 5 Ostéomyélite chronique multifocale récidivante du genou gauche chez un garçon de 16 ans. a. IRM coronale initiale du genou en T2- : hyperintensités T2 adjacentes aux métaphyses tibiales proximales et fémorales distales. b IRM coronale du corps entier 6 mois plus tard augmentation du signal STIR dans le genou droit asymptomatique. c IRM coronale du genou gauche 1 an plus tard : augmentation du signal T2.

*Illustration tirée de Sato & al Imaging mimics of chronic recurrent multifocal osteomyelitis: avoiding pitfalls in a diagnosis of exclusion (10)*

### d. Imagerie corps entier

Les imageries corps entier dépistent, au diagnostic de la maladie et au cours du suivi, les atteintes osseuses asymptomatiques et permettent d'évaluer la réponse aux traitements. L'IRM corps entier est maintenant recommandée en première intention, devant la scintigraphie osseuse, pour ses meilleures performances et son caractère non irradiant.

## **6. Biopsie osseuse**

Son indication est large notamment dans les formes atypiques et/ou monofocales. Les études histologiques révèlent des signes d'inflammation osseuse chronique. Dans la phase précoce inflammatoire sont retrouvés de nombreux neutrophiles, des éléments gigantomacrophagaires et des plages d'ostéolyse. Dans la phase tardive une prédominance de lymphocytes, une sclérose et une formation osseuse réactionnelle sont mis en évidence (5). Les cultures bactériologiques reviennent stériles.

## **7. Principes thérapeutiques**

La prise en charge des lésions d'ostéomyélite chronique repose avant tout sur une prise en charge médicale. Le traitement de première intention consiste en l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). En cas d'échec des AINS, défini comme la persistance de symptômes après 4 semaines de traitement, il n'existe actuellement pas de recommandations formelles. Plusieurs plans de traitement ont été proposés en 2019 par un consensus d'experts afin de permettre l'homogénéisation des pratiques. Elles proposent l'utilisation du méthotrexate ou des anti-TNF ou des biphosphonates sans supériorité établie de l'une ou l'autre des alternatives (11). Les biothérapies telles que les anti-IL1 (anakinra, canakinumab) sont à l'heure actuelle en phase d'évaluation (12).

## **II. Dysplasie fibreuse**

### **1. Définition**

La dysplasie fibreuse (DF) est une pathologie osseuse bénigne, de localisation mono ou polyostotique. Il s'agit d'une maladie rare, dont la prévalence est inférieure à 1/2000. Son diagnostic repose sur l'aspect radiologique des lésions et les analyses tissulaires.

### **2. Physiopathologie**

Il s'agit d'une affection congénitale, non transmissible, liée à une mutation somatique, en mosaïque du gène guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating activity polypeptide (GNAS), situé sur le chromosome 20 (13). Il code pour la sous unité alpha d'une protéine G activatrice dont la forme mutée résulte en un dysfonctionnement de la maturation osseuse (11). La cascade déclenchée par les protéines G conduit à l'activation de l'adénylate cyclase qui produit l'adénosine monophosphate cyclique (AMP-c). Plus la mutation survient tôt chez le zygote, plus les types de cellules atteints et donc les manifestations cliniques seront variées

La production en quantités importantes d'AMP-c aboutit, dans l'os, à l'activation de Fos, un des membres de la famille des transcritteurs AP1. Les protéines G activées modulent également la signalisation WNT/ $\beta$ -caténine.(13). Le tissu osseux normalement trabéculé est peu à peu remplacé par un tissu pseudofibreux siège d'une ostéogénèse immature.(13) Les ostéoblastes immatures produisent en excès le RANKL et l'interleukine 6. Ces cytokines induisent la différenciation et l'activation des ostéoclastes, responsables d'une expansion de la lésion.(14)

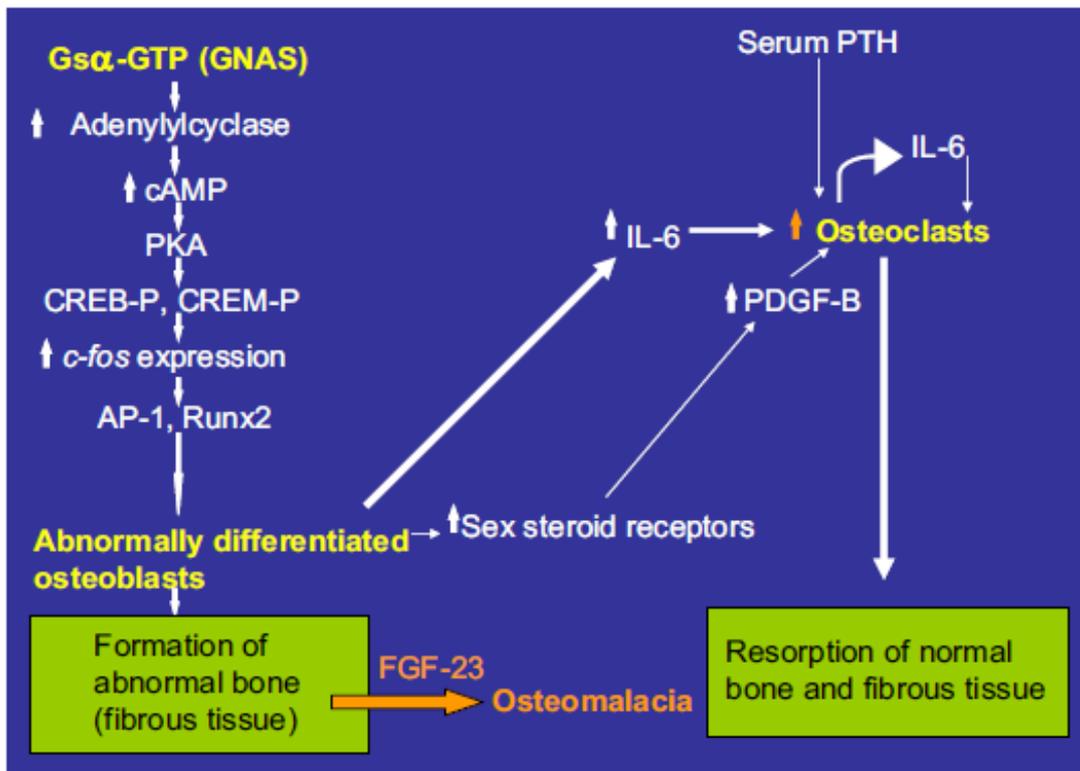


Figure 6 Physiopathologie des lésions de dysplasie fibreuse. Illustration tirée de Chapurlat & al : Fibrous dysplasia of bone and Mc Cune Albright syndrome (15).

### 3. Présentation clinique

Le sex-ratio est de un pour un. La dysplasie fibreuse est classiquement diagnostiquée entre 5 et 30 ans. Les lésions, absentes à la naissance, apparaissent au cours des premières années de vie et évoluent tout au long de la croissance squelettique.

Les lésions osseuses peuvent être symptomatiques : tuméfaction, douleur, déformation, une asymétrie de croissance ou retentissement esthétique. Elles sont cependant majoritairement découvertes fortuitement. Certaines formes peuvent être responsables de symptômes inflammatoires avec augmentation de chaleur locale, rougeur. Les complications sont essentiellement les fractures, les compressions des

structures neurologiques ou neurosensorielles adjacentes et le préjudice esthétique. Une perte urinaire de phosphore ou « diabète » phosphaté peut s'associer à la maladie. Elle est secondaire à la production de Fibroblast Growth Factor (FGF)-23 par les ostéoblastes immatures. Celui-ci inhibe la réabsorption tubulaire du phosphore induisant une hypophosphatémie hyperphosphaturiante, il favorise également la production de 1-25-hydroxy-vitamine D. Cela résulte en une dysrégulation du métabolisme phospho-calcique et une augmentation de la fragilité osseuse.(15,16)

Les formes monostotiques, 75% des cas de DF, sont localisées par ordre de fréquence dans la région cranio-faciale, les côtes, les fémurs, les tibias et les humérus. Dans les formes polyostotiques, les lésions touchent, par ordre de fréquence, le fémur, le tibia, la région cranio-faciale, le pelvis, les côtes, l'humérus, le radius, le rachis et la clavicule.(13). Ces formes de la maladie peuvent s'intégrer dans des formes syndromiques :

- Le syndrome de Mc-Cune Albright associe des lésions de dysplasie fibreuse très souvent multiples, des taches café au lait et des troubles endocriniens. Les atteintes endocriniennes sont variées : puberté précoce pouvant s'associer à une hypersécrétion d'hormone de croissance, une atteinte thyroïdienne, une autonomie surrénalienne avec syndrome de Cushing (néonatal) et/ou hyperandrogénie, une fuite rénale de phosphore.
- Le syndrome de Mazabraud, très rare (prévalence inférieure à un sur un million), associe des lésions de dysplasie fibreuse et des myxomes intramusculaires (11).

#### **4. Biologie**

Les phosphatases alcalines (PAL), un des marqueurs de remodelage osseux, sont augmentées dans 75% des cas de dysplasie fibreuse. Il n'est habituellement pas mis en évidence de syndrome inflammatoire biologique. Il convient de dépister de façon systématique un diabète phosphaté par le calcul du taux de réabsorption du phosphore. Des analyses génétiques au sein des lésions osseuses peuvent être réalisées à la recherche d'une mutation somatique du gène GNAS.

#### **5. Imagerie**

##### **a. Radiographie standard**

En radiologie conventionnelle, les lésions ont typiquement trois présentations possibles : sclérotiques, ostéolytiques ou pseudo-kystiques. Les bordures sont bien circonscrites (motif géographique), avec ou sans pourtour scléreux (17).

b. Tomodensitométrie

Les images tomodensitométriques sont semblables à celles décrites en radiologie conventionnelle. Elles sont ostéolytiques, ou sclérotiques ou mixtes, avec un aspect en verre dépoli. L'utilisation de la tomodensitométrie (TDM) est privilégiée pour analyser des zones anatomiquement complexes comme le visage, le bassin ou la colonne vertébrale. Elle détecte des fissures osseuses ou des fractures non déplacées. La présence d'une masse extra-osseuse dans les tissus mous doit faire rechercher une pathologie osseuse maligne (17).

c. Imagerie par résonance magnétique

Les lésions apparaissent en hyposignal ou signal intermédiaire sur les images pondérées en T1 et T2 et peuvent présenter un hypersignal sur les images pondérées en T2 chez les enfants. Les séquences d'impulsions d'inversion-récupération montrent un hypersignal et une prise de contraste parcellaire. Cet examen est systématique dans les formes impliquant la base du crâne pour rechercher un adénome hypophysaire et pour exclure les diagnostics différentiels.

d. Imagerie corps entier

Elle est réalisée pour faire le bilan de la maladie à la recherche de lésions asymptomatiques cliniquement. Les images issues des scintigraphies au Technétium-99m retrouvent une fixation du traceur dans les zones pathologiques. L'IRM corps entier représente une alternative possible (17).

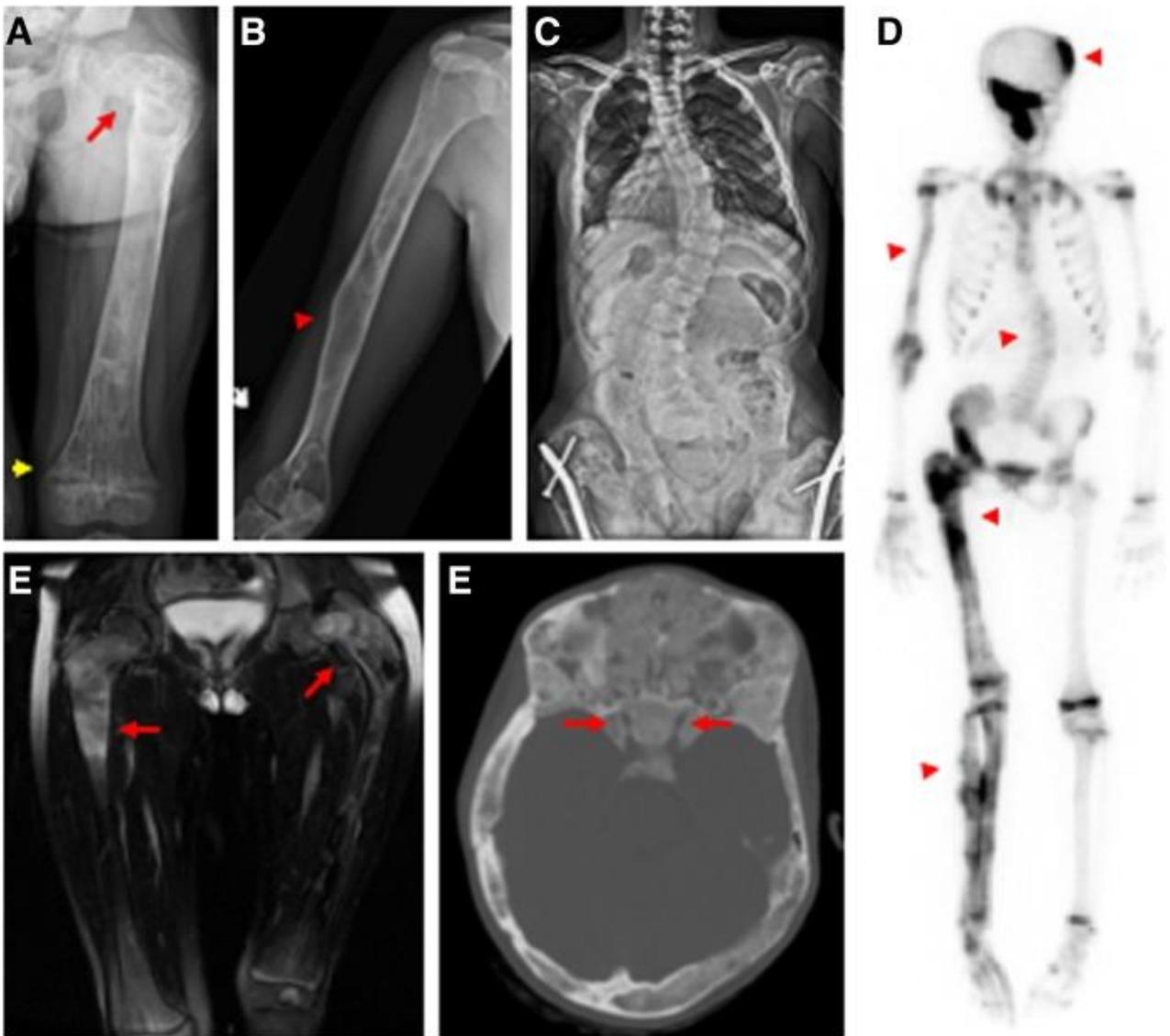


Figure 7 Représentations radiologiques de dysplasie fibreuse.

a. Radiographie du fémur montrant une atteinte diffuse et une déformation en coxa vara ("crosse de berger")

b Radiographie de l'humérus : aspect homogène de "verre dépoli" et amincissement cortical.

c Radiographie d'un patient présentant une DF spinale diffuse.

d Scintigraphie au technétium 99 : augmentation de la prise de traceur dans les zones de dysplasie fibreuse, notamment le crâne, la colonne vertébrale, l'humérus droit et le membre inférieur droit.

e Imagerie par résonance magnétique en T2 des extrémités inférieures : lésions fémorales bilatérales bien délimitées d'intensité de signal intermédiaire à élevée.

f Tomodensitométrie du crâne : implication diffuse homogène, "en verre dépoli" avec envahissement bilatéral des canaux optiques.

Image issue de Javaid & al (17) : Best practice management guidelines for fibrous dysplasia/Mc Cune-Albright syndrome: a consensus statement from the FD/MAS international consortium:

## **6. Biopsie osseuse**

Les biopsies osseuses sont réalisées devant des présentations cliniques atypiques ou lorsqu'un diagnostic différentiel, notamment néoplasique est envisagé. L'analyse anatomopathologique met en évidence un stroma fibreux entourant des travées osseuses de forme irrégulière sans bordure ostéoblastique disposées selon un motif ressemblant à des caractères chinois (13). Il n'est pas retrouvé d'infiltrat de cellules inflammatoires (18).

## **7. Principes thérapeutiques.**

A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement curatif des lésions de dysplasie fibreuse, les interventions chirurgicales sont indiquées en cas de complications notamment esthétiques ou neurosensorielles. Le risque fracturaire semble exceptionnel dans les localisations cranio-faciales. Les biphosphonates sont indiqués à visée antalgique uniquement, leur efficacité sur la réduction en taille ou la progression des lésions n'est actuellement pas prouvée. Il convient de normaliser les apports calciques et en vitamine D et de corriger une éventuelle hypophosphatémie.

## **III. Diagnostiques différentiels et localisations cranio-faciales**

Avant de retenir le diagnostic de dysplasie fibreuse ou d'ostéomyélite chronique multifocale récidivante, il convient d'envisager l'ensemble des diagnostics différentiels.

Il peut s'agir de tumeurs osseuses primitives bénignes telles que l'ostéome ostéoïde, le chondroblastome, l'ostéoblastome ou malignes : ostéosarcome, sarcome d'Ewing, rhabdomyosarcome. Certaines pathologies peuvent simuler une ostéomyélite chronique notamment les localisations osseuses de tumeur solide maligne (exemple neuroblastome) ou des hémopathies (leucémie ou lymphome) ou encore l'histiocytose langerhansienne. Les étiologies infectieuses doivent systématiquement être éliminées, la positivité de la culture bactériologique permet d'affirmer le diagnostic. Les autres causes notamment carencielles ou métaboliques peuvent également présenter des caractéristiques similaires. Le tableau suivant reprend les principales pathologies à évoquer devant une lésion osseuse cranio-faciale aspécifique.

Diagnostiques différentiels	Moyens diagnostiques
<p><b><i>Etiologies tumorales :</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bénignes : ostéome ostéoïde, ostéoblastome, chondroblastome, fibrome ossifiant, chérubinisme, granulome central à cellules géantes.</li> <li>- Malignes :ostéosarcome, sarcome d'Ewing, rhabdomyosarcome, neuroblastome, méningiome.</li> <li>- Histiocytose langerhansienne</li> <li>- Maladie de Rosai-Dorfman</li> <li>- Hémopathies : leucémie, lymphome</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Imagerie ± biopsie osseuse</li> <li>- Imagerie ±biopsie osseuse. Catécholamines urinaires (neuroblastome)</li> <li>- Biopsie osseuse</li> <li>- Biopsie osseuse</li> <li>- Anomalie NFS, acide urique, myélogramme + biopsie osseuse.</li> </ul>
<p><b><i>Etiologies infectieuses :</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ostéomyélite septique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hémoculture, biopsie osseuse</li> </ul>
<p><b><i>Autres :</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypophosphatasie</li> <li>- Ostéopétrose</li> <li>- Ostéonécrose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Phosphates alcalines abaissées</li> <li>- Clinique, imagerie</li> <li>- Clinique, imagerie</li> </ul>

*Figure 8. Diagnostiques différentiels pouvant être évoqués devant une lésion osseuse cranio-faciale (liste non exhaustive)*

Les atteintes cranio-faciales de ces deux pathologies sont rares. Elles représentent moins de cinq pourcent des lésions d'OCMR, atteignant typiquement la mandibule. Les autres localisations sont exceptionnelles et peu décrites dans la littérature. En ce qui concerne la dysplasie fibreuse, l'atteinte cranio-faciale représente 25% à 30% des formes monostotiques, elle est quasiment-constante dans les formes polyostotiques (19). L'os le plus touché est l'os maxillaire (28%) puis l'orbite (27%) puis la mandibule (25%) (20). Dans les localisations cranio-faciales de dysplasie fibreuse, la complication la plus fréquente est la diplopie par compression d'un nerf oculomoteur. D'autres troubles neurosensoriels notamment auditif ou des baisses de l'acuité visuelle peuvent également survenir. Dans les atteintes mandibulaires ou maxillaires, il convient de prêter une attention particulière à l'alignement dentaire. L'existence de déformation faciale, d'accès de douleurs est décrite dans les deux pathologies. Radiologiquement, toutes deux peuvent prendre la forme d'une atteinte osseuse sclérotique et ostéolytique. Leurs caractéristiques

radiologiques et anatomopathologiques ne semblent pas différer de celles des autres localisations précédemment décrites.

Aboutir au juste diagnostic est crucial pour la prise en charge de ces patients. D'une part afin d'informer correctement le patient sur sa maladie, l'évolution attendue et les complications éventuelles et d'autre part pour proposer si nécessaire les thérapeutiques adéquates.

L'objectif de ce travail est de décrire et comparer en population pédiatrique les caractéristiques cliniques, radiologiques et anatomopathologiques des atteintes cranio-faciales d'une cohorte de sept enfants suivis pour ostéomyélite chronique multifocale récidivante et de quatorze enfants suivis pour dysplasie fibreuse.

## **ARTICLE**

### **DIFFERENTIATING PAEDIATRIC CRANIO-FACIAL CHRONIC RECURRENT MULTIFOCAL OSTEOMYELITIS FROM FIBROUS DYSPLASIA: A SINGLE-CENTER EXPERIENCE.**

**Authors** : Le Coq Élise<sup>a</sup>, Bertin Hélios<sup>b</sup>, Delemazure Anne-Sophie<sup>c</sup>, Langlois Emmanuelle<sup>c</sup>, Tiriau Soizic<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Childhood chronic disease department, University hospital of Nantes, 7 quai Moncoussu, 44000 Nantes, France.

<sup>b</sup>Maxillofacial surgery and stomatology department, University hospital of Nantes, 1 Alexis Ricordeau Square, 44000 Nantes, France

<sup>c</sup>Radiology department, University hospital of Nantes, 1 Alexis Ricordeau Square, 44000 Nantes, France

Authors declared no conflict of interest.

**Corresponding author** : Elise Le Coq : [elise.lecoq@chu-nantes.fr](mailto:elise.lecoq@chu-nantes.fr). Childhood chronic disease department, University hospital of Nantes, 7 quai Moncoussu, 44000 Nantes, France

Words : 2565

**Key Words** : Chronic recurrent multifocal osteomyelitis, fibrous dysplasia, auto-inflammatory, pediatric.

**Abbreviations** : CB : cone beam, CRMO : chronic recurrent multifocal osteomyelitis, CRP : C-reactive protein, CT : computed tomography scan, DSOM: diffuse sclerosing osteomyelitis FD : fibrous dysplasia, GNAS : guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating activity polypeptide IBD : intestinal bowel disease IL : interleukine, MRI : magnetic resonance imaging, NSAID : non-steroidal anti-inflammatory RANK : receptor activator of nuclear factor kappa-B TNF : tumor-necrosing factor

## **ABSTRACT:**

*Introduction:* Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) is an auto-inflammatory disease affecting adults and children, rarely involving cranial bones. One of the differential diagnoses is fibrous dysplasia (FD), a benign fibro-osseous disorder. This study presents our paediatric experience with craniofacial CRMO and FD.

*Patients and Methods:* Seven and fourteen children followed in Nantes University Hospital from 2012 to 2022 were retrospectively identified for CRMO and FD. All clinical, biological and histological data were collected. Two radiologists reviewed imaging according to a standardized form.

*Results:* Five patients (71%) were initially labeled as fibrous dysplasia instead of CRMO. Median age at diagnosis was 8 years old for children with CRMO and twelve years old for those with FD. Main symptom was facial tumefaction. CRMO lesions were more painful (71% vs 14.3%) with cervical adenopathies (42.9% vs 0%). They both presented as osteolytic lesions, with « ground-glass » pattern and signs of inflammatory process. Differences in favor of CRMO were presence of cortical rupture (100% vs 16.7%), periosteal appositions (100% vs 0%) and involvement of soft tissue (80% vs 0%). Bone tissue analyses showed signs of inflammation in CRMO. Once diagnosed, CRMO patients benefited from anti-inflammatory drugs whereas symptomatic FD patients received biphosphonates.

*Conclusion:* Clinicians and radiologists confronted with lesions miming fibrous dysplasia should consider CRMO as a differential diagnosis. Children with atypical facial tumefaction should be referred to an expert multidisciplinary team.

## **INTRODUCTION:**

Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) is a rare auto-inflammatory disease affecting adults and children, first described in 1972 by Giedion (1). Its prevalence is approximately one over a million. Its physiopathology results in a disruption in the balance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, responsible for bone inflammation. Neutrophils produce higher levels of pro-inflammatory cytokines such as Interleukin (IL) 1 $\beta$ , IL-6, Tumor Necrosis Factor (TNF)  $\alpha$  and less anti-inflammatory cytokines such as IL-10. This disruption leads to accelerated bone remodelling (3) probably through mechanisms involving the receptor activator of nuclear factor kappa-B (RANK), RANK ligand pathway. Clinically, CRMO may be associated with general auto-inflammatory diseases (psoriasis, palmoplantar psoriasis, inflammatory bowel disease (IBD)) or autoimmune diseases. Preferred locations are metaphyseal regions of long bones (typically femur or tibia), clavicle, vertebrae, and pelvic bones (6). Diagnosis and treatment in CRMO are often late (about 15 months after first symptomatology (8)). Craniofacial involvement represents less than five percent of the CRMO lesions. Mandible is the typical location. Other locations are exceptional and poorly described in the literature. Over the last decade, we treated several children with atypical locations of chronic osteomyelitis at the Nantes University Hospital. Very few cases of extra-mandibular craniofacial CRMO lesions were reported (21).

CRMO is often misdiagnosed as monostotic fibrous dysplasia (FD). FD is a benign bone disease, mono or polyostotic. Bone lesions can be associated with "café au lait" macules and endocrine disorders in McCune-Albright syndrome or with intramuscular myxomas in Mazabraud syndrome (22). On genetic level, a post-zygotic mutation in chromosome 20q13 of the guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating activity polypeptide (GNAS) gene encoding for an activating G protein causes a dysfunction of bone maturation (22). 25% of lesions are craniofacial, firstly affecting the maxilla (28%), then the orbit (27%) and the mandible (25%) (20).

CRMO and FD are distinct conditions with overlapping clinicopathological features. FD generally presents as a painless bone distension (23). However, in high progressing diseases, pain can be described. On the contrary, CRMO is usually a painful localised swelling, with movement limitation, such as trismus when located in mandible (4,8). Various imaging techniques (standard X-rays, computed tomography scan (CT), magnetic resonance imagery (MRI), cone beam (CB)) are used for diagnosis (24). Radiological

CRMO lesions are sclerotic, with osteolytic elements, periosteal reaction, bone enlargement or inflammatory signs (8,9,25). On the other hand, FD usually appears as a sclerotic and osteolytic bone damage. In misleading forms, histological and microbiological analyses are often performed. Furthermore, in order to assess CRMO diagnosis, infectious, tumoral or systemic causes must be excluded (9,24).

This study aims to describe and compare clinical, radiological and histological characteristics of craniofacial lesions of CRMO and FD in a paediatric population.

## **PATIENTS AND METHODS**

This retrospective observational study was carried out in the paediatric and maxillofacial surgery and stomatology departments of the Nantes University Hospital, France, between January 2012 and September 2022.

### **Patients**

Medical records were identified in the biomedical database using structured and unstructured information, see Appendix 1.

Patients with a final diagnosis of tumoral, infectious or other auto-inflammatory pathologies were excluded. Patients under eighteen years old followed for a craniofacial bone lesion diagnosed as CRMO or FD were included. CRMO diagnosis required clinical inflammatory bone manifestations evolving for more than six months, compatible imaging, and sterile bone biopsy with inflammatory signs. FD was diagnosed on formal radiological or histological arguments. Medical records were reviewed and analysed. Two radiologists blinded to clinical information and final diagnosis reviewed available radiographic examinations by filling out a standardized form (Appendix 2).

### **Statistical analyses**

All variables were described globally and by group. Description includes the numbers and percentages of modalities for the qualitative variables and medians and interquartile range for the quantitative variables. Statistical analysis was performed with R (R Development Core Team 2008. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. [www.R-project.org](http://www.R-project.org)). Non-parametric tests were assessed for all available data. Due to the small number of patients, we performed Fisher exact test for categorical variables and Wilcoxon test for comparison of medians.

This retrospective study was approved by local institutional review board (Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé) and followed the MR-004 reference methodology of the French data protection authority.

## **RESULTS**

### *Population*

Over a ten years period, seven paediatric patients were diagnosed with cranio-facial CRMO and fourteen patients with FD. Descriptive characteristics are reported in Table I. During initial follow-up of five patients (71%), FD was mentioned before CRMO diagnosis was established.

In CRMO population, median age at diagnosis was eight years old [6.50, 10.00]. Seventy-one percent were girls. Median duration from symptoms onset to diagnosis was five months [4.50, 18.50]. Median age at FD diagnosis was twelve years old [8.50, 15.00]. There was a male predominance (69% of patients). FD diagnosis was part of Mc-Cune-Albright syndrome in four cases (29%). Median delay to diagnosis was one month and a half [0.00, 4.50]. Delay to diagnosis was statistically longer in the CRMO population.

### *Clinical and biological characteristics*

All patients diagnosed with CRMO reported local swelling, mainly painful (71%). Cervical adenopathies were reported in two (29%) patients. No patient had skin or digestive symptoms, or endocrine involvement. Two patients had more than one bone lesion: one with several lesions within facial skeleton, one with distant involvement. Most patients presented with a single bone lesion (median: one [1.00, 1.50]). Sorted by frequency, damaged bones were mandible (57%) and zygoma (43%). At least six patients underwent blood tests. Half of them showed inflammation (CRP >10 mg/L and/or leukocytes >10 G/L). Three patients were tested for anti-nuclear antibodies, all were negative, and two for HLA B27 status, also negative.

FD patients were symptomatic in 77% cases. Symptoms included facial swelling, mostly painless (83%) without adenopathy or fever. At diagnosis, 54% of bone lesions involved multiple adjacent bones (median two [1.00, 3.50]). Lesions affected sphenoid (62%), frontal bone (46%) and maxilla (46%). Three patients underwent blood test with inflammatory parameters, all normal and nine of them with endocrine and phosphocalcic parameters. Excluding syndromic forms, phosphatase alkaline values were available for

four patients, with increased levels for half of them. GNAS mutation was sought and found in one patient.

Mandible involvement was significantly associated with CRMO ( $p < 0.05$ ), and sphenoid involvement to FD ( $p < 0.05$ ). There was no other significant difference regarding bone involvement. Compared to FD, CRMO was statistically more painful (71% vs 14.3%,  $p < 0.05$ ), and associated with adenopathies (43% vs 0%,  $p < 0.05$ ).

### Radiological findings

CRMO patients underwent a median of two radiological exams whereas FD patients had a median of one exam. Fifty-seven percent of CRMO patients had CT or CB associated with MRI, 86% had a whole-body exam (MRI or Technetium-99m scintigraphy). A third of FD patients had multiple exams. 57% had a whole body exam (none of them benefit from whole-body MRI, one of them had Positron Emission Tomography-CT).

Radiologist experts reviewed five over six CT performed in CRMO group, and six over nine in the FD group. All CB were available for reviewing, three for CRMO and six for FD patients. Four CRMO patients underwent MRI examination, all reviewed, three out of four MRI performed on FD patients were reviewed. None radiological exam was performed in Nantes hospital for one patient. According to the reviewers, eight patients showed images compatible with CRMO. Among them, one was diagnosed with fibrous dysplasia by the clinician in charge. Eleven presentations were compatible with FD. One patient had two lesions (one frontal and one parietal with different aspect) for whom radiologists suggested another diagnosis. Reviewers established a subjective score for diagnosis certainty: it was a 100% for sixteen patients and 80% for four patients. Among the later ones, two were labeled as FD, one as CRMO and one had histological FD with atypical imaging suggesting another diagnosis.

On CT, bones affected with CRMO were preferentially zygoma (60%), mandible (40%) and frontal bone (20%). CB showed CRMO lesions in mandible (67%), maxilla (33%) and sphenoid (33%). Repartition of bone lesions on MRI was similar to those previously described (mandible 75%, maxilla 25%, frontal bone 25%).

FD CT showed involvement of frontal bone (83%), maxilla (67%), skull (50%), mandible (33%), ethmoid (33%), zygoma (17%). CB analysis showed similar presentation: involvement of maxilla (67%), sphenoid (67%), mandible (33%), frontal bone (33%) and

ethmoid (33%). Three patients underwent MRI: one with multiple bone involvement (maxilla, frontal, sphenoid, ethmoid and skull), another with sphenoid involvement and the third with both sphenoid and frontal involvement.

CRMO and FD shared imaging features. On CT and CB, they both presented as osteolytic lesions (CT: 100% vs 83.3%, CB: 100% vs 33.3%), with « ground-glass » appearance (CT: 80% vs 100%, CB: 66.7% vs 100%). Inflammation (defined as hypointensity in T1-weighted images and hyperintensity in T2) was observed in both lesions (CRMO 100% vs FD 67%). Gadolinium injection was performed in three out of four CRMO patients, all showed contrast enhancement. Bone enlargement concerned all FD lesions. Cortical rupture observed on CT was more frequent in CRMO than in FD (100% vs 16.7%  $p < 0.05$ ). On CT and CB, prevalence of periosteal appositions and erosions was statistically higher in CRMO lesions compared to FD ( $p < 0.05$ ). On CT, prevalence of soft tissues involvement was higher in CRMO than in FD (80% vs 0%,  $p < 0.05$ ). Figure 1.

### Bone biopsy

Ten children underwent bone biopsy, six out of seven patients (86%) followed for CRMO and four of fourteen patients followed for FD (21%). Results confirmed the diagnosis in 70% of cases

For CRMO patients, four biopsies (67%) showed inflammation with half infiltrate dominated by neutrophils and half by lymphocytes. On the other hand, FD biopsies did not present with inflammation.

### Therapeutic management and evolution

All CRMO patients benefited from first line treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (six received drugs over several months; one only during inflammatory flares). Two children (33%) required a second line of treatment, consisting for one in a change of NSAID class and for another in addition of pamidronate. At least three patients received antibiotics before initiation of specific effective treatment. No patient benefited from surgical management. Under treatment, painful symptoms resolved in all patients, bone swelling improved in four patients and disappeared in the remaining three. 43% of children relapsed after ending treatment.

Eight out of the fourteen FD patients received treatment: pamidronic acid monotherapy for four of them, both ibuprofen and pamidronic acid for one patient. One patient benefited

from both surgical management and pamidronic acid. Two patients only underwent maxillofacial surgery. Eight patients had stable bone swellings, one improved and one worsened.

## **DISCUSSION**

CRMO and FD are rare systemic inflammatory diseases. We aimed to describe and compare demographic, clinical, biological, radiological and histological characteristics of these lesions in order to help clinicians to establish an accurate diagnosis.

We observed that five patients (71%) with CRMO were initially misdiagnosed with FD. For those one, three affected the mandible, one the maxilla and one the maxilla and the zygoma. Median time to consultation seems to be shorter in CRMO than in FD, three months versus nine, while delay to diagnosis is statistically higher (median of five months versus one month and a half). CRMO often presents with acute symptoms and assessing diagnosis requests multiple exams while FD evolution is usually chronic and first imaging may confirm the diagnosis. In addition, three CRMO patients had atypical bone involvement reaching maxilla, zygoma or frontal bone. They also seemed to present with symptoms that might mimic other diseases as for example infections or sarcomas

Clinically, key differences were inflammatory signs as pain or adenopathy, statistically associated with CRMO. We did not observed statistical difference in demographics characteristics although CRMO seemed to affect younger patients, preferentially girls. Clinical evolutions of both diseases are different. Recently, Jia & al compared clinical characteristics of 37 patients affected with chronic diffuse sclerosing osteomyelitis (DSOM), considered as a form of CRMO and 32 patients with FD. Pain, soft tissue swelling and trismus were predominant in DSOM whereas isolated bone enlargement was found in FD (26). On the one hand, CRMO is an auto-inflammatory disorder which pathophysiology remains not properly understood. Pain is described as one of the main symptom (2) and may results from inflammatory process and acute bone destruction. According to data from Eurofever registry, 42% CRMO patients described continuous disease, 52% recurrent forms and five percent continuous and recurrent evolution (27). Potential triggers of the disease are unknown. On the other hand, FD is a genetic disease affecting bone remodeling. Replacement of normal marrow by proliferating fibro-osseous tissue results in progressive bone damage (22). Bone tumefaction can be insidious leading to facial asymmetry and late consultation. Few cases of FD may present with acute symptoms.

CRMO and FD shared some radiological characteristics. Lesion affecting more than two adjacent cranio-facial bones or sphenoid suggested FD, whereas a single unifocal disease involving the mandible suggested CRMO. They both presented as osteolytic, « ground-glass » lesions, with bone enlargement. Inflammation was inconstant in FD and constant in CRMO. Erosive lesions with cortical break, periosteal appositions and soft tissue involvement were statistically more frequent in CRMO than in FD. Jia & al also reported radiological differences. On CT, bone lysis seemed different between both pathologies. DSOM patients presented with medullary lysis affecting small area of the lesion whereas it affected large area of cystic lesion in FD (26). As FD lesion usually develops progressively from the medulla to the cortex, it remains continuous whereas active osteoclastic process results in CRMO in cortical lysis. These data needs to be confirmed by further studies.

In this retrospective observational study, we described and compared, in a pediatric population, seven CRMO patients and fourteen FD patients with craniofacial involvement. One of the strength of our work was radiological reviewing which allowed standardized description of the lesions. A limitation of our study was the retrospective single center design. At the initial management of the disease, children consulted professionals from different departments and lack of clear recommendations lead to a variety of examinations so missing data were not evitable. This resulted in a lack of power in the statistical analysis

Assessing the diagnosis is essential in order to propose an accurate management and avoid complication. As reviewing conclusions matched final diagnosis for most patients, we believe that performing a combination of radiological exams as CT or CB and MRI could avoid diagnostic errancy. French national guidelines recommend assessment of CT and MRI for all cranio-facial lesion of FD. (28). Heterogeneity of radiological exams performed in our study does not allow us to choose between performing CT or CB. CB is less radiant than CT but does not allow skull and soft tissues examination whereas CT can. Performing whole body examination (whole body MRI or scintigraphy) is recommended to search for asymptomatic or additional lesions. All atypical presentations of FD and every suspicion of craniofacial CRMO should benefit from bone biopsy in order to confirm the diagnosis. If a sustainable doubt persists, genetic analyses looking for GNAS mutation can be performed (17).

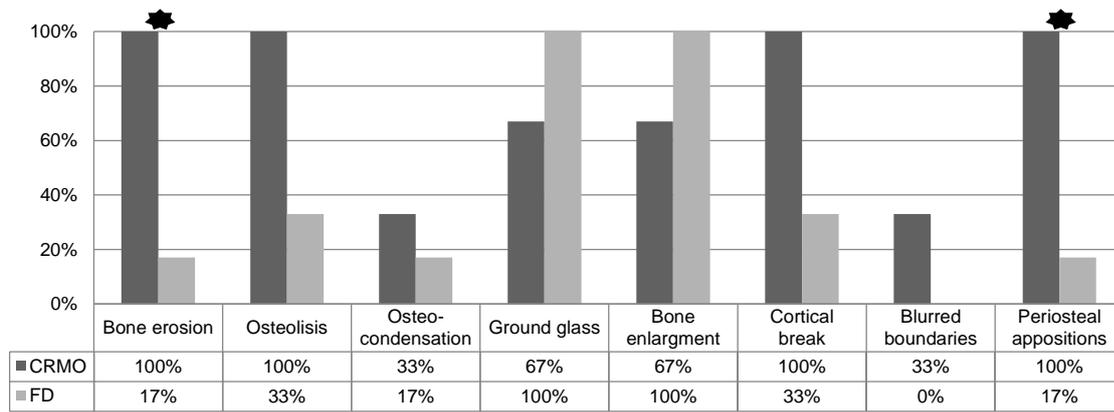
To conclude, this study improves current knowledge of craniofacial presentations of CRMO and FD. Knowing clinical and radiological key differences can help clinicians to

establish appropriate diagnosis. First management requires a multidisciplinary team involving maxillofacial surgeons, rheumatopediatricians, radiologists and pathologists. We recommend performing at least CB or CT and MRI and a bone biopsy in doubtful presentations. As both diseases are rare, purchasing multicenter studies will help to confirm our findings.

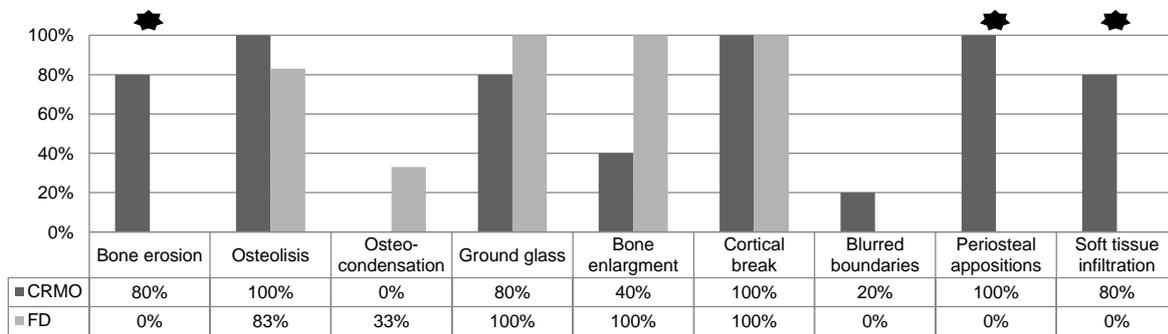
## **TABLES AND FIGURES**

	<b>Chronic recurrent multifocal osteomyelitis n =7</b>	<b>Fibrous dysplasia n =14</b>	
Age at diagnosis–years\$	8.00 [6.50, 10.00]	12.00 [8.50, 15.00]	
Sex			
<i>Male –nb (%)</i>	2 (29)	9 (64)	
<i>Female –nb (%)</i>	5 (71)	5 (36)	
Time to consultation –months\$	3 [2, 11.50]	9.00 [6.00, 33.00]	
Delay to diagnosis# – months\$	5.00 [4.50, 18.50]	1.50 [0.00, 4.50]	*
Notable personal history– nb (%)	1 (14)	2 (14)	
<i>MCA Syndrome – nb (%)</i>	-	4 (29)	
First degree family history			
<i>IBD– nb (%)</i>	1 (14)	0 (0)	
<i>Psoriasis – nb (%)</i>	0 (0)	0 (0)	
<i>Systemic inflammatory disease– nb (%)</i>	1 (14)	0 (0)	
<i>Endocrinopathy – nb (%)</i>	2 (29)	1 (7)	
Pain– nb (%)	5 (71)	2 (14)	*
Swelling– nb (%)	7 (100)	11 (79)	
Adenopathy – nb (%)	3 (43)	0 (0)	*
Fever– nb (%)	0 (0)	0 (0)	
Asymptomatic – nb (%)	0 (0)	3 (21)	
Neurological involvement – nb (%)	1 (14)	1 (7)	
Ocular involvement – nb (%)	0 (0)	3 (21)	
Cutaneous involvement			
<i>Psoriasis – nb (%)</i>	0 (0)	0 (0)	
<i>Café au lait macules – nb (%)</i>	0 (0)	3 (21)	
Endocrin involvement § – nb (%)	0 (0)	2 (14)	
IBD – nb (%)	0 (0)	0 (0)	
\$ Median and interquartile interval # Time from first symptoms to diagnosis			
MCA : Mc-Cune Albright ; IBD : inflammatory bowel disease			

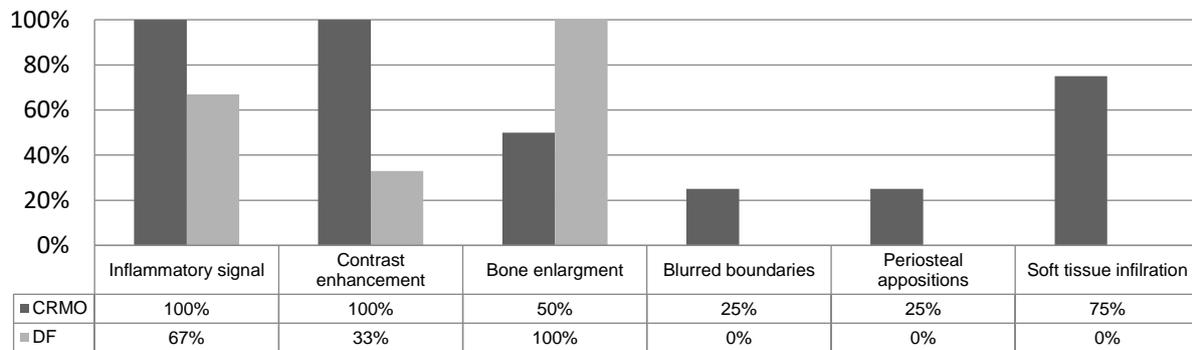
*Table 1 Descriptive characteristics of pediatric patients followed up at Nantes University Hospital between 2012 and 2022 for chronic recurrent multifocal osteomyelitis or craniofacial fibrous dysplasia.*



A.



B.



C.

Figure 1 Radiological characteristics of cranio-facial lesions of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and fibrous dysplasia after radiological reviewing.

A. Conebeam. B. Computed-Tomography. C MRI

★ Statistically significant difference

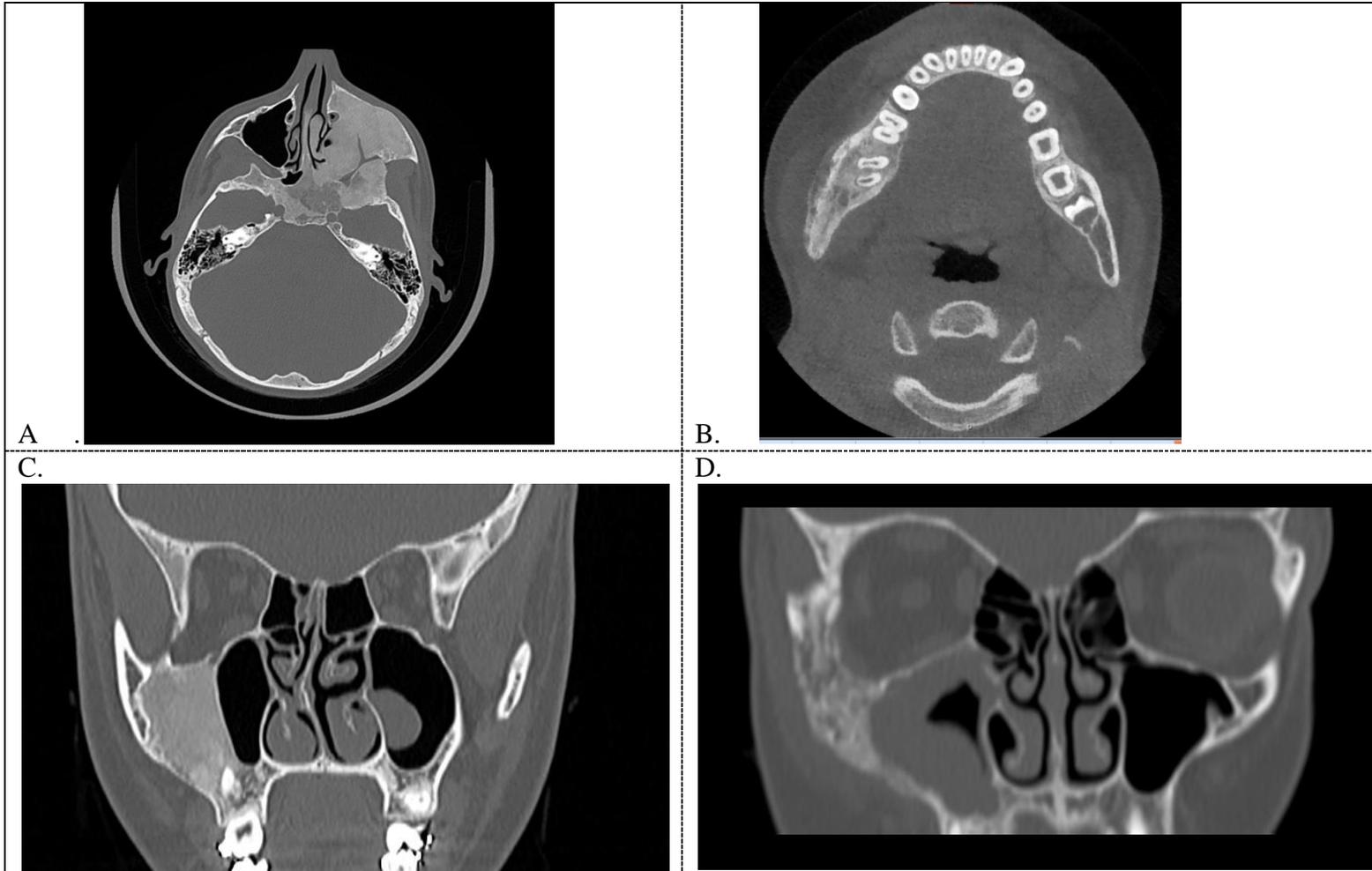


Figure 2 Computed-tomography findings of four patients, two with CRMO and two with fibrous dysplasia.

A. Monostotic fibrous dysplasia involving left zygoma, maxilla and sphenoid: note the diffuse involvement of the lesion, typical grass ground pattern. B. CRMO of the right horizontal ramus of the mandible: see periosteal appositions, and cortical defect. C. Right maxilla FD with ground glass pattern. D. Right maxilla lesion of CRMO: note cortical osteolysis,

## ANNEXES

### APPENDIX 1: Methodology

Structured informations : ICD10 code	Unstructured informations: text search in reports
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ M863 Chronic multiple osteomyelitis</li> <li>○ M869 Skull base osteomyelitis</li> <li>○ M866 Other osteomyelitis</li> <li>○ K102 Inflammatory conditions of the jaws</li> <li>○ H050 Acute inflammation of the orbit</li> <li>○ M8638 Chronic multiple osteomyelitis other locations</li> <li>○ M8508 Fibrous dysplasia other locations</li> <li>○ M8500 Fibrous dysplasia - multiple sites</li> <li>○ M8509 Fibrous dysplasia - multiple sites</li> <li>○ K108 Other specified jaw diseases</li> <li>○ Q781 Polyostotic fibrous dysplasia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Non-bacterial mandibular osteomyelitis</li> <li>○ Facial non bacterial osteomyelitis</li> <li>○ Facial OCMR</li> <li>○ Facial fibrous dysplasia</li> <li>○ Mandibular fibrous dysplasia</li> </ul>

Figure 1. Research criteria in Nantes University Hospital's database.

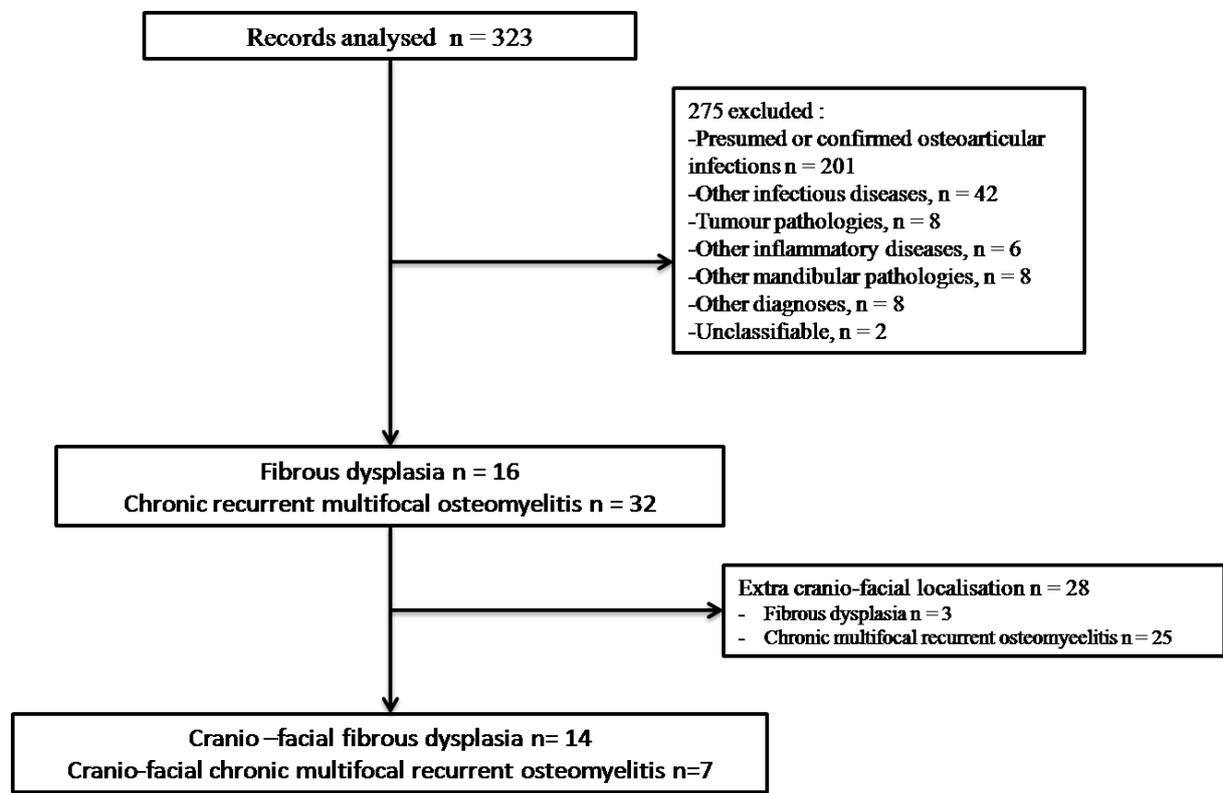


Figure 2. Flow chart

**APPENDIX 2 : Radiological review charts**

Normal	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Bone involvement	<input type="checkbox"/> Mandible <input type="checkbox"/> Maxilla <input type="checkbox"/> Zygoma <input type="checkbox"/> Frontal bone <input type="checkbox"/> Sphenoid <input type="checkbox"/> Ethmoid <input type="checkbox"/> Skull vault	
Number of distinct bone lesion	.....	
Local erosion	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Intra-osseous air bubble	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Osteolysis	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Sclerosis	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Ground-glass pattern	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Bone enlargement	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Cortical rupture	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Blurred boundaries	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Periosteal apposition	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Soft tissue involvement	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Diagnosis	<input type="checkbox"/> Chronic osteomyelitis <input type="checkbox"/> Fibrous dysplasia <input type="checkbox"/> Other .....	

*Figure 1. Computed Tomography review chart*

Normal	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Bone involvement	<input type="checkbox"/> Mandible <input type="checkbox"/> Maxilla <input type="checkbox"/> Zygoma <input type="checkbox"/> Frontal bone <input type="checkbox"/> Sphenoid <input type="checkbox"/> Ethmoid <input type="checkbox"/> Skull vault	
Number of distinct bone lesion	.....	
Local erosion	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Intra-osseous air bubble	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Osteolysis	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Sclérosis	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Ground-glass pattern	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Bone enlargement	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Cortical rupture	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Blurred boundaries	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Periosteal apposition	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Diagnosis	<input type="checkbox"/> Chronic osteomyelitis <input type="checkbox"/> Fibrous dysplasia <input type="checkbox"/> Other : .....	

*Figure 2. Cone-beam review chart*

Normal	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Bone involvement	<input type="checkbox"/> Mandible <input type="checkbox"/> Maxilla <input type="checkbox"/> Zygoma <input type="checkbox"/> Frontal bone <input type="checkbox"/> Sphenoid <input type="checkbox"/> Ethmoid <input type="checkbox"/> Skull vault	
Number of distinct bone lesion	.....	
Inflammatory signs Hyposignal T1, hypersignal T2	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Contrast enhancement	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Sclerosis	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Bone enlargement	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Blurred boundaries	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Periosteal apposition	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Soft tissue involvement	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Diagnosis	<input type="checkbox"/> Chronic osteomyelitis <input type="checkbox"/> Fibrous dysplasia <input type="checkbox"/> Other : .....	

**Figure 3. Magnetic Resonance Imagery review chart**

## DISCUSSION ET CONCLUSION

Notre étude décrit une cohorte de vingt-et-un enfants atteints de lésions osseuses cranio-faciales : sept suivis pour ostéomyélite chronique multifocale récidivante et quatorze pour dysplasie fibreuse. Ces deux pathologies présentent des similarités rendant difficile le diagnostic initial. Nous nous sommes attachés à décrire puis comparer leurs caractéristiques cliniques, biologiques, radiologiques et anatomopathologiques.

Tout d'abord, concernant les patients atteints d'OCMR, trois présentaient une lésion mandibulaire isolée, trois des lésions atypiques du massif facial (atteignant l'os maxillaire, l'os malaire, l'os frontal), et un une lésion malaire puis une lésion mandibulaire. L'âge médian au diagnostic était de huit ans. Le sex-ratio (2:1, avec une prédominance féminine) était comparable aux études antérieures (6,27). Le mode de révélation principal était la survenue d'une tuméfaction osseuse localisée et douloureuse. Les signes systémiques d'inflammation notamment la fièvre, habituellement retrouvés chez 20 à 30% des patients (5,8) sont absents dans notre étude, de même que les atteintes extra-osseuses. Biologiquement, un syndrome inflammatoire biologique modéré était retrouvé chez la moitié des enfants. Une des enfants présentait des lésions à distance au niveau des métaphyses des os longs (fémur et fibula). Les atteintes radiologiques étaient constamment présentes, polymorphes et aspécifiques. Comme dans les autres localisations, les examens tomodensitométriques retrouvaient des lésions ostéolytiques, parfois sclérotiques avec une réaction périostée et un envahissement des parties molles (8,10). L'imagerie par résonance magnétique mettait en évidence des signes inflammatoires, un œdème osseux, des appositions périostées, une infiltration des parties molles, ainsi qu'une prise de contraste après injection de gadolinium (29). L'IRM corps entier, réalisée chez un tiers des patients a parfois pu mettre en évidence des lésions infra-cliniques, sa sensibilité est supérieure à celle de la scintigraphie osseuse (30). Dans notre centre, l'accès limité à l'IRM corps entier au cours des dix dernières années pourrait expliquer que seulement deux enfants aient pu bénéficier de cette technique. Pour six des sept enfants de notre cohorte, une biopsie osseuse avait été réalisée devant ces lésions unifocales de localisation inhabituelle. L'analyse du tissu osseux mettait en évidence des signes d'ostéite non spécifique comme décrit dans la littérature (13). L'utilisation des anti-inflammatoires

non stéroïdiens a permis dans la majorité des cas la disparition des douleurs invalidantes.

Concernant les enfants suivis pour des lésions cranio-faciales de dysplasie fibreuse, l'âge médian était de douze ans. Il n'existait pas de différence de sexe entre les enfants atteints. Dans notre étude comme dans les cohortes précédemment décrites, le mode de révélation principal était une tuméfaction non douloureuse parfois à l'origine d'asymétrie ou de déformation du massif cranio-facial (31). 29% des lésions faciales étaient découvertes soit au cours du bilan d'extension de la maladie soit fortuitement à l'occasion d'examens radiologiques réalisés pour d'autres indications. Les imageries des lésions étaient elles aussi similaires aux descriptions historiques : élargissement osseux avec plages d'ostéolyse, plages d'ostéocondensation intéressant plusieurs os contigus traversant les sutures (23,31). L'analyse IRM révélait variablement des signaux inflammatoires. L'analyse anatomopathologique était contributive pour trois des quatre lésions biopsiées. Elle retrouvait des cellules pseudo-fibroblastiques sans signes inflammatoires. Le traitement de choix des douleurs invalidantes était les cures de biphosphonates.

Nous avons observé que le diagnostic de dysplasie fibreuse avait été évoqué chez 71% des patients suivis pour OCMR avant que le diagnostic final ne soit retenu. Le délai médian entre l'apparition des premiers symptômes et la première consultation en milieu spécialisé semble plus long pour les enfants atteints de dysplasie fibreuse (neuf mois contre trois mois) alors que le délai diagnostique était quant à lui statistiquement plus court (un mois et demi contre cinq mois). La présentation clinique initiale des ostéomyélites chroniques plus aiguë avec des symptômes invalidants tels une douleur ou un trismus pourrait expliquer une consultation plus rapide. L'allongement du délai diagnostique semble multifactoriel : tableau clinique aspécifique, multiples diagnostics différentiels notamment infectieux, localisations atypiques, pathologie rare parfois méconnue. Les éléments radiologiques discriminants étaient la présence de modifications périostées et d'une lyse corticale dans les lésions d'OCMR, celles-ci étant absentes dans les lésions de dysplasie fibreuse. Une biopsie de l'os atteint avait été réalisée pour six des sept enfants suivis pour une OCMR cranio-faciale, et pour quatre des enfants suivis pour dysplasie fibreuse. Du fait d'un faible nombre de données analysées nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les deux pathologies.

L'équipe de Jia & al a récemment comparé les atteintes mandibulaires d'ostéomyélite sclérosante diffuse, pathologie du spectre des OCMR et de dysplasie fibreuse (26). La présence de douleur, d'un trismus ou d'une atteinte des parties molles étaient en faveur de l'ostéomyélite sclérosante diffuse. En tomодensitométrie, les lésions d'ostéomyélite étaient ostéolytiques avec des appositions périostées et une atteinte corticale. Les lésions de DF étaient également ostéolytiques. Leur principale caractéristique était l'augmentation du volume osseux. Sur le plan histologique, un infiltrat cellulaire inflammatoire est reporté dans les lésions d'ostéomyélite et absent dans celles de dysplasie fibreuse (18). L'OCMR est secondaire à une activation de l'immunité innée dont l'origine est encore inconnue (3). Son évolution est la plupart du temps chronique, parfois par poussées inflammatoires (27). La douleur semble résulter des processus locaux inflammatoires et notamment de la destruction osseuse secondaire à l'activation des ostéoclastes. Les tuméfactions résultent à la fois d'une atteinte osseuse, périostée mais aussi des parties molles. La présence d'appositions périostées et d'une lyse corticale traduisent le caractère actif de ces lésions. D'un autre côté, la dysplasie fibreuse est secondaire à une mutation génétique constitutionnelle (15). Les lésions se développent progressivement au cours de la croissance des individus et peuvent demeurer longtemps asymptomatiques. L'augmentation du volume osseux est liée au remplacement progressif de la médullaire par du stroma fibreux, celui-ci vient progressivement refouler la corticale osseuse tout en la respectant. Ces données peuvent expliquer les différences cliniques et radiologiques mises en évidence.

Les examens radiologiques occupent une place importante dans la démarche diagnostique. La relecture standardisée de l'ensemble des imageries disponibles à l'aide d'une grille unique par deux radiologues spécialisées a permis la collecte de données standardisées. La conclusion de la relecture différait du diagnostic posé par les cliniciens pour une des enfants prise en charge pour une dysplasie fibreuse mandibulaire avec poussées inflammatoires. En imagerie, on retrouvait une ostéolyse et des appositions périostées similaires à celles décrites dans les OCMR. Une biopsie avait été réalisée mais celle-ci intéressait exclusivement le périoste et s'était donc révélée peu contributive. L'enfant a ensuite changé de région et nous manquons donc de données sur son évolution. Une évaluation subjective des pourcentages de certitude du diagnostic final a été réalisée par les radiologues en

charge de la relecture. Le pourcentage de certitude était de 100% pour seize des enfants et de 80% pour quatre enfants présentant des lésions atypiques. Parmi ceux-ci, un était suivi pour OCMR, deux pour des dysplasies fibreuses pour l'un uniquement de l'os frontal et pour l'autre de l'os frontal, du sphénoïde et de l'ethmoïde. Enfin, un présentait deux lésions distinctes impliquant l'os pariétal et l'os frontal avec des aspects non comparables et un autre diagnostic était suggéré. Les analyses histologiques avaient finalement confirmé le diagnostic de dysplasie fibreuse. Ces résultats soulignent l'intérêt d'une lecture ou relecture des images par des radiologues coutumiers de ces pathologies.

Les limites de notre étude sont essentiellement en lien avec son caractère rétrospectif et le manque de données qui en résulte. Les descriptions disponibles dans les comptes rendus étaient parfois incomplètes. Les examens paracliniques réalisés différaient également selon la pratique de chaque clinicien que ce soit en termes de biologie ou d'imagerie. Certaines imageries, non accessibles à la relecture n'ont pu être incluses dans nos analyses. La relecture standardisée des imageries disponibles nous a permis de limiter ce biais notamment en homogénéisant la description des lésions.

Notre étude souligne les difficultés rencontrées par les différents intervenants lors de la prise en charge de ces enfants atteints de pathologies rares. La découverte d'une atteinte cranio-faciale dans les formes polyostotiques ou syndromiques de dysplasie fibreuse incarne rarement un challenge diagnostique. En revanche, il pourrait être intéressant d'homogénéiser les pratiques des cliniciens devant la découverte d'une lésion monofocale cranio-faciale atypique. Après un interrogatoire et un examen clinique orienté, nous suggérons d'effectuer un bilan biologique et radiologique. En termes d'imagerie, combiner un scanner ou un conebeam et une imagerie par résonance magnétique apparaît pertinent. Une imagerie corps entier est préconisée quel que soit le diagnostic final (OCMR ou dysplasie fibreuse) afin d'établir une cartographie de la maladie et d'identifier d'autres sites accessibles à une éventuelle biopsie.

La réalisation d'examen anatomopathologique devant une lésion osseuse cranio-faciale unique est recommandée de façon systématique en cas de suspicion d'ostéomyélite chronique multifocale récidivante (24). En ce qui concerne les lésions

de dysplasie fibreuse, un prélèvement osseux est recommandé, dans les formes monofocales lorsque la clinique et l'imagerie ne suffisent pas à établir un diagnostic de certitude ou lorsqu'une intervention chirurgicale est programmée sur toute lésion évocatrice (17,28). Bien que non détaillés dans ce travail, les autres diagnostics différentiels, notamment infectieux et tumoraux, doivent être évoqués lors de la prise en charge initiale.

La figure suivante reprend nos suggestions en termes d'examens complémentaires. Nous proposons également un arbre diagnostique permettant d'orienter la réalisation des examens para-cliniques devant une lésion osseuse cranio-faciale suspecte de dysplasie fibreuse ou d'ostéomyélite chronique multifocale récidivante.

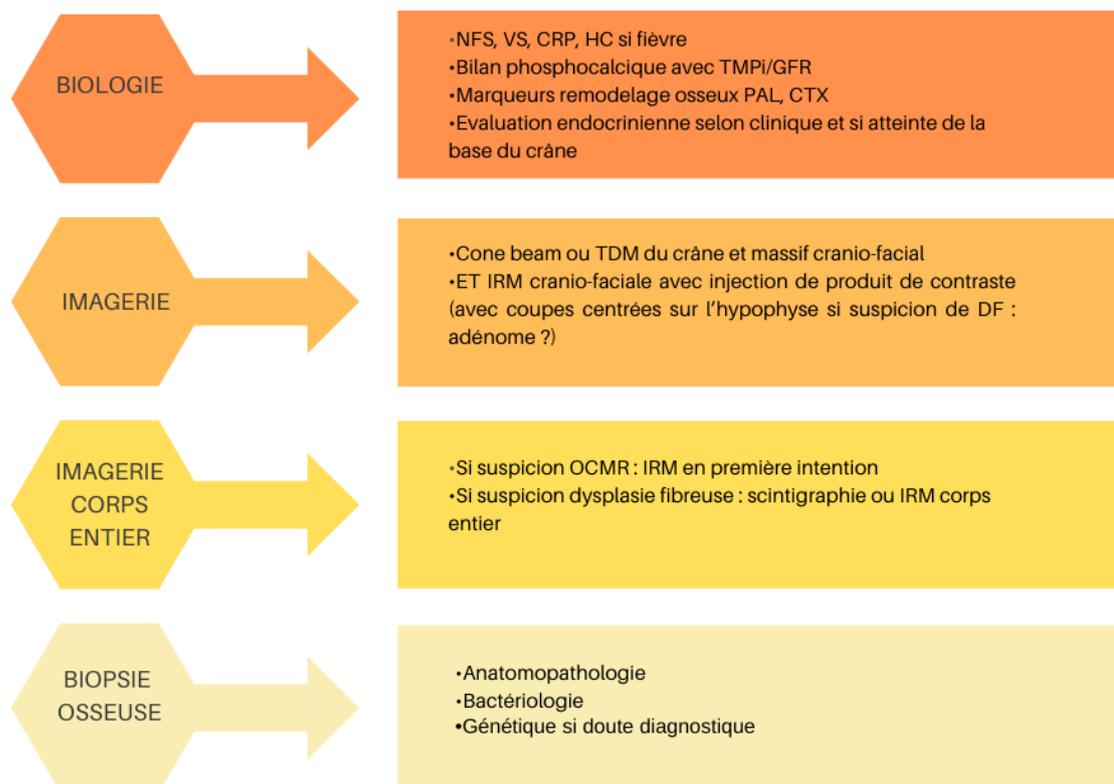


Figure 9. Examens complémentaires utiles lors de l'évaluation initiale d'une lésion osseuse cranio-faciale suspecte de dysplasie fibreuse ou d'ostéomyélite chronique multifocale récidivante.

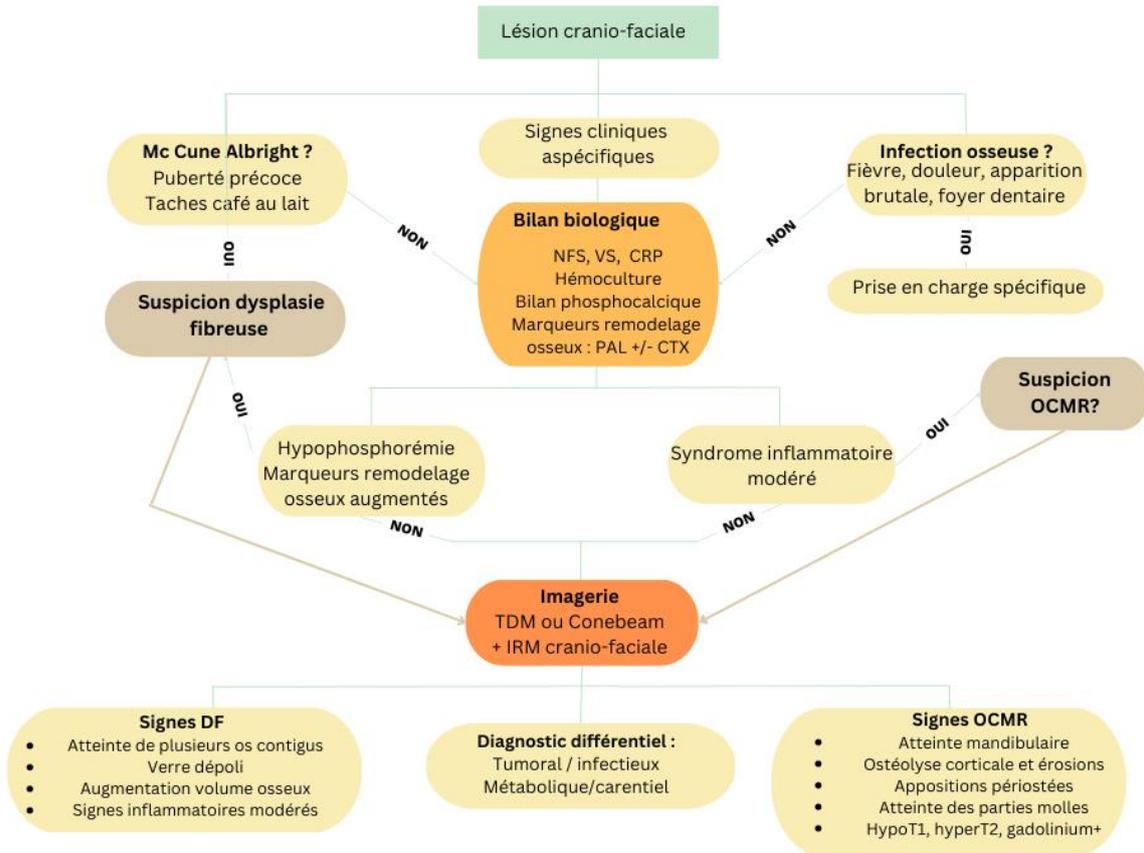


Figure 10 Conduite à tenir devant une lésion osseuse cranio-faciale évocatrice de dysplasie fibreuse ou d'ostéomyélite chronique.

## **CONCLUSION :**

Pour conclure, cette étude permet d'ajouter aux connaissances actuelles sur les localisations cranio-faciales d'ostéomyélite chronique multifocale et de dysplasie fibreuse en population pédiatrique. Une expertise croisée impliquant rhumatologues pédiatres, chirurgiens maxillo-faciaux, radiologues et anatomopathologistes semble nécessaire. La prise en charge en milieu spécialisé nous semble indispensable afin d'éviter les erreurs diagnostiques et d'assurer des propositions thérapeutiques et un suivi adapté. Ces résultats portent sur un faible effectif et un recueil de données sur des cohortes nationales permettrait d'enrichir les connaissances de ces maladies rares.

## REFERENCES

1. Giedion A, Holthusen W, Masel LF, Vischer D. [Subacute and chronic « symmetrical » osteomyelitis]. *Ann Radiol (Paris)*. 1972 Mar-Apr;15(3):329-42. Multiple languages. PMID: 4403064.
2. Jansson A, Renner ED, Ramser J, Mayer A, Haban M, Meindl A, et al. Classification of non-bacterial osteitis: retrospective study of clinical, immunological and genetic aspects in 89 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Jan;46(1):154-60.
3. Hofmann SR, Kapplusch F, Mäbert K, Hedrich CM. The molecular pathophysiology of chronic non-bacterial osteomyelitis (CNO)—a systematic review. *Mol Cell Pediatr*. 6 juill 2017;4:7.
4. Hedrich CM, Morbach H, Reiser C, Girschick HJ. New Insights into Adult and Paediatric Chronic Non-bacterial Osteomyelitis CNO. *Curr Rheumatol Rep*. 23 juill 2020;22(9):52.
5. Wipff J, Costantino F, Lemelle I, Pajot C, Duquesne A, Lorrot M, et al. A large national cohort of French patients with chronic recurrent multifocal osteitis. *Arthritis Rheumatol*. avr 2015;67(4):1128-37.
6. Bhat CS, Anderson C, Harbinson A, McCann LJ, Roderick M, Finn A, et al. Chronic non bacterial osteitis- a multicentre study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 22 nov 2018;16(1):74.
7. Zhao DY, McCann L, Hahn G, Hedrich CM. Chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO) and chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *J Transl Autoimmun*. 2021;4:100095.
8. 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.
9. Eyrich GK, Baltensperger MM, Bruder E, Graetz KW. Primary chronic osteomyelitis in childhood and adolescence: a retrospective analysis of 11 cases and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003 May;61(5):561-73.
10. Sato TS, Watal P, Ferguson PJ. Imaging mimics of chronic recurrent multifocal osteomyelitis: avoiding pitfalls in a diagnosis of exclusion. *Pediatr Radiol*. janv 2020;50(1):124-36.
11. Zhao Y, Wu EY, Oliver MS, Cooper AM, Basiaga ML, Vora SS, et al. Consensus Treatment Plans for Chronic Nonbacterial Osteomyelitis Refractory to Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and/or With Active Spinal Lesions. *Arthritis Care Res*. août 2018;70(8):1228-37.
12. Lassoued Ferjani H, Makhlof Y, Maatallah K, Triki W, Ben Nessib D, Kaffel D, et al. Management of chronic recurrent multifocal osteomyelitis: review and update on the treatment protocol. *Expert Opin Biol Ther*. juin 2022;22(6):781-7.

13. Riddle ND, Bui MM. Fibrous dysplasia. *Arch Pathol Lab Med.* janv 2013;137(1):134-8.
14. Akasbi N, Abourazzak FE, Talbi S, Tahiri L, Harzy T. La dysplasie fibreuse: état des lieux. *Pan Afr Med J.* 8 mai 2015;21:21.
15. Chapurlat RD, Orcel P. Fibrous dysplasia of bone and McCune-Albright syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* mars 2008;22(1):55-69.
16. Imel EA, Econs MJ. Fibrous dysplasia, phosphate wasting and fibroblast growth factor 23. *Pediatr Endocrinol Rev.* août 2007;4 Suppl 4:434-9.
17. Javaid MK, Boyce A, Appelman-Dijkstra N, Ong J, Defabianis P, Offiah A, et al. Best practice management guidelines for fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: a consensus statement from the FD/MAS international consortium. *Orphanet J Rare Dis.* 13 juin 2019;14:139.
18. Jia K, Zhang J, Li T, Zhang Y, An J. Comparison of the histopathological characteristics of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible, chronic suppurative osteomyelitis, and craniofacial fibrous dysplasia. *J Oral Pathol Med.* janv 2023;52(1):91-8.
19. Gupta D, Garg P, Mittal A. Computed Tomography in Craniofacial Fibrous Dysplasia: A Case Series with Review of Literature and Classification Update. *Open Dent J.* 30 juin 2017;11:384-403.
20. Yang L, Wu H, Lu J, Teng L. Prevalence of Different Forms and Involved Bones of Craniofacial Fibrous Dysplasia. *J Craniofac Surg.* 2017 Jan;28(1):21-25.
21. Ailumerab HA, Aguiar CL. Bell's palsy with facial bone involvement: A rare presentation of chronic nonbacterial osteomyelitis with literature review. *Mod Rheumatol Case Rep.* 3 janv 2023;7(1):298-301.
22. DiCaprio MR, Enneking WF. Fibrous dysplasia. Pathophysiology, evaluation, and treatment. *J Bone Joint Surg Am.* 2005 Aug;87(8):1848-64.
23. Bertin H, Huon JF, Guillot P, Longis J, Corre P, Bordereau S, et al. Fibrous dysplasia of the orbital region: Series of 12 cases and review of the literature. *J Fr Ophtalmol.* 2020 Jun;43(6):467-476.
24. Taddio A, Ferrara G, Insalaco A, Pardeo M, Gregori M, Finetti M, et al. Dealing with Chronic Non-Bacterial Osteomyelitis: a practical approach. *Pediatr Rheumatol Online J.* 29 déc 2017;15(1):87.
25. Obel G, Kroghdal A, Thygesen T, Godballe C. Juvenile mandibular chronic osteomyelitis: 3 cases and a literature review. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013 Feb;71(2):305-9.
26. Jia K, Li X, An J, Zhang Y. Comparing Clinical and Radiographic Characteristics of Chronic Diffuse Sclerosing Osteomyelitis and Craniofacial Fibrous Dysplasia in the Mandible. *J Oral Maxillofac Surg.* mai 2021;79(5):1053-61.

27. Girschick H, Finetti M, Orlando F, Schalm S, Insalaco A, Ganser G, et al. The multifaceted presentation of chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a series of 486 cases from the Eurofever international registry. *Rheumatology (Oxford)*. 1 juill 2018;57(7):1203-11.
28. Centre de référence D fibreuse et syndrome de MCA. Protocole National de Diagnostic et de Soins, Dysplasie fibreuse des os et syndrome de Mc Cune Albright. Actualisation juin 2022. [Internet].
29. Schaal MC, Gendler L, Ammann B, Eberhardt N, Janda A, Morbach H, et al. Imaging in non-bacterial osteomyelitis in children and adolescents: diagnosis, differential diagnosis and follow-up-an educational review based on a literature survey and own clinical experiences. *Insights Imaging*. 2021 Aug 9;12(1):113.
30. Morbach H, Schneider P, Schwarz T, Hofmann C, Raab P, Neubauer H, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and 99mTechnetium-labelled methylene diphosphonate bone scintigraphy in the initial assessment of chronic non-bacterial osteomyelitis of childhood and adolescents. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Jul-Aug;30(4):578-82.
31. Rahman AMA, Madge SN, Billing K, Anderson PJ, Leibovitch I, Selva D, et al. Craniofacial fibrous dysplasia: clinical characteristics and long-term outcomes. *Eye (Lond)*. déc 2009;23(12):2175-81.

NOM : LE COQ

PRENOM : Elise

**Titre de Thèse : OSTEOMYELITE CHRONIQUE MULTIFOCALE RECIDIVANTE ET DYSPLASIE FIBREUSE DE LOCALISATION CRANIO FACIALE EN POPULATION PEDIATRIQUE.**

---

### RESUME (10 lignes)

L'ostéomyélite chronique multifocale récidivante (OCMR) et la dysplasie fibreuse (DF) sont deux pathologies rares pouvant être responsables de lésions osseuses cranio-faciales. Dans cette étude rétrospective, nous décrivons et comparons une cohorte de sept enfants suivis pour OCMR et une de quatorze enfants suivis pour DF sur une période de dix années au CHU de Nantes. Les éléments cliniques discriminants sont la présence ou non de douleur et d'adénopathies. Radiologiquement, la présence d'érosion, d'appositions périostées et d'un envahissement des parties molles est en faveur des OCMR. Ces patients relèvent d'une prise multidisciplinaire au sein d'équipes spécialisées. Des études ultérieures permettront de confirmer et préciser nos résultats.

---

### MOTS-CLES

Ostéomyélite chronique multifocale récidivante, dysplasie fibreuse, pédiatrie, cranio-facial.