UNIVERSITE DE NANTES

_____

FACULTE DE MEDECINE

_____

Année 2013-2014 N° 015

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(DES de RHUMATOLOGIE)

par

Christelle DARRIEUTORT-LAFFITE

Née le 03/12/1984 à Mont-de-Marsan

_____

Présentée et soutenue publiquement le 24/02/2014

_____

TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS AU ^{18}F-FLUORURE DE SODIUM DANS LES SUSPICIONS DE SPONDYLARTHROPATHIE : RESULTATS ET INCIDENCE DE L'EXAMEN.

_____

Président : Monsieur le Professeur Y. MAUGARS

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur JM. BERTHELOT

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

Tout d'abord, je remercie le Professeur Yves Maugars, de me faire l'honneur d'être président de mon jury de thèse. Un grand merci pour l'enseignement reçu au sein de votre service pendant ces quatre années d'internat.

Je remercie le Docteur Jean-Marie Berthelot, mon directeur de thèse, pour m'avoir proposé ce sujet de travail et pour son aide à la réalisation du projet.

Merci au Professeur Mohamed Hamidou d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci pour votre gentillesse, votre disponibilité et votre enthousiasme à faire partager vos innombrables connaissances.

Merci au Professeur Françoise Bodéré d'avoir accepté d'être membre de mon jury.

Je remercie également le Docteur Catherine Ansquer pour avoir participé à la mise en place de ce projet et pour m'avoir consacré du temps pour la relecture des images. Merci pour votre disponibilité.

Je remercie également

Le Docteur Benoit Le Goff

Ta disponibilité et ta motivation sont des exemples. Merci de ton aide et de ton soutien dans les différents projets que nous avons menés ensemble.

Les Docteurs Pascale Guillot, Joëlle Glémarec, Xavier Puéchal, Emmanuelle Dernis, Bénédicte Haettich, Grégoire Cormier, Stéphane Varin, Gilles Tanguy et Michel Caulier

Merci pour votre disponibilité et pour toutes les connaissances que j'ai pu acquérir à vos côtés.

A Stéphanie, Marianne, Elise et Marie Sophie, mes chefs de clinique et à Oriane, Mélanie, Emeline, Géraldine et Aurélie, mes co-internes.

Quelle équipe ! Ces années d'internat partagées avec vous ont été formidables.

A ma famille et à mes amis

Merci d'avoir été là au cours de ces longues années d'étude. Je suis ravie que vous puissiez être là (malgré les kilomètres) pour partager ce moment avec moi.

A Didier

Ta présence à mes côtés pendant toutes ces années a été précieuse. Merci de m'avoir soutenue, encouragée et supportée, surtout ces dernières semaines.

SOMMMAIRE

1 INTRODUCTION 8

2 PATIENTS ET METHODES 14

2.1 Critères d'inclusion 14

2.2 Visites de suivi 14

2.3 TEP-Scanner au ^{18}F-Fluorure de sodium 16

2.4 Statistiques 18

3 RESULTATS 19

3.1 Caractéristiques des patients 19

3.2 Aspects des TEP-scanner et impact sur la confiance diagnostique 21

3.3 Prescriptions d'anti-TNFα et réponses à 3 mois 26

3.4 Devenir ultérieur 27

3.5 Analyses complémentaires des TEP 29

4 DISCUSSION 31

5 CONCLUSION 35

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1. Paramètres recueillis aux différentes visites de suivi.

Tableau 2. Caractéristiques cliniques et biologiques des patients.

TABLE DES FIGURES

Figure 1. Aspect normal (A) et pathologiques (B, C) des TEP au ^{18}F-Na.

Figure 2. Hyperfixation de l'enthèse du tendon quadricipital.

Figure 3. Hyperfixation bilatérale des sacro-iliaques.

Figure 4. Evolution de l'EVA confiance dans le diagnostic de SpA (A) et de l'EVA pertinence de réaliser un essai d'anti-TNFα (B) aux différentes visites.

Figure 5. Probabilité de diagnostic de SpA établie par le médecin nucléaire en fonction de l'aspect des TEP (0 : non évocateur de SpA ; 1 : peu évocateur de SpA ; 2 : SpA possible ; 3 : SpA très probable).

Figure 6. Nombre de fixations TEP chez les bons répondeurs (N=5) aux anti-TNFα versus les non répondeurs (N=11).

Figure 7. Nombre de fixations TEP en fonction des critères d'Amor.

Figure 8. Analyse du nombre de fixations TEP en fonction de l'âge.

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1. Critères de spondylarthrite ankylosante de New York modifiés

Annexe 2. Critères d'Amor

Annexe 3. Critères de spondylarthropathie de l'ESSG

Annexe 4. Critères ASAS de spondylarthropathie

Annexe 5. BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

Annexe 6. BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functionnal Index)

Annexe 7. ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)

Annexe 8. Scores WPI (Widespread Pain Index) et SS (Symptom Severity) de fibromyalgie

Annexe 9. Manuscrit de l'article soumis à la Revue du Rhumatisme

ABREVIATIONS

AINS: Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens

ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functionnal Index

CRP: C - reactive protein

DISH: Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis

EVA: Echelle Visuelle Analogique

^{18}F : Fluor 18

^{18}F-FDG: ^{18}F-Fluorodésoxyglucose

^{18}F-Na : ^{18}F-Fluorure de sodium

HLA: Human Leukocyte Antigen

IA : Indice Articulaire

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IS : Indice Synovial

SAPHO : Synovite Acné Périostite Hyperostose Ostéite

SpA : Spondyloarthropathie

^{99m}Tc : Technétium 99m

TEP : Tomographie par Emission de Positons

TNFα: Tumor Necrosis Factor alpha

SS: Symptom Severity

WPI: Widespread Pain Index

1 INTRODUCTION

Les spondylarthropathies (SpA) constituent un ensemble de maladies partageant de nombreuses caractéristiques cliniques et radiologiques ainsi qu'un terrain génétique commun. Elles rassemblent la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique, les arthrites associées aux MICI, les arthrites réactionnelles et les spondylarthrites indifférenciées. D'un point de vue clinico-radiologique, ces affections associent toutes, bien qu'à des degrés divers, un syndrome axial (rachidien et sacro-iliaque), un syndrome périphérique (articulaire et/ou enthésitique) et un syndrome extra-rhumatologique. La prévalence des spondylarthropathies est de 0,30 % dans une étude française de 2001 (Saraux et al, 2001), sans différence de sexe ou de répartition géographique sur l'hexagone.

La cible anatomique principale du processus inflammatoire des spondyloarthropathies est constituée par l'enthèse. L'enthèse constitue la jonction entre d'une part les ligaments, les tendons, ou les capsules, et d'autre part l'os. L'inflammation des enthèses est responsable de symptômes caractéristiques de la maladie. Les localisations les plus fréquentes sont calcanéennes, tibiales antérieures, trochantériennes ou ischiatiques. Les enthésites ne sont pas le seul type d'atteinte. Il peut exister également une atteinte articulaire périphérique le plus souvent de type oligo-articulaire, mais pouvant également évoluer sous le forme d'une mono-arthrite ou d'une polyarthrite chronique.

Différents critères de classification en SpA ont été proposés au cours du temps : les critères de New York modifiés en 1984 (Annexe 1 : Van Der Linden et al,

1984), ceux d'Amor en 1990 (Annexe 2 : Amor et al, 1990), et ceux de l'ESSG en 1991 (Annexe 3 : Dougados et al, 1991) ; les deux derniers systèmes ayant montré une performance équivalente pour classer les patients comme spondylarthrites (Amor et al, 1991). De manière plus récente, de nouveaux critères ont été proposés par le groupe ASAS dans le but de pouvoir classer plus tôt certains patients comme SpA et de tester l'efficacité des traitements dans les essais cliniques (Annexe 4 ; Rudwaleit et al, 2009 et 2011). Cependant, quand on compare la classification en SpA axiale, faite selon ces derniers critères, au diagnostic fait par un rhumatologue, la classification en SpA est infirmée par le rhumatologue 'expert' dans 1 cas sur 4 (Strand et al, 2013).

Malgré l'existence de ces systèmes de critères, la classification des patients en SpA reste parfois encore difficile à établir, notamment dans les formes poly-enthésitiques. Dans ces formes, le diagnostic différentiel avec des enthésopathies mécaniques (DISH des anglo-saxons pour « Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis ») ou une fibromyalgie reste souvent très incertain, même après des années d'évolution.

La pression exercée sur les médecins pour poser le plus précocement possible un diagnostic de SpA s'est accrue depuis 10 ans, pour plusieurs raisons. Tout d'abord, il existe une demande forte des malades d'avoir un diagnostic définitif et un traitement rapidement efficace et ce, d'autant plus, depuis l'arrivée en 2005 des anti-TNFα. Ces médicaments ont un coût élevé et des risques d'effets indésirables non négligeables qui doivent faire réserver leur prescription aux SpA certaines, répondant aux critères de New York modifiés (Annexe 1 : Van der Linden et al, 1984), c'est-à-dire confirmées par une sacro-iliite radiologique. L'indication a été

étendue plus récemment aux patients répondant aux critères ASAS donnant une place prépondérante à la présence d'atteintes caractéristiques des sacro-iliaques mises en évidence à l'IRM. Pourtant, seule une minorité de ces patients répond de manière très marquée aux anti-TNFα. Dans l'étude récente ABILITY-1 réalisée en double-insu versus placebo chez de tels patients, seulement 36% des 91 patients sous adalimumab ont bien répondu versus 15% des patients sous placebo (Sieper et al, 2013). A l'inverse, certains patients ne validant pas ces critères peuvent présenter un tableau faisant fortement évoquer une SpA aux cliniciens, en particulier dans des formes poly-enthésitiques.

D'autres méthodes d'imagerie comme l'échographie ont été proposées pour aider à étayer le diagnostic en l'absence d'anomalies radiologiques afin de diagnostiquer les formes atypiques. L'échographie associée au Doppler puissance a notamment été étudiée dans l'évaluation des enthésites. Différentes anomalies ont été décrites au niveau de la zone d'enthèse : épaississement, hypo-échogénicité, calcifications, enthésophytes, érosions, irrégularités corticales, bursite associée (Gandjbakhch et al, 2011). Dans une étude, la technique associant échographie et power doppler a montré une meilleure sensibilité que l'examen clinique dans la détection des enthésopathies (Spadaro et al, 2011), mais cette étude n'a pas été reproduite et ces résultats restent douteux, d'une part, compte tenu du calibrage variable du power-doppler en fonction des appareils et d'autre part, du manque de spécificité de l'échographie.

D’autres examens para-cliniques sont donc souhaitables pour renforcer, d’une part la confiance du médecin dans ce diagnostic, et d’autre part la probabilité que les patients répondent bien à ces traitements.

Bien qu’elle manque de spécificité, en particulier dans certains sites comme la sacro-iliaque où les hyperfixations sont très banales (Blum et al, 1996), la scintigraphie osseuse continue à être utilisée pour rechercher des arguments en faveur du diagnostic positif de SpA. En effet, certaines fixations périphériques (talons, orteils, doigts, enthèses variées) ou axiales (sternum, extrémité antérieure des côtes, costo-transversaires) ont une spécificité suffisante dans certains contextes (sujets jeunes sans hyperostose ou autres arthropathies) pour renforcer la confiance du clinicien dans le diagnostic de SpA. La scintigraphie osseuse au Technétium (^{99m}Tc) est donc un examen très courant dans l’enquête diagnostique face à une suspicion de spondylarthrite, en particulier dans la pratique de notre service.

D’autres modalités d’examens de médecine nucléaire (les Tomographies par Emission de Positons couplées au scanner (TEP-scanner)), sont de plus en plus souvent sollicitées pour aider au diagnostic positif des SpA et/ou éliminer des diagnostics différentiels plus graves, dont certaines tumeurs osseuses ou lymphopathies pouvant simuler une spondylarthropathie. En 2010, Taniguchi et al. ont montré que la TEP au ^{18}F-FDG (^{18}F-Fluorodésoxyglucose) était plus sensible que l’IRM pour détecter des enthésopathies au niveau des épineuses lombaires et des ischions. Il manque toutefois de données pour vérifier qu’un hypermétabolisme de ces sites est spécifique des spondylarthrites : des hypermétabolismes rachidiens ou des enthèses ont par exemple également été retrouvés dans le contexte de pseudo-

polyarthrite rhizomélique, pouvant simuler ceux observés dans les SpA, et peut-être d'autres affections avec enthésopathies (Yamashita et al, 2013).

Un autre marqueur, le ^{18}F-Fluorure de sodium (^{18}F-Na), a également été étudié dans les SpA. Le traceur a été utilisé en scintigraphie osseuse dès 1968 pour l'étude des os (Moon et al, 1968). Utilisé aujourd'hui en Tomographie par Emission de Positons (TEP), cette modalité d'imagerie serait plus sensible que la scintigraphie au ^{99m}Tc pour le dépistage de certaines métastases : sur 33 métastases osseuses de cancer du poumon, 13 faux négatifs avec la scintigraphie au ^{99m}Tc mais seulement 2 avec la TEP au ^{18}F-Na (Hetzel et al, 2003). Cette meilleure sensibilité s'explique par une plus forte affinité du ^{18}F-Na pour la matrice osseuse que le Technétium, tant dans les lésions ostéolytiques que condensantes.

Dans les applications non cancérologiques, la TEP au ^{18}F-Na a plus récemment montré qu'elle pouvait être plus sensible que la scintigraphie au Technétium dans la détection des enthésopathies dans une série de 11 SAPHO (Ben Ali et al, 2010). Cette imagerie a également montré sa capacité à détecter une sacro-iliite avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 77%, la sensibilité atteignant même 94% dans les sacro-iliites de grade 3 (Strobel et al, 2010) soit des valeurs bien plus élevées que la scintigraphie osseuse. Toutefois, il ne s'agit que d'études préliminaires dont la méthodologie ne permettait pas d'apprécier la spécificité des images obtenues (petits groupes non randomisés, et études non en insu).

Comme le recours aux examens de médecine nucléaire est très courant dans notre pratique (scintigraphie ou TEP-scanner au ^{18}FDG) et que le TEP-scanner au ^{18}F-Fluorure de sodium a une AMM large pour l'étude des pathologies ostéo-articulaires (Segall et al, 2010), nous avons souhaité étudier si sa pratique, à la place des autres examens de médecine nucléaire, chez des patients suspects de SpA et adressés pour discussion d'un essai de traitement par anti-TNFα malgré l'absence d'anomalie radiologique ou IRM patente, pouvait :

- d'une part, modifier suffisamment la confiance de l'examinateur dans la probabilité diagnostique de SpA pour qu'un essai d'anti-TNFα soit proposé aux patients ;
- d'autre part, prédire le résultat d'un essai d'anti-TNFα (recherche d'une corrélation entre une éventuelle réponse apparente aux anti-TNFα et le nombre des fixations observées sur la TEP au ^{18}F-Na réalisée au préalable).

2 PATIENTS ET METHODES

2.1. Critères d'inclusion

Afin de répondre à ces deux questions principales, nous avons suivi de manière prospective, entre mai 2011 et décembre 2012, tous les patients adressés en consultation à un praticien hospitalier par leur rhumatologue libéral pour discussion d'un traitement par anti-TNFα dans le cadre d'une probable SpA, malgré l'absence d'anomalie radiologique évocatrice (y compris à l'IRM des sacro-iliaques) pouvant faire justifier la mise sous traitement. Les patients étaient informés du déroulement de l'étude et des modalités du TEP-scanner au ^{18}F-Na, et leur consentement était recueilli pour la pratique de cet examen à la place d'une scintigraphie osseuse classique au Technétium. Les patients présentant une contre-indication au traitement anti-TNFα étaient exclus.

2.2. Visites de suivi

Les patients inclus ont été évalués de manière standardisée à V1 (première consultation), à V2 (deuxième consultation après réception de la TEP au 18F-Na), et éventuellement à V3 (troisième consultation après trois mois d'anti-TNFα) pour ceux dont la SpA avait été jugée assez crédible à la fin de V2 pour motiver un essai d'anti-TNFα. Les paramètres recueillis à chaque visite étaient : nombre d'articulations

douloureuses (IA = index articulaire) et/ou gonflées (IS = index synovial) sur 28, intensité des douleurs (sur échelle visuelle analogique (EVA) de 0 à 10), scores BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index ; Annexe 5), BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functionnal Index ; Annexe 6), et ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score ; Annexe 7). Les scores WPI (Widespread Pain Index) et SS (Symptom Severity) de fibromyalgie (Annexe 8) étaient également colligés. Sur le plan biologique, la CRP (C-Reactive Protein) et le statut HLA B27 étaient relevés. A l'issue de chaque consultation, une EVA confiance dans le diagnostic de SpA (/10) et une EVA pertinence d'un essai d'anti-TNFα (/10) étaient remplies par le clinicien.

Au terme de la visite V2, un traitement anti-TNFα était proposé si la confiance dans le diagnostic de SpA du clinicien était suffisamment élevée (supérieure à 5/10), et s'il n'y avait pas de contre-indication sur le bilan préalablement réalisé dans cette hypothèse à V1. Lors de la visite V3, une bonne réponse au traitement à 3 mois avait été prédéfinie par la diminution du BASDAI en-dessous de 40/100 ou par une amélioration des symptômes de plus de 50% par rapport à l'évaluation faite à V2.

Enfin, nous avons étudié a posteriori les dossiers des patients afin de déterminer s'ils validaient ou non les critères d'Amor de classification en SpA, en remplaçant l'item 'oligo-arthrites asymétriques' par l'item 'arthrites' (critères d'Amor 'modifiés').

.

Les paramètres recueillis au cours des visites successives sont résumés dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1. Paramètres recueillis aux différentes visites de suivi.

	Visite 1 (1ère consultation)	**Visite 1'** (après le TEP-scan)	**Visite 2** (après TEP-scan et 2ème consultation)	**Visite 3** (après 3 mois de traitement anti-TNFα)
Examen clinique (sites douloureux, IA, IS)	X		X	X
EVA douleur / 10	X		X	X
BASFI, BASDAI, ASDAS	X		X	X
sores de fibromyalgie : WPI, SS	X		X	X
HLA B27	X			
CRP	X			
EVA confiance dans le diagnostic de SpA / 10	X	X	X	X
EVA pertinence d'un essai d'anti-TNFα / 10	X	X	X	X

2.3. TEP-Scanner au ^{18}F-Fluorure de sodium

Le TEP-scanner au ^{18}F-Na consiste à établir une cartographie de la répartition du Fluor 18 (^{18}F) à l'intérieur du corps humain. La localisation des zones de fixation du Fluor 18 se fait par la détection en coïncidence de 2 photons émis à 180° par la réaction d'annihilation provoquée par la rencontre d'un positon issu de la désintégration du ^{18}F avec un électron. Le ^{18}F-Fluorure de sodium (^{18}F-Na) est un traceur à tropisme exclusivement osseux. Le mécanisme de la captation du ^{18}F-Na

est similaire à celui des bisphosphonates utilisés lors de la scintigraphie osseuse, il se fixe sur les cristaux d'hydroxyapatite en formation. Son accumulation dépend de l'activité ostéoblastique et du flux vasculaire local (Cook et al, 2001 ; Hawkins et al, 1992). Toute cause d'augmentation du métabolisme osseux (métastases, foyers de fracture, ostéomyélite, maladie de Paget, etc.) est à l'origine d'une fixation accrue du ^{18}F-Na. La TEP au ^{18}F-Na permet de détecter à la fois les lésions ostéolytiques et les lésions ostéocondensantes (Grant et al, 2008). Le ^{18}F-Na a une forte affinité pour la matrice osseuse : l'extraction osseuse de ^{18}F-Na correspond à 50% de la dose injectée, et au bout d'une heure, seulement 10% de la dose injectée persistent dans la circulation sanguine (Grant et al, 2008). L'excrétion du traceur est urinaire.

Le TEP-scanner a été réalisé dans les trois mois suivant la première consultation. Deux appareils ont été utilisés : BioGraph mCT Siemens et Discovery LS. L'injection intraveineuse du traceur était réalisée au pli du coude et l'activité injectée était de 3 MBq/kg. Les images de TEP ont été acquises entre 30 et 60 minutes après l'injection. Les images ont été analysées après correction de l'atténuation afin d'obtenir un contraste similaire entre les structures profondes (rachis) et superficielles (doigts). Les images couplées au scanner ont été lues par un même médecin nucléaire en aveugle du diagnostic final du patient. Les différentes fixations articulaires et enthésitiques ont été recueillies. Puis, suite à la lecture, la probabilité du diagnostic SpA était évaluée selon une échelle de 0 à 3 (0 : non évocateur de SpA ; 1 : peu évocateur de SpA ; 2 : SpA possible ; 3 : SpA très probable).

Après V3, les données des TEP-scanner et les données d'examen clinique des patients ont été relues afin de déterminer si les sites anormaux en TEP correspondaient aux sites symptomatiques notés à V1 et/ou V2.

2.4. Statistiques

Les différentes données caractérisant les patients : âge, durée d'évolution des symptômes, BASDAI, BASFI, ASDAS, EVA douleur, nombre de fixations TEP sont exprimées en moyenne et écart-type. Les EVA confiance et pertinence sont représentées en médiane, $25^{ème}$ et $75^{ème}$ percentiles et valeurs maximales et minimales. Les EVA aux différentes visites ont été comparées à l'aide d'un test de Mann Whitney avec un intervalle de confiance de 95% et une différence statistiquement significative pour un $p < 0,05$. Le nombre de fixations TEP entre 'bons' et non répondeurs, entre patients validant ou non les critères d'Amor 'modifiés' et entre patients de plus ou moins de 45 ans a également était comparé par un test de Mann-Whitney. Une corrélation entre le nombre de fixations TEP et l'âge des patients a été recherchée par un test de Spearman.

3 RESULTATS

3.1. Caractéristiques des patients

Entre mai 2011 et décembre 2012, la participation à l'étude a été proposée à 36 patients. Un patient a retiré son consentement avant le TEP-scanner, 2 ont été perdus de vue, un patient a bénéficié d'un TEP-scanner au FDG à la place du ^{18}F-Na et une autre maladie a été découverte grâce au TEP-scanner au ^{18}F-Na. Au final, 31 patients (12 hommes et 19 femmes) ont à la fois bénéficié du TEP-scanner et été revus à V2. Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont résumées dans le tableau 2. Les patients étaient âgés en moyenne de 39.9 ans (+/-11.7). Les symptômes évoluaient depuis plus de 7 ans en moyenne. Les plaintes principales des patients étaient des douleurs axiales inflammatoires et/ou des douleurs d'enthèses (58% et 64% respectivement). Les symptômes étaient invalidants avec une EVA douleur moyenne à 6 (+/-1,8), un BASDAI moyen à 59,5 (+/-17,7) et un ASDAS moyen à 3 (+/- 0,7). 42% des patients validaient les critères de fibromyalgie selon les scores WPI et SS (WPI ≥ 7 et SS ≥ 5 ou WPI ≥ 3 et SS ≥ 9). Moins d'un quart des patients (22%) avait un syndrome inflammatoire qui restait modéré (12 mg/l en moyenne) ; la même proportion des patients était porteuse de l'HLA B27 (7/31 soit 22%). Après analyse rétrospective des dossiers, 11/31 patients validaient les critères d'Amor 'modifiés' (soit 35%).

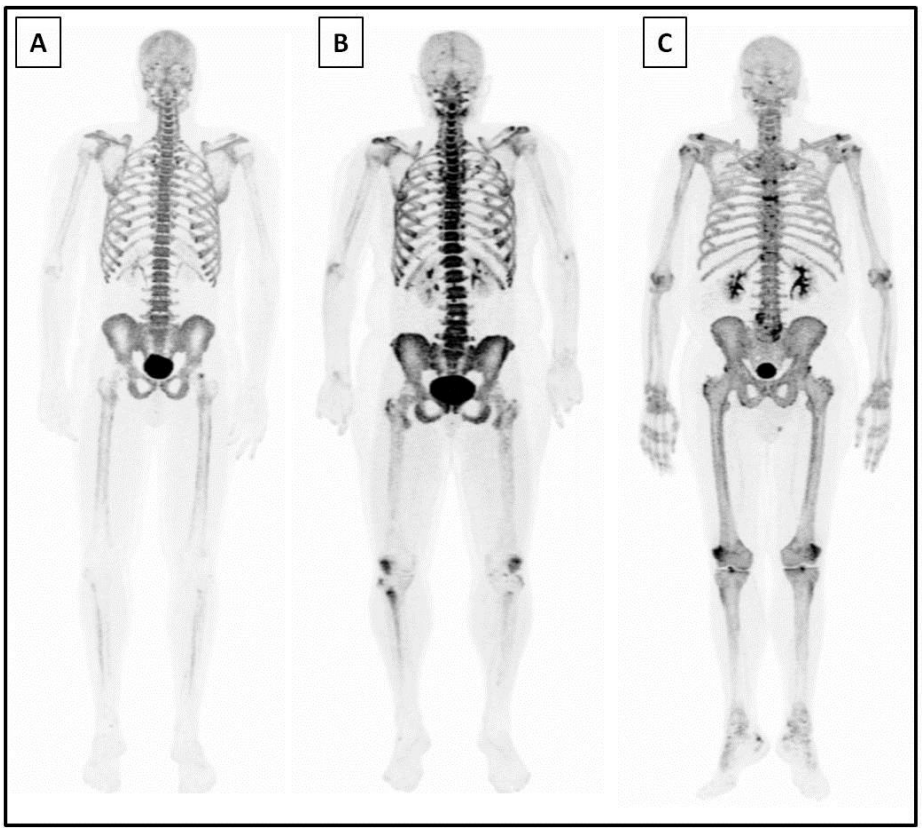
Tableau 2. Caractéristiques cliniques et biologiques des patients.

N = 31 patients	**moyenne**	**écart-type**
Age (années)	39,9	11,7
Sexe	12H, 19F	
Durée d'évolution des symptômes (années)	7,1	5,8
BASDAI / 100	59,5	17,7
BASFI / 100	40,2	27,2
ASDAS	3	0,7
EVA douleur / 10	6	1,8
	Nombre/31	**%**
Symptômes		
Douleurs axiales inflammatoires	18	58
Fessalgie inflammatoire	13	42
Douleurs articulaires périphériques	8	26
Douleurs enthésitiques	20	64
Réponse aux AINS	9	29
Signes extra-articulaires *(psoriasis, MICI, uvéite)*	7	22
ATCD familiaux *(SpA, psoriasis, MICI)*	9	29
HLA B27 +	7	22
CRP > 5 mg/l	7	22
Critères d'Amor 'modifiés'	11	35
Critères de fibromyalgie	13	42

3.2. Aspects des TEP-scanner et impact sur la confiance diagnostique

Parmi les 31 TEP réalisées, 96% (N = 30/31) étaient anormales alors qu'une seule ne retrouvait aucune hyperfixation (aspects normaux et pathologiques en Figure 1). La lecture des TEP concluait à 10,4 fixations en moyenne (+/- 6,2). L'acquisition des images avait été réalisée en moyenne 44,3 (+/- 9,2) minutes après l'injection intraveineuse. Ont été exclues de cette analyse, 15 lésions hyperfixantes expliquées par des anomalies scanner ne pouvant pas entrer dans des lésions de SpA (fracture vertébrale N=1 ; angiomes vertébraux N=2 ; fixations sur matériel N=2 ; néo-articulation d'os surnuméraires au niveau des tarses N=5 ; enchondrome N=1 ; ilôt condensant bénin N=2 ; pit herniation N=2).

Figure 1. Aspect normal (A) et pathologiques (B, C) des TEP au ^{18}F-Na.



Les fixations concernaient enthèses (Figure 2) et articulations dont la sacro-iliaque chez 21/31 patients (67%) (Figure 3). Parmi les 312 sites décrits, 123 (39,4%) correspondaient à une localisation douloureuse rapportée par le malade à V1 et/ou V2.

Figure 2. Hyperfixation de l'enthèse du tendon quadricipital.

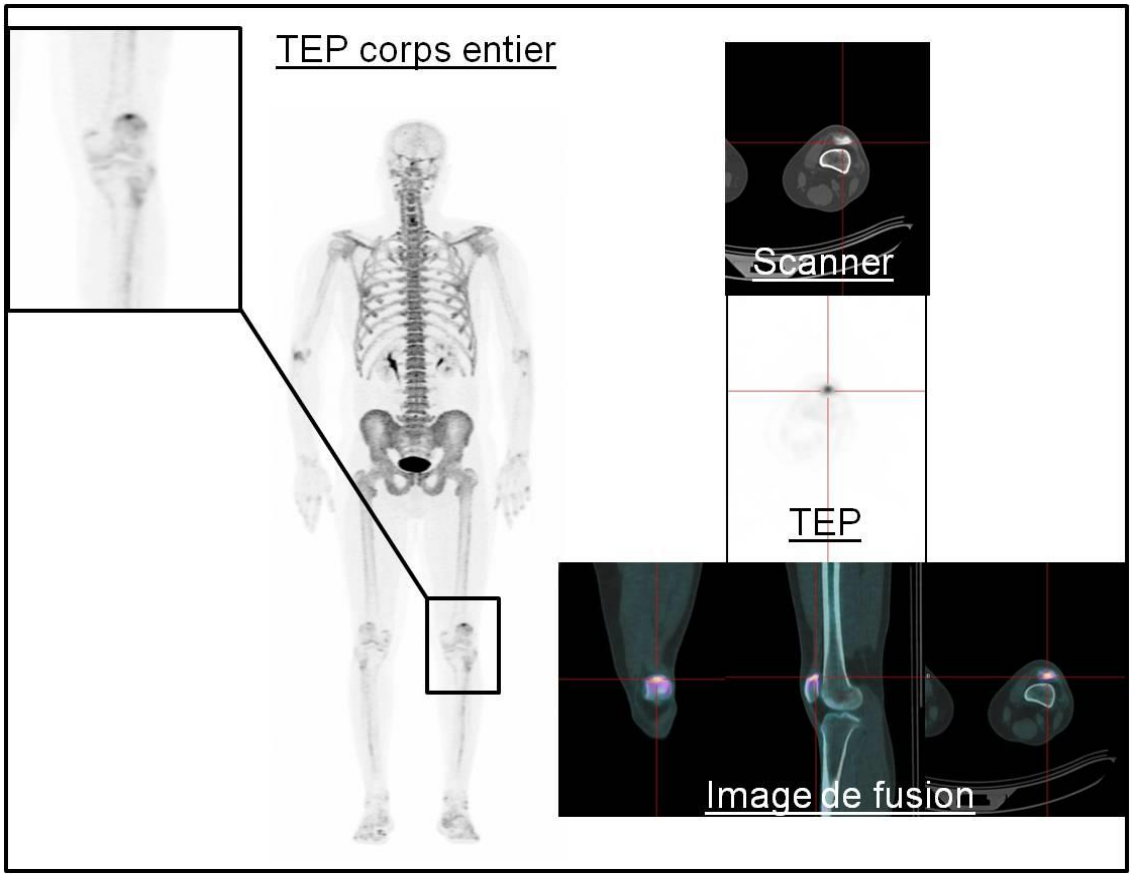
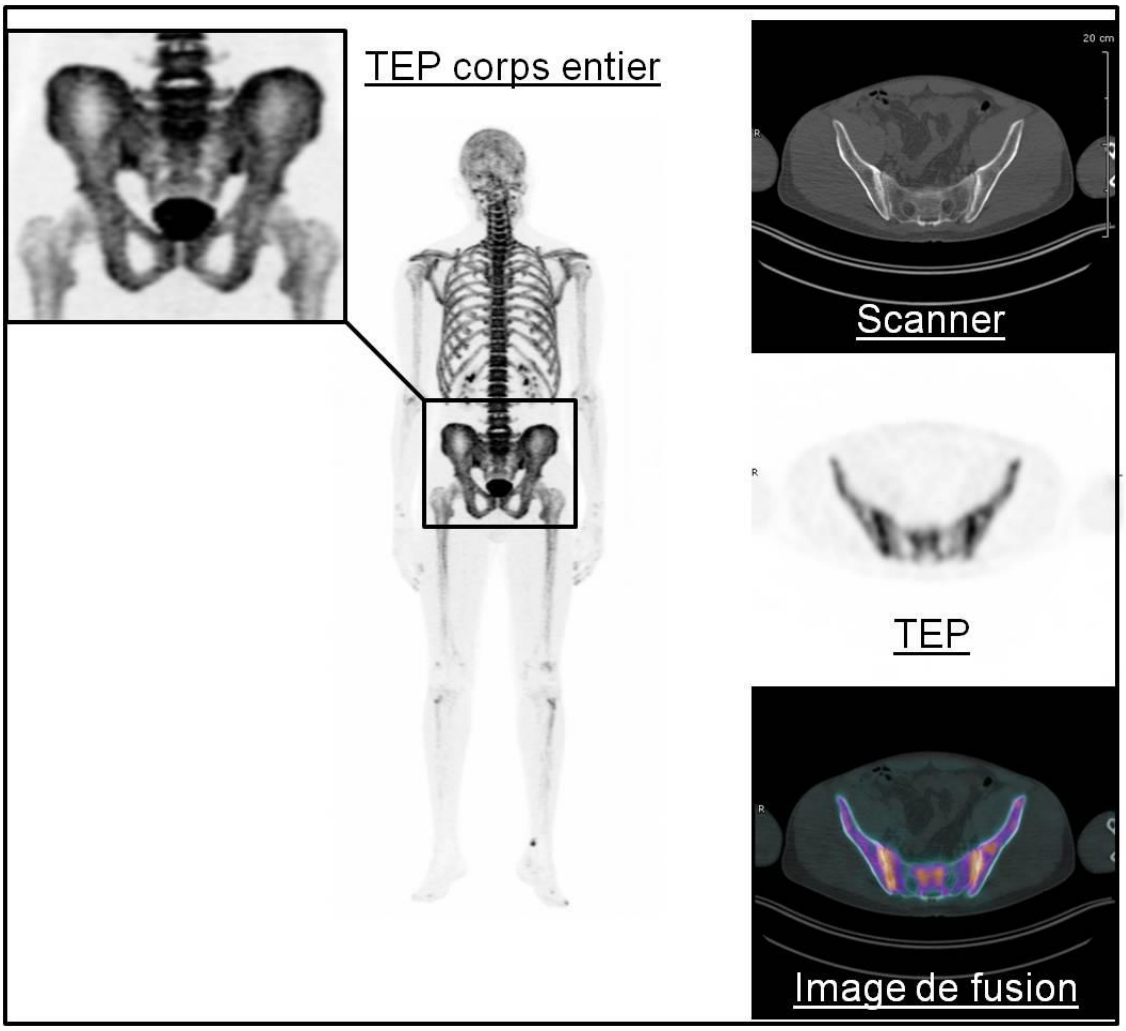
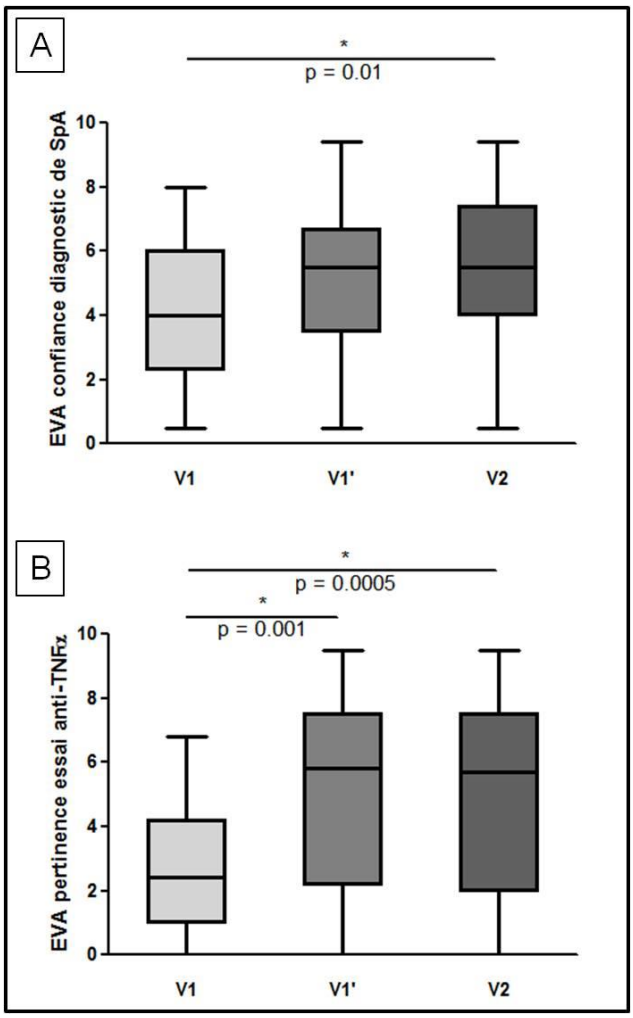


Figure 3. Hyperfixation bilatérale des sacro-iliaques.



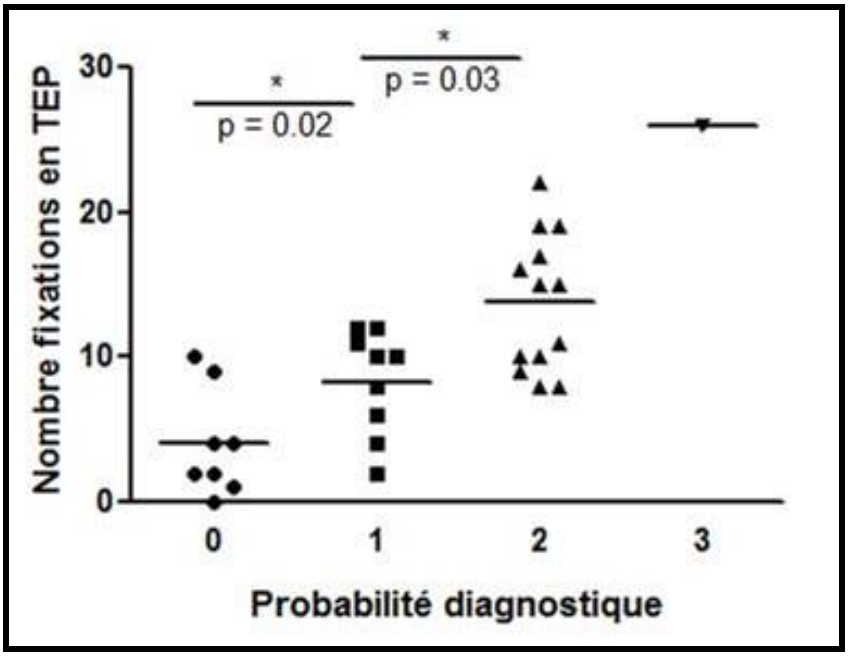
Comme le montre la figure n°4, les fixations TEP ont eu un impact sur la ‘confiance’ de l’examinateur dans le diagnostic de SpA avec une augmentation significative de la ‘confiance’ après l’examen passant de 3,94 (+/- 2,12) à 5,56 (+/- 2,47) à la fin de V2 (p = 0,01), soit un gain de ‘confiance’ moyen entre V1 et V2 de 1,62 sur 10 (+/- 2,68). L’aspect des TEP a également influencé le jugement du médecin sur la pertinence d’un essai anti-TNFα : 2,57 +/-1,74 à V1 versus 5,15 +/- 2,99 à V2 : p = 0,05, soit un gain de ‘pertinence’ de 2,58 points.

Figure 4. Evolution de l’EVA confiance dans le diagnostic de SpA (A) et de l’EVA pertinence de réaliser un essai d’anti-TNFα (B) aux différentes visites.



Le nombre de fixations anormales en TEP a également influencé le jugement du médecin nucléaire comme le montre la figure 5.

Figure 5. Probabilité de diagnostic de SpA établie par le médecin nucléaire en fonction de l'aspect des TEP (0 : non évocateur de SpA ; 1 : peu évocateur de SpA ; 2 : SpA possible ; 3 : SpA très probable).



Après avoir mis en évidence l'impact de la TEP au ^{18}F-Na sur l'avis diagnostique du praticien, nous avons recherché une corrélation entre le nombre de fixations TEP et la réponse au traitement anti-TNFα.

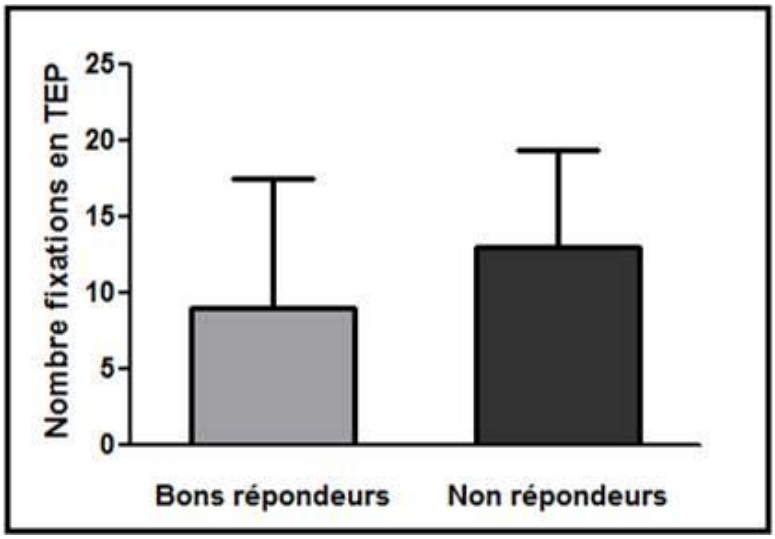
3.3. Prescriptions d'anti-TNFα et réponses à 3 mois.

Suite à la réalisation du TEP-scanner au ^{18}F-Na et à la deuxième consultation, la confiance dans le diagnostic de SpA était suffisamment élevée pour proposer la mise sous traitement anti-TNFα à 21/31 patients (67%). Pour ces 21 patients, l'EVA confiance dans le diagnostic était en moyenne de 6.90/10 (+/- 1.75) et l'EVA pertinence de l'essai de traitement de 6.99/10 (+/- 1.65) à la fin de V2. Une étude rétrospective des dossiers a montré que 10/21 (47%) auraient validé les critères d'Amor 'modifiés'. Parmi ces 21 patients, 16 patients ont effectivement pris le traitement (4 refus par manque de motivation ou par peur des effets indésirables, 1 arrêt avant 3 mois pour intervention chirurgicale).

A 3 mois de traitement, 5/16 patients (31%) validaient les critères de 'bonne réponse' préétablis. Pour ces 5 patients, le BASDAI avait diminué de 26 points/100 en moyenne (+/- 10,44) passant de 70,4 à 44,4. Cependant, seul 1 patient avait un BASDAI inférieur à 40, la bonne réponse étant définie pour les autres par une amélioration des douleurs de plus de 50% par rapport à la visite à V2.

Le nombre de fixations TEP était plutôt moins important chez les patients 'bons répondeurs' au traitement par rapport aux non répondeurs (Figure 6) : 9 +/- 8,5 dans le groupe 'bonne réponse' versus 13 +/- 6,38 pour les non répondeurs, mais la différence n'était pas significative ($p = 0,30$). Il n'a pas non plus été observé de différence quant à la topographie des sites d'hyperfixations dans ces deux sous-groupes. Par exemple, une fixation des sacro-iliaques était présente chez 3/5 des patients 'bons répondeurs' et chez 9/11 des non répondeurs.

Figure 6. Nombre de fixations TEP chez les bons répondeurs (N=5) aux anti-TNFα versus les non répondeurs (N=11).



Par contre, il est intéressant de noter que 5/5 des 'bons répondeurs' auraient validé les critères d'Amor 'modifiés' versus 4/11 (36%) des non répondeurs.

Après l'essai d'anti-TNFα, compte tenu du nombre important d'échecs au traitement, la confiance du clinicien dans le diagnostic est alors redescendue passant de 6,36 (+/- 1,83) à 3,45 (+/- 2,44) (p = 0,001) pour ces 16 patients.

3.4. Devenir ultérieur

Parmi les non répondeurs à 3 mois, 3 patients ont poursuivi le traitement dont deux après changement de molécule anti-TNFα. Seul un patient parmi les trois a répondu de façon durable, les deux changements de molécules n'ayant pas permis de gain d'efficacité. L'ajout de ce patient à l'analyse statistique dans la catégorie

‘bons répondeurs’ ne modifie pas le résultat et la différence du nombre de fixations dans les deux groupes reste non significative.

En outre, le traitement a du être arrêté par un patient parmi les 5 ‘bons répondeurs’ initiaux pour l’apparition de troubles visuels bien qu’aucune pathologie démyélinisante n’ait pu être mise en évidence sur l’IRM et les potentiels évoqués.

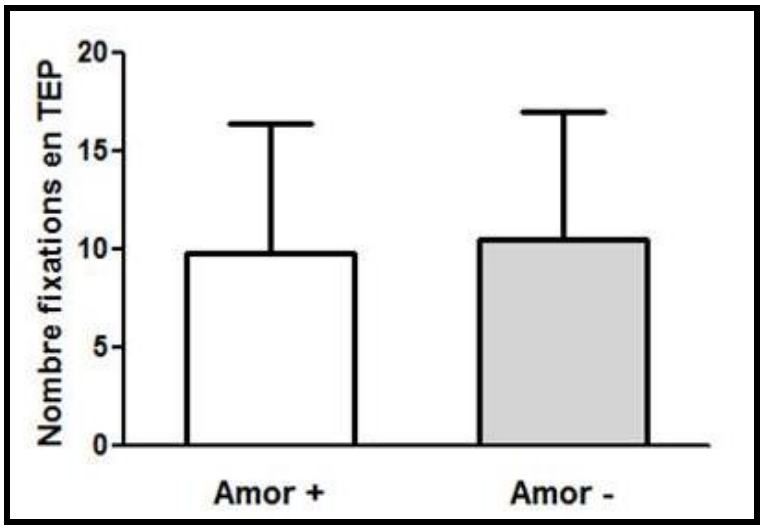
Parmi les 10 patients en échec du traitement, le diagnostic de SpA a été reconsidéré au cours du suivi pour 7 d’entre eux (fibromyalgie N = 3 ; rhumatisme à hydroxyapatite N = 1, polyenthésopathies mécaniques N = 1 ; lombalgies d’origine dégénérative N = 2). Le nombre moyen de fixations chez ces patients était de 11,13 (+/- 5,35) versus 12,38 (+/- 8,84) (p = ns) chez ceux pour lesquels un diagnostic de SpA probable a été gardé jusqu’à la fin du suivi.

Avec un recul de 16,4 mois en moyenne, le nombre de patients semblant avoir répondu à l’essai d’anti-TNFα était de 5/16 essais (31%), soit 5/31 patients (16%) ayant bénéficié d’un TEP-scanner au ^{18}F-Na.

3.5. Analyses complémentaires des TEP

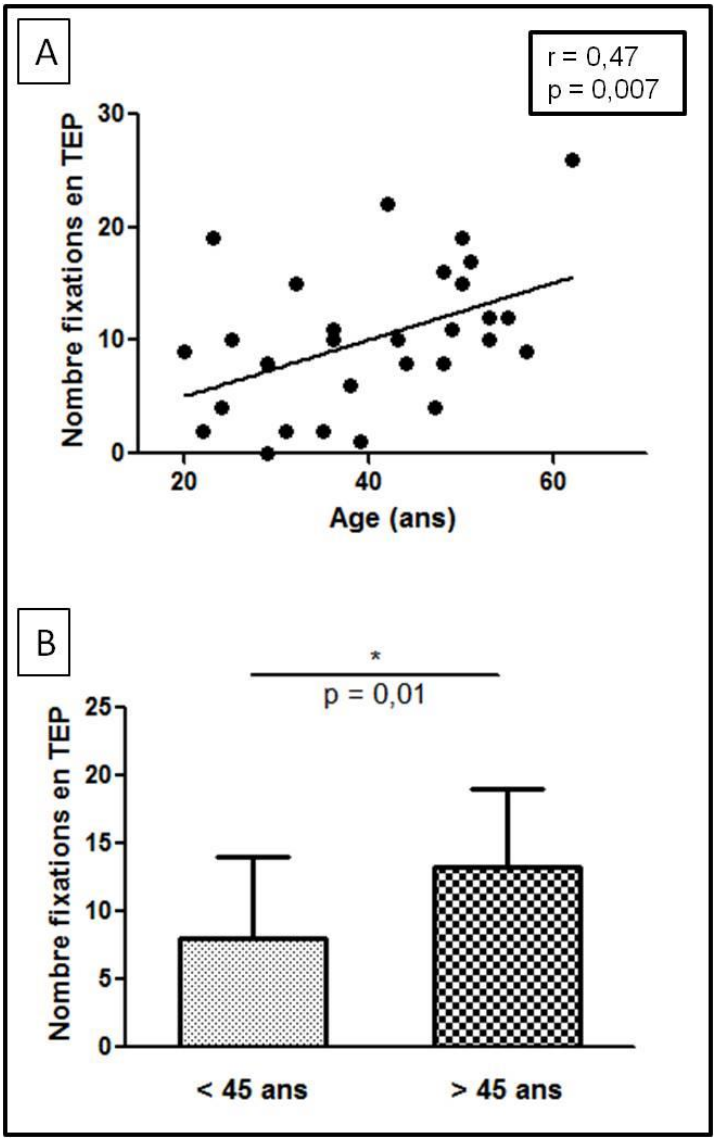
Nous avons vu ci-dessus que le nombre de fixations TEP n'était pas corrélé à la réponse au traitement. Celui-ci n'était pas non plus différent selon que les patients validaient ou non les critères d'Amor 'modifiés' (9,8 +/- 6,5 versus 10,5 +/- 6,4 ; p = ns) (Figure 7).

Figure 7. Nombre de fixations TEP en fonction des critères d'Amor.



Par contre, le nombre de fixations TEP croissait avec l'âge (Figure 8A) avec un nombre de fixations TEP plus élevé chez les patients de plus de 45 ans par rapport à ceux de moins de 45 ans : 13,2 +/- 5,8 versus 8 +/- 6 ; p = 0.01 (Figure 8B).

Figure 8. Analyse du nombre de fixations TEP en fonction de l'âge.



4 DISCUSSION

Dans notre étude, nous avons cherché à déterminer quel pouvait être l'apport de la TEP au ^{18}F-Na dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique des spondylarthropathies (SpA).

Le premier objectif de ce suivi était de déterminer si le jugement du clinicien, quant à la probabilité de SpA et quant au bien-fondé d'un essai d'anti-TNFα, était influencé par la visualisation des images de TEP-scanner. Notre étude a concerné des patients pour lesquels un diagnostic de SpA avait été suspecté par un rhumatologue libéral et pour lesquels la mise sous anti-TNFα avait été envisagée par celui-ci, comme une solution éventuelle pour sortir d'une incertitude diagnostique et/ou thérapeutique. Cependant, aucun de ces patients n'avait les critères de mise sous traitement recommandés par la Société Française de Rhumatologie, c'est-à-dire d'anomalies radiologiques, scanner ou IRM patentes (Pham et al, 2007). La TEP a objectivé des anomalies de fixation chez la quasi-totalité des patients (96%) avec au total 312 fixations rapportées (soit une moyenne de 10,4 par patient) suggérant une sensibilité élevée de l'examen dans la détection des lésions à activité ostéoblastique augmentée. La présence de fixations pathologiques a conforté le diagnostic de SpA que ce soit pour le clinicien ou pour le médecin nucléaire, mais uniquement de manière transitoire chez le clinicien (EVA confiance de 3,94 (+/- 2,12) à V1, majorée à V2 à 5,56 (+/- 2,47) puis redescendue à V3 à 3,45 (+/- 2,44) points). Ceci démontre la 'sensibilité' des médecins aux données para-cliniques, même quand celles-ci n'ont pas fait l'objet d'études de spécificité rigoureuses. Ces

dernières paraissent donc d'autant plus nécessaires, et devront être réalisées en insu le plus complet, en testant également la reproductibilité de la lecture.

Au cours de notre étude, nous avons pu noter que le nombre de fixations TEP n'était pas différent selon que les patients validaient ou non les critères d'Amor ('modifiés' en remplaçant l'item 'oligo-arthrites asymétriques' par l'item 'arthrites'). Il était par contre majoré par l'âge avec une différence significative de leur nombre chez les sujets de plus de 45 ans par rapport à ceux de moins de 45 ans (13,2 +/- 5,8 versus 8 +/- 6 ; p = 0.01). Ces données suggèrent un manque de spécificité de l'examen ; le nombre croissant de fixations avec l'âge s'expliquant sans doute par le développement de lésions dégénératives chez les patients les plus âgés.

Certaines études ont déjà évoqué un manque de spécificité du TEP-scanner au ^{18}F-Na dans la SpA. Dans une étude comparant le TEP-scanner au ^{18}F-Na à l'IRM corps entier chez 10 patients porteurs de SpA selon les critères de New York modifiés, la concordance des lésions inflammatoires du rachis entre IRM et TEP-scanner était médiocre avec un coefficient Kappa à 0,25 (Fischer et al, 2012). Cependant, la méthodologie de notre étude n'était pas adaptée pour évaluer la spécificité de l'examen dans les SpA, notamment faute de recul suffisant pour pouvoir classer les patients de manière formelle en SpA ou non-SpA. Pour avoir une idée de la spécificité des images obtenues, il aurait été intéressant, d'une part, d'enrichir et de suivre cette cohorte sur plusieurs années et d'autre part, de comparer nos TEP à celles de SpA certaines avec ou sans anomalies radiologiques typiques et à des TEP normales ou réalisées dans d'autres indications (bilan d'extension de cancer par exemple).

La réponse à la deuxième question (la TEP au ^{18}F-Na peut-elle permettre de repérer les bons répondeurs aux anti-TNFα ?) est sans doute négative et ceci est probablement lié au manque de spécificité de l'examen. En effet, l'analyse des données n'a pas montré de différence du nombre de fixations entre les 'bons répondeurs' et les non répondeurs. Cependant, les effectifs étaient faibles (5 patients versus 11) et la 'bonne réponse' au traitement est à nuancer compte tenu de la méthodologie en ouvert. Seul un patient avait un BASDAI inférieur à 40/100 alors que les autres validaient une 'bonne réponse' selon l'amélioration subjective rapportée. Dans ce cadre, nous ne pouvons affirmer qu'il ne s'agissait pas d'une fluctuation naturelle de la maladie ou d'une addition des effets placebo et Hawthorne. Toutefois, il est intéressant de noter que 100% des 'bons répondeurs' à trois mois (N = 5/5) auraient validé les critères d'Amor 'modifiés' contre seulement 36% (N = 4/11) des non répondeurs.

Le 'rendement' de la TEP au ^{18}F-Na pour repérer de bons répondeurs durables aux anti-TNFα paraît donc trop faible pour que l'examen soit proposé de manière régulière, du fait aussi du sur-risque important de diagnostics erronés de SpA lié à la trop bonne sensibilité de l'examen, qui doit induire de ce fait une spécificité médiocre. Néanmoins, dans les cas où le diagnostic de SpA paraît déjà très plausible, cet examen pourrait encore être discuté dans toutes les situations où une scintigraphie osseuse apparaît souhaitable, si le but du prescripteur est de privilégier la sensibilité sur la spécificité, en gardant à l'esprit que les indications d'anti-TNFα relèvent, en principe, d'un niveau de preuve élevé de la validité du diagnostic de SpA.

A ce sujet, cette étude incite à rappeler la valeur médiocre des critères ASAS dans le contexte de SpA présumée tant pour la classification des patients en SpA versus non-SpA que pour leur valeur prédictive d'une bonne réponse aux anti-TNFα (Berthelot et al, 2013). En effet, la spécificité de ces critères pour le diagnostic de SpA est moins bonne dans la 'vraie vie' du fait de la fréquence des diagnostics abusifs de sacro-iliite faits lors des interprétations IRM. Dans l'étude ABILITY-1 ayant inclus des SpA répondant aux critères ASAS, seulement 36% des patients ont bien répondu à l'adalimumab versus 15% des patients sous placebo (Sieper et al, 2013). Des travaux comparant la valeur prédictive respective des critères ASAS et des critères d'Amor modifiés (remplaçant l'item 'oligo-arthrites asymétriques' par l'item 'arthrites', et l'item 'sacro-iliite radiologique' par l'item 'sacro-iliite en IRM' en l'absence de pathologie mécanique de la sacro-iliaque) seraient probablement bienvenus. Le fait que les 5 'bons répondeurs' aux anti-TNFα dans le présent travail auraient validé ces critères est en effet à souligner, même si les critères d'Amor n'ont pas été défendus par le passé, car jugés trop peu sensibles dans les formes débutantes.

5 CONCLUSION

Notre étude, au design pragmatique, a montré que la valeur prédictive de la TEP au ^{18}F-Na pour affirmer le diagnostic de SpA ou prédire une réponse aux anti-TNFα est, respectivement, assez faible ou nulle du fait d'un manque probable de spécificité. Cependant, il pourrait tout de même être intéressant d'étudier de manière prospective la sensibilité et la spécificité de cette technique dans les spondylarthrites débutantes. Cependant, ceci nécessiterait un suivi de plusieurs années pour avoir la certitude du diagnostic dans un groupe de SpA versus un groupe de 'non-SpA'.

L'intérêt essentiel de l'examen pourrait d'être d'apporter dans les situations 'tangentes', comme en présence de critères d'Amor mais en l'absence de ceux du groupe ASAS, la démonstration d'une atteinte structurale 'a minima', à condition que les sites de fixation concordent avec les sites douloureux. Ces critères ASAS ne sont en effet que des critères de classification à la spécificité imparfaite. Leur médiocre valeur prédictive d'une bonne réponse aux anti-TNFα devrait inciter à faire de nouvelles études prospectives les mettant en compétition avec des critères d'Amor améliorés couplés ou non à la pratique de nouvelles modalités d'imagerie comme diverses modalités de TEP.

BIBLIOGRAPHIE

(Par ordre de citation)

Saraux A, Guillemin F, Guggenbuhl P, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. Ann Rheum Dis. 2005 Oct;64(10):1431-5.

Van Der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York Criteria. Arthritis Rheum. 1984; 4: 361-368.

Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Critères diagnostiques des spondylarthropathies. Rev. Rhum. Mal. Ostéoartic 1990; 57: 85-89.

Dougados M, Van Den Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondylarthropathy Study Group. The european spondylarthropathy study group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. Arthritis Rheum 1991; 34: 1218-1227.

Amor B, Dougados M, Listrat V, et al. Evaluation des critères de spondylarthropathies d'Amor et de l'European Spondylarthropathy Study Group (ESSG). Ann. Med. Interne 1991; 142: 85-89.

Rudwaleit M, Van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis. 2009 Jun;68(6):777-83.

Rudwaleit M, Van der Heijde D, Landewé R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. Ann Rheum Dis. 2011 Jan;70(1):25-31.

Strand V, Rao SA, Shillington AC, Cifaldi MA, McGuire M, Ruderman EM. Prevalence of axial spondyloarthritis in United States rheumatology practices: Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria versus rheumatology expert clinical diagnosis. Arthritis Care Res. 2013 Aug;65(8):1299-306.

Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, Arora V, Pangan AL. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). Ann Rheum Dis. 2013 Jun;72(6):815-22.

Gandjbakhch F, Terslev L, Joshua F, Wakefield RJ, Naredo E, D'Agostino MA, for OMERACT Ultrasound Task Force. Ultrasound in the evaluation of enthesitis: status and perspectives. Arthritis Research & Therapy 2011, 13:R188.

Spadaro A, Iagnocco A, Perrotta FM, Modesti M, Scarno A, Valesini G. Clinical and ultrasonography assessment of peripheral enthesitis in ankylosing spondylitis. Rheumatology 2011;50:2080-2086.

Blum U, Buitrago-Tellez C, Mundinger A, Krause T, Laubenberger J, Vaith P, Peter HH, Langer M. Magnetic resonance imaging (MRI) for detection of active sacroiliitis - a prospective study comparing conventional radiography, scintigraphy, and contrast enhanced MRI.J Rheumatol. 1996 Dec;23(12):2107-15.

Taniguchi Y, Arii K, Kumon Y, Fukumoto M, Ohnishi T, Horino T, Kagawa T, Kobayashi S, Ogawa Y, Terada Y. Positron emission tomography/computed tomography: a clinical tool for evaluation of enthesitis in patients with spondyloarthritides. Rheumatology (Oxford). 2010 Feb;49(2):348-54.

Yamashita H, Kubota K, Takahashi Y, Minamimoto R, Morooka M, Kaneko H, Kano T, Mimori A. Similarities and differences in fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography findings in spondyloarthropathy, polymyalgia rheumatica and rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine 2013;80:171-7.

Moon NF, Dworkin HJ, LaFluer PD. The clinical use of sodium fluoride F 18 in bone photoscanning. JAMA 1968;204:974-80.

Hetzel M, Arslandemir C, König HH, Buck AK, Nüssle K, Glatting G, Gabelmann A, Hetzel J, Hombach V, Schirrmeister H. F-18 NaF PET for detection of bone metastases in lung cancer: accuracy, cost-effectiveness, and impact on patient management. J Bone Miner Res. 2003;18(12):2206-14.

Khadija Ben Ali, Thomas Poisson, Christian Compaore, Rachida Lebtahi, Laure Sarda-Mantel, Samuel Burg, Marie-José Wattiaux, Olivier Meyer, Gilles Hayem and Dominique Le Guludec. Interest of NaF-PET/CT in SAPHO syndrome. J Nucl Med. 2010; 51:164.

Strobel K, Fischer DR, Tamborrini G, Kyburz D, Stumpe KD, Hesselmann RG, Johayem A, von Schulthess GK, Michel BA, Ciurea A. 18F-fluoride PET/CT for detection of sacroiliitis in ankylosing spondylitis. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010 Aug;37(9):1760-5.

Segall G, Delbeke D, Stabin MG, Even-Sapir E, Fair J, Sajdak R, Smith GT. SNM practice guidelines for sodium 18F-Fluoride PET/CT bone scans 1.0. J Nucl Med. 2010 Nov;51(11):1813-20.

Cook GJ, Fogelman I. Detection of bone metastases in cancer patients by 18F-fluoride and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Q J Nucl Med 2001 ; 45 : 47-52.

Hawkins RA, Choi Y, Huang SC, Hoh CK, Dahlbom M, Schiepers C, et al. Evaluation of the skeletal kinetics of fluorine-18- fluoride ion with PET. J Nucl Med 1992 ; 33 : 633-42.

Grant FD, Fahey FH, Packard AB, Davis RT, Alavi A, Treves ST. Skeletal PET with 18F-fluoride: applying new technology to an old tracer. J Nucl Med. 2008 Jan;49(1):68-78.

Pham T, Fautrel B, Dernis E, Goupille P, Guillemin F, Le Loët X, Ravaud P, Claudepierre P, Miceli-Richard C, de Bandt M, Breban M, Maillefert JF, Masson C, Saraux A, Schaeverbeke T, Wendling D, Mariette X, Combe B. Recommendations of the French Society for Rheumatology regarding TNFalpha antagonist therapy in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis: 2007 update. Joint Bone Spine. 2007 Dec;74(6):638-46.

Fischer DR, Pfirrmann CW, Zubler V, Stumpe KD, Seifert B, Strobel K, Tamborrini G, von Schulthess GK, Michel BA, Ciurea A. High bone turnover assessed by 18F-

fluoride PET/CT in the spine and sacroiliac joints of patients with ankylosing spondylitis: comparison with inflammatory lesions detected by whole body MRI. EJNMMI Res. 2012 Jul 12;2(1):38.

Berthelot JM, Le Goff B, Maugars Y. Overdiagnosing early spondyloarthritis: what are the risks? Joint Bone Spine. 2013 Oct;80(5):446-8.

ANNEXES

Annexe 1. CRITÈRES DE SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE DE NEW YORK MODIFIES (Van Der Linden et al, 1984)

A. Diagnostiques

1. Critères cliniques

a) douleur et raideur lombaire de plus de 3 mois, s'améliorant avec l'exercice mais non calmée par le repos

b) diminution de la mobilité du rachis lombaire à la fois dans le plan frontal et dans le plan sagittal

c) diminution de l'ampliation thoracique relativement aux valeurs normales corrigées pour l'âge et le sexe

2. Critère radiologique

Sacro-iliite de grade > 2 si bilatérale ou de grade 3 ou 4 si unilatérale

B. Classification

1. Spondylarthrite ankylosante certaine si le critère radiologique est associé à au moins un critère clinique

2. Spondylarthrite ankylosante probable si:

a) 3 critères cliniques sont présents

b) le critère radiologique est présent sans signe ou symptômes vérifiant les critères cliniques (envisager les autres causes de sacro-iliite)

Annexe 2. CRITÈRES D'AMOR (Amor et al, 1990)

	Score
Présence ou antécédents de signes cliniques	
Douleurs nocturnes lombaires ou dorsales et/ou raideur matinale lombaire ou dorsale	1
Oligo-arthrite asymétrique	2
Douleurs fessières sans précision, douleurs fessières à bascule	1(2)
Doigt ou orteil en saucisse	2
Talalgie ou tout autre enthésopathie	2
Iritis	2
Urétrite non gonococcique ou cervicite moins d'un mois avant le début de l'arthrite	1
Diarrhée moins d'un mois avant une arthrite	1
Présence ou antécédents de psoriasis et/ou balanite et/ou entérocolopathie chronique	2
Signes radiologiques	
Sacro-iliite (stade ≥ 2 si bilatérale ou stade ≥ 3 si unilatérale)	3
Terrain génétique	
Présence de l'antigène B27 et/ou antécédent de pelvispondylite, de syndrome de Reiter, de psoriasis, d'uvéite, d'entérocolopathies chroniques	2
Réponse au traitement	
Amélioration en 48 heures des douleurs sous AINS et/ou rechute rapide (48 heures) des douleurs à leur arrêt	2

Annexe 3. CRITERES DE SPONDYLARTHROPATHIE DE L'ESSG (Dougados et al, 1991)

Rachialgies inflammatoires	**OU**	**SYNOVITE** **Asymétrique ou prédominante dans les membres inférieurs**

Et

Un ou plusieurs des critères suivants :
- douleurs fessières à bascule
- sacro-iliite
- enthésopathie
- antécédents familiaux
- psoriasis
- maladie inflammatoire intestinale
- urétrite, cervicite ou diarrhée aiguë (< 1 mois avant arthrite)

La présence d'un critère majeur et d'au moins un critère mineur permet de classer le patient comme ayant une spondylarthropathie

Annexe 4. CRITERES ASAS DE SPONDYLARTHROPATHIES (Rudwaleit et al, 2009 et 2011)

SPA AXIALE

Douleur dorso-lombaire ≥ 3 mois et âge de début < 45 ans
(avec ou sans manifestations périphériques)

Sacro-iliite à l'imagerie + ≥ 1 item de SpA	**OU**	**HLA-B27 + ≥ 2 autres items de SpA**
Sacro-iliite à l'imagerie : - Inflammation aiguë à l'IRM hautement en faveur d'une sacro-iliite Ou - Sacro-iliite radiologique répondant aux critères de la classification modifiée de New York		Items de SpA : - douleur dorso-lombaire inflammatoire - arthrite - enthésite (talon) - uvéite - dactylite - psoriasis - Maladie de Crohn/RCH - bonne réponse aux AINS - antécédent familial de SpA - HLA B-27 -CRP élevée

SPA PERIPHERIQUE

Patients avec manifestations périphériques uniquement
(sujet de moins de 45 ans)

Arthrite ou enthésite ou dactylite +

≥ 1 item de SpA : - uvéite - psoriasis - Maladie de Crohn/RCH - infection précédente - HLA-B27 - sacro-iliite à l'imagerie	**OU**	≥ 2 autres items de SpA : - arthrite - enthésite - dactylite - douleur dorso-lombaire inflammatoire - antécédent familial de SpA

Annexe 5. BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

BASDAI

1. Où situeriez-vous votre degré global de fatigue ?

Absent|_____|Extrême

2. Où situeriez-vous votre degré global de douleur au niveau du cou, du dos et des hanches dans le cadre de votre spondylarthrite ankylosante ?

Absent|_____|Extrême

3. Où situeriez-vous votre degré global de douleur/ gonflement articulaire en dehors du cou, du dos et des hanches ?

Absent|_____|Extrême

4. Où situeriez-vous votre degré global de gêne pour les zones sensibles au toucher ou la pression ?

Absent|_____|Extrême

5. Où situeriez-vous votre degré global de raideur matinale depuis votre réveil ?

Absent|_____|Extrême

6. Quelle est la durée de votre raideur matinale à partir de votre réveil ?

0 ½ 1 ½ 2 heures ou plus

|_____|

- **Mode de calcul**

  En premier lieu, calculer la moyenne aux réponses 5 et 6. Puis, calculer la moyenne des 5 valeurs (la valeur moyenne des réponses 5 et 6 et la valeur des réponses aux 4 premières questions). Le score va donc de 0 à 100.

Annexe 6. BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functionnal Index)

BASFI

1. Pouvez-vous mettre vos chaussettes ou collants sans l'aide de quelqu'un ou de tout autre moyen extérieur (ex. : petit appareil vous aidant à mettre les chaussettes) ?

Sans aucune difficulté ⌊_____⌋ *Impossible*

2. Pouvez-vous vous pencher en avant pour ramasser un stylo posé sur le sol sans l'aide d'un moyen extérieur ?

Sans aucune difficulté ⌊_____⌋ *Impossible*

3. Pouvez-vous atteindre une étagère élevée sans l'aide de quelqu'un ou d'un moyen extérieur ?

Sans aucune difficulté ⌊_____⌋ *Impossible*

4. Pouvez-vous vous lever d'une chaise sans accoudoir sans utiliser vos mains ou toute autre aide ?

Sans aucune difficulté ⌊_____⌋ *Impossible*

Mode de calcul : La valeur du BASFI est la moyenne des valeurs obtenue aux 10 questions. Le score va donc de 0 à 100.

5. Pouvez-vous vous relever de la position « couché sur le dos », sans aide ?

Sans aucune difficulté ⌊_____⌋ *Impossible*

6. Pouvez-vous rester debout sans soutien pendant 10 minutes sans ressentir de gêne ?

Sans aucune difficulté ⌊_____⌋ *Impossible*

7. Pouvez-vous monter 12 à 15 marches, en ne posant qu'un pied sur chaque marche, sans vous tenir à la rampe ou utiliser tout autre soutien ?

Sans aucune difficulté ⌊_____⌋ *Impossible*

8. Pouvez-vous regarder par-dessus votre épaule sans vous retourner ?

Sans aucune difficulté ⌊_____⌋ *Impossible*

9. Pouvez-vous effectuer des activités nécessitant un effort physique (ex : mouvements de kinésithérapie, jardinage ou sports) ?

Sans aucune difficulté ⌊_____⌋ *Impossible*

10. pouvez-vous avoir des activités toute la journée, que ce soit au domicile ou au travail ?

Sans aucune difficulté ⌊_____⌋ *Impossible*

Annexe 7. ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)

ASDAS-CRP

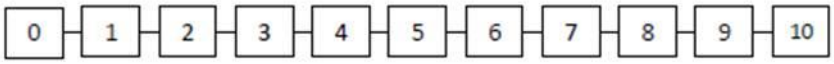
1) How would you describe the overall level of AS neck, back or hip pain you have had?

None — Very severe

2) How long does your morning stiffness last from the time you wake up?

0 — 1 — 2 or more hours

3) How active was your spondylitis on average during the last week?



Not active — Very active

4) How would you describe the overall level of pain/swelling in joints other than neck, back or hips you have had?

None — Very severe

5) C-reactive protein (mg/L)?

Méthode de calcul = 0.12 x Back Pain + 0.06 x Duration of Morning Stiffness + 0.11 x Patient Global + 0.07 x Peripheral Pain/Swelling + 0.58 x Ln(CRP+1)

Annexe 8. Scores WPI et SS de fibromyalgie (diagnostic positif si WPI ≥ 7 et SS ≥ 5 ou WPI ≥ 3 et SS ≥ 9)

Score de douleurs diffuses (WPI : Widespread pain index) (de 0 à 19)

Nombre de sites douloureux pendant la semaine passée (sur 19)

Cou
Mâchoire droite
Mâchoire gauche
Thorax antérieur
Epaule droite
Epaule gauche
Bras droit
Bras gauche
Avant-bras droit
Avant-bras gauche
Abdomen
Haut du rachis lombaire
Bas du rachis lombaire
Fesse et trochanter droit
Fesse et trochanter gauche
Cuisse droite
Cuisse gauche
Jambe et pied droit
Jambe et pied gauche

Score de signes accessoires de fibromyalgie (de 0 à 12)

Intensité des signes durant la semaine passée (à chiffrer de 0 à 3)
0 = pas de gêne
1= modéré ou intermittent
2= vraiment gênant, souvent présent
3= majeur, continu, perturbant la vie quotidienne

Fatigue ☐

Sommeil non réparateur ☐

Troubles cognitifs ☐

Signes somatiques ☐
Douleurs musculaires, faiblesse musculaire, fatigue, fièvre, frissons
Douleurs thoraciques, respiration courte, syndrome de Raynaud,
Bouche sèche, œil sec, aphtes, agueusie
Prurit, rash, photosensibilité, perte des cheveux, bleus 'faciles'
Intestin irritable, crampes abdominales, constipation, diarrhée, nausées
Pyrosis, vomissements, Perte d'appétit
Difficultés à uriner, douleurs en urinant, mictions fréquentes, spasmes de la vessie
Acouphènes, vertiges,
Céphalées, engourdissements, coups d'éclair, vision trouble,
Insomnie, dépression, nervosité, champ de conscience pris par ces problèmes

NOM : DARRIEUTORT-LAFFITE PRENOM : CHRISTELLE

TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS AU ^{18}F-FLUORURE DE SODIUM DANS LES SUSPICIONS DE SPONDYLARTHROPATHIE : RESULTATS ET INCIDENCE DE L'EXAMEN.

RESUME

L'objectif de ce travail était d'étudier l'apport de la TEP au ^{18}F-Na au diagnostic des spondylarthrites et la corrélation entre les fixations observées et une éventuelle réponse aux anti-TNFα. 31 patients de 39,9 +/-11,7 ans, adressés pour suspicion de spondylarthrite et essai d'un anti-TNFα mais ne validant pas les critères habituels de mise sous traitement, ont bénéficié d'une TEP au ^{18}F-Na. La confiance du clinicien dans le diagnostic était impactée par la présence de fixations TEP, 96% des TEP ayant montré des anomalies. Suite à l'examen, un essai de traitement anti-TNFα a été réalisé chez 16/31 patients. Après 3 mois de traitement, 5/16 patients étaient considérés comme 'bons répondeurs' et leur nombre de fixation (9,0 +/- 8,5) était plutôt plus bas que ceux des 11 non répondeurs (13,0 +/- 6,4) (NS). Compte tenu des nombreux échecs, la TEP au ^{18}F-Na n'a finalement renforcé que transitoirement la confiance dans le diagnostic de SpA. La valeur prédictive du TEP au ^{18}F-Na pour affirmer une SpA ou prédire une réponse aux anti-TNF parait donc faible, du fait d'un manque probable de spécificité.

MOTS-CLES

Spondylarthropathie
ASAS
TEP-scan
18F-Fluorure de sodiumAnti-TNFα