



HAL
open science

Comparaison de l'activité ostéoblastique évaluée par la TEP/CT au 18F-FNa avec les anomalies osseuses en IRM au niveau rachidien chez des patients présentant une spondylarthrite active

Fahd Bouderraoui

► **To cite this version:**

Fahd Bouderraoui. Comparaison de l'activité ostéoblastique évaluée par la TEP/CT au 18F-FNa avec les anomalies osseuses en IRM au niveau rachidien chez des patients présentant une spondylarthrite active. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. hal-01932367

HAL Id: hal-01932367

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932367>

Submitted on 23 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Fahd BOUDERRAOUI

le 09 octobre 2017

**Comparaison de l'activité ostéoblastique évaluée par la
TEP/CT au ^{18}F -FNa avec les anomalies osseuses en IRM au
niveau rachidien chez des patients présentant une
spondylarthrite active.**

Membres du jury :

Président : M. Professeur Pierre OLIVIER

Juges : M. le Professeur Alain BLUM

M. le Professeur Pierre GILLET

M. le Professeur Damien LOEUILLE, directeur de thèse

M. le Docteur Hubert TISSOT

4 septembre 2017



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**



FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Pr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUÉL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Mathias POUSSEL

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD - Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jacques LECLERE
Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

**50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE
PLASTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE
GÉNÉRALE**

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)

Docteur Nicolas GIRERD

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE
Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

Remerciements

A mon Président de Jury,

Monsieur le Professeur Pierre OLIVIER,

Professeur de Biophysique et Médecine Nucléaire.

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ce travail de thèse.

Je vous remercie de votre disponibilité et de votre aide tout au long de ce projet.

Je vous suis également reconnaissant pour le soutien dont vous avez fait preuve à mon égard durant ces quatre années d'internat.

A mon juge,

Monsieur le Professeur Alain Blum,

Professeur de Radiologie, chef du service Imagerie Guilloz,

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail de thèse, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

Merci de nous apporter votre expertise pour juger de notre travail.

A mon juge,

Monsieur le Professeur Pierre GILLET,

**Professeur de Pharmacologie, chef du service de Pharmacologie clinique
des Hôpitaux de Nancy,**

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail de thèse, merci de nous apporter votre expérience.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de ma gratitude.

A mon juge et directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Damien LOEUILLE,

Professeur de Rhumatologie,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la direction de ce travail de thèse.

Je vous suis profondément reconnaissant pour la bienveillance et le soutien dont vous avez fait preuve tout au long de ce projet.

Je vous remercie également de votre disponibilité, de votre gentillesse et de vos encouragements répétés.

Vous m'avez aidé à progresser en partageant vos connaissances et votre expérience. Cette expérience m'a énormément enrichie autant humainement que professionnellement.

A mon juge,

Monsieur le Docteur Hubert TISSOT,

Docteur en Médecine Nucléaire.

Je te remercie d'avoir accepté de juger mon travail.

Je te remercie également de ton soutien et de ton implication dans ce projet.

Nos conversations, ta bonne humeur et ta bienveillance m'ont beaucoup aidé.

A Monsieur le Professeur Gilles KARCHER, je tiens à vous exprimer toute ma gratitude pour m'avoir accueillie au sein de votre service durant ces quatre années. Cette expérience humaine et professionnelle restera inoubliable.

A Monsieur le Professeur Pierre-Yves MARIE, je tiens à vous exprimer toute ma gratitude pour votre bienveillance et votre disponibilité.

Aux médecins du service de médecine Nucléaire de l'Hôpital Brabois : Achraf BAHLOUL, Marine CLAUDIN, Mathieu PERRIN et Antoine VERGER, merci pour votre gentillesse et votre pédagogie. **Solène PARIS-GRANPIERRE et Fanny NETTER**, merci pour toutes ces vacances passées dans la bonne humeur. Merci également à **Elodie CHEVALIER** et à l'ensemble du personnel du service de médecine nucléaire.

Au Docteur Cyril BESSEAU, merci pour tes précieux conseils et ta clairvoyance. Cela a été un plaisir de travailler avec toi.

Au Docteur Olivier MOREL, merci pour ton accueil, ton incroyable pédagogie et ta passion pour la médecine nucléaire. Les vacances du jeudi avec toi resteront un excellent souvenir.

Au Docteur Sinan BEN MAHMOUD, merci pour ta disponibilité et ta gentillesse. **Au Docteur Yalcine YAGDIGUL**, merci infiniment pour ton soutien durant ces derniers mois, ta présence m'a été d'une aide précieuse. Merci aux **Docteurs Sylvie PETIT-DENET et Luminita TEODOR-JAGER** ainsi qu'à l'ensemble du personnel du service de Médecine Nucléaire de l'Hôpital Mercy.

Au Docteur Marie-Françoise BRAGARD, merci pour votre accueil au sein de votre service de cardiologie. Merci pour votre implication dans ma formation. Merci également **Au Docteur Gonzague RETOURNAY** avec qui je partage de très bons souvenirs.

Au Docteur Cyrille ZELLER, merci pour cette expérience enrichissante, humaine et professionnelle, que j'ai vécu au sein de votre service. Je tiens également à remercier l'ensemble du personnel du service de radiologie Robert Pax.

A mes parents, sans qui rien de tout cela n'aurait été possible, merci pour les valeurs que vous m'avez inculqué, l'exigence envers soi-même et la rigueur pour mon père, la tolérance et le courage pour ma mère. Merci également à mes sœurs et mon frère, qui m'avaient accompagné tout au long de cette aventure : **Amel, Hayet, Anissa, Amina, Rizlène et Sami**.

A Jean-Louis AMEGNIZIN, nous avons débuté cette aventure ensemble il y a 12 ans, du fait d'une rencontre fortuite la veille du commencement. Cette rencontre, je le sais, a été déterminante pour la suite de mon parcours. Merci d'avoir été à mes côtés dans les bons comme dans les mauvais moments. Merci pour ton soutien et tes précieux conseils.

A Ahmed CHETOUANI, un co-interne en or, merci pour ton soutien inconditionnel durant ces quatre années. Merci également pour ces valeurs que tu défends et qui m'ont profondément enrichie.

A Waled ABOUARAB, merci pour cette joie de vivre que tu véhicules avec toi, ces quatre années d'internat n'auraient pas été les mêmes sans toi. Ta présence pendant ces moments parfois difficiles, m'a été d'une grande aide.

A Amine DOUAIR, merci pour ton soutien, je te souhaite beaucoup de réussite pour la fin de ton internat.

Merci également à mes amis de la Faculté de médecine Paris VII, **Jimmy, Salim, Kadiba et Samy** : je ne compte plus les années d'amitiés et les bons moments passés ensemble, merci pour votre soutien notamment ces derniers mois.

A mes co-internes : **Chloé**, notre première semaine passée ensemble en médecine nucléaire restera mémorable. **Merwan**, merci pour ta gentillesse et ton humour. **Mohammad CHAWKI**, je te souhaite une réussite à la hauteur de ton talent, merci pour ton aide durant ce travail de thèse. **Marie LUPORSI** : merci pour tes précieux conseils qui m'ont grandement aidé. Merci également à **Clément, Aude et Caroline**.

A mes amis d'enfance : **Elias et Gary** car nous avons plus qu'un Domaine en commun.

A mes cousins, Badre et Amine, votre courage est pour moi une leçon de vie, je vous souhaite d'atteindre vos objectifs professionnels et personnels.

A mes grands-parents, partis trop tôt. J'aurai aimé partager ce moment avec vous. Je ne vous oublie pas...

SERMENT

« **A**u moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

Liste des abréviations

A	AINS	Anti Inflammatoire Non Stéroïdien
	AS	Ankylosing Spondylitis
	ASAS	Assessment of Spondyloarthritis international Society
	ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
	ASSERT	Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy
B	BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
	BASRI	Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index
	BMP	Bone Morphogenetic Proteins
C	CMH	Complexe Majeur d’Histocompatibilité
	CRP	Protéine C réactive
	¹¹ C-PK11195	Traceur macrophagique marqué au carbone 11
	CT	Computed Tomography
D	DRB1	Protéine du système HLA classe II
E	ERAP	Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase
	ESSG	European Seronegative Spondylarthropathy Group
F	¹⁸ F-FDG	Fluoro-desoxy-glucose marqué au fluor 18
	¹⁸ F-Na	Fluoride de sodium marqué au fluor 18
	FS	Fat Sat
H	HLA B27	Human Leukocyte Antigen B27
	HLA-B60	Human Leukocyte Antigen B60

I	IC95%	Intervalle de Confiance à 95%
	IL17	Interleukine 17
	IL-23	Interleukine 23
	IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
M	⁹⁹ m-Tc MDP	Méthylène Diphosphonate marqué au Technétium 99m
	MICI	Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales
	MMP1	Matrix metalloproteinase 1
P	PGE	Prostaglandines
O	OR	Odd Ratio
	OMERACT	Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials
S	SAPHO	Synovite Acnée Pustulose Hyperostose Ostéite
	SASSS	Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score
	Score RASS	Radiographic Ankylosing Spondylitis Spinal
	SpA	Spondyloarthrites
	SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
	STIR	Short Tau Inversion Recovery
	SUVmax	maximal Standard Uptake Value
T	TEP	Tomographie par émission de positon
U	UDV	Unité discovertébrale

Liste des tableaux

Tableau I: Critères de New York modifiés	23
Tableau II : Critères d'Amor	25
Tableau III : Critères ESSG	25
Tableau IV : Critères de classification ASAS 2009 de Spondylarthrite Axial	27
Tableau V : Critères ASAS pour les spondylarthropathies périphériques.	27
Tableau VI : Comparaison des propriétés physico-chimiques du ^{18}F -FNa et du $^{99\text{m}}\text{Tc}$ MDP [61]	35

Liste des figures

Figure 1 : Radiographie standard des articulations sacro-iliaques.....	30
Figure 2 : Sacro-iliite inflammatoire bilatérale	32
Figure 3 : IRM rachis lombaire (coupes sagittales)	33
Figure 4 : Illustration de la captation osseuse du fluorure de sodium [61]	35
Figure 5 : Différence de sensibilité de détection entre le ^{18}F -Fluorure et le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ MDP chez un patient atteint d'un adénocarcinome de prostate avec localisations osseuses secondaires	36

Table des matières

Liste des abréviations.....	16
Liste des tableaux	18
Liste des figures	19
1) Les spondylarthrites.....	22
a. Généralités	22
b. Epidémiologie.....	22
c. Evolution des critères diagnostiques de spondylarthrites.....	23
i. Critères de Rome et de New York	23
ii. Critères de New York modifiés	23
iii. Critères d’Amor et ESSG.....	24
iv. Critères ASAS.....	26
d. Physiopathologie	28
i. Une maladie polygénique.....	28
ii. Destruction et prolifération osseuse.....	29
e. Imagerie des spondylarthrites axiales.....	29
i. Radiographies	29
1. Sacro-iliite	29
2. Atteinte rachidienne	30
ii. Imagerie par rayonnement magnétique.....	31

1. Généralités.....	31
2. Sacro-iliite	31
3. Atteinte rachidienne	32
2) TEP-CT et ¹⁸F-FNa	34
a. Généralités.....	34
b. Pharmacocinétique du ¹⁸ F-Fluoride.....	34
c. Quelle différence avec le ^{99m} Tc MDP ?.....	35
d. ¹⁸ F-Fluoride TEP/CT et spondylarthrites : revue de la littérature	37
3) Article : Comparison of osteoblastic activity assessed by ¹⁸F-Fluoride PET/CT with MR bone pathologies in the spine of patients with active spondyloarthritis.....	39
4) Conclusion.....	56
a. Comparaison de l'atteinte rachidienne évaluée par le ¹⁸ F-fluoride et l'IRM chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante.....	56
b. Evaluation quantitative du ¹⁸ F-Fluoride.....	57
c. Inflammation vertébrale, hyperactivité ostéoblastique et syndesmophytes	57
d. Limites et apports de notre étude.....	59
e. Perspectives	60
5) Bibliographie.....	61

1) Les spondylarthrites

a. Généralités

Les spondylarthrites (anciennement spondylarthropathies) regroupent des rhumatismes inflammatoires chroniques présentant des manifestations cliniques et un terrain génétique commun. Le terme de spondylarthrite regroupe différentes formes nosologiques : la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique, les rhumatismes associés aux maladies inflammatoires intestinales chroniques (MICI), l'arthrite réactionnelle ou syndrome de Reiter, les spondylarthrites indifférenciées et le syndrome SAPHO [1,2]. Les principaux liens entre ces différentes maladies reposent sur leur association fréquente avec l'antigène HLA B27, une atteinte des articulations périphériques avec arthrites asymétriques prédominantes aux membres inférieurs, la possible survenue de sacro-iliite, spondylite, enthésite [3] et la survenue éventuelle de symptômes extra-articulaires (uvéite, maladies inflammatoires chroniques intestinales et psoriasis) [4]. Plus récemment, une nouvelle classification de ces maladies a été introduite avec d'une part les spondylarthrites axiales et d'autre part les spondylarthrites périphériques avec un chevauchement entre ces deux entités dans 30 à 40% des cas [5,6]. L'inflammation chronique des insertions osseuses ligamentaires, tendineuses et des capsules articulaires induit une altération de l'architecture articulaire avec une importante ostéoformation et une ankylose articulaire [7]. Les syndesmophytes et ankyloses des vertèbres sont la première cause d'impotence fonctionnelle chez des patients présentant une spondylarthrite ankylosante évolutive [8].

b. Epidémiologie

La spondylarthrite ankylosante est l'entité la plus fréquente, sa prévalence varie de 0,2% à 0,9%. La survenue des premiers symptômes a lieu en général dans la 3^{ème} décennie avec un important impact socio-professionnel. Le sexe ratio est de deux hommes pour une femme [9]. Une étude norvégienne, se basant sur une population de 14 539 patients et sur les critères de New York modifiés, a établi une prévalence de 1,1 à 1,4%, et une prévalence selon le sexe allant de 1,9 à 2,2% pour les hommes et de 0,3 à 0,6% pour les femmes [3,10]. Une étude réalisée en France en 2001, se basant sur les critères du groupe européen d'étude des spondylarthropathies (ESSG), a mis en évidence une prévalence de la spondylarthrite de 0,3% : la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique étaient les entités les plus fréquentes [4]. Enfin une étude allemande a montré une prévalence pour les spondylarthrites

de 1,9% chez une population caucasienne. La présence de l'antigène HLA B27 augmentait d'un facteur 20 le risque de développer une spondylarthrite [11].

c. Evolution des critères diagnostiques de spondylarthrites

i. Critères de Rome et de New York

En 1961, les critères de Rome ont été les premiers critères établis pour la classification et l'évaluation des spondylarthrites, regroupant cinq critères cliniques (douleur et raideur lombaires non soulagées par le repos, durant depuis plus de deux mois ; douleur et raideur dorsales ayant les mêmes caractères ; diminution de la mobilité du rachis lombaire ; diminution de l'expansion thoracique ; uvéite présente ou ancienne) et un critère radiographique de sacro-iliite [12].

En 1966, les critères de New York ont suppléé les critères de Rome avec une réduction des critères cliniques insuffisamment sensibles ou spécifiques : l'item douleur dorsale en raison de sa faible spécificité et l'item uvéite en raison de sa faible sensibilité [12].

ii. Critères de New York modifiés

En 1984, les critères de New York modifiés ont intégré la notion de lombalgies chroniques inflammatoires dans les critères cliniques, en précisant davantage ce critère par la notion de diminution des lombalgies avec l'activité physique, afin d'aider à la différenciation avec les autres causes de douleurs lombaires chroniques [13,14]. Le diagnostic de spondylarthrite est alors établi lorsqu'un des trois critères cliniques est présent avec l'existence d'une sacro-iliite radiologique [13] (tableau 1).

Tableau I: Critères de New York modifiés

Critère radiologique
<ul style="list-style-type: none">• Sacroiliite de grade 2 bilatérale ou de grade 3 unilatérale.
Critères cliniques (au moins 1)
<ul style="list-style-type: none">• Lombalgies et raideurs depuis au moins 3 mois, améliorées par l'activité physique et non soulagées par le repos.• Limitation de la mobilité du rachis lombaire dans le plan sagittal et frontal.• Limitation de l'extension thoracique par rapport aux valeurs de sujets de même âge et de même sexe.

Les critères de New York modifiés posent le problème du diagnostic précoce de spondylarthrite chez des patients ne présentant pas encore d'atteinte radiographique de sacro-iliite. En effet, ces critères présentent une faible sensibilité chez les patients avec une spondylarthrite débutante [15,16]. De nombreuses études longitudinales ont montré l'apparition d'une sacro-iliite radiographique cinq ans et dix ans après l'apparition des premiers symptômes cliniques [17]. D'autres études ont également démontré que plus la durée des symptômes est importante, plus la probabilité d'avoir une atteinte radiographique est importante, avec une proportion passant de 40% des patients présentant une sacro-iliite radiographique lorsque la durée des symptômes était inférieure à 10 ans à 86% lorsqu'elle était supérieure à 20 ans [18].

iii. Critères d'Amor et ESSG

En vue de palier à ces retards diagnostiques importants, les critères d'Amor en 1990 et les critères du groupe européen d'étude des spondylarthropathies (ESSG) en 1991 ont été proposés et validés avec une sensibilité et une spécificité diagnostique à 92% et 98% pour les critères Amor [19] et une sensibilité et une spécificité diagnostique de 87% pour les critères ESSG [20]. Ces critères mettent en valeurs deux principaux symptômes : la présence de lombalgies inflammatoires chroniques et l'existence d'une (oligo)arthrite périphérique asymétrique (tableau 2 et 3). Les deux autres critères cliniques de la classification de New York modifiée ne sont plus pris en compte (limitation de la mobilité du rachis lombaire et limitation de l'extension thoracique) en raison de leur faible utilité dans les atteintes précoces [21].

La validation de ces critères a permis l'introduction d'une notion nouvelle : l'absence et la présence de sacro-iliite radiographique représentent un continuum et ainsi différentes étapes d'une même maladie. L'existence d'une atteinte radiographique des sacro-iliaques est un marqueur de chronicité et de sévérité plutôt qu'un critère diagnostique essentiel [13].

Tableau II : Critères d'Amor

Catégories	Critères	Points*
Signes cliniques	Douleurs nocturnes ou raideur matinale de siège lombaire ou dorsale	1
	Oligoarthritis asymétrique	2
	Douleurs fessières sans précision ou douleurs fessières à bascule	1 ou 2
	Doigt ou orteil en saucisse	2
	Talalgies ou autre enthésopathie	2
	Iritis	2
	Urétrite non gonococcique ou cervicite ≤ 1 mois avant une arthrite	1
	Diarrhée moins d'un mois avant une arthrite	1
	Présence ou antécédent de psoriasis, balanite ou entérocolopathie chronique	2
Signes radiologiques	Sacro-iliite radiologique unilatérale (stade 3) ou bilatérale (stade 2)	3
Terrain génétique	Présence de l'antigène HLA B27 ou antécédents familiaux de spondylarthrite, de syndrome de Reiter, de psoriasis ou d'entérocolopathie chronique	2
Sensibilité au traitement	Amélioration en 48h des douleurs par AINS et/ou rechute rapide (<48h) des douleurs à leur arrêt.	2

*Diagnostic positif lorsque 6 points sont attribués au patient (sensibilité 92%, spécificité 98%)

Tableau III : Critères ESSG

Critères majeurs	Critères mineurs
Synovites asymétriques ou prédominantes aux membres inférieurs OU Douleurs du rachis lombaire, dorsal ou cervical avec présence d'au moins 3 critères suivant : <ul style="list-style-type: none"> - Début avant 45 ans - Début progressif - Améliorées par l'exercice - Raideur le matin - Depuis plus de 3 mois 	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédents familiaux de spondylarthrite, psoriasis, uvéite, arthrite réactionnelle ou entérocolopathie - Psoriasis - Infection génitale ou digestive (un mois avant l'arthrite) - Entérocolopathie inflammatoire - Enthésopathie - Douleurs fessières à bascule - Sacro-iliite radiologique

Diagnostic positif lorsque sont présents au moins un critère majeur et un critère mineur (sensibilité 87%, spécificité 87%)

iv. Critères ASAS

Dans le but d'établir de nouveaux critères, plus sensibles et plus spécifiques chez des patients avec une spondylarthrite débutante, le groupe ASAS/OMERACT (Assessment of Spondyloarthritis International Society / Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials) a établi en 2009 une nouvelle classification utilisant pour la première fois les termes de spondylarthrite axiale radiographique ou non radiographique [6,22]. Cette classification introduit également pour la première fois le critère d'atteinte des sacro-iliaques par une évaluation en IRM. En effet, de nombreux travaux ont permis de mettre en évidence un lien entre la présence d'une sacro-iliite en IRM et la survenue d'une sacro-iliite radiographique à 8 ans. Elle permet de prédire l'apparition de lésions structurales 3 ans avant leur survenue avec une valeur prédictive positive de 60%, une sensibilité de 85% et une spécificité de 47% [23]. Vingt experts du groupe ASAS ont examiné et individualisé plusieurs groupes de critères à partir d'un groupe de 71 patients possiblement atteints de spondylarthrite axiale, sans atteinte radiologique [24]. Le groupe de critères le plus performant a alors été comparé avec les critères d'Amor et les critères ESSG chez 649 patients atteints de rachialgies chroniques, débutantes avant 45 ans et d'étiologie non déterminée. Les valeurs diagnostiques de ces nouveaux critères (sensibilité : 82,9%, spécificité : 84,4%) sont supérieures aux critères ESSG (sensibilité : 85,1%, spécificité : 65,1%) et légèrement supérieures aux critères d'Amor (sensibilité : 82,9%, spécificité : 77,5%). Ces nouveaux critères de spondylarthrite axiale sont définis par la présence d'une sacro-iliite radiographique ou diagnostiquée en IRM associée à au moins un critère clinique pour le bras imagerie et par la présence de l'antigène HLA-B27 et d'au moins deux critères cliniques pour le bras clinique [6] (Tableau 4).

Avec la même approche, un groupe de critères a été établi pour le diagnostic de spondylarthrite périphérique chez 266 patients avec une polyarthrite périphérique non étiquetée et/ou une enthésite et/ou une dactylite ayant débuté avant l'âge de 45 ans. Ces critères avaient de meilleures valeurs diagnostiques : une sensibilité de 77,8% et une spécificité de 82,9%, comparativement à celles des critères de l'ESSG (sensibilité : 62,5%, spécificité : 81,1%) et à celles des critères d'Amor (sensibilité : 39,8%, spécificité : 97,8%). En considérant l'ensemble de ces deux populations et la combinaison des critères ASAS de spondylarthrite axial et périphérique, celle-ci garde de meilleures valeurs diagnostiques (sensibilité : 79,5%, spécificité : 83,3%) que les critères ESSG (sensibilité : 79,1%, spécificité : 68,8%) et les critères d'Amor (sensibilité : 67,5%, spécificité : 86,7%). Cette

classification ASAS est la première à prendre en compte les patients avec une atteinte périphérique isolée (tableau 5) [25].

Tableau IV : Critères de classification ASAS 2009 de Spondylarthrite Axial

Critères de classification ASAS des spondylarthrites axiales (Chez des patients avec des rachialgies depuis plus de 3mois et un âge de début < 45 ans)	
Sacroiliite confirmée en imagerie* + ≥ 1 critère clinique de SpA**	HLA B27 positif + ≥ 2 critères cliniques de SpA**
<p>*Sacroiliite en imagerie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sacroiliite inflammatoire en IRM évocatrice de SpA - Sacroiliite radiographique selon les critères de NY modifiés <p>** critères cliniques de SpA :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rachialgies inflammatoires - Arthrite - Enthésite - Dactylite - Uvéite - Psoriasis - Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin - Bonne réponse aux AINS - Histoire familiale de SpA - HLA B27 positif - CRP augmentée 	

Tableau V : Critères ASAS pour les spondylarthropathies périphériques.

Arthrite ou enthésite ou dactylite associée avec	
<p>≥ 1 critère parmi :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Uvéite - Psoriasis - Maladies inflammatoires chroniques intestinales - Infection antérieure - HLA B27 - Sacro-iliite en imagerie 	<p>Ou ≥ 2 critères parmi :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Arthrite - Enthésite - Dactylite - Lombalgies chroniques inflammatoires - Histoire familiale de Spondylarthrite

d. Physiopathologie

i. Une maladie polygénique

La présence de l'antigène HLA-B27 dans le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) contribue à 20% de l'héritabilité de la spondylarthrite ankylosante. En effet, la fréquence de l'HLA-B27 est de 90% chez ces patients contre 4 à 8% dans la population générale [26]. Il existe de nombreuses hypothèses concernant l'implication de l'HLA-B27 dans le développement de la spondylarthrite ankylosante mais le mécanisme moléculaire reste incertain. L'HLA B27 présente un important polymorphisme génétique avec près de 105 sous-types codés par 132 allèles, certains présentant même un effet protecteur [27]. De plus, sa pénétrance et son expression phénotype sont influencées par d'autres gènes et complexes géniques [28].

De nombreux gènes sont impliqués dans la spondylarthrite ankylosante, certains appartenant au système majeur d'histocompatibilité (HLA-B60, DRB1), et d'autres n'en faisant pas partie, comme les gènes impliqués dans l'axe de l'interleukine IL23/IL17 et les gènes codant pour des aminopeptidases notamment ERAP 1 et 2 (aminopeptidase du réticulum endoplasmique).

L'IL23 est une cytokine pro-inflammatoire produite par les cellules présentatrices d'antigènes dont les cellules dendritiques, les macrophages et les kératinocytes. Elle fait le lien entre l'immunité innée et l'immunité adaptative. Plusieurs études ont confirmé le rôle de l'axe IL23/IL17 dans la spondylarthrite ankylosante, retrouvant des taux plasmatiques élevés comparativement à des sujets sains ou à des sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde.

ERAP possède deux fonctions connues, d'une part elle clive les récepteurs de cytokines de la surface cellulaire, d'autre part elle découpe les peptides pour leur présentation par les molécules HLA de classe I. La perte de fonction d'ERPAP1 pourrait ainsi avoir des effets pro-inflammatoires via ce mécanisme de clivage des récepteurs. Il a été montré une forte association entre ERAP 1 et la spondylarthrite ankylosante mais uniquement chez les patients HLA-B27 positifs [26,29]. La découverte d'ERAP1 dont le rôle est de découper les peptides pour une présentation correcte par le CMH plaide en faveur de l'hypothèse d'un groupe de peptides arthritogènes.

ii. Destruction et prolifération osseuse

Il a été mis en évidence une augmentation de l'expression de la MMP1 et de la cathepsine K dans les structures érodées, témoignant de l'implication des ostéoclastes et des macrophages dans la destruction osseuse [30]. La destruction osseuse est sous la dépendance de plusieurs cytokines, particulièrement le TNF- α mais également l'IL1, 6, 10, 17 et 23 [31].

Plusieurs groupes moléculaires sont susceptibles de réguler l'activité ostéoblastique. Nous nous intéresserons au trois principaux groupes incriminés.

La voie de signalisation Wingless intervient dans la différenciation des cellules mésenchymateuses en ostéoblastes matures. Une suractivité de cette voie de signalisation, du fait d'un dysfonctionnement de plusieurs inhibiteurs, serait responsable d'une ostéoformation accrue dans la spondylarthrite ankylosante. La sclérostine, inhibiteur de la voie Wingless et sécrétée par les ostéocytes, a été retrouvée à des taux faibles chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante comparativement aux taux mesurés chez des sujets sains [32,33]. Le TNF- α étant également un inhibiteur de la voie Wingless, son augmentation au moment de la phase initiale de l'inflammation puis sa diminution pourrait expliquer le fait que des érosions puissent être suivies de phénomènes de reconstruction osseuse [34].

Les protéines osseuses morphogénétiques (BMP) sont impliquées dans la formation osseuse endochondrale. Une des hypothèses pour expliquer l'ostéoformation indépendante des phénomènes inflammatoires serait l'activation de la BMP par des microtraumatismes répétés [35].

Les prostaglandines (PGE) peuvent agir en synergie avec les BMP, en particulier la PGE2 avec la BMP-2, qui a un effet anabolisant osseux [36].

e. Imagerie des spondylarthrites axiales

i. Radiographies

1. Sacro-iliite

L'atteinte radiographique de sacro-iliite est classée en 5 stades de gravité croissante sur une radiographie de bassin en incidence antéro-postérieure :

- Stade 0 : aspect normal de l'articulation sacro-iliaque (absence de sacro-iliite)

- Stade 1 : pincement focalisé de l'interligne articulaire avec aspect de pseudo-élargissement et sclérose débutante (sacro-iliite douteuse)
- Stade 2 : déminéralisation sous-chondrale et début d'érosion avec aspect flou, irrégulier et pseudo-élargissement de l'ensemble de l'articulation (sacro-iliite modérée)
- Stade 3 : érosions franches, sclérose importante avec aspect condensé des berges articulaires et pincement de l'interligne (sacro-iliite avérée)
- Stade 4 : fusion des berges articulaires (ankylose sacro-iliaque) [14]

Figure 1 : Radiographie standard des articulations sacro-iliaques



Sacro-iliite droite de stade 3

Un stade 2 bilatéral ou un stade 3 ou 4 unilatéral est un critère prédominant dans le diagnostic de SpA pour l'ensemble des classifications diagnostiques à ce jour.

2. Atteinte rachidienne

L'atteinte radiographique du rachis est une conséquence majeure de la SpA axiale. Sa recherche est, en ce sens, recommandée par l'ASAS : une radiographie de profil du rachis cervical et lombaire est recommandée de manière biannuelle pour une évaluation longitudinale des patients [37–39]. L'atteinte rachidienne peut être responsable d'une perte de mobilité rachidienne et d'une impotence fonctionnelle, justifiant la nécessité d'une évaluation régulière [40]. Différents scores d'évaluation de l'atteinte radiographique du rachis ont été établis : le BASRI (Bath AS Radiology Index), le SASSS (Stoke AS Spine Score) et le SASSS modifié (M-SASSS) qui est celui ayant montré la meilleure fiabilité et la meilleure sensibilité avec une validation du groupe d'étude ASAS/OMERACT [41,42]. Ce score évalue la

présence de sclérose, de syndesmophytes, de ponts osseux, d'érosion et de mise au carré des vertèbres cervicales et lombaires [43]. Vingt-quatre coins vertébraux sont analysés (rachis cervical et lombaire) avec une cotation de 1 point en cas de présence d'une érosion et/ou d'une sclérose et/ou d'une mise au carré, 2 points en cas de présence de syndesmophyte et 3 points en cas de pont osseux, avec un score allant de 0 à 72 points [43]. Une étude récente a voulu comparer le M-SASSS avec un nouveau score (Score RASS : Radiographic AS Spinal) prenant en compte également les vertèbres du rachis thoracique inférieur, considérant que cette localisation était préférentiellement atteinte [44]. Cette étude a utilisé les différents aspect du filtre OMERACT (réalité, discernement et faisabilité) [45] pour comparer ces deux scores, et a conclu à l'absence de justification suffisante pour établir un nouveau score, le M-SASSS restant le score de référence [46].

Ces scores sont très utiles en recherche clinique mais leur intérêt dans la pratique quotidienne n'a pas encore été démontré.

ii. Imagerie par rayonnement magnétique

1. Généralités

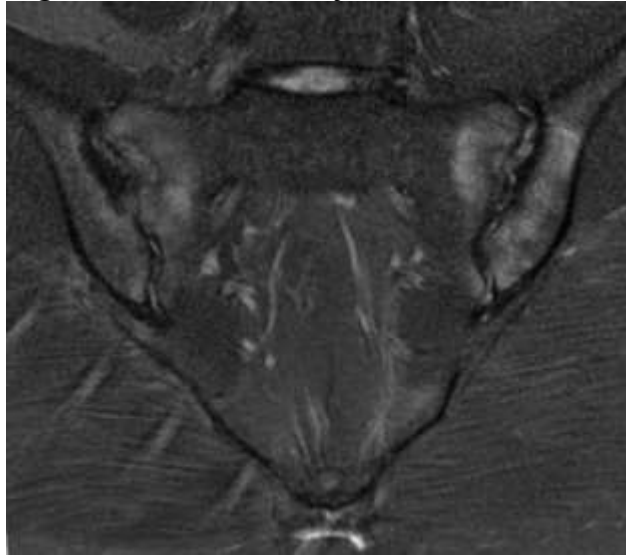
L'IRM est un outil fondamental pour le diagnostic précoce des spondylarthrites axiales par sa sensibilité de détection de l'inflammation [47]. Selon les recommandations issues du groupe d'experts de rhumatologie réunis en 2006, l'IRM des sacro-iliaques est recommandée pour le diagnostic de sacro-iliite lorsque les radiographies sont douteuses ou normales (avec un niveau de preuve 2a). L'IRM du rachis peut contribuer au diagnostic de spondylarthrite ankylosante chez des patients avec des douleurs lombaires inflammatoires avec radiographies non contributives (niveau de preuve 3). De même, pour l'évaluation de l'atteinte enthésitique, en présence d'une suspicion clinique de spondylarthrite ankylosante, une IRM peut être réalisée (niveau de preuve 3) [48]. Les séquences utilisées sont la séquence en pondération T1 pour évaluer les remaniements chroniques structuraux et la séquence pondérée en T2 avec suppression du signal graisseux (séquence STIR : Short Tau Inversion Recovery) pour la détection d'une inflammation aiguë [49,50].

2. Sacro-iliite

Un groupe d'étude ASAS/OMERACT composé de radiologues et de rhumatologues a été réuni pour définir la sacro-iliite en IRM [51]. Ainsi pour remplir les critères de sacro-iliite,

l'œdème ostéoméduillaire, visualisé sur les séquences STIR ou T2 FS (Fat Sat) ou sur les séquences pondérées en T1 avec suppression du signal graisseux (T1wFS) avec injection de gadolinium, doit être visualisé au moins à deux endroits sur au minimum une coupe IRM [52]. D'autres signes témoignant de l'activité de la sacro-iliite doivent être recherchés, bien que ne permettant pas d'affirmer le diagnostic de spondylarthrite axiale selon les critères ASAS. Parmi eux, on retiendra la synovite sacro-iliaque et la capsulite. Des anomalies structurales tel que des érosions, des scléroses sous-chondrales, des plages d'involution graisseuse sous-chondrale et une ankylose sacro-iliaque devront être recherchées.

Figure 2 : Sacro-iliite inflammatoire bilatérale



Séquence T2 STIR, coupe coronale oblique, œdème médullaire osseux (hypersignal) bilatéral

3. Atteinte rachidienne

Le groupe d'étude ASAS/OMERACT a établi une approche consensuelle pour la définition d'une IRM rachidienne positive dans les spondylarthrites axiales. Six différents types de lésions ont été décrites concernant l'atteinte inflammatoire : la spondylite antérieure et postérieure, la spondylodiscite, l'arthrite costo-vertébrale, l'arthrite zygapophysaire et l'enthésite des ligaments inter-épineux. Concernant les remaniements structuraux, quatre types de lésions ont été décrites : les dépôts graisseux, les érosions, les syndesmophytes et l'ankylose [53,54]. Les atteintes les plus typiques de spondylarthrite sont la spondylite antérieure ou postérieure et les dépôts graisseux [54].

Ainsi, selon un consensus d'expert du groupe d'étude IRM ASAS/OMERACT, une IRM est considérée comme positive lorsqu'au moins trois sites présentent une spondylite antérieure ou

postérieure. La présence de plusieurs dépôts graisseux, notamment chez les sujets jeunes est également évocatrice d'une spondylarthrite [54]. Ces nouveaux critères de classification ASAS peuvent être appliqué en présence ou en absence d'anomalie radiographique des articulations sacro-iliaques et confirme l'utilité de l'IRM rachidienne pour les spondylarthrites [52].

En ce sens, une étude rétrospective réalisée chez 174 patients ayant bénéficié d'une IRM rachidienne pour douleurs lombaires dans un contexte de spondylarthrite, d'atteinte dégénérative ou dans un contexte néoplasique a montré que la présence de coins vertébraux inflammatoires avait une sensibilité de 67% et une spécificité de 56% pour le diagnostic de spondylarthrite. Lorsqu'un cut-off d'au moins trois coins vertébraux atteints était appliqué, la sensibilité diminuait à 45% alors que la spécificité augmentait considérablement (81%) [56].

Concernant les dépôts graisseux, une autre étude portant sur 174 patients avec douleurs lombaires et sur 11 sujets sains a montré que les dépôts graisseux étaient fréquents chez les patients atteints de SpA et chez ceux atteints de lésions dégénératives mais que le nombre moyen de lésions était plus important chez les patients atteints de SpA. La présence de coins vertébraux avec dépôts graisseux avait une faible sensibilité (33%) et une spécificité élevée (93%) dans le cas des SpA. Ces valeurs étaient supérieures à celle obtenues chez les patients atteints de lésions dégénératives et de lésions néoplasiques. Lorsque le cut-off d'au moins 5 lésions graisseuses était appliqué la spécificité augmentait à 98% chez les patients atteints de SpA [57].

Figure 3 : IRM rachis lombaire (coupes sagittales)



Patient A : spondylite de Romanus (hypersignal T2 FS du coin antéro-supérieur de T12)
Patient B : multiples remaniements graisseux vertébraux (hypersignaux T1)

2) TEP-CT et ^{18}F -FNa

a. Généralités

L'os est divisé en deux types : l'os spongieux (trabéculaire) et l'os lamellaire (os compact ou cortical). Le premier type se situe au niveau des épiphyses et des métaphyses des os longs tandis que le second se situe au niveau des diaphyses des os longs et à la surface des os plats. Bien que l'os spongieux ne représente que 20% de la masse osseuse, sa structure lui accorde une superficie de 80% de la surface osseuse et une place prépondérante dans le remodelage osseux. Inversement, l'os lamellaire représente 80% de la masse totale osseuse mais uniquement 20% du turn-over osseux. Deux groupes de cellules participent au renouvellement osseux : les ostéoclastes et les ostéoblastes, les premiers ayant un rôle de résorption osseuse alors que les seconds ont un rôle de formation osseuse [58]. Plusieurs techniques permettent d'évaluer le remodelage osseux. Parmi les plus simples, il est possible de réaliser des dosages de marqueurs biochimiques sanguins ou urinaires tel que l'ostéocalcine ou les phosphatases alcalines osseuses. Leur principale limite est leur précision diagnostique à l'échelle individuelle [59].

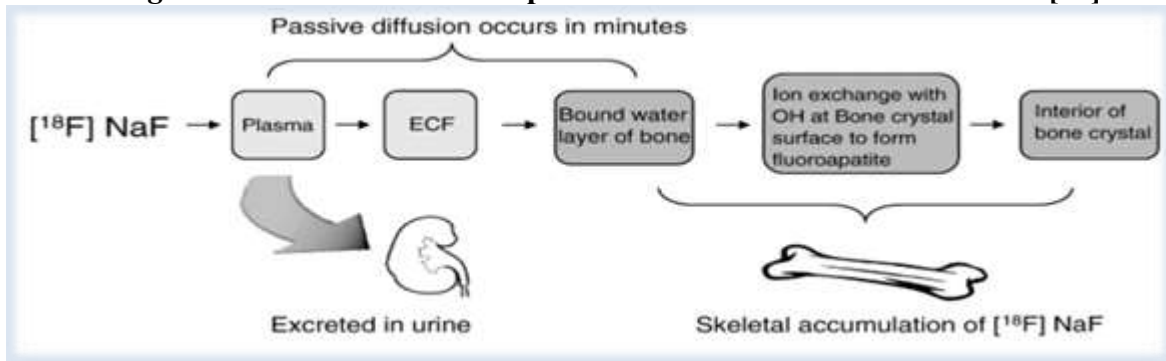
Deux radiotraceurs permettent l'évaluation de la clairance osseuse : le ^{99}Tc -MDP et le ^{18}F -Fluoride. Ces traceurs reflètent la perfusion sanguine régionale et l'activité ostéoblastique.

b. Pharmacocinétique du ^{18}F -Fluoride

Le fluoride est un élément naturel stable, sa fixation dépend du débit sanguin local et du turn-over osseux (activité ostéoblastique). Le fluoride est capté par les globules rouges avec une concentration érythrocytaire de l'ordre de 45 à 50% de la concentration plasmatique. Sa fraction d'extraction par les cellules osseuses au premier passage sanguin est proche de 100%, sa clairance urinaire est rapide et sa liaison aux protéines sériques est négligeable : de ce fait, une heure après l'injection seulement 10% du fluoride persiste dans le plasma et environ 50% est capté par les cellules osseuses, aboutissant à un excellent contraste en imagerie [60,61].

Le fluoride atteint le tissu osseux en traversant le milieu extracellulaire par diffusion passive en quelques minutes. Le fluoride échange alors un ion hydroxyle avec les cristaux d'hydroxyapatites à la surface des os, formant le fluoroapatite, ainsi incorporé dans les cristaux osseux (figure 4) [61].

Figure 4 : Illustration de la captation osseuse du fluorure de sodium [61]



c. Quelle différence avec le ^{99m}Tc MDP ?

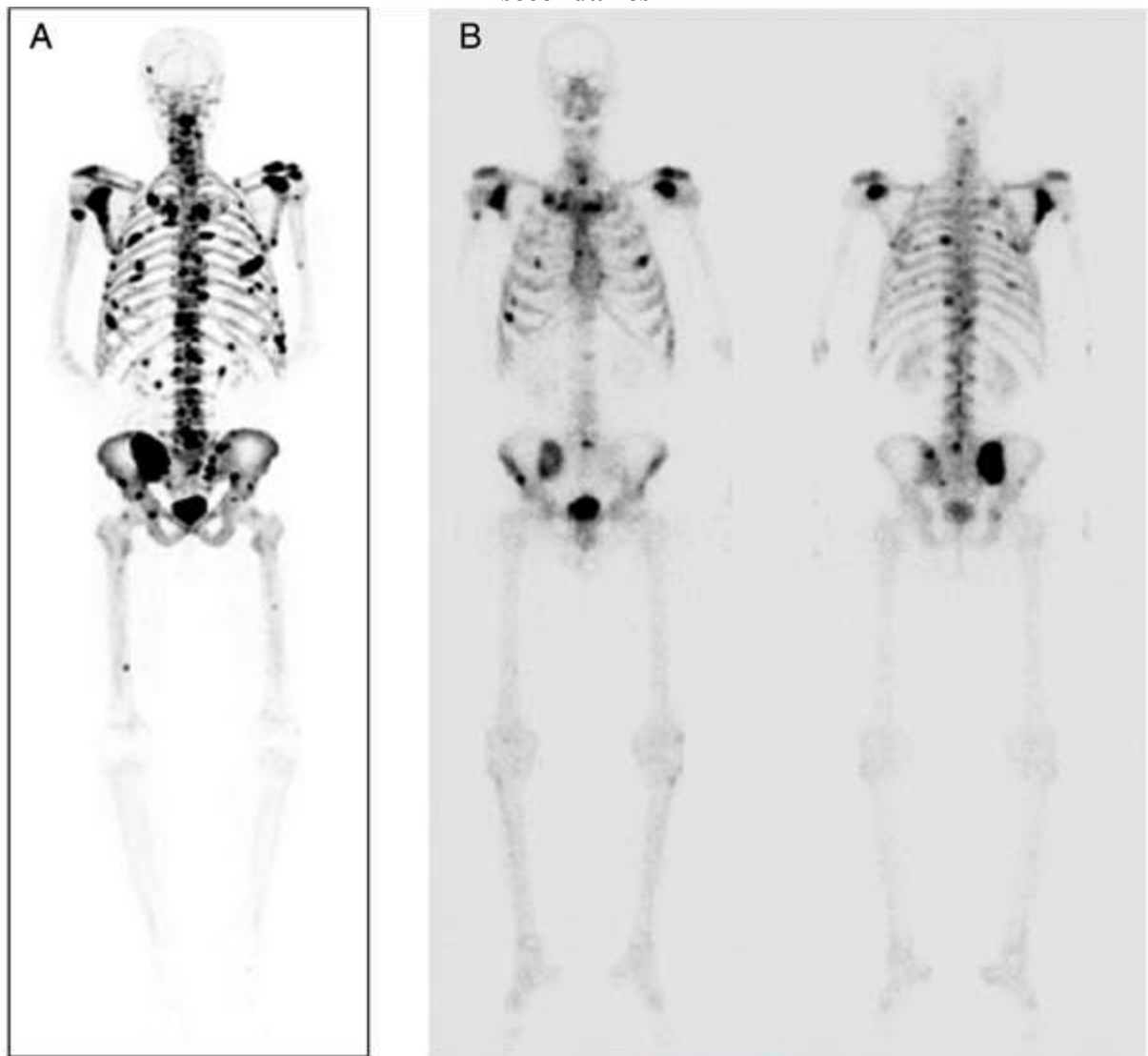
Le ^{99m}Tc MDP, utilisé comme traceur osseux en caméra de Anger (gamma caméra), permet la réalisation d'images de moins bonne qualité avec une moins bonne sensibilité de détection du fait des caractéristiques techniques différentes entre le TEP/CT et la caméra de Anger (meilleure résolution spatiale de la TEP/CT) mais également du fait de ses propriétés physico-chimiques avec notamment une meilleure captation osseuse du ¹⁸F-fluorure (tableau 6 et figure 5) [61].

Tableau VI : Comparaison des propriétés physico-chimiques du ¹⁸F-FNa et du ^{99m}Tc MDP [61]

	Skeletal PET	Conventional bone scintigraphy
Radiopharmaceutical	F-18 sodium fluoride	Tc-99m MDP
Physical half life	110 min	6 h
Emissions	511 keV photons from positron annihilation	140 keV photons
Spatial resolution	3–6 mm	4–15 mm
Binding to serum protein	Minimal	30% initially, 70% at 24 h
Clearance	Rapid	Relatively slow
Total uptake by bone	~ 50%	~ 30%
Organ receiving highest radiation	Bladder	Bone surface
Time to imaging after injection	30–60 min	3–6 h
Effective radiation dose (mSv/MBq)	0.024	0.0057

En effet, une étude comparative réalisée par Even-Sapir et al, sur un total de 23 patients atteints d'adénocarcinome prostatique, a montré que la sensibilité et la spécificité pour la détection des métastases étaient de 70% et 57% respectivement pour la scintigraphie planaire contre 100% et 100% respectivement pour la TEP/CT au ^{18}F -Fluoride. De plus, la sensibilité et la spécificité de la TEP/CT au ^{18}F -Fluoride restaient supérieures même lors de la réalisation d'une SPECT/CT complémentaire ($p < 0,05$) [62].

Figure 5 : Différence de sensibilité de détection entre le ^{18}F -Fluoride et le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ MDP chez un patient atteint d'un adénocarcinome de prostate avec localisations osseuses secondaires



*A : image MIP (maximal intensity projection) d'une TEP/CT une heure après injection de ^{18}F -fluoride
B : balayage corps entier (face antérieure et postérieure) 3 heures après injection de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ MDP*

d. 18F-Fluoride TEP/CT et spondylarthrites : revue de la littérature

Plusieurs radiotraceurs ont été étudiés afin d'évaluer l'activité de la spondylarthrite ankylosante en imagerie TEP/CT : des traceurs de l'inflammation (18F-FDG et 11C-PK11195) ainsi que des traceurs osseux (18F-fluoride). Bruijnen et al ont réalisé une étude pilote chez 10 patients présentant une spondylarthrite ankylosante. Ces patients ont bénéficié d'une TEP/CT au 18F-FDG, au 11C-PK11195 et au 18F-fluoride, d'une IRM rachidienne et des articulations sacro-iliaques ainsi que de radiographies standards. Leurs résultats ont montré que le 18F-fluoride est le traceur le plus adapté pour évaluer l'activité de la spondylarthrite ankylosante. [63]. En ce sens, Idolazzi et al se sont intéressés à la relation entre les résultats TEP/CT au 18F-fluoride et les scores d'activité clinique (BASDAI et ASDAS) chez 29 patients atteint de spondylarthrite ankylosante. Une bonne corrélation entre le nombre de lésions positives en TEP/CT au 18F-fluoride et les scores d'activité clinique a été mise en évidence, suggérant que cette technique d'imagerie pourrait être utile pour le suivi des patients [64].

Des études récentes se sont intéressées à la corrélation entre l'activité ostéoblastique évaluée par le 18F-fluoride et les remaniements inflammatoires et graisseux visualisés en IRM. Ces études ont mis en évidence l'absence d'association lésionnelle au niveau rachidien et une association modérée pour l'atteinte des articulations sacro-iliaques entre ces deux modalités d'imagerie. Buchbender et al ont réalisé une étude pilote chez 13 patients atteints de spondylarthrite axiale ayant bénéficié d'une TEP/IRM au 18F-fluoride. L'association d'une hypercaptation du 18F-fluoride avec une atteinte de type œdème ostéoméduillaire ou remaniements graisseux au niveau rachidien était rare (respectivement dans 14,3% et 8,7% des cas). L'association lésionnelle était modérée pour les lésions mixtes de type œdème ostéoméduillaire et remaniements graisseux (40,6%) [65]. Une autre étude réalisée chez 12 patients ayant bénéficié d'une TEP/CT au 18F-fluoride et d'une IRM corps entier a également montrée une absence de corrélation entre l'hypercaptation du 18F-fluoride et l'œdème ostéoméduillaire au niveau rachidien (coefficient de corrélation kappa à 0,25) [66]. Ces études ont également montré une association entre l'hypercaptation du 18F-fluoride et l'atteinte inflammatoire au niveau des articulations sacro-iliaques, ce d'autant que l'œdème ostéoméduillaire était associé à des remaniements graisseux [65,66].

Une seule étude, réalisée chez 12 patients atteints de spondylarthrite ankylosante, ayant bénéficié d'une TEP/IRM au 18F-fluoride et d'une radiographie standard, a montré des résultats différents. En effet il a été mis en évidence des associations significatives de l'hypermétabolisme du fluorure avec l'œdème ostéoméduillaire (OR = 3,2 ; IC95% [1,6-6,5], $p = 0,001$), avec les dépôts graisseux (OR = 59,9 ; IC95% [23,5-151,5], $p < 0,001$) et avec les syndesmophytes (OR = 21,8 ; IC95% [5,5-85,2], $p < 0,001$) [67].

Park et al ont réalisé une étude longitudinale de deux ans chez 12 patients présentant une spondylarthrite ankylosante. Ces patients ont bénéficié d'une TEP/CT au 18F-fluorure, d'une IRM rachidienne et de radiographies rachidiennes à l'inclusion dans l'étude. Des radiographies rachidiennes ont été réalisées après un suivi de 2 ans. Une association significative a été mise en évidence entre le développement de nouveaux syndesmophytes et l'hypermétabolisme du fluorure à l'inclusion (OR = 13,8 ; IC95% [1,5-124,3], $p < 0,05$). Ces résultats suggèrent que la TEP/CT au 18F-fluorure peut permettre d'identifier les patients ayant un risque accru de développer des syndesmophytes au niveau rachidien [68].

L'utilisation de radiotraceurs en imagerie TEP/CT permet également la quantification d'un dysfonctionnement tissulaire. Strobel et al ont étudié les performances de la TEP/CT au 18F-fluorure dans le diagnostic de sacro-iliite chez 15 patients atteints de spondylarthrite ankylosante active. L'analyse quantitative de l'hypermétabolisme du fluorure au niveau des articulations sacro-iliaques, réalisée chez ces patients et chez 13 patients atteints de douleurs lombaires mécaniques, a montré qu'un ratio SUVmax (articulations sacro-iliaques / sacrum) supérieur à 1,3 permettait un diagnostic de sacro-iliite avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 77%, en considérant la radiographie comme gold standard. Cette étude suggère que l'analyse quantitative du fluorure peut jouer un rôle dans le diagnostic de sacro-iliite [69].

3) Article : Comparison of osteoblastic activity assessed by 18F-Fluoride PET/CT with MR bone pathologies in the spine of patients with active spondyloarthritis

Introduction

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic rheumatic disease and is a frequent autoimmune-mediated inflammatory disease that affects the spine and the sacroiliac joints (SIJ). AS generally affects young people during their third decade, with an estimated prevalence of 0.2% to 0.9%. Men are more often affected than women, with a ratio of approximately 2 to 1 [1]. Inflammatory back pain and structural damage are responsible for severe functional disability [2–4]. MRI is able to detect inflammation of the SIJ and the spine before the occurrence of structural changes. It allows an earlier diagnosis of AS: if detected in an MRI of SIJ, bone marrow edema (BME) is a major criterion in the ASAS classification criteria since 2009 [5,6]. A recent trial that examined the relationship of inflammation, post-inflammatory lesion and new bone formation in the spine showed that either the inflammatory activity that later developed to fat deposition (FD) or the parallel occurrence of inflammation and fatty deposits were significantly associated with syndesmophyte formation after 5 years of anti-TNF therapy [7]. However, the majority of new syndesmophytes are developed in vertebral units without previous inflammation or fat deposits [8]. MRI, due to its physical properties, is considered a sensitive imaging technique for detecting BME and FD but seems unable to explain all the local factors associated with syndesmophyte formation. Therefore, the development of new imaging techniques should be focused on identifying lesions not depicted on MRI. PET/CT scans permit the visualization of pathophysiologies by targeting binding sites and allows specificity through the use of receptor targeting tracers [9]. In AS, different PET/CT tracers can be used; 18F-FDG can assess inflamed synovial tissue and the increased metabolism in synovial tissue [10–12]. 11C-PK11195 binds to peripheral benzodiazepine receptors that are expressed primarily on macrophages [13]. 18F-Fluoride, a bone tracer, reflects local blood flow and regional osteoblastic activity [14,15]. A pilot study looking at AS activity via PET-CT with tracers of inflammation (18F-FDG and 11C-PK11195) and with a bone formation tracer (18F-Fluoride) suggests that because of its properties, 18F-Fluoride is the most appropriate tracer to assess AS activity in PET/CT [16].

The aim of this study was to compare the frequency and distribution of osteoblastic activity by ¹⁸F-Fluoride PET/CT with BME and FD on MR imaging in the spine of patients with active SpA.

Materials and methods

Patients

Twenty-two patients with active AS, aged 18 to 45 years old at diagnosis and fulfilling the ASAS modified New York criteria, were included. They were prospectively recruited in the Department of Rheumatology at the University Hospital of Nancy.

Inclusion criteria were as follows: active AS defined by a Bath AS Disease Activity Index (BASDAI) > 4 or a failure of NSAIDs treatment; they also should have MRI inflammatory disease in the spine (at least three inflammatory vertebral corners) and/or in the sacroiliac joint (according to ASAS criteria). After notification, patients were included and informed consent was signed (IDRCB: 2012-A00568-35; ClinicalTrials.gov: NCT 02869100). The mean delay between the ¹⁸F-Fluoride PET/CT and the spine MRI was 15.6 days (+/- 11.8days).

Exclusion criteria, related to the realization of PET/CT, were as follows: a confirmed or suspected ongoing pregnancy or breastfeeding, kidney failure with creatinine clearance under 60 mL/min, previous or current chronic alcoholism or drug addiction, a psychiatric disease, severe comorbidities or a legal protection measure.

The following data were recorded: age, tobacco use, familial history, disease duration, extra-articular involvement, treatment, BASDAI, Bath AS Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) and biological parameters (HLA-B27, C reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), creatinine and creatinine clearance).

¹⁸F-Fluoride PET/CT protocol

All patients were examined in the supine position on a PET/CT type Biograph 6 (SIEMENS, Knoxville, TN). Patients were injected with 4 MBq/kg of ¹⁸F-Fluoride. Whole-body scanning was started 60 min after intravenous injection, with a tube voltage of 130 kV, tube currents of 80 mAs, rotation time of 0.6 seconds, axial slice thickness of 3 mm and a pitch of 1.5. Then, a 3D-PET emission dataset was acquired, imaging the whole body. Siemens software was used

for iterative reconstruction using the Ordered Subset Expected Minimization (OSEM) method, corrected for attenuation and diffusion based on the CT scan data.

Spinal MRI protocol

Spinal MRI was performed using a 1.5 Tesla MRI machine (Signa HDxT MR 450 W, GE Healthcare); sagittal T1-Weighted turbo spin echo (TR, 306 to 570 ms; TE, 12.06 to 13.28 ms) and sagittal T2 Fat Sat (TR, 3061 to 4209 ms; TE, 78.36 ms) sequences were acquired using two imaging steps with a FOW of 50.9 x 38 cm to 56.7 x 38 cm, 3.5 mm slice thickness, and an interslice gap of 0.3 mm.

Analysis of 18F-Fluoride PET/CT

First, spinal Increased fluoride uptake (IFU) in PET/CT was binary graded by two blinded nuclear medicine readers (FB, HT). An uptake of 18F-Fluoride was considered abnormal if it was higher than the uptake of the centre of the normal adjacent vertebrae and higher than the uptake of the centre of the sacrum, considered as the reference normal osteoblastic activity region. Each of the twenty-three vertebral units (DVu) were scored and assessed by infero-anterior and posterior vertebral quadrants (VQ) of the DVu and supero-anterior and posterior vertebral quadrants of the DVu (4 VQ per DVu). When a disagreement between the two readers was observed in patients with more than 3 VQ per patient, a third reader (RO) blindly served as adjudicator, and patients were defined as positive VQ if two of the three readers considered IFU at the vertebral corner and vice and versa for negative vertebral corner. Finally, SpA patients were classified as positive on PET/CT (PET+ ≥ 3 VQ+) if they presented at least 3 positive quadrants, like ASAS criteria on MRI. A second threshold with 5 IFU was also determined (PET+ ≥ 5 VQ+).

Second, a quantitative approach was blindly done by two readers (FB, HT) with measurements of the Maximal Standardized Uptake Value (SUVmax) for each DVu. The results were obtained by selecting an oval region of interest (ROI) limited to the discovertebral unit. Values were normalized by the SUVmax of the centre of the sacrum. The maximal SUV total score was defined as the sum of the SUVmax of the DVu, which contained at least one positive quadrant with a maximal of 6 DVu with VQ+ per patient.

Analysis of spinal MRI

For MRI, the spine was also assessed blindly by two readers according to ASAS criteria for inflammatory and FD lesions (DL, AB). The SPARCC score was calculated for each patient:

for each DVu, binary scoring of BME was done VQ by VQ in the three consecutive sagittal slices that were most abnormal. Intensity and depth of BME were also evaluated for each sagittal slice. For FD, a binary scoring was also done VQ by VQ for each DVu. A total score was calculated for each patient, for isolated BME (total A: the sum of all the VQ that contained just BME), for FD (total FD: the sum of all the VQ that contained just FD), for both BME and FD (total B) and for BME with or without FD (total A + B).

Two ASAS scores were calculated for each patient, defined as the presence of at least three or five VQ affected by BME. An ASAS score for FD was also conducted and defined as the presence of at least five affected VQ.

Statistical evaluation

The inter-observer agreement for binomial values (positive or negative for VQ) and for continuous values (SUVmax values) was assessed by Cohen's kappa or Fisher's exact test and intra class correlation, respectively. As SUVmax values were reliable between both readers, the mean SUVmax was used for analysis. The agreement between bone pathologies in spinal MRI and IFU in PET/CT were done by Kappa concordance coefficients.

Descriptive statistics (mean value +/- SD) were used for demographic data. Statistics were completed using SAS 9.3 software.

Results

Patient characteristics

The twenty-two patients with active SpA (10 men, 12 women) had a median age of 44.4 years (+/- 10 years), fulfilling the modified New York criteria for 7 of them. In all, 21 (95%) presented a BASDAI \geq 4, and 12 (54.5%) were in failure or in contraindication of NSAIDs treatment.

They had a median BASDAI of 61.1 (+/- 23.5) and a median BASFI of 58.4 (+/- 26.2) (Table 1). The mean delay between 18F-Fluoride PET/CT and spinal MRI was 15.6 days +/- 11.8 days (min: 0; max: 43).

Table 1. Characteristics of the population.

	N (%)	Median	Mean [SD]
Clinical characteristics			
Sex: male	10 (45.5%)		
Age (years)			44.4 [± 10]
Symptom duration (years)			8 [± 8.6]
Axial involvement	22 (100)		
Tobacco	15 (68.2)		
Treatment			
NSAIDs	17 (77.3)		
TNF-blockers*	4 (18.2)		
Biological results			
Sedimentation rate (mm at the first hour)		14.5	23.7 [± 23.1]
CRP (mg/mL)		8.3	14.8 [± 20.9]
ASAS criteria			
HLA-B27	7 (31.8)		
Arthritis	9 (40.9)		
Enthesitis	8 (36.4)		
Uveitis	2 (9.1)		
Dactylitis	2 (9.1)		
Psoriasis	5 (22.7)		
Inflammatory bowel disease	3 (13.6)		
Familial history	4 (18.1)		
Inflammatory back pain	21 (95.5)		
Good response to NSAIDs	10 (45.5)		
SIJ imaging			
Radiographic sacroiliitis	7 (31.8)		
Inflammatory sacroiliitis on MRI (ASAS criteria)	10 (45.5)		
SPARCC of SIJ MRI			18.7 (+/- 9.4)
Clinical evaluation scores**			
BASFI		58.4	54 [± 26.2]
BASDAI		61.1	58.9 [± 23.5]
BASMI		3	3 [± 2]
ASDAS		3	3.3 [± 0.9]

* Anti-TNF: stopped 3 months before the MRI.

** BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Activity Functional Index, BASMI: Bath Ankylosing Metrology Index, ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score.

Table 2: PET/CT 18F-Fluoride and spinal MRI assessment of 22 SpA patients.

Patients	PET VQ+ nb (%)	PET+ ≥3VQ+	PET+ ≥5VQ+	SUVmax total score	MRI total A nb (%)	MRI total B nb (%)	MRI total A+B nb (%)	MRI total FD nb (%)	MRI ASAS 3	MRI ASAS 5	MRI ASAS FD	SPARCC
N# 1	9 (9.8)	1	1	19.8	13 (14.1)	3 (3.2)	14 (15.2)	7 (7.6)	1	1	1	31
N# 2	0 (0)	0	0	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0	0	0	0
N# 3	0 (0)	0	0	0	3 (3.2)	0 (0)	3 (3.2)	3 (3.2)	1	0	0	7
N# 4	4 (4.3)	1	0	4.3	3 (3.2)	2 (2.2)	5 (5.4)	0 (0)	1	1	0	21
N# 5	8 (8.7)	1	1	15.3	9 (9.8)	0 (0)	9 (9.8)	0 (0)	1	1	0	25
N# 6	10 (10.9)	1	1	8.8	9 (9.8)	0 (0)	9 (9.8)	0 (0)	1	1	0	15
N# 7	1 (1.1)	0	0	1.6	6 (6.5)	0 (0)	6 (6.5)	0 (0)	1	1	0	12
N# 8	14 (15.2)	1	1	11.8	4 (4.3)	4 (4.3)	8 (8.7)	8 (8.7)	1	1	1	19
N# 9	2 (2.2)	0	0	2.9	1 (1.1)	0 (0)	1 (1.1)	0 (0)	0	0	0	5
N# 10	0 (0)	0	0	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0	0	0	0
N# 11	1 (1.1)	0	0	1.8	1 (1.1)	0 (0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	2
N# 12	0 (0)	0	0	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0	0	0	0
N# 13	2 (2.2)	0	0	2	0 (0)	4 (4.3)	4 (4.3)	0 (0)	1	0	0	14
N# 14	10 (10.9)	1	1	17.1	3 (3.2)	0 (0)	3 (3.2)	0 (0)	1	0	0	19
N# 15	3 (3.2)	1	0	5.1	6 (6.5)	0 (0)	6 (6.5)	0 (0)	1	1	0	20
N# 16	9 (9.8)	1	1	13.8	4 (4.3)	4 (4.3)	8 (8.7)	2 (2.2)	1	1	1	36
N# 17	5 (5.4)	1	1	4	2 (2.2)	0 (0)	2 (2.2)	0 (0)	0	0	0	10
N# 18	12 (13)	1	1	24.1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	19 (20.7)	0	0	1	0
N# 19	0 (0)	0	0	0	7 (7.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1	1	0	16
N# 20	3 (3.3)	1	0	5.7	7 (7.6)	0 (0)	7 (7.6)	0 (0)	1	1	0	29
N# 21	0 (0)	0	0	0	6 (6.5)	0 (0)	6 (6.5)	2 (2.2)	1	1	0	24
N# 22	0 (0)	0	0	0	1 (1.1)	0 (0)	1 (1.1)	0 (0)	0	0	0	2

PET VQ+: number of Vertebral Quadrant positive (VQ+), PET+≥3 VQ+: patients with at least 3 VQ+, PET+≥5 VQ+: patients with at least 5 VQ+, SUVmax total score: sum of the SUVmax of the Disco-Vertebral unit (DVu) (with a maximal of 6 DVu) with VQ+ MRI total A: sum of the VQ affected by Bone Medullar Edema (BME), MRI total B: sum of the VQ affected by BME and fat deposit (FD), MRI total FD: sum of the VQ affected by only FD, MRI ASAS 3 and 5: patients with at least 3 and 5 VQ with BME, MRI ASAS FD: patient with at least 5 VQ with FD, SPARCC:

18F-Fluoride PET/CT and MRI data: reliability and results after agreement

18F-Fluoride PET/CT:

On the 2024 VQ, the first reader (FB) recorded 77 positive VQ (3.8%) and the second (HT) 99 (4.9%). The Interobserver agreement for spine assessment between the two readers was moderate, with a kappa value = 0.58 (CI95: 0.56; 0.60). According to a PET+ \geq 3 VQ, both readers found 11 positive patients with only one discordance (kappa value = 0.90 (CI95: 0.77-1)). According to a PET+ \geq 5 VQ, reader 1 and reader 2 found, respectively, 6 and 7 positive patients with 3 cases of discordance (kappa value = 0.67 (CI95: 0.48-0.86)).

After adjudication, 85 (4.2%) VQ were retained as positive with a median number of positive VQ at 2.5 (min: 0; max: 14). Eleven patients (50%) were considered as positive according to PET+ \geq 3 VQ, and 8 patients (36.4%) were considered positive with a cut-off of PET+ \geq 5 VQ. The mean SUVmax values recorded were 1.9 (+/-0.7) and 1.5 (+/-0.4) for the two readers, respectively, with good correlation between readers (ICC = 0.62 (CI95: 0.28; 0.82)). The mean SUVmax was 1.6 (+/-0.2) for DVu- and 2.3 (+/-0.8) for DVu+. The mean SUVmax total score, calculated by readers 1 and 2, for patients with at least one DVu containing one VQ+, was 7.4 (+/-8) and 5.4 (+/-6.1), respectively, with an excellent correlation (ICC = 0.88 (CI95: 0.74-0.95)). After agreement, the mean SUVmax total score was 6.3 (+/- 7.4).

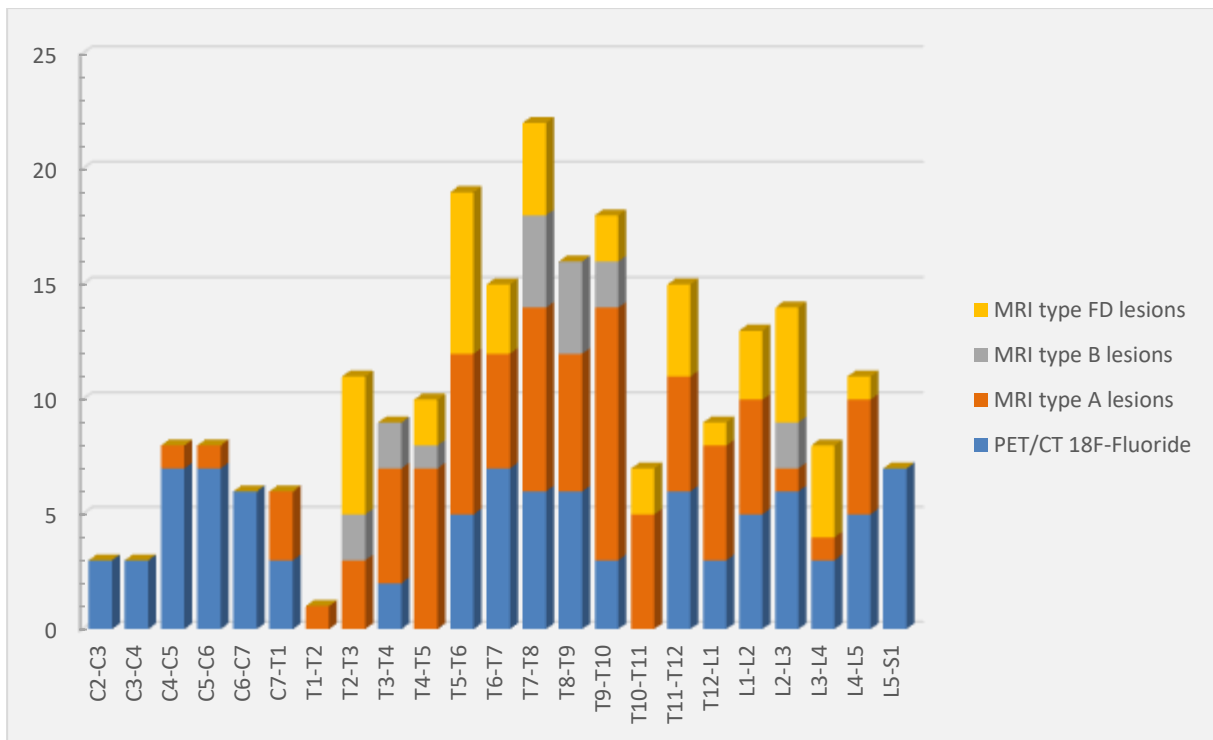
MRI:

On the 2024 VQ, reader 1 (DL) recorded 85 (4.2%) type A lesions, 42 (2%) FD lesions, and 17 (0.8%) type B lesions. The second reader (AB) recorded 88 (4.3%) type A lesions, 43 (2.1%) FD lesions, and 14 (0.7%) type B lesions. The Interobserver agreement for spine assessment between the two readers was excellent as well as for inflammatory lesions (type A+B) and for FD lesions, with kappa values = 0.90 (CI95: 0.77-1) and 0.89 (CI95: 0.76-1), respectively. For the diagnosis (ASAS 3 and ASAS 5), the interobserver agreement was also excellent: kappa value = 1 (CI95: 1-1). Fourteen patients (63.6%) and eleven patients (50%) were considered to fulfill ASAS criteria on MRI, with at least three and five VQ, respectively, with BME. Considering FD, four patients (18.2%) were considered to be fulfilling ASAS criteria, with at least five VQ with type FD lesions. The median numbers of inflammatory lesions (type A plus type B) were calculated to be 4.5 (min: 0; max: 14) and the mean SPARCC scores were 14 (+/- 11.1) and 14.2 (+/-12.9) for readers 1 and 2, respectively, with excellent correlation (ICC = 0.95 (CI95: 0.88-0.98)). The mean SPARCC score of the two readers was 14.1 (+/- 12.0).

Localization of increased uptake of 18F-Fluoride on PET/CT and MRI lesions (BME and FD)

On PET/CT, VQ+ were mainly present on the cervical spine and from the middle part of the dorsal spine to the lumbar-sacral region without predominant localization. However, on MRI, VQ+ were mainly observed at the thoracic spine for inflammatory lesions and fat deposits (see figure 1).

Figure 1: Numbers and distribution of increased uptake of 18F-Fluoride on PET/CT and bone medullar edema and fat deposits on spinal MRI



MRI type FD lesions: vertebral quadrant (VQ) with fat deposit (FD) lesions; MRI type A lesions: VQ with bone medullar edema (BME); MRI type B lesions: VQ with BME and FD; PET/CT 18F-Fluoride: VQ with increased fluoride uptake.

Comparison of increased uptake of 18F-Fluoride on PET/CT to MRI abnormalities (type A, type B and FD lesions)

- At the VQ level

By taking account of the location of the lesions, no correlation was found between both imaging modalities, as shown in table 3 and figure 1.

Table 3. Number (%) of associated and non-associated lesions (vertebral quadrant) in PET/CT and spinal MRI of 22 SpA patients with Cohen's Kappa coefficient correlation

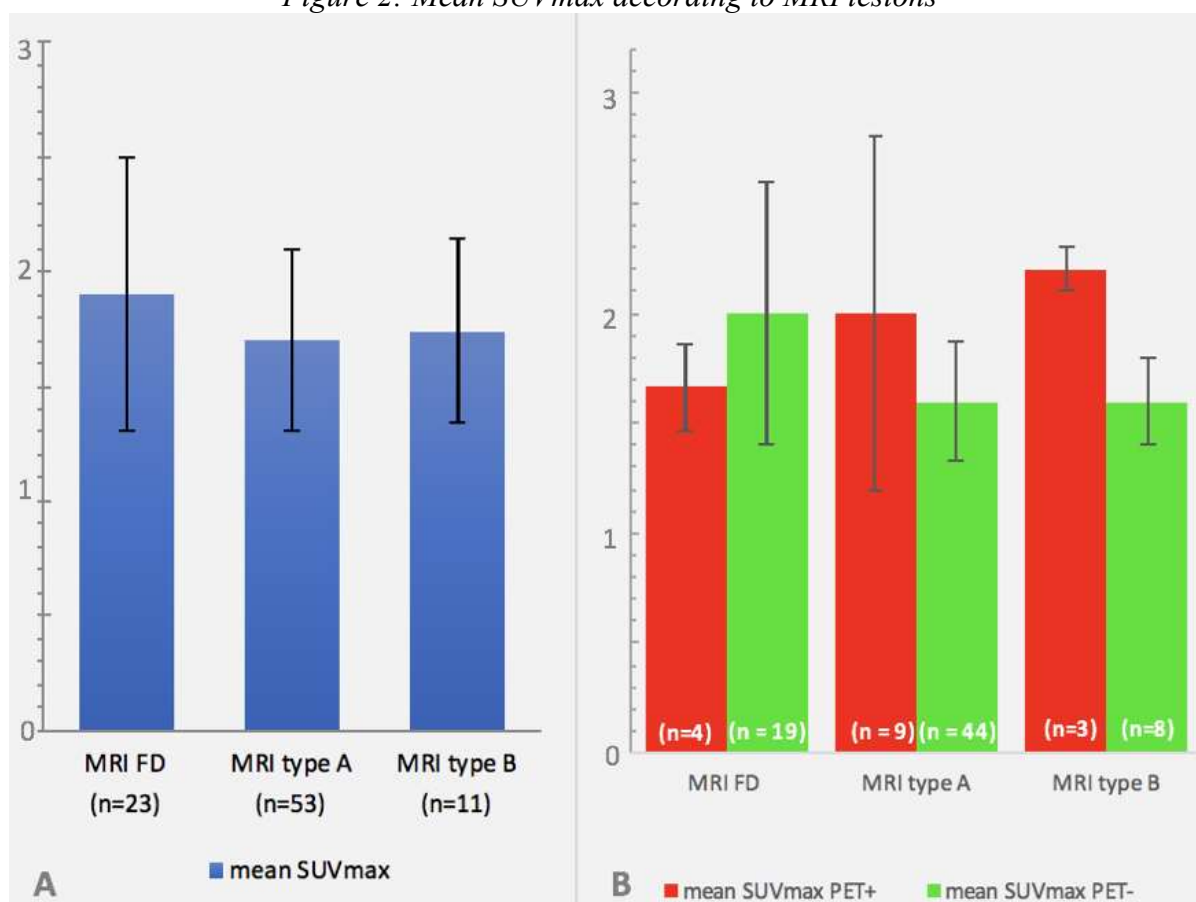
	MRI type A lesions		MRI type B lesions		MRI type A+B lesions		MRI type FD lesions	
	Positive	Negative	Positive	Negative	Positive	Negative	Positive	Negative
Positive PET/CT	12 (0.6)	77 (3.9)	3 (0.2)	85 (4.6)	15 (0.7)	85 (4.3)	7 (0.4)	81 (4.3)
Negative PET/CT	73 (3.7)	1795 (91.7)	14 (0.8)	1762 (94.6)	73 (3.7)	1783 (91.2)	35 (1.9)	1741 (93.4)
Kappa value	0.1 (CI95: 0.09-0.11)		0.04 (CI95: 0.03-0.05)		0.12 (CI95: 0.11-0.13)		0.08 (CI95: 0.07-0.09)	

- **At the DVu level**

For a definite DVu, when several VQ were observed with the same type of MRI lesion, only one SUVmax was measured. The SUVmax was calculated for each type of MRI lesions according to increased (PET+) or normal (PET-) fluoride uptake and considering anatomic agreement (Figure 2.B).

Thus, 100 SUVmax values were calculated, 16 DVu contained VQ+ and MRI lesions with anatomic agreement and 84 DVu contained MRI lesions associate with a normal fluoride uptake on PET/CT at the VQ level. Of 84 SUVmax calculated, 13 were excluded because of the presence of an increased fluoride uptake without MRI abnormality feature in the same DVu but in another VQ. Also, the mean SUVmax values have been calculated for each MRI lesion independently of presence or absence of IFU on the corresponding VQ (Figure 2.A). The mean SUVmax value for a DVu with VQ+ but without any MRI lesions was measured at 2.7 (+/-1).

Figure 2: Mean SUVmax according to MRI lesions



FD: vertebral quadrant (VQ) with fat deposit (FD) lesions, type A: VQ with bone medullar edema (BME), type B: VQ with BME and FD, n: number of DVu with MRI lesions.

A: mean SUVmax values were calculated at the DVu level for each type of MRI lesions independently of increased or normal fluoride uptake.

B: mean SUVmax values for each type of MRI lesions according to increased (PET+) and normal fluoride uptake (PET-).

- At the patient level

Considering the number of lesions per patient for PET/CT and MRI independently of their location, correlation was low for type A and type B lesions (0.32 (CI95: -0.13; 0.65, p= 0.15) and 0.42 (CI95: -0.02; 0.71, p = 0.05), respectively) and moderate for type A+B and fat deposit lesions (0.52 (CI95: 0.12; 0.77, p = 0.01) and 0.57 (CI95: 0.18; 0.79, p < 0.01), respectively).

According the 3 VQ+ criteria, 9 patients were positive and 6 patients negative through both imagings, with an agreement of 68.2%. Two patients were only positive on PET/CT, 5 only positive on MRI. If we considered more stringent criteria (≥ 5 VQ+), 13 patients (59.0%) were matched, 5 patients were positive and 8 patients negative through both imagings, 3 were only positive on PET, and 5 were only positive on MRI. According to the ≥ 5 type FD lesion criteria, 18 patients (81.8%) were matched on both imaging types (4 positive and 14 negative patients) and 4 were only positive on PET/CT.

Regarding quantitative analysis, the correlation between the SUVmax total score and the SPARCC score was low, with a correlation coefficient of 0.41 (CI 95%: - 0.02; 0.7, $p = 0.05$).

Figure 3: Spinal MRI and PET/CT 18F-Fluoride of patient 14

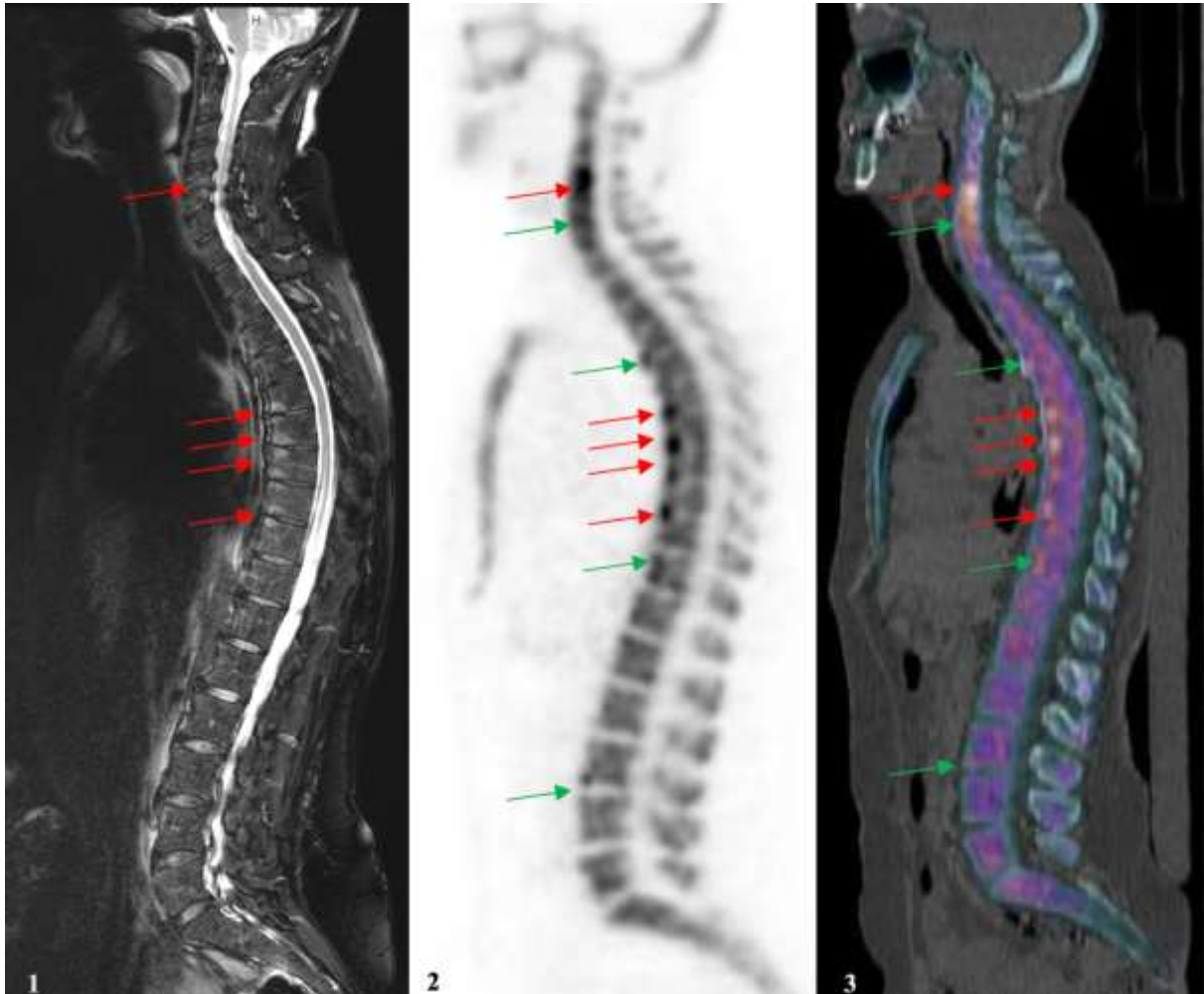


Image 1 : sagittal T2 FS acquisition. Image 2 and 3: PET/CT 18F-Fluoride. Red arrow: association between bone medullar edema (BME) and increased fluoride uptake (IFU). Green arrow: isolate IFU.

Association between clinical data and imaging assessment (Table 4)

Clinical and Imaging characteristics are presented in table 4 for non-radiographic (RX) and RX SpA involvement. The 8 patients who presented ≥ 5 VQ+ also presented a biological inflammatory syndrome more important than patients without (mean CRP of 25.6 mg/l vs 8.7 mg/l with $p = 0.03$). Therefore, the 11 patients with at ≥ 3 VQ+ were older than the other eleven, with an average age of 49 years vs 39.8 years ($p = 0.03$). The duration of symptoms was higher for the 14 patients who presented ≥ 3 VQ+ with BME than for the 8 patients without (mean symptoms duration of 9.5 years vs 5.4 with $p = 0.02$).

Table 4: Clinical data and imaging assessment of 22 SpA patients according to the existence or absence of radiographic sacroiliitis.

	SpA patients (n = 22)	RX SpA (n = 7)	Non-RX SpA (n = 15)
Clinical Data			
HLA B27 n (%)	7 (31.8)	3 (42.9)	4 (26.7)
BASDAI mean (+/- SD)	59 (+/-23.5)	39.2 (+/- 29.1) *	68.2 (+/- 13.4)
CRP mean (+/- SD)	14.8 (+/- 20.9)	28.5 (+/- 30.1) *	8.5 (+/- 11.5)
Sacroiliac joints (SIJ) MRI			
Inflammatory sacroiliitis n (%)	10 (45.5)	5 (71.4)	5 (33.3)
Mean SPARCC SIJ (+/- SD)	18.7 (+/- 9.4)	19.1 (+/- 13.3)	4.5 (+/- 5.5)
SIJ PET/CT 18F-Fluoride			
Positive PET n (%)	20 (90)	7 (100)	13 (59)
Mean PET activity score (+/- SD)	18.2 (+/- 8.7)	25.1 (+/- 8.9)	11.8 (+/- 8.8)
Mean SUVmax SIJ (+/- SD)	1.8 (+/- 0.4)	2.1 (+/- 1.1)	1.6 (+/-1.4)
Spine MRI			
ASAS 3 criteria n (%)	14 (64)	2 (28.6)	12 (80)
ASAS 5 criteria n (%)	11 (50)	2 (28.6)	9 (60)
ASAS FD criteria n (%)	4 (18.2)	2 (28.6)	2 (13.3)
SPARCC spine mean (+/- SD)	14 (+/- 11.1)	8.9 (+/- 10.7)	16.3 (+/- 10.8)
Mean A lesions (+/- SD)	3.9 (+/-3.6)	3.4 (+/- 4.6)	4.1 (+/- 3.2)
Mean B lesions (+/- SD)	0.8 (+/- 1.5)	0.4 (+/- 1.1)	0.9 (+/- 1.7)
Mean FD lesions (+/- SD)	1.9 (+/- 4.4)	3.9 (+/- 7.2)	1 (+/- 2.2)
PET/CT 18F-Fluoride			
PET+ \geq 3VQ+ n (%)	11 (50)	3 (42.9)	8 (53.3)
PET+ \geq 5VQ+ n (%)	8 (36.4)	3 (42.9)	5 (33.3)
Mean SUVmax total score (+/- SD)	6.3 (+/-7.4)	7.7 (+/- 9.9)	5.6 (+/- 6.2)
PET VQ+ n (%)	4.2 (+/- 4.6)	4.3 (4.6)	4.2 (4.7)

* $p < 0.05$

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, CRP: C Reactive Protein, SPARCC: inflammatory score, A lesions: sum of vertebral quadrant (VQ) with bone marrow edema (BME) per patient, B lesions: sum of VQ with BME and fat deposit (FD) per patient, FD lesions: sum of VQ with only FD, SUVmax total score: sum of the SUVmax of the Disco-Vertebral unit affected (with a maximum of 6), PET VQ+: number of positive VQ on PET/CT.

Discussion

To our knowledge, this is the most important prospective study evaluating correlation between ¹⁸F-Fluoride PET/CT and spinal MRI for each vertebral quadrant (2024 VQ) of 22 active SpA patients (7 radiographic (RX) SpA and 15 non-RX SpA). We found the same range of positive lesions on MRI (85 type A and 17 type B lesions) as on ¹⁸F-Fluoride PET/CT but with anatomical disagreement. However, the association between IFU and MRI lesions at the patient level was low for BME and type B lesions and moderate for FD.

Previous studies have shown an absence of correlation between ¹⁸F-fluoride PET/CT and MRI lesions in AS patients [17,18], except for one which found a significant association of increased osteoblastic activity with type A and type B lesions (with OR = 3.2, $p = 0.001$ and OR = 59.9, $p < 0.001$, respectively) in 12 AS patients [19]. In a recent study that explored the association of MRI abnormalities and increased osteoblastic activity by using a hybrid ¹⁸F-labeled fluoride PET/MRI in 13 AS patients, the authors found 4.1% (49/1196), 5.7% (69/1196) and 12.5% (149/1196) of type A, type B and type FD lesions respectively, and 5.4% (65/1196) of IFU lesions [18]. These results are globally similar to our results. They also found a small agreement for type A lesions and FD lesions at the VQ level (less than 20%) but a higher agreement for type B lesions (40%). Therefore, the quantitative assessment showed the highest mean SUVmax value was in the VQ where IFU was associated with type B lesions, followed by the VQ where IFU and FD lesions were associated (not statistically significant) [18]. However, in this study, the SUVmax values were not normalized by the SUVmax of the centre of the sacrum, which could limit individual variability. Moreover, the SUVmax of MRI lesions without IFU was not calculated. Our quantitative analysis partially differs from these results. We found that a higher mean SUVmax was observed for FD followed by DVu associated with type B and finally type A lesions. Our study also showed that IFU without association with any MRI lesions had the highest mean SUVmax, suggesting an important osteoblastic activity of DVu without noticeable MRI patterns. Of course, no statistical analysis can be done due to the low prevalence of type B lesions and the lack of power of the sample. For the same type of lesion on MRI, ¹⁸F-Fluoride PET/CT seems to show low and high SUVmax values suggesting different levels of osteoblastic activity for the same lesion observed on MRI. In other words, a BME lesion visible on MRI may reflect either only inflammatory tissue or a tissue with more osteoblastic activity than inflammatory lesions. These results suggest that some patients may present a higher level of osteoblastic activity, which may be responsible for syndesmophytes development. This question was

partially resolved by Park et al. in a population of 12 AS patients. This population was explored at baseline with MRI and 18F-Fluoride PET/CT and followed up with radiography at two years. On the 231 VQ without syndesmophytes on radiograph at baseline, 13 (5.5%) type A lesions, 2 (0.9%) type B lesions, and 20 (8.7%) FD lesions were found on MRI, while 6 (2.6%) IFU lesions were depicted on PET/CT. New syndesmophyte development was found significantly more frequently in the anterior vertebral corner with IFU (50%) or fat lesions (25%) at baseline than those without such lesions (5.8% and 5.2%; $p = 0.005$ and $p = 0.007$, respectively). In this pilot study, baseline increased 18F-Fluoride was independently associated with new syndesmophyte development with an OR calculated at 13.8 ($p = 0.019$). Thus, 18F-Fluoride PET/CT could identify AS patients with a high risk of developing syndesmophytes [19]. The presence of a higher SUVmax measured in DVu without abnormalities on MRI, followed by the fat deposit lesions and the recent results of Park et al., could explain the fact that most of the syndesmophytes (57.7-94%) could develop in vertebral units without MRI abnormalities [7,8,20]. All these results suggest that for the same patient, abnormalities depicted on 18F-Fluoride PET/CT are different from those observed on MRI and both imaging techniques may be complementary.

Interestingly, we noted that a high level of CRP, a biological factor of syndesmophyte progression in SpA patients, was significantly associated with SpA patients with more than 5 VQ+ on 18F-Fluoride PET/CT. Second, this study showed that non-RX SpA patients may present a high level of 18F-Fluoride activity with more than 5 VQ+ (33% of patients), suggesting that 18F-Fluoride PET/CT could identify a subgroup of patients at risk to becoming RX SpA. This result is of interest to follow them up longitudinally. Concerning the effects of treatment, Bruijnen et al. reported on a small number of AS patients who had one third of their PET positive lesions in the spine disappear after a 12-week application of TNF-blocker [21]. In this study, biopsy procedures were realized to collect material of PET positive lesions in the spine for immunohistochemistry. The authors found osteoid formation and osteoclasts along with cell infiltrate in conjunction areas of the bone and connective tissue in PET positive lesions, while these features were largely absent in PET negative lesions [21]. While the effect of TNF-blockers seems better understood, the effect of NSAIDs, corticosteroids or other biological treatments, however, is not currently well determined.

The main limitation of our study was the small number of patients, which has not allowed us to adjust our analysis for multiple comparisons. Therefore, the low prevalence of MRI lesions, particularly FD and type B lesions, was a limit for statistical analysis. The absence of

comparisons of our data with a control group could not permit to determine the sensitivity and specificity of 18F-Fluoride PET/CT. On PET/CT, the CT part was used for IFU localization (at the DVu and quadrant level) and for attenuation correction, but due to its low spatial resolution, CT was unable to be used to assess structural damages. Another study that accounts for structural lesions should be explored in the future. The main strength of this study lies in its strong methodology. In fact, we based our results on a lecture by three readers for 18-FNa PET/CT and two readers for MRI. As demonstrated for MRI, we showed for the first time that the inter-reader correlation for PET/CT assessment was moderate to excellent as well as for binary evaluation as for quantitative measurements. The higher inter-reader correlation of the quantitative score (SUVmax total score), defined as the sum of the SUVmax of the DVu that contained at least one VQ+ (involving qualitative analysis) with a maximal value of 6 DVu with VQ+, justifies its utilization for a more accurate evaluation of the spine by 18F-Fluoride PET/CT imaging.

Conclusion

Both imaging techniques are reliable and showed the same prevalence of abnormalities without anatomic agreement. This study suggests that MRI and 18F-Fluoride PET/CT showed different pathophysiological pathways of the disease and could be complementary for a better understanding of syndesmophyte formation in order to target RX-SpA and non-RX SpA patients at risk of developing these lesions.

References

1. Sieper J. Developments in the scientific and clinical understanding of the spondyloarthritides. *Arthritis Res. Ther.* 2009;11:208.
2. Baraliakos X, Landewé R, Hermann K-G, Listing J, Golder W, Brandt J, et al. Inflammation in ankylosing spondylitis: a systematic description of the extent and frequency of acute spinal changes using magnetic resonance imaging. *Ann. Rheum. Dis.* 2005;64:730–4.
3. Baraliakos X, Listing J, von der Recke A, Braun J. The natural course of radiographic progression in ankylosing spondylitis--evidence for major individual variations in a large proportion of patients. *J. Rheumatol.* 2009;36:997–1002.
4. Boonen A, van der Linden SM. The burden of ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol. Suppl.* 2006;78:4–11.
5. Marzo-Ortega H, McGonagle D, Bennett AN. Magnetic resonance imaging in spondyloarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2010;22:381–7.
6. Ostergaard M, Poggendorf RP, Axelsen MB, Pedersen SJ. Magnetic resonance imaging in spondyloarthritis--how to quantify findings and measure response. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2010;24:637–57.
7. Baraliakos X, Heldmann F, Callhoff J, Listing J, Appelboom T, Brandt J, et al. Which spinal lesions are associated with new bone formation in patients with ankylosing spondylitis treated with anti-TNF agents? A long-term observational study using MRI and conventional radiography. *Ann. Rheum. Dis.* 2014;73:1819–25.
8. van der Heijde D, Machado P, Braun J, Hermann K-GA, Baraliakos X, Hsu B, et al. MRI inflammation at the vertebral unit only marginally predicts new syndesmophyte formation: a multilevel analysis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2012;71:369–73.
9. Jones T. The role of positron emission tomography within the spectrum of medical imaging. *Eur. J. Nucl. Med.* 1996;23:207–11.
10. Elzinga EH, van der Laken CJ, Comans EFI, Boellaard R, Hoekstra OS, Dijkmans BAC, et al. ¹⁸F-FDG PET as a tool to predict the clinical outcome of infliximab treatment of rheumatoid arthritis: an explorative study. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 2011;52:77–80.
11. Beckers C, Ribbens C, André B, Marcelis S, Kaye O, Mathy L, et al. Assessment of disease activity in rheumatoid arthritis with (¹⁸F)-FDG PET. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 2004;45:956–64.
12. Elzinga EH, van der Laken CJ, Comans EFI, Lammertsma AA, Dijkmans B a. C, Voskuyl AE. 2-Deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucose joint uptake on positron emission tomography images: rheumatoid arthritis versus osteoarthritis. *Mol. Imaging Biol. MIB Off. Publ. Acad. Mol. Imaging.* 2007;9:357–60.

13. Canat X, Guillaumont A, Bouaboula M, Poinot-Chazel C, Derocq JM, Carayon P, et al. Peripheral benzodiazepine receptor modulation with phagocyte differentiation. *Biochem. Pharmacol.* 1993;46:551–4.
14. Fischer DR, Maquieira GJ, Espinosa N, Zanetti M, Hesselmann R, Johayem A, et al. Therapeutic impact of [(18)F]fluoride positron-emission tomography/computed tomography on patients with unclear foot pain. *Skeletal Radiol.* 2010;39:987–97.
15. Cook GJ, Fogelman I. The role of positron emission tomography in the management of bone metastases. *Cancer.* 2000;88:2927–33.
16. Bruijnen STG, van der Weijden MAC, Klein JP, Hoekstra OS, Boellaard R, van Denderen JC, et al. Bone formation rather than inflammation reflects ankylosing spondylitis activity on PET-CT: a pilot study. *Arthritis Res. Ther.* 2012;14:R71.
17. Fischer DR, Pfirrmann CWA, Zubler V, Stumpe KDM, Seifert B, Strobel K, et al. 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;2:38.
18. Buchbender C, Ostendorf B, Ruhlmann V, Heusch P, Miese F, Beiderwellen K, et al. Hybrid 18F-labeled Fluoride Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance (MR) Imaging of the Sacroiliac Joints and the Spine in Patients with Axial Spondyloarthritis: A Pilot Study Exploring the Link of MR Bone Pathologies and Increased Osteoblastic Activity. *J. Rheumatol.* 2015;42:1631–7.
19. Park E-K, Pak K, Park J-H, Kim K, Kim S-J, Kim I-J, et al. Baseline increased 18F-fluoride uptake lesions at vertebral corners on positron emission tomography predict new syndesmophyte development in ankylosing spondylitis: a 2-year longitudinal study. *Rheumatol. Int.* 2017;37:765–73.
20. Maksymowych WP, Chiowchanwisawakit P, Clare T, Pedersen SJ, Østergaard M, Lambert RGW. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: evidence of a relationship between inflammation and new bone formation. *Arthritis Rheum.* 2009;60:93–102.
21. Bruijnen S, Verweij N, van Duivenvoorde L, Baeten D, van Denderen C, Bot J, Hoekstra O, Raijmakers P, van der Horst - Bruinsma I, van der Laken C. Imaging of Ankylosing Spondylitis By [18f]Fluoride PET-CT to Assess Bone Formation Activity and to Monitor Anti-TNF Therapy [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2016 68 Suppl 10 [Internet]. Available from: <http://acrabstracts.org/abstract/imaging-of-ankylosing-spondylitis-by-18ffluoride-pet-ct-to-assess-bone-formation-activity-and-to-monitor-anti-tnf-therapy/>.

4) Conclusion

a. Comparaison de l'atteinte rachidienne évaluée par le 18F-fluoride et l'IRM chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante

Notre étude n'a pas mis en évidence d'association significative entre l'hyperactivité ostéoblastique visualisée en TEP/CT et les anomalies inflammatoires et graisseuses visualisées en IRM dans l'atteinte rachidienne chez 22 patients atteints de spondylarthrite active (dont 7 patients avec atteinte radiographique). Ces résultats sont concordants avec les données de la littérature. En effet, plusieurs études ont été réalisées afin de comparer les atteintes rachidiennes chez des patients atteints de spondylarthrite en évaluant d'une part l'activité ostéoblastique via le 18F-fluoride et d'autre part l'atteinte inflammatoire et les remaniements post-inflammatoires (dépôts graisseux) via l'IRM rachidienne. Ces études montrent une faible corrélation entre ces deux modalités d'imagerie.

Dorothee Fisher et al ont comparé l'activité ostéoblastique et les lésions inflammatoires chez dix patients atteints de spondylarthrite ankylosante active. Au niveau rachidien, leurs résultats ont montré que seulement 14 lésions rachidiennes étaient concordantes pour les deux modalités d'imagerie, 24 lésions détectées par le 18F-Fluoride n'avaient pas de correspondance en IRM et 54 lésions inflammatoires visualisées en IRM ne montraient pas d'hypercaptation du 18F-Fluoride. La corrélation entre la TEP/CT au 18F-Fluoride et l'IRM était faible (kappa mesuré à 0,25) [66]. Une étude pilote récente réalisée chez 13 patients atteints de spondylarthrite ankylosante ayant bénéficié d'une TEP/IRM au 18F-fluoride a montré chez ces patients l'existence de 4,1% (49/1196), 5,7% (69/1196) et 12,5% (149/1196) de lésions inflammatoires aiguës, mixtes et graisseuses et 5,4% (65/1196) de lésions avec hypermétabolisme du 18F-Fluoride. Parmi les 49 quadrants vertébraux présentant une atteinte inflammatoire, 7 présentaient une hypercaptation du fluorure (14,3%). Concernant les 149 quadrants vertébraux contenant des dépôts graisseux, 13 présentaient une hypercaptation du fluorure (8,7%). Lorsque les quadrants vertébraux, contenaient à la fois des lésions inflammatoires et des dépôts graisseux (69 quadrants vertébraux), l'association avec une hypercaptation du fluorure était plus importante mais restait modérée (40,6%) [65].

Seulement une étude réalisée chez 12 patients atteints de spondylarthrite ankylosante a mis en évidence une association significative au niveau rachidien, entre l'atteinte inflammatoire en

IRM (type inflammation aigue et type inflammation mixte) et l'hypermétabolisme du fluorure (OR = 3,2 ; p = 0,001 et OR = 59,9 ; p < 0,001 respectivement). [67].

b. Evaluation quantitative du 18F-Fluorure

Nos résultats ont montré que les SUVmax moyens les plus élevés concernaient les lésions avec hypermétabolisme isolé du 18F-Fluorure suivi des lésions IRM de type dépôt graisseux puis des lésions IRM de type mixte. En distinguant d'une part les lésions IRM concordantes et d'autre part les lésions IRM non concordantes avec la TEP/CT, nous avons constaté l'existence de deux profils ostéogéniques pour un même type de lésion IRM. En d'autres termes, certaines lésions inflammatoires présentaient une activité ostéoblastique élevée alors que d'autres présentaient une activité ostéoblastique faible. Ceci était également observé pour les lésions de type mixte et les lésions graisseuses. Nous avons également constaté que les lésions avec un hypermétabolisme isolé du 18F-Fluorure présentaient l'hyperactivité ostéoblastique la plus élevée (SUVmax moyen) bien qu'aucune lésion IRM sous-jacente ne soit visualisée. Cela étant, aucune analyse statistique n'a pu être réalisée en raison de la faible prévalence des lésions inflammatoires mixtes et du manque de puissance de notre échantillon.

Une étude pilote récente s'est également intéressée à l'analyse quantitative du 18F-Fluorure. Les auteurs ont trouvé que le SUVmax moyen était plus élevé lorsque l'hypermétabolisme du 18F-fluorure était associé avec des lésions inflammatoires mixtes suivi des lésions graisseuses [65]. Cependant dans cette étude réalisée chez 13 patients, les SUVmax n'ont pas été normalisés par le SUVmax sacré, ce qui n'a pas permis de limiter les variations individuelles du métabolisme du 18F-Fluorure. De plus, les SUVmax des lésions IRM non concordantes avec les lésions visualisées en TEP/CT n'ont pas été mesurés.

c. Inflammation vertébrale, hyperactivité ostéoblastique et syndesmophytes

Nos résultats suggèrent que certains patients présentent une activité ostéoblastique élevée pouvant être responsable de la formation de syndesmophytes. Cette question a été partiellement résolue par Park et al dans une étude réalisée chez 12 patients atteints de spondylarthrite ankylosante. Ces patients ont bénéficié d'une IRM et d'une TEP/CT au 18F-Fluorure à l'inclusion et de radiographies rachidiennes après un suivi longitudinal de 2 ans. Parmi les 231 coins vertébraux sans syndesmophyte à l'inclusion, 13 présentaient une atteinte inflammatoire (5,5%), 2 présentaient une atteinte inflammatoire mixte (0,9%), 20 présentaient

des remaniements graisseux (8,7%) et 6 présentaient un hypermétabolisme du 18F-Fluoride (2,6%). Les nouveaux syndesmophytes se sont développés plus fréquemment au niveau des coins vertébraux présentant un hypermétabolisme du 18F-Fluoride (50%) ou des remaniements graisseux (25%) à l'inclusion (5,8% et 5,2% ; $p = 0,005$ et $p = 0,007$, respectivement). L'hypermétabolisme du 18F-Fluoride était indépendamment associé avec le développement de syndesmophytes (OR = 13,8 ; $p = 0,019$) [68].

Une étude longitudinale réalisée chez 73 patients atteints de spondylarthrite ankylosante traités par anti-TNF, a montré que 57,4% des syndesmophytes développés après 5 ans de suivi n'avaient pas de correspondance lésionnelle en IRM [70]. Baraliakos et al ont également réalisé une étude longitudinale pendant 2 ans, chez 39 patients atteints de spondylarthrites ankylosantes avec réalisation d'une IRM rachidienne à l'inclusion puis à deux ans. Leurs résultats ont montré que la formation d'une partie des syndesmophytes retrouvées à 2 ans n'avait pas de lien avec des phénomènes inflammatoires à l'inclusion. En effet, 62% des syndesmophytes sont apparus sur des vertèbres indemnes de phénomènes inflammatoires (vs 38% sur des vertèbres présentant des remaniements inflammatoires à l'inclusion, $p = 0,03$) [71].

Van Der Heijde et al, ont analysé un échantillon (80%) de la base de données ASSERT, constitué pour chaque patient d'une IRM à l'inclusion, à 24 semaines et à 102 semaines ainsi que d'une radiographie à l'inclusion et à 102 semaines. L'analyse des données a permis de montrer que l'existence d'une inflammation vertébrale en IRM, augmentait légèrement le risque de développer des syndesmophytes. Cependant, la majorité des nouveaux syndesmophytes se développait sur des vertèbres indemnes d'inflammation [72].

Maksymowych et al ont réalisé une étude contrôlée et randomisée avec 29 patients atteints de spondylarthrite ankylosante. Le suivi longitudinal a montré que les nouveaux syndesmophytes se développaient de manière plus fréquente lorsqu'une inflammation préexistait au niveau vertébral (20% vs 5,1% lorsqu'il n'y avait pas d'inflammation). Il a également été mis en évidence un développement plus fréquent de syndesmophytes sur les vertèbres où l'inflammation était résolue par rapport aux vertèbres où l'inflammation persistait [73].

Une étude s'est intéressée à la croissance des syndesmophytes sur une durée de 12 ans chez 186 patients atteints de spondylarthrite ankylosante. Tout d'abord, il a été mis en évidence que la croissance moyenne des syndesmophytes chez ces patients était de 18% en 2 ans. Il a été également constaté qu'il y avait une importante hétérogénéité entre les patients, mais

également entre les différents espaces intervertébraux et au sein même de l'espace intervertébral, suggérant l'importance des facteurs locaux biologiques. De plus, la croissance des syndesmophytes n'est pas linéaire au cours du temps, celle-ci alternant avec des périodes de stabilité [74].

Nos résultats quantitatifs et les résultats de Park et al [68] pourraient expliquer le fait que la plupart des syndesmophytes (57,7-94%) se développe au sein de vertèbre sans anomalie détectée en IRM [70–72]. Ces résultats suggèrent également que les anomalies détectées avec la TEP/CT au 18F-Fluoride sont différentes de celles détectées en IRM, et que ces deux modalités d'imagerie seraient alors complémentaires.

d. Limites et apports de notre étude

La principale limite de notre étude est le faible effectif de notre population. La faible prévalence des lésions IRM, particulièrement les lésions mixtes et les lésions graisseuses, a été une limite pour l'analyse statistique. L'absence de comparaison de nos données avec un groupe contrôle ne nous a pas permis de déterminer la sensibilité et la spécificité de la TEP/CT au 18F-Fluoride. Concernant la TEP/CT, le scanner réalisé a permis la localisation anatomique précise des anomalies métaboliques du 18F-Fluoride (à l'échelle de l'unité discovertébrale et à l'échelle du quadrant vertébral) et a également permis la réalisation de la correction d'atténuation. Cependant, du fait de la faible résolution spatiale, le scanner ne nous a pas permis d'évaluer les anomalies structurales du rachis. Une étude prenant en compte les anomalies structurales grâce à la réalisation de coupes scannographiques fines devra être réalisée prochainement.

Le principal point fort de notre étude est sa robustesse méthodologique. Ainsi, nos résultats sont basés sur une triple lecture TEP/CT et une double lecture IRM. Nous avons montré pour la première fois que la corrélation inter-lecteur pour l'évaluation TEP/CT au 18F-Fluoride était de modérée à excellente aussi bien pour l'évaluation binaire que pour l'évaluation quantitative. La corrélation inter-lecteur était excellente pour le calcul d'un score quantitatif : le SUVmax total score, défini comme la somme des SUVmax des unités discovertébrales contenant au moins un coin vertébral pathologique (impliquant également une analyse qualitative). Ceci pouvait suggérer son utilisation pour une évaluation plus précise du rachis avec la TEP/CT au 18F-Fluoride.

e. Perspectives

Nous avons constaté qu'un syndrome inflammatoire biologique (CRP augmentée) était significativement associé aux patients présentant au moins 5 quadrants vertébraux avec un hypermétabolisme du 18F-Fluoride. Nous avons également constaté que 33% des patients avec une spondylarthrite non radiographique présentaient au moins 5 quadrants vertébraux avec un hypermétabolisme du 18F-Fluoride. Ceci suggère que la TEP/CT au 18F-Fluoride pourrait identifier un sous-groupe de patients à risque de développer une spondylarthrite radiographique. Un suivi longitudinal de ces patients serait justifié.

Concernant les effets thérapeutiques, Bruijnen S et al, ont montré sur un échantillon de 12 patients atteints de spondylarthrite ankylosante et traités par anti-TNF, qu'un tiers des lésions positives en TEP/CT au 18F-Fluoride régressaient après 12 semaines de traitement par anti-TNF [75]. Bien que l'effet des anti-TNF semble mieux compris, l'effet des AINS, des corticoïdes et des autres traitements biologiques n'est pas encore clairement compris.

Ces deux modalités d'imagerie sont fiables et ont montré la même prévalence d'anomalies sans concordance anatomique. Cette étude suggère que l'IRM et la TEP/CT au 18F-Fluoride mettent en évidence différents mécanismes physiopathologiques et seraient donc complémentaires pour une meilleure compréhension du développement des syndesmophytes. Ils permettraient de cibler les patients à risque de développer ces lésions chez les patients atteints de spondylarthrite radiographique mais également chez ceux atteints de spondylarthrite non radiographique.

5) Bibliographie

1. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet Lond. Engl.* 2011;377:2127–37.
2. Claudepierre P, Wendling D, Breban M, Goupille P, Dougados M. Ankylosing spondylitis, spondyloarthropathy, spondyloarthritis, or spondylarthritis: what's in a name? *Jt. Bone Spine Rev. Rhum.* 2012;79:534–5.
3. Sieper J, Rudwaleit M, Khan MA, Braun J. Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2006;20:401–17.
4. Saraux A, Guillemin F, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. *Ann. Rheum. Dis.* 2005;64:1431–5.
5. Sieper J. Developments in the scientific and clinical understanding of the spondyloarthritides. *Arthritis Res. Ther.* 2009;11:208.
6. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, 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;68:777–83.
7. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *The Lancet.* 2007;369:1379–90.
8. Chen B, Li J, He C, Li D, Tong W, Zou Y, et al. Role of HLA-B27 in the pathogenesis of ankylosing spondylitis (Review). *Mol. Med. Rep.* 2017;15:1943–51.
9. Sieper J. Developments in the scientific and clinical understanding of the spondyloarthritides. *Arthritis Res. Ther.* 2009;11:208.
10. Gran JT, Husby G, Hordvik M. Prevalence of ankylosing spondylitis in males and females in a young middle-aged population of Tromsø, northern Norway. *Ann. Rheum. Dis.* 1985;44:359–67.
11. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum.* 1998;41:58–67.
12. Gran JT, Husby G. The epidemiology of ankylosing spondylitis. *Semin. Arthritis Rheum.* 1993;22:319–34.
13. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum.* 2005;52:1000–8.
14. 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;27:361–8.
15. Khan MA, van der Linden SM, Kushner I, Valkenburg HA, Cats A. Spondylitic disease without radiologic evidence of sacroiliitis in relatives of HLA-B27 positive ankylosing spondylitis patients. *Arthritis Rheum.* 1985;28:40–3.
16. Dougados M. Diagnostic features of ankylosing spondylitis. *Br. J. Rheumatol.* 1995;34:301–3.

17. Mau W, Zeidler H, Mau R, Majewski A, Freyschmidt J, Stangel W, et al. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year followup. *J. Rheumatol.* 1988;15:1109–14.
18. Said-Nahal R, Miceli-Richard C, Berthelot JM, Duché A, Dernis-Labous E, Le Blévec G, et al. The familial form of spondylarthropathy: a clinical study of 115 multiplex families. *Groupe Français d'Etude Génétique des Spondylarthropathies. Arthritis Rheum.* 2000;43:1356–65.
19. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. *Rev. Rhum. Mal. Osteoartic.* 1990;57:85–9.
20. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991;34:1218–27.
21. Goie The HS, Steven MM, van der Linden SM, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a comparison of the Rome, New York and modified New York criteria in patients with a positive clinical history screening test for ankylosing spondylitis. *Br. J. Rheumatol.* 1985;24:242–9.
22. Malaviya AN, Rawat R, Agrawal N, Patil NS. The Nonradiographic Axial Spondyloarthritis, the Radiographic Axial Spondyloarthritis, and Ankylosing Spondylitis: The Tangled Skein of Rheumatology. *Int. J. Rheumatol.* [Internet]. 2017;2017. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5438843/>
23. Oostveen J, Prevo R, den Boer J, van de Laar M. Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging and subsequent development of sacroiliitis on plain radiography. A prospective, longitudinal study. *J. Rheumatol.* 1999;26:1953–8.
24. Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann. Rheum. Dis.* 2009;68:770–6.
25. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann. Rheum. Dis.* 2011;70:25–31.
26. International Genetics of Ankylosing Spondylitis Consortium (IGAS), Cortes A, Hadler J, Pointon JP, Robinson PC, Karaderi T, et al. Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci. *Nat. Genet.* 2013;45:730–8.
27. Sheehan NJ. HLA-B27: what's new? *Rheumatol. Oxf. Engl.* 2010;49:621–31.
28. Chatzikyriakidou A, Voulgari PV, Drosos AA. What is the role of HLA-B27 in spondyloarthropathies? *Autoimmun. Rev.* 2011;10:464–8.
29. Brown MA. Progress in the genetics of ankylosing spondylitis. *Brief. Funct. Genomics.* 2011;10:249–57.

30. Neidhart M, Baraliakos X, Seemayer C, Zelder C, Gay RE, Michel BA, et al. Expression of cathepsin K and matrix metalloproteinase 1 indicate persistent osteodestructive activity in long-standing ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2009;68:1334–9.
31. Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H, et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1995;38:499–505.
32. Polzer K, Diarra D, Zwerina J, Schett G. Inflammation and destruction of the joints--the Wnt pathway. *Jt. Bone Spine Rev. Rhum.* 2008;75:105–7.
33. Appel H, Ruiz-Heiland G, Listing J, Zwerina J, Herrmann M, Mueller R, et al. Altered skeletal expression of sclerostin and its link to radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:3257–62.
34. Poddubnyy D, Appel H, Sieper J. Investigation of involved tissue in axial spondyloarthritis--what have we learnt from immunohistochemical studies? *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2010;24:715–9.
35. Lories RJU, Luyten FP, de Vlam K. Progress in spondylarthritis. Mechanisms of new bone formation in spondyloarthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2009;11:221.
36. Samoto H, Shimizu E, Matsuda-Honjyo Y, Saito R, Nakao S, Yamazaki M, et al. Prostaglandin E2 stimulates bone sialoprotein (BSP) expression through cAMP and fibroblast growth factor 2 response elements in the proximal promoter of the rat BSP gene. *J. Biol. Chem.* 2003;278:28659–67.
37. van der Heijde D, Calin A, Dougados M, Khan MA, van der Linden S, Bellamy N. Selection of instruments in the core set for DC-ART, SMARD, physical therapy, and clinical record keeping in ankylosing spondylitis. Progress report of the ASAS Working Group. *Assessments in Ankylosing Spondylitis. J. Rheumatol.* 1999;26:951–4.
38. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC, Dijkmans B, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2006;65:442–52.
39. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2011;70:896–904.
40. Landewé R, Dougados M, Mielants H, van der Tempel H, van der Heijde D. Physical function in ankylosing spondylitis is independently determined by both disease activity and radiographic damage of the spine. *Ann. Rheum. Dis.* 2009;68:863–7.
41. Wanders AJB, Landewé RBM, Spoorenberg A, Dougados M, van der Linden S, Mielants H, et al. What is the most appropriate radiologic scoring method for ankylosing spondylitis? A comparison of the available methods based on the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials filter. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2622–32.
42. van der Heijde D, Landewé R. Selection of a method for scoring radiographs for ankylosing spondylitis clinical trials, by the Assessment in Ankylosing Spondylitis Working Group and OMERACT. *J. Rheumatol.* 2005;32:2048–9.
43. Creemers MCW, Franssen MJ a. M, van't Hof MA, Gribnau FWJ, van de Putte LBA, van Riel

- PLCM. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann. Rheum. Dis.* 2005;64:127–9.
44. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. Development of a radiographic scoring tool for ankylosing spondylitis only based on bone formation: addition of the thoracic spine improves sensitivity to change. *Arthritis Rheum.* 2009;61:764–71.
45. Boers M, Brooks P, Strand CV, Tugwell P. The OMERACT filter for Outcome Measures in Rheumatology. *J. Rheumatol.* 1998;25:198–9.
46. Ramiro S, van Tubergen A, Stolwijk C, Landewé R, van de Bosch F, Dougados M, et al. Scoring radiographic progression in ankylosing spondylitis: should we use the modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS) or the Radiographic Ankylosing Spondylitis Spinal Score (RASSS)? *Arthritis Res. Ther.* 2013;15:R14.
47. Rostom S, Dougados M, Gossec L. New tools for diagnosing spondyloarthropathy. *Jt. Bone Spine Rev. Rhum.* 2010;77:108–14.
48. Pavy S, Dernis E, Lavie F, Maillefert J-F, Mariette X, Schaevebeke T, et al. Imaging for the diagnosis and follow-up of ankylosing spondylitis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Jt. Bone Spine Rev. Rhum.* 2007;74:338–45.
49. Hermann K-GA, Landewé RBM, Braun J, van der Heijde DMFM. Magnetic resonance imaging of inflammatory lesions in the spine in ankylosing spondylitis clinical trials: is paramagnetic contrast medium necessary? *J. Rheumatol.* 2005;32:2056–60.
50. Hermann K-GA, Althoff CE, Schneider U, Zühlsdorf S, Lembcke A, Hamm B, et al. Spinal changes in patients with spondyloarthritis: comparison of MR imaging and radiographic appearances. *Radiogr. Rev. Publ. Radiol. Soc. N. Am. Inc.* 2005;25:559-569-570.
51. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann K-GA, Landewé R, van der Heijde D, Baraliakos X, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann. Rheum. Dis.* 2009;68:1520–7.
52. Pedersen SJ, Weber U, Ostergaard M. The diagnostic utility of MRI in spondyloarthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2012;26:751–66.
53. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann K-GA, Landewé R, van der Heijde D, Baraliakos X, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann. Rheum. Dis.* 2009;68:1520–7.
54. Hermann K-GA, Baraliakos X, van der Heijde DMFM, Jurik A-G, Landewé R, Marzo-Ortega H, et al. Descriptions of spinal MRI lesions and definition of a positive MRI of the spine in axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI study group. *Ann. Rheum. Dis.* 2012;71:1278–88.
55. Marzo-Ortega H, McGonagle D, Bennett AN. Magnetic resonance imaging in spondyloarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2010;22:381–7.

56. Bennett AN, Rehman A, Hensor EMA, Marzo-Ortega H, Emery P, McGonagle D. Evaluation of the diagnostic utility of spinal magnetic resonance imaging in axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:1331–41.
57. Bennett AN, Rehman A, Hensor EMA, Marzo-Ortega H, Emery P, McGonagle D. The fatty Romanus lesion: a non-inflammatory spinal MRI lesion specific for axial spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2010;69:891–4.
58. Baron R. Anatomy and Ultrastructure of Bone – Histogenesis, Growth and Remodeling. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279149/>
59. Beck-Jensen JE, Kollerup G, Sørensen HA, Pors Nielsen S, Sørensen OH. A single measurement of biochemical markers of bone turnover has limited utility in the individual person. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1997;57:351–9.
60. Blau M, Nagler W, Bender MA. Fluorine-18: a new isotope for bone scanning. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 1962;3:332–4.
61. Li Y, Schiepers C, Lake R, Dadparvar S, Berenji GR. Clinical utility of (18)F-fluoride PET/CT in benign and malignant bone diseases. *Bone.* 2012;50:128–39.
62. Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, Lievshitz G, Lerman H, Leibovitch I. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP Planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 2006;47:287–97.
63. Bruijnen STG, van der Weijden MAC, Klein JP, Hoekstra OS, Boellaard R, van Denderen JC, et al. Bone formation rather than inflammation reflects ankylosing spondylitis activity on PET-CT: a pilot study. *Arthritis Res. Ther.* 2012;14:R71.
64. Idolazzi L, Salgarello M, Gatti D, Viapiana O, Vantaggiato E, Fassio A, et al. 18F-fluoride PET/CT for detection of axial involvement in ankylosing spondylitis: correlation with disease activity. *Ann. Nucl. Med.* 2016;30:430–4.
65. Buchbender C, Ostendorf B, Ruhlmann V, Heusch P, Miese F, Beiderwellen K, et al. Hybrid 18F-labeled Fluoride Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance (MR) Imaging of the Sacroiliac Joints and the Spine in Patients with Axial Spondyloarthritis: A Pilot Study Exploring the Link of MR Bone Pathologies and Increased Osteoblastic Activity. *J. Rheumatol.* 2015;42:1631–7.
66. Fischer DR, Pfirrmann CWA, Zubler V, Stumpe KDM, Seifert B, Strobel K, et al. 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;2:38.
67. Lee S-G, Kim I-J, Kim K-Y, Kim H-Y, Park K-J, Kim S-J, et al. Assessment of bone synthetic activity in inflammatory lesions and syndesmophytes in patients with ankylosing spondylitis: the potential role of 18F-fluoride positron emission tomography-magnetic resonance imaging. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2015;33:90–7.

68. Park E-K, Pak K, Park J-H, Kim K, Kim S-J, Kim I-J, et al. Baseline increased ¹⁸F-fluoride uptake lesions at vertebral corners on positron emission tomography predict new syndesmophyte development in ankylosing spondylitis: a 2-year longitudinal study. *Rheumatol. Int.* 2017;37:765–73.
69. Strobel K, Fischer DR, Tamborrini G, Kyburz D, Stumpe KDM, Hesselmann RGX, et al. ¹⁸F-fluoride PET/CT for detection of sacroiliitis in ankylosing spondylitis. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2010;37:1760–5.
70. Baraliakos X, Heldmann F, Callhoff J, Listing J, Appelboom T, Brandt J, et al. Which spinal lesions are associated with new bone formation in patients with ankylosing spondylitis treated with anti-TNF agents? A long-term observational study using MRI and conventional radiography. *Ann. Rheum. Dis.* 2014;73:1819–25.
71. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. The relationship between inflammation and new bone formation in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res. Ther.* 2008;10:R104.
72. van der Heijde D, Machado P, Braun J, Hermann K-GA, Baraliakos X, Hsu B, et al. MRI inflammation at the vertebral unit only marginally predicts new syndesmophyte formation: a multilevel analysis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2012;71:369–73.
73. Maksymowych WP, Chiowchanwisawakit P, Clare T, Pedersen SJ, Østergaard M, Lambert RGW. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: evidence of a relationship between inflammation and new bone formation. *Arthritis Rheum.* 2009;60:93–102.
74. Tan S, Wang R, Ward MM. Syndesmophyte growth in ankylosing spondylitis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2015;27:326–32.
75. Bruijnen S, Verweij N, van Duivenvoorde L, Baeten D, van Denderen C, Bot J, Hoekstra O, Raijmakers P, van der Horst - Bruinsma I, van der Laken C. Imaging of Ankylosing Spondylitis By [¹⁸f]Fluoride PET-CT to Assess Bone Formation Activity and to Monitor Anti-TNF Therapy [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2016 68 Suppl 10 [Internet]. Available from: <http://acrabstracts.org/abstract/imaging-of-ankylosing-spondylitis-by-18ffluoride-pet-ct-to-assess-bone-formation-activity-and-to-monitor-anti-tnf-therapy/>.

RÉSUMÉ

Objectif : L'objectif de cette étude était de comparer la prévalence et la distribution de l'activité ostéoblastique rachidienne évaluées par la TEP/CT au 18F-Fluoride avec les atteintes IRM chez des patients atteints de spondylarthrite active (IDRCB : 2012-A00568-35).

Patients et méthode : 22 patients âgés entre 28 et 66 ans (âge moyen : 44,4 +/- 10 ans) ont bénéficié de manière prospective d'une TEP/CT au 18F-Fluoride et d'une IRM rachidienne (délai moyen : 15,6 +/- 11,8 jours). L'hypermétabolisme du 18F-Fluoride a été évalué de manière binaire par 3 lecteurs indépendants. Les 23 unités discovertébrales (uDV) ont été évaluées quadrant par quadrant (QV) (4 QV par uDV). Les patients ont été classés comme positifs en TEP/CT lorsqu'au moins 3 QV étaient positifs, de manière similaire aux critères ASAS en IRM. Dans un second temps, le SUVmax (maximal Standardized Uptake Value) a été mesuré pour chaque uDV. En IRM, le rachis a été évalué de manière indépendante par 2 lecteurs, en accord avec les critères ASAS pour l'œdème ostéoméduillaire (BME) (≥ 3 QV avec BME) et les lésions suivantes ont été répertoriées : BME (type A), BME et dépôt graisseux (type B), et dépôt graisseux isolé (type FD). Les scores SPARCC ont également été calculés pour chaque patient.

Résultats : Concernant la TEP/CT, la corrélation inter-lecteur pour le diagnostic de QV positif était modérée ($\kappa = 0,58$; IC95% [0,56-0,60]). En considérant le critère de positivité d'au moins 3 QV positifs, les lecteurs ont trouvé 11 patients positifs avec une excellente corrélation ($\kappa = 0,90$; IC95% [0,77-1]). Pour l'analyse des SUVmax le coefficient de corrélation intra-classe était bon (0,62 ; IC95% [0,28-0,82]). Concernant l'IRM, 14 patients présentaient au moins 3 QV positifs (aucune discordance inter-lecteur) avec un score SPARCC moyen de 14 (+/- 11,1). Sur les 2024 QV analysés, 85 (4,3%) étaient positifs en TEP/CT au 18F-Fluoride. En IRM, 85 (4,3%), 42 (2%) et 17 (0,8%) lésions de type A, B et FD ont été identifiées. Il n'y avait pas de corrélation à l'échelle du QV entre ces deux modalités d'imagerie. 9 patients avec une TEP + étaient aussi positifs en IRM (concordance de 15/22 soit 68,2%).

Conclusion : Ces deux modalités d'imagerie sont liées et montrent la même prévalence d'anomalies mais sans concordance anatomique. Cette étude suggère que l'IRM et la TEP/CT au 18F-Fluoride montrent des mécanismes physiopathologiques différents de la maladie et pourraient être complémentaires pour une meilleure compréhension de la formation des syndesmophytes en vue de cibler les patients à risque de développer ces lésions.

TITRE EN ANGLAIS : Comparison of osteoblastic activity assessed by 18F-Fluoride PET/CT and MR bone pathologies in the spine of patients with active spondylarthritis.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE EN MÉDECINE NUCLÉAIRE – 2017

MOTS CLÉS : ^{18}F -Fluoride TEP/CT, IRM, spondylarthrite active, SPARCC, atteinte rachidienne

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
