

Titre complet	Arrêt précoce de la corticothérapie systémique en traitement d'entretien de la fibrose rétropéritonéale idiopathique après disparition de l'hyperMETtabolisme de la fibROse en TEP-FDG- /TDM. Etude prospective multicentrique
Acronyme/référence	<b>METRO - APHP210082</b>
Investigateur coordonnateur	<b>Karim SACRE, MD, PhD,</b> Service de médecine interne, Hôpital Bichat
Responsable scientifique (le cas échéant)	<b>Khadija BENALI, MD, PhD,</b> Service de médecine nucléaire, Hopital Bichat <b>Laure DELAVAL, MD</b> Service de médecine interne, Hôpital Cochin
Promoteur	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
Justification scientifique	La fibrose rétropéritonéale idiopathique (FRI) est une maladie cortico-sensible. Le risque élevé de rechute à l'arrêt du traitement conduit souvent à poursuivre une corticothérapie prolongée chez la plupart des patients. Dans une étude récente, notre équipe a montré, qu'aucune rechute n'était observée après disparition de l'hypermétabolisme de la FRI lors de TEP-FDG/TDM réalisées au cours du suivi. L'hypothèse de la recherche est que la durée de la corticothérapie pourrait être réduite chez les patients atteints de FRI qui présentent une disparition de l'hypermétabolisme de la FRI sous traitement.
Objectif et critère d'évaluation principal	<b>Objectif principal :</b> Comparer le taux cumulé de rechute de la FRI 12 mois après l'arrêt de la corticothérapie.  <b>Critère de d'évaluation principal :</b> Le critère de jugement principal est le taux de rechute cumulé de la FRI mesuré à la fin de l'étude (M21). Le diagnostic de rechute de FRI repose sur l'association d'un critère clinique ou biologique à un critère radiologique (c'est-à-dire des critères composites) : - Critères cliniques ou biologiques o symptômes récurrents ou d'apparition récente liés à la maladie o augmentation de la CRP >20mg/L sans autre cause - Et un critère radiologique o augmentation de la taille de la fibrose rétropéritonéale par rapport au scanner réalisé en rémission (mesure du volume de la masse par contouring). Le critère d'évaluation principal sera évalué de manière centralisée.
Objectifs et critères d'évaluation secondaires	<b>Objectifs secondaires :</b> 1. Analyser les caractéristiques de l'hypermétabolisme de la FRI en TEP-FDG/TDM au diagnostic, à la rémission (M9), M21 et à la rechute. 2. Evaluer la performance de l'hypermétabolisme de la FRI en TEP-FDG/TDM pour le diagnostic d'activité de la maladie.

	<p>3. Comparer à M21 les événements indésirables liés à la corticothérapie entre les patients qui poursuivent ou arrêtent le traitement à M9.</p> <p><b>Critères d'évaluation secondaires:</b></p> <p>1.</p> <p>a. score visuel de fixation du FDG par la fibrose rétropéritonéale comparé à la fixation du FDG par le foie (score de 0 à III) et valeur maximale de fixation du FDG (SUVmax) au sein de la fibrose au diagnostic (M0), à la rémission (M9), M21 et à la rechute.</p> <p>b. Volume métabolique (i.e. rapport entre le volume métaboliquement actif -VMA et le volume global de la lésion) de fixation du FDG par la fibrose rétropéritonéale au diagnostic (M0), à la rémission (M9), M21 et rechute.</p> <p>2. Performance diagnostique du SUVmax et du VMA (aire sous la courbe (AUC) et valeurs de performance pour l'index de Youden) pour l'activité de la maladie.</p> <p>3. Fréquence d'apparition d'un diabète, infection sévère, fracture d'ostéoporose et événement cardiovasculaire majeur 12 mois après la rémission (M21). Les événements indésirables cardiovasculaires sont définis comme suit : AVC non mortel, infarctus du myocarde non mortel, et mort cardiovasculaire. Ils seront évalués à chaque visite protocolaire.</p>
Schéma expérimental	Cohorte prospective multicentrique
Population concernée	Patients adultes avec un diagnostic de fibrose rétropéritonéale idiopathique
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient âgé de plus de 18 ans</li> <li>• Diagnostic de fibrose rétropéritonéale idiopathique (FRI) active définie par l'association : <ul style="list-style-type: none"> <li>- de signes cliniques imputables à la FRI OU un taux élevé de CRP &gt;20mg/L</li> </ul> </li> </ul> <p>ET</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la présence d'une masse péri-aortique rétropéritonéale au contact des vaisseaux abdominaux au scanner</li> </ul>
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibrose rétropéritonéale secondaire d'origine médicamenteuse ou liée à une infection active (comme la tuberculose) ou à une tumeur, vascularite systémique (telles que les vascularites associées aux ANCA), maladie d'Erdheim-Chester. Les patients atteints d'une maladie à IgG4 peuvent être inclus.</li> <li>• Rechute d'une FRI traitée</li> <li>• Contre-indication à la réalisation d'un FDG PET/TDM</li> <li>• Contre-indication à la réalisation d'un scanner avec injection de produit de contraste</li> <li>• Contre-indication à la prise de prednisone</li> <li>• Infection active</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladie hépatique chronique ou aigue jugée sévère au point de compromettre la participation à l'essai</li> <li>• Cancer actif ou antécédent de cancer dans les 5 ans. Les sujets avec carcinome basocellulaire ou spinocellulaire ou cancers cervicaux in situ traités chirurgicalement peuvent être inclus.</li> <li>• Créatininémie supérieure à 400 µmol/L, non imputable à la FRI sous-jacente.</li> <li>• Vaccin vivant reçu dans les 4 semaines précédant l'inclusion.</li> <li>• Glucocorticoïdes inhalés (excepté pour les patients ayant un asthme documenté).</li> <li>• Antécédent de traitement par rituximab, methotrexate, alemtuzumab, cyclophosphamide, azathioprine, mycophenolate mofetil, infliximab, adalimumab, etanercept dans les 3 mois précédant l'inclusion.</li> <li>• Grossesse et allaitement</li> <li>• Non affiliation à un régime de sécurité sociale.</li> <li>• Sujet privé de liberté, sujet sous mesure de protection juridique.</li> <li>• Refus de participation.</li> </ul>
Critères d'exclusion secondaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence de captation du FDG par la fibrose rétropéritonéale (grade 0 ou I) à M0 après relecture centralisée</li> <li>• Rechute avant M9</li> <li>• Dose de corticostéroïde ≥ 7,5 mg/jour à M9</li> <li>• Pas de rémission à M9</li> <li>• Grossesse</li> </ul>
Traitement(s) à l'essai	<p>Phase 4                      Prednisone                      Dose : Maximum 1mg/kg/jour à l'inclusion                      Voie d'administration : orale                      Durée du traitement : 9 à 21 mois</p>
Autres actes ajoutés par la recherche	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Visites spécifiques à M9, M21</li> <li>- TEP-FDG/TDM à M9, M21 ou rechute</li> <li>- Scanner abdominal à M9, M21 ou rechute</li> <li>- Arrêt de la corticothérapie pour les patients en rémission à M9 et ayant une interprétation visuelle au niveau retro péritonéal : grade 0 ou I</li> <li>- Bio-collection</li> </ul>
Bénéfices attendus pour les participants et pour la société	<p>Le traitement de la FRI repose sur la corticothérapie pour obtenir une rémission. Le risque élevé de rechute à l'arrêt du traitement conduit à poursuivre empiriquement et de façon</p>

	<p>prolongée la corticothérapie systémique augmentant le risque de complications iatrogènes dans une population (âge mûr, fréquence de l'athérome aortique associée) particulièrement exposée.</p> <p>La capacité à sélectionner les patients sur leur risque de rechute par FDG-PET/TDM aiderait les cliniciens à optimiser le maintien des stéroïdes et pourrait réduire de façon importante la durée de la corticothérapie (et donc réduire les effets secondaires) chez la plupart des patients.</p>
Risques ajoutés par la recherche	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Risques liés au traitement par la prednisone.</li> <li>- Risques liés à l'arrêt de la corticothérapie.</li> <li>- Risques liés au TEP-FDG/TDM et à l'injection de FDG.</li> <li>- Risques liés aux prélèvements sanguins.</li> <li>- Risques liés au scanner abdominal.</li> <li>- Risques liés à l'injection de produits de contraste iodés</li> </ul> <p>Les effets indésirables légers attendus sont détaillés dans la section sécurité (cf. section 10).</p> <p>1- La mortalité associée à la rechute de FRI est exceptionnelle,</p> <p>2- Les patients FRI étant suivis de près dans le cadre de leur participation au protocole, toute rechute serait rapidement diagnostiquée et traitée,</p> <p>3- Le taux de rechute associé à un arrêt prématuré des stéroïdes est estimé très faible (&lt;5% selon nos hypothèses) et,</p> <p>4- Les effets secondaires liés à l'injection du FDG sont rares et généralement mineurs,</p> <p>Risque B</p>
Déroulement pratique	<p>Lors de la <b>visite Baseline</b> : les patients éligibles seront screenés lors d'une visite de prise en charge standard (consultation ou hospitalisation). Un examen clinique, un scanner abdominal, des analyses sanguines et urinaires seront réalisés.</p> <p>Lors de la <b>visite d'inclusion</b> : après vérification des critères d'inclusion et de non-inclusion, si le patient répond aux critères d'éligibilité, l'investigateur informera le patient. Le consentement est obtenu et signé après un délai de réflexion de 30 minutes.</p> <p>Les procédures suivantes seront programmées dans les 7 jours suivant l'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FDG-PET/CT (test de grossesse si obligatoire)</li> <li>• Biocollection</li> </ul> <p>Les patients avec hypermétabolisme de la FRI : interprétation visuelle au niveau retro péritonéal grade II ou III à la TEP-FDG/TDM à MO recevront des corticoïdes oraux (prednisone) à raison de 1mg/kg/jour maximum pendant 1 mois puis la dose</p>

	<p>sera diminuée pour obtenir <math>\leq 10\text{mg/jour}</math> à 6 mois et <math>&lt;7,5\text{mg/jour}</math> à 9 mois.</p> <p>Les patients sans un hypermétabolisme de la FRI : interprétation visuelle au niveau retro péritonéal grade 0 ou I à la TEP-FDG/TDM à M0 seront exclus de l'étude.</p> <p><b>Visites de suivi :</b> M6, M9,M12,M15,M21, rechute</p> <p>A M6, M12 et M15 : Au cours de ces visites un examen clinique (mesure de la pression artérielle, température corporelle, fréquence cardiaque, poids et signes ou symptômes cliniques liés à la FRI) sera réalisé. Un scanner abdominal peut être réalisé dans le cadre du soin selon le jugement du clinicien. L'observance et la diminution progressive des corticoïdes, les médicaments concomitants et les événements indésirables (y compris les événements indésirables cardiovasculaires graves) seront évalués et collectés. Un bilan sanguin : numération formule sanguine et plaquettes, kaliémie, glycémie, taux de cholestérol et de triglycérides, fonction rénale : créatinine sérique et clairance (cockcroft), protéine C-réactive (CRP), et urinaire leucocyturie, hématurie, protéinurie, créatinurie seront réalisés.</p> <p>A M9, M21 ou rechute : Lors de ces visites un examen clinique, un scanner abdominal, une TEP-FDG/TDM et un bilan sanguin et urinaire seront réalisés.</p> <p>A M9 : Les patients n'étant pas en rémission à M9 sont considérés comme en échec thérapeutique et seront traités au mieux selon le jugement médical de l'investigateur et exclus de l'étude. Les patients ayant une dose de prednisone <math>\geq 7,5\text{mg/jour}</math> à M9 seront également exclus de l'étude.</p> <p>Les patients en rémission à M9 et ayant une interprétation visuelle au niveau retro péritonéal grade 0 ou I à la TEP-FDG/TDM et ayant une dose de prednisone <math>&lt;7,5\text{mg/j}</math> arrêteront le traitement corticoïde (arrêt brutal).</p> <p>Les patients en rémission à M9 et ayant une interprétation visuelle au niveau retro péritonéal : grade II ou III à la TEP-FDG/TDM et ayant une dose de prednisone <math>&lt;7,5\text{mg/j}</math> poursuivront le traitement corticoïde (poursuite des corticoïdes au meilleur jugement médical de l'investigateur).</p>
Nombre de sujets sélectionnés	41
Nombre de centres	14 centres
Durée de la recherche	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Durée d'inclusion: 36 mois,</li> <li>- Durée de participation: 22 mois,</li> <li>- Durée totale: 58 months</li> </ul>
Nombre d'inclusions prévues par centre et par mois	0.08
Analyse statistique	Le taux de rechute sera calculé à M21 et comparé à la proportion attendue de 35% en utilisant un test exact. Les

	caractéristiques de l'hypermétabolisme seront décrites (score visuel d'absorption du traceur dans la fibrose, SUV max, ratio du VMA (volume métabolique actif) sur le volume global d'absorption du traceur dans la lésion). La performance diagnostique des marqueurs SUVmax et VMA seront évalués par une aire sous la courbe ROC, la sensibilité et la spécificité de l'index de Youden. La fréquence de survenue d'un diabète, d'une infection sévère, de fractures ostéoporotiques et d'évènements cardiovasculaires majeurs sera calculée parmi les patients qui continuent les corticoïdes, et ceux qui interrompent le traitement à M9.
Source de financement	Ministère de la Santé
Comité de Surveillance Indépendant prévu	Non → Il n'est pas nécessaire d'établir un DSMB pour cet essai car le traitement expérimental est prescrit dans le cadre de la prise en charge.