
**Etude pilote multicentrique d'évaluation des sensibilité, spécificité,
valeurs prédictives positive et négative du test au chewing-gum
pour le diagnostic de l'artérite à cellule géante (maladie de Horton)**

ChewingHort

Code promoteur

PROTOCOLE DE RECHERCHE INTERVENTIONNELLE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE

(catégorie 2 à risques et contraintes minimales)

Version n°0.2 du 19/03/2019

Numéro ID-RCB/EudraCT :

Cette recherche interventionnelle a obtenu le financement de *source de financement*

Si appel à projets du ministère : Cette recherche interventionnelle a obtenu le financement du Ministère de la Santé (nom du programme, année de sélection, n° d'enregistrement)

Promoteur
CHU de LIMOGES
2 Avenue Martin Luther King
87042 Limoges Cedex

Investigateur coordonnateur
Dr Gondran Guillaume
Service de Médecine Interne A
CHU de Limoges
2 Avenue Martin Luther King
87042 Limoges Cedex

Centre de Méthodologie et de Gestion des données
Méthodologistes : Pr. Pierre-Marie PREUX
Datamanager : Marie RAYMONDEAU /Sandrine LUCE
CHU de Limoges
2 Av Martin Luther King
87025 Limoges Cedex

Unité de vigilance des Essais Cliniques :
Dr Sabrina CREPIN
CHU de Limoges
2 Avenue Martin Luther King
87042 Limoges Cedex

Ce protocole a été conçu et rédigé à partir de la version 3.0 du 01/02/2017 du protocole-type du GIRCI SOHO

HISTORIQUE DES MISES A JOUR DU PROTOCOLE

Version	Date	Raison de la mise à jour
0.1	08/01/2019	
0.2	19/03/2019	

PAGE DE SIGNATURE DU PROTOCOLE

«Etude pilote multicentrique d'évaluation des sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative du test au chewing-gum pour le diagnostic de l'artérite à cellule géante (maladie de Horton)»

ChewingHort

Code promoteur :

Promoteur

CHU de LIMOGES
2 Avenue Martin Luther King
87042 Limoges Cedex
Tel : 05 55 05 60 22

À Limoges, le
P/ Le Directeur Général,
La Responsable des projets d'investigation
portés par le CHU,
Florence BOSSELUT
Signature

Investigateur coordonnateur

Dr Gondran Guillaume
Service de Médecine Interne A
CHU de Limoges
2 avenue Martin Luther King
87042 LIMOGES Cedex
Tel : 05 55 05 80 76 / Fax : 05 55 05 66 50
Courriel : guillaume.gondran@chu-limoges.fr

à Limoges, le

Dr Gondran Guillaume
Signature

Investigateur principal

Dr Gondran Guillaume
Service de Médecine Interne A
CHU de Limoges
2 avenue Martin Luther King
87042 LIMOGES Cedex
Tel : 05 55 05 80 76 / Fax : 05 55 05 66 50
Courriel : guillaume.gondran@chu-limoges.fr

à Limoges, le

Dr Gondran Guillaume
Signature

PRINCIPAUX CORRESPONDANTS

Investigateur coordonnateur

Dr Gondran Guillaume
Service de Médecine Interne A
CHU de Limoges
2 avenue Martin Luther King
87042 LIMOGES Cedex
Tel : 05 55 05 80 76
Fax : 05 55 05 66 50
guillaume.gondran@chu-limoges.fr

Co investigateurs

Voir document
«Liste des investigateurs»

Unité de vigilance des Essais Cliniques

Dr Sabrina CREPIN
CHU Limoges
2 Av Martin Luther King
Tel : 05 55 05 67 43
Fax : 05 19 76 18 16
uvec@chu-limoges.fr

Promoteur

CHU de LIMOGES
Mr François-Jérôme AUBERT
Direction des Affaires Médicales, de
la Recherche et de l'Innovation
2 Avenue Martin Luther King
87042 Limoges Cedex
Tel : 05 55 05 68 77

Centre d'Epidémiologie, de Biostatistiques et de
Méthodologie de la Recherche (CEBIMER)

Méthodologiste: Pr. Pierre-Marie PREUX
Datamanager: Sandrine LUCE/Marie RAYMONDEAU
CHU de Limoges
2 Av Martin Luther King
87042 Limoges Cedex
Tel : 05 55 05 69 58
cebimer@unilim.fr

SOMMAIRE

HISTORIQUE DES MISES A JOUR DU PROTOCOLE	2
PAGE DE SIGNATURE DU PROTOCOLE	3
PRINCIPAUX CORRESPONDANTS	4
SOMMAIRE	5
LISTE DES ABREVIATIONS	7
1. RESUME DE LA RECHERCHE	8
ABSTRACT	11
2. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE	13
2.1. ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES	13
2.1.1. <i>La maladie de Horton</i>	13
2.1.2. <i>La claudication intermittente des mâchoires</i>	13
2.1.3. <i>Le test au chewing-gum</i>	13
2.2. HYPOTHESES DE LA RECHERCHE ET RESULTATS ATTENDUS	13
2.3. RAPPORT BENEFICE / RISQUE	14
2.4. RETOMBES ATTENDUES	14
2.5. JUSTIFICATION DU FAIBLE NIVEAU D'INTERVENTION	14
3. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE	14
3.1. OBJECTIF PRINCIPAL	14
3.2. OBJECTIFS SECONDAIRES	14
4. CRITERES DE JUGEMENT	15
4.1. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	15
4.2. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES	15
5. CONCEPTION DE LA RECHERCHE	15
5.1. SCHEMA DE LA RECHERCHE	15
6. CRITERES D'ÉLIGIBILITE	15
6.1. CRITERES D'INCLUSION	15
6.2. CRITERES DE NON INCLUSION	16
6.3. FAISABILITE ET MODALITES DE RECRUTEMENT	16
7. PROCEDURE DE LA RECHERCHE	16
7.1. GROUPE 1	16
7.1.1. <i>procédure expérimentale : le test au chewing-gum</i>	16
7.1.2. <i>procédure de référence : l'interrogatoire patient</i>	16
7.1.3. <i>Insu</i>	16
7.2. GROUPE 2	17
8. DEROULEMENT DE LA RECHERCHE	17
8.1. CALENDRIER DE LA RECHERCHE	17
8.2. TABLEAU RECAPITULATIF DU SUIVI PARTICIPANT	17
8.3. VISITE D'INCLUSION	17
8.3.1. <i>Recueil du consentement</i>	17

8.3.2.	<i>Déroulement de la visite</i>	17
8.4.	VISITES DE SUIVI	17
8.5.	ABANDON ET RETRAIT DE CONSENTEMENT	18
8.6.	CONTRAINTES LIEES A LA RECHERCHE ET INDEMNISATION EVENTUELLE DES PARTICIPANTS	19
9.	GESTION DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES / EFFETS INDESIRABLES / INCIDENTS	19
10.	ASPECTS STATISTIQUES	19
10.1.	CALCUL DE LA TAILLE D'ÉTUDE	19
10.2.	METHODES STATISTIQUES EMPLOYEES	19
11.	SURVEILLANCE DE LA RECHERCHE	20
12.	DROITS D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE	20
12.1.	ACCES AUX DONNEES	20
12.2.	DONNEES SOURCE	20
12.3.	CONFIDENTIALITE DES DONNEES	20
13.	CONTROLE ET ASSURANCE QUALITE	21
13.1.	CONSIGNES POUR LE RECUEIL DES DONNEES	21
13.2.	CONTROLE QUALITE	21
13.3.	GESTION DES DONNEES	21
13.4.	AUDIT ET INSPECTION	21
14.	CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES	22
15.	CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIFS A LA RECHERCHE	23
16.	RAPPORT FINAL	23
17.	REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION	24
17.1.	COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES	24
17.2.	COMMUNICATION DES RESULTATS AUX PARTICIPANTS	24
17.3.	CESSION DES DONNEES	24
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	25

LISTE DES ABREVIATIONS

ANSM Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARS Agence Régionale de Santé

CPP Comité de Protection des Personnes

EVI Evènement Indésirable

EvIG Evènement Indésirable Grave

EIG Effet Indésirable Grave

EIGI Effet Indésirable Grave Inattendu

SUSAR Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction

1. RESUME DE LA RECHERCHE

PROMOTEUR	CHU de Limoges 2 avenue Martin Luther King, 87042 Limoges Cedex
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR	Dr Gondran Guillaume Service de Médecine Interne A CHU de Limoges 2 Avenue Martin Luther King 87042 Limoges Cedex
TITRE	Etude pilote multicentrique d'évaluation des sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative du test au chewing-gum pour le diagnostic de l'artérite à cellule géante (maladie de Horton)
JUSTIFICATION / CONTEXTE	<p>La maladie de Horton est la plus fréquente des vascularites. Son incidence est estimée entre 18 à 29/100000 patients de plus de 50 ans. Le diagnostic est facilement évoqué chez un patient de plus de 50 ans devant la survenue de céphalées, des douleurs inflammatoires des ceintures, une claudication des mâchoires, une hyperesthésie du scalp, des manifestations ophtalmologiques et un syndrome inflammatoire biologique (1). Cependant les tableaux cliniques sont plus souvent moins évocateurs, posant des difficultés diagnostiques (2). Certains patients n'ont d'ailleurs qu'un syndrome inflammatoire isolé (3). Pour confirmer les diagnostics, on s'aide parfois du PET TDM ou de la biopsie de l'artère temporale, mais l'accès à un PET TDM est parfois complexe, la biopsie des artères temporales n'est positive que dans près de 70% des cas (4). Un diagnostic précoce est cependant important pour éviter certaines complications irréversibles notamment ophtalmologiques. Ainsi un patient sur 6 présente une amaurose définitive, faute de diagnostic précoce. Le délai diagnostique actuel est estimé en moyenne à 9 semaines (5).</p> <p>La claudication intermittente des mâchoires (CIM) résulte de l'atteinte, par le processus inflammatoire, de l'artère maxillaire interne qui naît de l'artère carotide externe légèrement en amont de l'artère temporale superficielle. La CIM se définit comme une douleur de la mâchoire ou de l'oreille lors des mouvements de mastication des aliments. La douleur typiquement s'aggrave si le patient continue à mastiquer, et cesse lorsqu'il arrête de mastiquer. Ces patients n'éprouvent généralement pas de douleurs lorsqu'ils ouvrent largement la bouche ou lors de la palpation de la zone gâchette, ce qui les distinguent des douleurs myofaciales liées à une atteinte de l'articulation temporo-mandibulaire ou à une névralgie du trijumeau. La claudication peut être bilatérale ou unilatérale. Le patient ayant une claudication peut avoir l'impression que la douleur est d'origine dentaire. Elle a probablement une très bonne valeur prédictive positive (pas de données disponibles) pour le diagnostic chez des sujets déjà suspects d'artérite à cellules géantes où ce signe clinique emporte souvent la conviction (6). La CIM serait présente chez 30 à 40% des patients (7). Sa sensibilité et sa spécificité ont été estimées à respectivement 38,5 et 97,9% (4). Les patients ayant une claudication des mâchoires ont par ailleurs un risque visuel plus important.</p> <p>Kuo rapporte deux observations de patientes ayant des claudications des mâchoires révélées par « le test au chewing-gum » au bout de 2 minutes de mastication (8). Elles ne s'en plaignaient pas spontanément. Le test consistait à mâcher un chewing-gum pendant 4 minutes au rythme d'une mastication par seconde.</p> <p>Ainsi la prévalence de la claudication des mâchoires pourrait être plus importante qu'elle n'y parait. Le diagnostic de la maladie de Horton pourrait y être facilité,</p>

	l'identification de forme à risque ophtalmologique également.
OBJECTIFS	<p><u>Objectif principal</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Estimer la sensibilité et la spécificité du test au chewing-gum dans la maladie de Horton. <p><u>Objectifs secondaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Estimer la valeur prédictive positive, la valeur prédictive négative et le rapport de vraisemblance du test au chewing-gum dans la maladie de Horton, – Estimer la reproductibilité du test au chewing-gum dans la maladie de Horton, – Comparer la sensibilité, la spécificité, la VPP, la VPN, et le LR du test au chewing-gum dans la maladie de Horton à la sensibilité, la spécificité, la VPP, la VPN, et le LR du test de référence (interrogatoire classique à la recherche d'une CIM) dans la maladie de Horton, – Déterminer l'association éventuelle entre la positivité du test au chewing-gum au cours de la maladie de Horton et une atteinte visuelle, une BAT positive, l'âge, la pseudopolyarthrite rhizomélique, l'hyperesthésie du scalp, l'intensité du syndrome inflammatoire.
CRITERES DE JUGEMENT	<p><u>Critère de jugement principal</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Le nombre de test au chewing-gum positif et négatif chez les patients atteints d'une maladie de Horton (G1) et chez les patients indemnes de maladie de Horton, apparié en âge (G2). <p><u>Critères de jugement secondaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – La sensibilité et la spécificité du test au chewing-gum chez les patients atteints d'une maladie de Horton (G1) et chez les patients indemnes de maladie de Horton, apparié en âge (G2), – Le coefficient de Kappa-Cohen, – Le nombre de tests au chewing-gum positifs et négatifs chez les patients indemnes de maladie de Horton, apparié en âge (G2). – La présence de claudication des mâchoires et l'existence d'une atteinte visuelle, d'une positivité de la BAT, d'une pseudopolyarthrite rhizomélique, d'une hyperesthésie du scalp.
SCHEMA DE LA RECHERCHE	<p>Etude pilote prospective, multicentrique, d'évaluation d'un test de dépistage d'un symptôme évocateur de la maladie de Horton.</p> <p>Le diagnostic de maladie de Horton sera posé <i>à posteriori</i> par un collègue d'expert qui aura accès aux données médicales et après un suivi de 1 mois.</p> <p>Le patient devra répondre à 3 critères ACR sur 5 (5), et l'artérite sera diagnostiquée par une biopsie d'artère temporale, ou un écho-doppler de l'artère temporale, ou une imagerie (angio-TDM, angio-IRM, TEP-scanner).</p>
CRITERES D'INCLUSION	<p><u>Groupe 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Tout patient suspect de maladie de Horton, c'est-à-dire en pratique les patients chez qui un médecin prévoit un écho-doppler des artères temporales ou une BAT ou une imagerie (Angio-TDM, Angio-IRM, TEP-scanner) – Patient ayant plus de 50 ans – Patient capable de mâcher un chewing-gum pendant 4 minutes <p><u>Groupe 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Patients indemnes de maladie de Horton

	<ul style="list-style-type: none"> - Apparié en âge (± 3 ans) - Patient capable de mâcher un chewing-gum pendant 4 minutes
CRITERES DE NON INCLUSION	<p><u>Groupe 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients connus pour avoir une pathologie de l'articulation temporo-mandibulaire - Patients ayant débuté une corticothérapie - Troubles de la déglutition <p><u>Groupe 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients connus pour avoir une pathologie de l'articulation temporo-mandibulaire
PROCEDURES DE LA RECHERCHE	<p>Le test au chewing-gum consiste à mâcher un chewing-gum pendant 4 minutes au rythme d'une mastication par seconde.</p> <p>Le test est réalisé à deux reprises à une heure d'intervalle, afin de vérifier sa reproductibilité, avant l'instauration de la corticothérapie, avec des chewing-gums sans sucres.</p>
NOMBRE PREVU DE CENTRES	6 centres du GEFA (Centre d'Etude Français de l'Artérite à cellule géante)
TAILLE D'ETUDE	33 malades ayant une maladie de Horton confirmée (G1) 33 malades n'ayant pas de Horton, apparié en âge (G2)
DUREE DE LA RECHERCHE	<p>Durée de la période d'inclusion : 24 mois</p> <p>Durée de participation de chaque patient : 2 heures</p> <p>Durée totale de la recherche : 24 mois</p>
ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES	<p>Toutes les analyses seront réalisées à l'aide du logiciel R (version 3.2.2).</p> <p>Les variables quantitatives seront décrites par des moyennes \pm écart-types et les variables qualitatives par des effectifs et des pourcentages.</p> <p>Le test Chi2 ou le test exact de Fisher sera utilisé pour comparer les variables qualitatives entre les différents groupes, et le test <i>t</i> de Student pour comparer les variables quantitatives qui suivent une distribution normale entre des groupes de deux classes ou plus.</p> <p>Pour les variables non distribuées normalement, le test de Wilcoxon ou le test de Kruskal-Wallis sera utilisé pour comparer des variables quantitatives entre des groupes de deux classes ou plus.</p> <p>La valeur $p < 0,05$ est considérée comme significative.</p> <p>Pour la dernière analyse, les variables ayant une <i>p</i>-value inférieure à 0,25 en univarié seront incluses dans un modèle logistique multivarié. Les variables quantitatives vérifiant l'hypothèse de linéarité du Logit seront intégrées sans modification, et sinon transformées en classe selon les quartiles.</p>
RETOMBES ATTENDUES	<p>La claudication des mâchoires, chez les patients ayant une suspicion de maladie de Horton, est un argument pour une réalisation plus rapide d'une BAT ou d'un test thérapeutique. Pour des patients ne présentant pas d'autres signes francs de la maladie, la positivité de ce test permettrait une prise en charge plus rapide et pourrait limiter le risque de complications (cécité, AVC, douleurs, asthénie, fièvre) en diminuant le délai thérapeutique.</p>

ABSTRACT

This research has been registered in <http://www.clinicaltrials.gov/> the date under the n° numéro.

Evaluation of sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of the chewing gum test for the diagnosis of giant cell arteritis (Horton's disease) - ChewingHort

CHU Limoges is the sponsor of this research.

BRIEF SUMMARY

We hypothesized that chewing-gums may be a useful test to unmask jaws intermittent claudication in order to enhance the diagnosis of Giant Cell Arteritis (GCA).

DETAILED DESCRIPTION

GCA is the most common vasculitis. The diagnosis easily could be made in patients over 50 years old with headache, inflammatory belt pain, claudication of the jaws, scalp hyperesthesia, ophthalmological manifestations and an inflammatory syndrome. However, the clinical pictures could be less suggestive, hence diagnostic difficulties. Some patients have only isolated inflammatory syndrome. To confirm the diagnosis, sometimes PET CT or temporal artery biopsy is used, but access to a PET CT is sometimes complex, biopsy of temporal arteries is only positive in about 70% cases. Early diagnosis is important, however, to avoid irreversible complications, especially ophthalmological complications. One in six patients has definitive amaurosis, because of diagnosis delay. The current diagnostic delay is estimated on average at 9 weeks.

Jaw intermittent claudication probably has a very good positive predictive value and this clinical sign often carries conviction. Patients with claudication of the jaws also have a greater visual risk. Kuo reports two observations of patients with claudication of the jaws revealed by the "chewing gum test" after 2 minutes of chewing. It is therefore proposed to perform a chewing gum test to assess the sensitivity and specificity of this test, compared to the interview.

Once the test is done, the study is completed for the patient.

OUTCOME

Primary outcome

- Evaluate the sensitivity and specificity of the chewing gum test in Horton's disease.

Secondary outcomes

- Evaluate the positive predictive value, the negative predictive value, and the likelihood ratio of the chewing gum test in Horton's disease,
- Evaluate the reproducibility of the chewing gum test in Horton's disease,
- To compare the sensitivity, specificity, PPV, VPN, and LR of the chewing gum test in Horton's disease to the sensitivity, specificity, PPV, VPN, and LR of the reference test (classic interrogation for CIM) in Horton's disease,
- To determine the possible association between the positivity of the chewing gum test during Horton's disease and visual impairment, positive BAT, age, rhizomelic pseudo polyarthrits, scalp hyperesthesia, inflammatory syndrome

STUDY DESIGN

Prospective, multicenter, evaluation of a screening test for a symptom suggestive of Horton's disease.

ELIGIBILITY CRITERIA

Inclusion criteria

Group 1

- Any patient suspected of having GCA, that is to say in practice patients in whom a doctor plans a Doppler ultrasound of temporal arteries or a temporal arteritis biopsy or an imagery (Angio-CT, Angio-MRI, PET- to scan
- Patient over 50 years old
- Patient able to chew a chewing gum for 4 minutes

Group 2

- Patients free from GCA
- Age matched (± 3 years)
- Patient able to chew a chewing gum for 4 minutes

Exclusion criteria

Group 1

- Patients known to have a temporomandibular joint pathology
- Patients who started corticosteroid therapy

Group 2

- Patients known to have temporomandibular joint pathology

INTERVENTIONS

The test involves chewing a chewing gum for 4 minutes.

NUMBER OF SUBJECTS

33 patients with GCA (G1) and 33 patients with no GCA matched in age (G2).

STATISTICAL ANALYSIS

All analyzes will be performed using the R software (version 3.2.2). The value $p < 0.05$ is considered significant.

Quantitative variables will be described by mean \pm standard deviations and qualitative variables by numbers and percentages.

The Chi2 test or the Fisher exact test will be used to compare the qualitative variables between the different groups, and the Student's t-test to compare the quantitative variables that follow a normal distribution between groups of two or more classes.

For normally undistributed variables, the Wilcoxon test or the Kruskal-Wallis test will be used to compare quantitative variables between groups of two or more classes.

CONDITIONS

Giant Cell Arteritis – Jaw claudication

KEY-WORDS

Giant Cell Arteritis – Jaw claudication – Diagnosis – Sensitivity – Specificity – Positive Predictive Value – Negative Predictive Value.

2. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE

2.1. ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES

2.1.1. LA MALADIE DE HORTON

La maladie de Horton est la plus fréquente des vascularites. Son incidence est estimée entre 18 à 29/100000 patients de plus de 50 ans. Le diagnostic est facilement évoqué chez un patient de plus de 50 ans devant la survenue de céphalées, des douleurs inflammatoires des ceintures, une claudication des mâchoires, une hyperesthésie du scalp, des manifestations ophtalmologiques et un syndrome inflammatoire biologique (1).

Cependant les tableaux cliniques sont plus souvent moins évocateurs, posant des difficultés diagnostiques (2). Certains patients n'ont d'ailleurs qu'un syndrome inflammatoire isolé (3). Pour confirmer les diagnostics, on s'aide parfois du PET TDM ou de la biopsie de l'artère temporale, mais l'accès à un PET TDM est parfois complexe, la biopsie des artères temporales n'est positive que dans près de 70% des cas (4).

Un diagnostic précoce est cependant important pour éviter certaines complications irréversibles notamment ophtalmologiques. Ainsi un patient sur 6 présente une amaurose définitive, faute de diagnostic précoce. Le délai diagnostique actuel est estimé en moyenne à 9 semaines (5).

2.1.2. LA CLAUDICATION INTERMITTENTE DES MACHOIRES

La claudication intermittente des mâchoires (CIM) résulte de l'atteinte, par le processus inflammatoire, de l'artère maxillaire interne qui naît de l'artère carotide externe légèrement en amont de l'artère temporale superficielle.

La CIM se définit comme une douleur de la mâchoire ou de l'oreille lors des mouvements de mastication des aliments. La douleur typiquement s'aggrave si le patient continue à mastiquer, et cesse lorsqu'il arrête de mastiquer. Ces patients n'éprouvent généralement pas de douleurs lorsqu'ils ouvrent largement la bouche ou lors de la palpation de la zone gâchette, ce qui les distingue des douleurs myofaciales liées à une atteinte de l'articulation temporo-mandibulaire ou à une névralgie du trijumeau. La claudication peut être bilatérale ou unilatérale.

Le patient ayant une claudication peut avoir l'impression que la douleur est d'origine dentaire. Elle a probablement une très bonne valeur prédictive positive (pas de données disponibles) pour le diagnostic chez des sujets déjà suspects d'artérite à cellules géantes où ce signe clinique emporte souvent la conviction (6). La CIM serait présente chez 30 à 40% des patients (7). Sa sensibilité et sa spécificité ont été estimées à respectivement 38,5 et 97,9% (4). Les patients ayant une claudication des mâchoires ont par ailleurs un risque visuel plus important.

2.1.3. LE TEST AU CHEWING-GUM

Kuo rapporte deux observations de patientes ayant des claudications des mâchoires révélées par « le test au chewing-gum » au bout de 2 minutes de mastication (8). Elles ne s'en plaignaient pas spontanément. Le test consistait à mâcher un chewing-gum pendant 4 minutes au rythme d'une mastication par seconde.

Ainsi la prévalence de la claudication des mâchoires pourrait être plus importante qu'elle n'y paraît. Le diagnostic de la maladie de Horton pourrait y être facilité, l'identification de forme à risque ophtalmologique également.

2.2. HYPOTHESES DE LA RECHERCHE ET RESULTATS ATTENDUS

Nous faisons l'hypothèse que le test au chewing-gum peut démasquer une CIM. Pour le confirmer, on se propose de réaliser une étude cherchant à évaluer la sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et

négative du test au chewing-gum et de comparer ces données avec la sensibilité, spécificité, VPP et VPN de l'interrogatoire « classique ».

La reproductibilité et la concordance du test devront également être étudiées.

2.3. RAPPORT BENEFICE / RISQUE

Le test au chewing-gum devrait augmenter le dépistage de la claudication intermittente des mâchoires, ce qui facilitera le diagnostic de maladie de Horton, et accélèrera la prise en charge.

Le risque de mâcher un chewing-gum est l'inhalation d'un chewing-gum sur une fausse route alimentaire, minimisé par l'exclusion des patients présentant ce risque.

2.4. RETOMBEES ATTENDUES

La claudication des mâchoires, chez les patients ayant une suspicion de maladie de Horton, est un argument pour une réalisation plus rapide d'une BAT ou d'un test thérapeutique.

Pour des patients ne présentant pas d'autres signes francs de la maladie, la positivité de ce test permettrait une prise en charge plus rapide et pourrait limiter le risque de complications (cécité, AVC, douleurs, asthénie, fièvre) en diminuant le délai thérapeutique.

2.5. JUSTIFICATION DU FAIBLE NIVEAU D'INTERVENTION

La seule différence avec la prise en charge habituelle est la réalisation d'un test au chewing-gum, c'est-à-dire de devoir mâcher un chewing-gum pendant 4 minutes, à deux reprises.

3. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

3.1. OBJECTIF PRINCIPAL

- a) Estimer la sensibilité et la spécificité du test au chewing-gum dans la maladie de Horton.

3.2. OBJECTIFS SECONDAIRES

- b) Estimer la valeur prédictive positive, la valeur prédictive négative et le rapport de vraisemblance du test au chewing-gum dans la maladie de Horton,
- c) Estimer la reproductibilité du test au chewing-gum dans la maladie de Horton,
- d) Comparer la sensibilité, la spécificité, la VPP, la VPN, et le LR du test au chewing-gum dans la maladie de Horton à la sensibilité, la spécificité, la VPP, la VPN, et le LR du test de référence (interrogatoire classique à la recherche d'une CIM) dans la maladie de Horton,
- e) Déterminer l'association éventuelle entre la positivité du test au chewing-gum au cours de la maladie de Horton et une atteinte visuelle, une BAT positive, l'âge, la pseudopolyarthrite rhizomélique, l'hyperesthésie du scalp, l'intensité du syndrome inflammatoire.

4. CRITERES DE JUGEMENT

4.1. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

- a) Le nombre de test au chewing-gum positif et négatif chez les patients atteints d'une maladie de Horton (G1) et chez les patients indemnes de maladie de Horton, apparié en âge (G2).

4.2. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES

- b) La sensibilité et la spécificité du test au chewing-gum chez les patients atteints d'une maladie de Horton (G1) et chez les patients indemnes de maladie de Horton, apparié en âge (G2),
- c) Le coefficient de Kappa-Cohen,
- d) Le nombre de tests au chewing-gum positifs et négatifs chez les patients indemnes de maladie de Horton, apparié en âge (G2).
- e) La présence de claudication des mâchoires et l'existence d'une atteinte visuelle, d'une positivité de la BAT, d'une pseudopolyarthrite rhizomélique, d'une hyperesthésie du scalp.

5. CONCEPTION DE LA RECHERCHE

5.1. SCHEMA DE LA RECHERCHE

Etude pilote prospective, multicentrique, d'évaluation d'un test de dépistage d'un symptôme évocateur de la maladie de Horton.

Le diagnostic de maladie de Horton sera posé *à postériori* par un collègue d'expert qui aura accès aux données médicales et après un 1 mois.

Le patient devra répondre à 3 critères ACR sur 5, et l'artérite sera diagnostiquée par une biopsie d'artère temporale, ou un écho-doppler de l'artère temporale, ou une imagerie (angio-TDM, angio-IRM, TEP-scanner).

6. CRITERES D'ÉLIGIBILITE

6.1. CRITERES D'INCLUSION

Groupe 1

- a) Tout patient suspect de maladie de Horton, c'est-à-dire en pratique les patients chez qui un médecin prévoit un écho-doppler des artères temporales ou une BAT ou une imagerie (Angio-TDM, Angio-IRM, TEP-scanner)
- b) Patient ayant plus de 50 ans
- c) Patient capable de mâcher un chewing-gum pendant 4 minutes

Groupe 2

- a) Patients indemnes de maladie de Horton
- b) Apparié en âge (± 3 ans)

- c) Patient capable de mâcher un chewing-gum pendant 4 minutes

6.2. CRITERES DE NON INCLUSION

Groupe 1

- a) Patients connus pour avoir une pathologie de l'articulation temporo-mandibulaire
- b) Patients ayant débuté une corticothérapie
- c) Trouble de la déglutition

Groupe 2

- a) Patients connus pour avoir une pathologie de l'articulation temporo-mandibulaire

6.3. FAISABILITE ET MODALITES DE RECRUTEMENT

Groupe 1

On évalue le nombre de sujets nécessaires à environ 40 patients, le recrutement s'arrêtant dès l'obtention de 33 patients au diagnostic de Horton confirmé par le collège d'expert.

On observe 20 à 25 nouveaux diagnostics de la maladie de Horton dans le service de Médecine Interne A du CHU de Limoges. Cependant les patients doivent réaliser ce test au chewing-gum avant l'introduction de leur corticothérapie, ce qui réduit le potentiel d'inclusion.

Pour cette raison, 6 centres du GEFA (Centre d'Etude Français de l'Artérite à cellule géante) ayant un potentiel d'inclusion similaire sont associés afin de pouvoir inclure les patients rapidement.

Groupe 2

Les patients appariés du groupe 2 seront exclusivement recrutés dans le service de Médecine Interne A de Limoges.

7. PROCEDURE DE LA RECHERCHE

7.1. GROUPE 1

7.1.1. PROCEDURE EXPERIMENTALE : LE TEST AU CHEWING-GUM

Le test consiste à mâcher un chewing-gum pendant 4 minutes au rythme d'une mastication par seconde.

Le test est réalisé à deux reprises à une heure d'intervalle, afin de vérifier sa reproductibilité, avant l'instauration de la corticothérapie, avec des chewing-gums sans sucres.

Le test au chewing-gum se définira comme positif s'il permet d'objectiver une claudication des mâchoires. Les formes non typiques (fatigabilité masticatoire excessive indolore, trismus indolore révélé par la mastication) ne seront pas considérées comme des tests positifs.

7.1.2. PROCEDURE DE REFERENCE : L'INTERROGATOIRE PATIENT

La claudication des mâchoires est actuellement déterminée dans la maladie de Horton à l'interrogatoire du patient. Elle se définit comme une douleur de l'articulation temporo-mandibulaire lors des efforts de mastication et cédant au repos.

7.1.3. INSU

Les deux procédures seront réalisées en insu l'une de l'autre, par deux médecins différents. Un médecin réalisera l'interrogatoire patient en premier, et un autre médecin, sans connaissance des résultats de l'interrogatoire, réalisera le test au chewing-gum. Cela permettra une évaluation indépendante de ces deux tests diagnostics.

7.2. GROUPE 2

Le groupe 2 (patients appariés en âge indemnes de maladie de Horton) passera seulement le test au chewing-gum. Cela permettra d'évaluer la spécificité de ce test à la maladie de Horton.

8. DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

8.1. CALENDRIER DE LA RECHERCHE

Durée de la période d'inclusion : 24 mois

Durée de participation de chaque patient : 2 heures

Durée totale de la recherche : 24 mois

8.2. TABLEAU RECAPITULATIF DU SUIVI PARTICIPANT

Les inclusions sont réalisées au cours d'une consultation ou d'une hospitalisation.

	Inclusion J0
Consentement oral	✓
Interrogatoire	✓
Test au chewing-gum n°1	✓
Test au chewing-gum n°2*	✓

* Test réalisé à une heure d'intervalle du premier.

8.3. VISITE D'INCLUSION

8.3.1. RECUEIL DU CONSENTEMENT

Lors de la visite d'inclusion, le médecin investigateur informe le participant et répond à toutes ses questions concernant l'objectif, la nature des contraintes, les risques prévisibles et les bénéfices attendus de la recherche. Il précise également les droits du participant dans le cadre d'une recherche et vérifie les critères d'éligibilité.

Le consentement est oral, et un formulaire de non-opposition est complété et remis au patient. La non-opposition est notée dans le dossier médical.

8.3.2. DEROULEMENT DE LA VISITE

La visite d'inclusion est assurée par le médecin investigateur. Avant tout examen lié à la recherche, l'investigateur recueille le consentement libre, éclairé et oral du participant.

L'interrogatoire de référence est effectué par le médecin investigateur en premier lieu, puis le test au chewing-gum est réalisé par un autre médecin, sans connaissances des résultats de l'interrogatoire.

8.4. VISITES DE SUIVI

Il n'y a pas de visites de suivi dans cette étude.

8.5. ABANDON ET RETRAIT DE CONSENTEMENT

Le participant qui souhaite abandonner ou retirer son consentement de participation à la recherche (comme il est en droit de le faire à tout moment), n'est plus suivi dans le cadre du protocole, mais doit faire l'objet de la meilleure prise en charge possible compte tenu de son état de santé et de l'état des connaissances du moment.

Un abandon est une décision d'un participant inclus de faire valoir son droit d'interrompre sa participation à une recherche, à tout moment au cours du suivi, sans qu'elle n'encoure aucun préjudice de ce fait et sans avoir à se justifier.

L'investigateur doit identifier si possible la cause de l'abandon et évalue s'il est possible de recueillir la variable sur laquelle porte le critère de jugement principal au moment de l'abandon. Les abandons de recherche doivent être notifiés rapidement au centre investigateur coordonnateur et au promoteur par fax. Les raisons et la date d'abandon doivent être documentées dans le cahier d'observation.

L'investigateur demandera au participant s'il autorise l'utilisation des données recueillies dans le cadre de la recherche. Les patients qui ne souhaiteraient pas l'utilisation des données recueillies seraient remplacés par l'inclusion de nouveaux patients, afin d'avoir les 33 patients nécessaires et exploitables.

Un retrait de consentement est une décision d'un participant de revenir sur sa décision de participer à une recherche et de faire valoir son droit d'annuler son consentement éclairé, à tout moment au cours du suivi et sans qu'il n'encoure aucun préjudice de ce fait et sans avoir à se justifier.

Lorsqu'un participant retire son consentement de participation à la recherche, l'investigateur doit contacter le centre investigateur coordonnateur et le centre de méthodologie et de gestion des données et le promoteur. Conformément à l'art. L1122-1 du CSP, les données déjà collectées resteront acquises au promoteur, sauf opposition manifestée par le patient au moment du retrait.

Fin de la recherche ou arrêt prévu de la recherche : terme de la participation de la dernière personne qui se prête à la recherche (cf. Articles L.1123-11 ; R.1123-59 du Code de Santé Publique) aussi appelé dernière visite du dernier participant inclus dans la recherche.

Cette définition est proposée par défaut dans le cadre de la Loi de Santé Publique. Toute autre définition doit être mentionnée dans le protocole.

Lorsque la recherche a atteint son terme prévu (arrêt prévu), la fin de la recherche doit être déclarée à l'ANSM dans un délai de 90 jours.

Arrêt anticipé de la recherche : la recherche clinique est arrêté (définitivement) de façon anticipée. C'est le cas, notamment, lorsque le promoteur décide :

de ne pas commencer la recherche malgré l'obtention de l'autorisation de l'ANSM et de l'avis favorable d'un CPP ;

de ne pas reprendre la recherche après l'avoir interrompu temporairement ou après sa suspension par l'ANSM.

Lorsque la recherche est arrêtée (définitivement) de façon anticipée, la fin de la recherche doit être déclarée à l'ANSM dans un délai de 15 jours en indiquant les raisons qui motivent cet arrêt.

Arrêt temporaire de la recherche (cf. Article R.1123-55 du CSP ; Arrêté MS-HPS (article 4)) : l'arrêt temporaire d'une recherche clinique consiste en :

- l'arrêt de l'inclusion de nouvelles personnes dans cette recherche;
- et/ou l'arrêt de l'administration du produit testé, le cas échéant, à tout ou partie des personnes déjà incluses dans la recherche ;
- et/ou l'arrêt de la pratique des actes prévus par le protocole de la recherche.

Toute décision du promoteur d'interrompre temporairement la recherche doit faire l'objet d'une information immédiate à l'ANSM et au CPP concerné et dans un second temps et dans un délai maximum

de 15 jours calendaires suivant la date de cette interruption, d'une demande d'autorisation de modification substantielle concernant cet arrêt temporaire soumise à l'ANSM et d'une demande d'avis au CPP concerné.

8.6. CONTRAINTES LIEES A LA RECHERCHE ET INDEMNISATION EVENTUELLE DES PARTICIPANTS

Il n'est pas prévu de période d'exclusion à l'issue de cette recherche, qui se termine après la réalisation du test au chewing-gum.

Le patient ne peut participer simultanément à une autre recherche portant sur un traitement expérimental lors de sa participation.

9. GESTION DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES / EFFETS INDESIRABLES / INCIDENTS

Les évènements indésirables / effets indésirables / incidents seront à déclarer aux différents circuits de vigilances sanitaires applicables à chaque produit ou pratique concernée (vigilance du soin, pharmacovigilance, matériovigilance, hémovigilance, cosmétovigilance...) en conformité avec la réglementation en vigueur.

Les déclarants doivent spécifier que le patient est inclus dans un essai clinique et identifier précisément l'essai clinique concerné.

Si l'investigateur a connaissance d'une atteinte à la sécurité des patients dans le cadre de la recherche, il doit en informer sans délai le promoteur.

10. ASPECTS STATISTIQUES

10.1. CALCUL DE LA TAILLE D'ETUDE

Etude prospective, multicentrique, d'évaluation d'un test de dépistage d'un symptôme évocateur de la maladie de Horton.

Le critère de jugement principal est le nombre de test au chewing-gum positif et négatif chez les patients atteints d'une maladie de Horton (G1) et chez les patients indemnes de maladie de Horton, apparié en âge (G2).

Il n'est pas possible de prédire la supériorité attendue du test au chewing-gum, ce qui justifie une étude pilote. Néanmoins, on peut déterminer le nombre de patients nécessaires afin de retrouver le taux de claudication à l'interrogatoire, estimé à $35\% \pm 5\%$, avec une puissance de 80% et un risque α de 5 % (bilatérale).

Cela correspond à un total de 33 malades ayant une maladie de Horton confirmée (G1), et 33 malades n'ayant pas de Horton, apparié en âge (G2).

10.2. METHODES STATISTIQUES EMPLOYEES

Toutes les analyses seront réalisées à l'aide du logiciel R (version 3.2.2).

Les variables quantitatives seront décrites par des moyennes \pm écart-types et les variables qualitatives par des effectifs et des pourcentages.

Le test Chi2 ou le test exact de Fisher sera utilisé pour comparer les variables qualitatives entre les différents groupes, et le test t de Student pour comparer les variables quantitatives qui suivent une distribution normale entre des groupes de deux classes ou plus.

Pour les variables non distribuées normalement, le test de Wilcoxon ou le test de Kruskal-Wallis sera utilisé pour comparer des variables quantitatives entre des groupes de deux classes ou plus.

La valeur $p < 0,05$ est considérée comme significative.

Pour la dernière analyse, les variables ayant une p -value inférieure à 0,25 en univarié seront incluses dans un modèle logistique multivarié. Les variables quantitatives vérifiant l'hypothèse de linéarité du Logit seront intégrées sans modification, et sinon transformées en classe selon les quartiles.

11. SURVEILLANCE DE LA RECHERCHE

Les patients suspects de maladie de Horton seront inclus dans l'étude afin de réaliser le test au chewing-gum avant l'introduction de toute corticothérapie. Le diagnostic de maladie de Horton sera posé *à posteriori* par un collègue d'expert qui aura accès aux données médicales, et après un 1 mois.

Le patient devra répondre à 3 critères ACR sur 5, et l'artérite sera diagnostiquée par une biopsie d'artère temporale, ou un écho-doppler de l'artère temporale, ou une imagerie (angio-TDM, angio-IRM, TEP-scanner).

Le collège d'expert sera composé des Pr Kim Heang LY et du Dr Eric LIOZON, et se réunira une fois par trimestre. Les données médicales nécessaires (imagerie, compte-rendu...) seront récupérées par l'attaché de recherche clinique de Médecine Interne A, et totalement anonymisées (sans numéro de centre) pour transmission aux experts.

12. DROITS D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE

12.1. ACCES AUX DONNEES

L'acceptation de la participation au protocole implique que les investigateurs mettront à disposition les documents et données individuelles strictement nécessaires au suivi, au contrôle de qualité et à l'audit de la recherche, à la disposition des personnes ayant un accès à ces documents conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

12.2. DONNEES SOURCE

Ensemble des informations figurant dans des documents originaux, ou dans des copies authentifiées de ces documents, relatif aux examens cliniques, aux observations ou à d'autres activités menées dans le cadre d'une recherche et nécessaires à la reconstitution et à l'évaluation de la recherche. Les documents dans lesquels les données sources sont enregistrées sont appelés les documents sources.

Dans cette étude, les documents sources sont les suivants :

- Le dossier médical,
- Les résultats de l'interrogatoire et du test au chewing-gum,
- Les résultats des bilans biologiques réalisés pendant la période de participation du patient,
- Les résultats des examens médicaux réalisés pendant la période de participation du patient.

12.3. CONFIDENTIALITE DES DONNEES

Conformément aux dispositions législatives en vigueur, les personnes ayant un accès direct aux données source prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux médicaments expérimentaux, aux recherches, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus. Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel.

Pendant la recherche ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les investigateurs (ou tous autres intervenants spécialisés) seront rendues anonymes. Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.

La codification sera faite de la manière suivante : le numéro de centre, la première lettre du nom et la première lettre du prénom, suivi d'un numéro d'inclusion (chaque centre commence par le 01 et incrémente patient par patient dans son centre).

Le promoteur s'assurera que chaque personne qui se prête à la recherche a donné son accord par écrit pour l'accès aux données individuelles la concernant et strictement nécessaires au contrôle de qualité de la recherche.

13. CONTROLE ET ASSURANCE QUALITE

13.1. CONSIGNES POUR LE RECUEIL DES DONNEES

Toutes les informations requises par le protocole doivent être consignées sur les cahiers d'observation et une explication doit être apportée pour chaque donnée manquante. Les données doivent être recueillies au fur et à mesure qu'elles sont obtenues, et transcrites dans ces cahiers de façon nette et lisible.

Les données seront recueillies sur un cahier d'observation papier, avant d'être reportées dans Clinsight.

13.2. CONTROLE QUALITE

Un attaché de recherche clinique mandaté par le promoteur visite de façon régulière chaque centre investigateur, lors de la mise en place de la recherche, une ou plusieurs fois en cours de recherche selon le rythme des inclusions et en fin de recherche. Lors de ces visites, et conformément au plan de monitoring basé sur le risque (participant, logistique, impact, ressources), les éléments suivants seront revus :

- consentement oral,
- respect du protocole de la recherche et des procédures qui y sont définies,
- qualité des données recueillies dans le cahier d'observation : exactitude, données manquantes, cohérence des données avec les documents source (dossiers médicaux, carnets de rendez-vous, originaux des résultats de laboratoire, etc,...),
- gestion des produits éventuels.

Toute visite fera l'objet d'un rapport de monitoring par compte-rendu écrit.

13.3. GESTION DES DONNEES

Les données colligées dans un CRF papier seront ensuite saisies par l'attaché de recherche clinique du service de médecine interne A dans une base gérée par le Cebimer.

Les données sont validées conformément au plan de data management défini conjointement entre l'investigateur coordinateur et le Centre de Méthodologie et de Gestion des données (méthodologiste, data manager et statisticien). Les logiciels utilisés sont : ACCES[®] et SAS[®].

Le processus de gel/dégel des données est réalisé conformément à la procédure mise en place dans le Centre de Méthodologie et de Gestion des données (gel des données brutes au format XML et sous forme de table SAS).

L'ensemble des données est sauvegardé chaque soir, avec conservation pendant 4 semaines, puis archivé mensuellement sur bande.

13.4. AUDIT ET INSPECTION

Un audit peut être réalisé à tout moment par des personnes mandatées par le promoteur et indépendantes des personnes menant la recherche. Il a pour objectif de vérifier la sécurité des

participants et le respect de leurs droits, le respect de la réglementation applicable et la fiabilité des données

Une inspection peut également être diligentée par une autorité compétente (ANSM pour la France ou EMA dans le cadre d'un essai européen par exemple).

L'audit, aussi bien que l'inspection, pourront s'appliquer à tous les stades de la recherche, du développement du protocole à la publication des résultats et au classement des données utilisées ou produites dans le cadre de la recherche.

Les investigateurs acceptent de se conformer aux exigences du promoteur en ce qui concerne un audit et à l'autorité compétente pour une inspection de la recherche.

14. CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES

Le promoteur et l'(es) investigateur(s) s'engagent à ce que cette recherche soit réalisée en conformité avec la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine, ainsi qu'en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques (I.C.H. version 4 du 9 novembre 2016 et décision du 24 novembre 2006) et la déclaration d'Helsinki (qui peut être retrouvée dans sa version intégrale sur le site <http://www.wma.net>).

La recherche est conduite conformément au présent protocole. Hormis dans les situations d'urgence nécessitant la mise en place d'actes thérapeutiques précis, l'(es) investigateur(s) s'engage(nt) à respecter le protocole en tous points en particulier en ce qui concerne le recueil du consentement et la notification et le suivi des événements indésirables graves.

Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) de *nom du CPP* (catégories 1 et 2) et l'autorisation de l'ANSM (catégorie 1).

Le *nom du promoteur*, promoteur de cette recherche, a souscrit un contrat d'assurance en responsabilité civile auprès de *nom de la société d'assurance* conformément aux dispositions du code de la santé publique.

Les données enregistrées à l'occasion de cette recherche font l'objet d'un traitement informatisé à *nom de la structure responsable du traitement des données* dans le respect de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée par la loi 2004-801 du 6 août 2004.

Cette recherche entre dans le cadre de la « Méthodologie de référence » (MR-001) en application des dispositions de l'article 54 alinéa 5 de la loi du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'information, aux fichiers et aux libertés. Ce changement a été homologué par décision du 5 janvier 2006, mise à jour le 21 juillet 2016. Le *nom de la structure responsable du traitement des données* a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de référence ».

Si la recherche ne rentre pas dans le champ d'application de la MR-001 : Le *nom de la structure responsable du traitement des données* a déclaré la recherche à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Si applicable :

- Cette recherche est enregistrée dans la base européenne EudraCT sous le n° *numéro enregistrement*
- Cette recherche est enregistrée sur le site <http://clinicaltrials.gov/>

Toute modification substantielle, c'est à dire toute modification de nature à avoir un impact significatif sur la protection des personnes, sur les conditions de validité et sur les résultats de la recherche, sur la qualité et la sécurité des produits expérimentés, sur l'interprétation des documents scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de la recherche ou sur les modalités de conduite de celle-ci, fait l'objet d'un amendement écrit qui est soumis au promoteur ; celui-ci doit obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, un avis favorable du CPP et, le cas échéant, une autorisation de l'ANSM.

Les modifications non substantielles, c'est à dire celles n'ayant pas d'impact significatif sur quelque aspect de la recherche que ce soit, sont communiquées au CPP à titre d'information.

Toutes les modifications sont validées par le promoteur, et par tous les intervenants de la recherche concernés par la modification, avant soumission au CPP et, le cas échéant, à l'ANSM. Cette validation peut nécessiter la réunion de tout comité constitué pour la recherche. .

Toutes les modifications au protocole doivent être portées à la connaissance de tous les investigateurs qui participent à la recherche. Les investigateurs s'engagent à en respecter le contenu.

Toute modification qui modifie la prise en charge des participants ou les bénéficiaires, risques et contraintes de la recherche fait l'objet d'une nouvelle note d'information et d'un nouveau formulaire de consentement dont le recueil suit la même procédure que celle précitée.

15. CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIFS A LA RECHERCHE

Les documents suivants relatifs à cette recherche sont archivés par l'investigateur conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques, pour une durée de 15 ans suivant la fin de la recherche (recherches portant sur des médicaments, des dispositifs médicaux ou des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro ou recherches ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L.5311-1 du code de la santé publique) :

- Le protocole et les modifications éventuelles au protocole
- Les cahiers d'observation (copies)
- Les dossiers source des participants ayant signé un consentement
- Tous les autres documents et courriers relatifs à la recherche

Et pour une durée de 30 ans suivant la fin de la recherche :

- L'exemplaire original des consentements éclairés signés des participants

Tous ces documents sont sous la responsabilité de l'investigateur pendant la durée réglementaire d'archivage.

Aucun déplacement ou destruction ne pourra être effectué sans l'accord du promoteur. Au terme de la durée réglementaire d'archivage, le promoteur sera consulté pour destruction. Toutes les données, tous les documents et rapports pourront faire l'objet d'audit ou d'inspection.

16. RAPPORT FINAL

Dans un délai d'un an suivant la fin de la recherche ou son interruption, un rapport final sera établi et signé par le promoteur et l'investigateur. Ce rapport sera tenu à la disposition de l'autorité compétente. Le promoteur transmettra au CPP et, le cas échéant, à l'ANSM les résultats de la recherche sous forme d'un résumé du rapport final dans un délai d'un an après la fin de la recherche.

17. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

17.1. COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES

L'analyse des données fournies par les centres investigateurs est réalisée par le service de Médecine Interne A. Cette analyse donne lieu à un rapport écrit qui est soumis au promoteur, qui transmettra au Comité de Protection des Personnes et à l'autorité compétente.

Toute communication écrite ou orale des résultats de la recherche doit recevoir l'accord préalable de l'investigateur coordonnateur et, le cas échéant, de tout comité constitué pour la recherche.

L'investigateur coordonnateur s'engage à mettre à disposition du public les résultats de la recherche aussi bien négatifs et non concluants que positifs.

La publication des résultats principaux mentionne le nom du promoteur, de tous les investigateurs ayant inclus ou suivi des participants dans la recherche, du méthodologiste et du biostatisticien ayant participé à la recherche. Il sera tenu compte des règles internationales d'écriture et de publication (*The Uniform Requirements for Manuscripts* de l'ICMJE, avril 2010).

17.2. COMMUNICATION DES RESULTATS AUX PARTICIPANTS

Conformément à la loi n°2002-303 du 4 mars 2002, les participants sont informés, à leur demande, des résultats globaux de la recherche.

17.3. CESSIION DES DONNEES

La gestion des données est assurée par *nom de la structure*. Les conditions de cession de tout ou partie de la base de données de la recherche sont décidées par le promoteur de la recherche et font l'objet d'un contrat écrit.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Smetana GW, Shmerling RH. Does this patient have temporal arteritis? *JAMA*. 2002 Jan 2;287(1):92-101.
2. Vanderschueren S1, Knockaert D, Adriaenssens T, Demey W, Durnez A, Blockmans D, Bobbaers H. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin: the challenge continues. *Arch Intern Med*. 2003 May 12;163(9):1033-41.
3. Parikh M, Savino PJ, Vacarezza MN, Cornblath W, Eggenberger E, Antonio-Santos A, Golnik K, Kardon R, Wall M. Prevalence of a normal C-reactive protein with an elevated erythrocyte sedimentation rate in biopsy-proven giant cell arteritis. *Ophthalmology*. 2006 Oct;113(10):1842-5.
4. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 1990 Aug;33(8):1122-8.
5. Prior JA, Ranjbar H, Belcher J, Mackie SL, Helliwell T, Liddle J, Mallen CD. Diagnostic delay for giant cell arteritis - a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2017 Jun 28;15(1):120.
6. Hayreh SS. Masticatory muscle pain: an important indicator of giant cell arteritis. *Spec Care Dentist*. 1998 Mar-Apr;18(2):60-5.
7. Liozon E, Dalmay F, Lalloue F, Gondran G, Bezanahary H, Fauchais AL, Ly KH. Risk Factors for Permanent Visual Loss in Biopsy-proven Giant Cell Arteritis: A Study of 339 Patients. *J Rheumatol*. 2016 Jul;43(7):1393-9. doi: 10.3899/jrheum.151135.
8. Kuo CH, McCluskey P, Fraser CL. Chewing Gum Test for Jaw Claudication in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med*. 2016 May 5;374(18):1794-5.

MODALITES D'INFORMATION ET DE RECUEIL DU CONSENTEMENT

Article L1122-1-1

Aucune recherche mentionnée au 1° de [l'article L. 1121-1](#) ne peut être pratiquée sur une personne sans son consentement libre et éclairé, recueilli par écrit, après que lui a été délivrée l'information prévue à [l'article L. 1122-1](#). Lorsqu'il est impossible à la personne concernée d'exprimer son consentement par écrit, celui-ci peut être attesté par la personne de confiance prévue à [l'article L. 1111-6](#), par un membre de la famille ou, à défaut, par un des proches de la personne concernée, à condition que cette personne de confiance, ce membre ou ce proche soit indépendant de l'investigateur et du promoteur.

Aucune recherche mentionnée au 2° de l'article L. 1121-1 ne peut être pratiquée sur une personne sans son consentement libre, éclairé et exprès.

Article L1122-1-2

En cas de recherches impliquant la personne humaine à mettre en œuvre dans des **situations d'urgence** qui ne permettent pas de recueillir le consentement préalable de la personne qui y sera soumise, lorsqu'il est requis, le protocole présenté à l'avis du comité mentionné à [l'article L. 1123-1](#) peut prévoir que le consentement de cette personne n'est pas recherché et que seul est sollicité celui des membres de sa famille ou celui de la personne de confiance mentionnée à [l'article L. 1111-6](#) dans les conditions prévues à [l'article L. 1122-1-1](#), s'ils sont présents. Le protocole peut prévoir une dérogation à cette obligation dans le cas d'une urgence vitale immédiate qui est appréciée par ce comité. L'intéressé ou, le cas échéant, les membres de la famille ou la personne de confiance mentionnée à l'article L. 1111-6 sont informés dès que possible et leur consentement, lorsqu'il est requis, leur est demandé pour la poursuite éventuelle de cette recherche. Ils peuvent également s'opposer à l'utilisation des données concernant la personne dans le cadre de cette recherche.

Article L1122-1-3

En cas de recherches impliquant la personne humaine mentionnées au 2° de [l'article L. 1121-1](#) dont les exigences méthodologiques ne sont pas compatibles avec le recueil du consentement dans les conditions prévues au deuxième alinéa de [l'article L. 1122-1-1](#), le protocole présenté à l'avis du comité de protection des personnes concerné peut prévoir que ce **consentement n'est pas recherché** et que **l'information** prévue à [l'article L. 1122-1](#) est **collective**.

Article L1122-2

Les **mineurs non émancipés**, les **majeurs protégés** ou les **majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement** et qui ne font pas l'objet d'une mesure de protection juridique reçoivent, lorsque leur participation à une recherche impliquant la personne humaine est envisagée, l'information prévue à [l'article L. 1122-1](#) adaptée à leur capacité de compréhension, tant de la part de l'investigateur que des personnes, organes ou autorités chargés de les assister, de les représenter ou d'autoriser la recherche, eux-mêmes informés par l'investigateur.

Ils sont consultés dans la mesure où leur état le permet. Leur adhésion personnelle en vue de leur participation à la recherche impliquant la personne humaine est recherchée. En toute hypothèse, il ne peut être passé outre à leur refus ou à la révocation de leur acceptation.

Lorsqu'une recherche impliquant la personne humaine est effectuée sur un **mineur non émancipé**, le consentement, lorsqu'il est requis, est donné par **les titulaires de l'exercice de l'autorité parentale**. Toutefois, ce consentement peut être donné par le seul titulaire de l'exercice de l'autorité parentale présent, sous réserve du respect des conditions suivantes :

- la recherche ne comporte que des risques et des contraintes minimales ;
- le mineur ne se prête pas à la recherche à titre de volontaire sain ;

-l'autre titulaire de l'exercice de l'autorité parentale ne peut donner son autorisation dans des délais compatibles avec les exigences méthodologiques propres à la réalisation de la recherche au regard de ses finalités.

Lorsqu'une personne mineure se prêtant à une recherche devient majeure dans le cours de sa participation, la confirmation de son consentement est requise après délivrance d'une information appropriée.

Lorsqu'une recherche impliquant la personne humaine est effectuée sur une **personne mineure ou majeure sous tutelle**, l'autorisation est donnée par son **représentant légal** et, si le comité mentionné à [l'article L. 1123-1](#) considère que la recherche comporte, par l'importance des contraintes ou par la spécificité des interventions auxquelles elle conduit, un risque sérieux d'atteinte à la vie privée ou à l'intégrité du corps humain, par le conseil de famille s'il a été institué, ou par le juge des tutelles.

Une personne faisant l'objet d'une mesure de sauvegarde de justice ne peut être sollicitée aux fins de participer à une recherche impliquant la personne humaine.

Lorsqu'une recherche impliquant la personne humaine est effectuée sur une **personne majeure sous curatelle**, le consentement est donné **par l'intéressé assisté par son curateur**. Toutefois, si la personne majeure sous curatelle est sollicitée en vue de sa participation à une recherche dont le comité mentionné à l'article L. 1123-1 considère qu'elle comporte, par l'importance des contraintes ou par la spécificité des interventions auxquelles elle conduit, un risque sérieux d'atteinte à la vie privée ou à l'intégrité du corps humain, le juge des tutelles est saisi aux fins de s'assurer de l'aptitude à consentir du majeur. En cas d'inaptitude, le juge prend la décision d'autoriser ou non la recherche impliquant la personne humaine.

Lorsqu'une recherche impliquant la personne humaine satisfaisant aux conditions édictées par [l'article L. 1121-8](#) est envisagée sur une **personne majeure hors d'état d'exprimer son consentement** et ne faisant pas l'objet d'une mesure de protection juridique, l'autorisation est donnée par la **personne de confiance** prévue à l'article [L. 1111-6](#), à défaut de celle-ci, par la famille, ou, à défaut, par une personne entretenant avec l'intéressé des liens étroits et stables. L'intéressé est informé dès que possible et son consentement lui est demandé pour la poursuite éventuelle de cette recherche s'il retrouve sa capacité à consentir. Toutefois, si le comité mentionné à l'article L. 1123-1 considère que la recherche comporte, par l'importance des contraintes ou par la spécificité des interventions auxquelles elle conduit, un risque sérieux d'atteinte à la vie privée ou à l'intégrité du corps humain, l'autorisation est donnée par le juge des tutelles.

Lorsqu'à la date de la fin de la recherche la personne mineure qui s'y est prêtée a acquis la capacité juridique, elle devient personnellement destinataire de toute information communiquée par l'investigateur ou le promoteur.