

1 Les essais cliniques randomisés en chirurgie

2

3 Abstract :

4

5 Les techniques chirurgicales ne sont pas introduites dans la pratique clinique à la
6 suite des essais cliniques randomisés (ECR), mais généralement par l'évolution
7 progressive des techniques existantes ou, plus rarement, par des innovations de
8 certaines équipes basées sur l'expérience (1). Actuellement vu le développement
9 technologique et l'évolution des ressources en soins de santé, les conclusions
10 tirées de ces études observationnelles ne sont plus suffisantes et les traitements
11 doivent être évalués en essais randomisés contrôlés, surtout lorsqu'un risque réel
12 est impliqué dans une nouvelle intervention non prouvée, il peut être urgent de
13 déterminer la valeur d'une telle intervention. En effet, la preuve de l'intérêt
14 clinique est indispensable d'un point de vue éthique.

15

16 Cependant, l'élaboration de ces essais cliniques randomisés en chirurgie
17 rencontre des problèmes supplémentaires par rapport à l'intervention médicale.
18 Le but de cet article est de discuter les difficultés pratiques méthodologiques et
19 éthiques, qui peuvent être rencontrés lors de la conception d'une étude clinique
20 randomisée en chirurgie, et d'exposer les différentes solutions proposées en
21 littérature pour surmonter ces défis.

22

23 Mots clés : essais randomisés-chirurgie-méthodologie.

24

25

26 Introduction

27

28 Les essais contrôlés randomisés (ECR) représentent le gold Standard dans
29 l'évaluation des interventions de santé. Cependant, les ECR peuvent produire des
30 résultats biaisés s'ils manquent de rigueur méthodologique surtout en ce qui
31 concerne les techniques chirurgicales (1).

32 La conception d'un essai clinique randomisé en médecine comporte quatre
33 phases (1) :

34 Phase I (20 à 80 volontaires sains ou, dans certains cas tels que l'oncologie, des
35 patients à un stade avancé de la maladie) : Les objectifs sont les suivants :

36 Évaluer la sécurité ; identifier les effets secondaires déterminer une dose sûre ;
37 étudier la pharmacocinétique et pharmacodynamique du médicament.

38 Phase II (inclus centaines de patients atteints de la pathologie étudiée) les
39 objectifs sont : une évaluation plus poussée de la sécurité du traitement proposé.

40 Phase III (milliers de patients atteints de la pathologie étudiée), les objectifs sont
41 les suivants : évaluer l'efficacité ; contrôler les effets secondaires ; comparez le
42 nouveau traitement avec d'autres déjà utilisés, le cas échéant.

43

44

45 Phase IV (population) : surveillance après sortie du traitement sur le
46 Marché pour collecter des informations sur les risques, avantages, de
47 l'utilisation de l'agent longtemps.

48

49 Les essais cliniques randomisés peuvent être appliqués à n'importe quel
50 domaine de médecine, mais en chirurgie, ils y ont beaucoup des facteurs qui
51 limitent leur adaptation aux interventions chirurgicales, (Sois sur le plan
52 méthodologique ou sur le plan éthique. (2).

53

54

55

56

57 **La conception d'un essai contrôlé en chirurgie :**

58

59 Le point fort d'une étude contrôlée par randomisation est qu'en vertu de sa
60 conception rigoureuse, le risque d'erreur (biais) que le résultat observé soit dû
61 au hasard ou pas, est minimisé et ainsi, le risque de conclure à tort sur
62 l'efficacité d'un traitement quelconque est minimisé (3). La randomisation est
63 basée sur l'évaluation comparative de l'efficacité d'un nouveau traitement (ou
64 stratégie thérapeutique), l'essai thérapeutique est donc réalisé sur 2 groupes en
65 règle parallèles l'un dit group expérimental qui est constitué de malades
66 recevant le nouveau traitement et l'autre dit group contrôle de malades recevant
67 le traitement de référence (s'il existe) ou un placebo.

68

69 La randomisation assure donc seul le résultat imprévisible de l'attribution des
70 traitements aux inclus de l'essai et conduit ainsi en moyenne à une répartition
71 identique des malades entre les deux groupes expérimentaux et contrôle de
72 l'essai.

73 Par conséquent, on peut supposer que si une différence est observée, c'est en
74 raison de la seule différence du traitement administré (validité interne). (3)

75

76 En chirurgie, la plupart des cliniciens sont d'accord que l'exécution d'un essai
77 contrôlé randomisé pour comparer, une ou deux thérapies chirurgicales est
78 particulièrement difficiles.

79

80 Si on veut appliquer les règles d'un essai clinique randomisé en chirurgie, on
81 doit assurer :

82

83 1-Equipose clinique : un état de véritable incertitude quant aux avantages

84 Ou les préjudices qui résulteront de chacun des deux interventions en cause. (4)

85 2-L'évaluation de la faisabilité de l'essai clinique et choix des critères de

86 jugement : lors de la conception d'un essai chirurgical, le choix et la sélection

87 des Critères de jugement devraient être fondés sur ce qui est important pour le
88 patient. Ce processus commence par une question de recherche clairement
89 énoncée. Les critères de jugement sont destinés à mesurer l'impact, positif et
90 négatif, d'une intervention, en termes de modification réelle des pratiques des
91 médecins, et non de modifications de leurs connaissances ou de leurs pratiques
92 déclarées (5).

93 3-Choisir le moment de l'intervention : un essai trop précoce en prenant en
94 compte le manque d'apprentissage de la technique par le chirurgien ? Ou tardive
95 après une large diffusion de la technique sans évaluation de son efficacité ? (6)

96 4-Recrutement d'un nombre important des patients éligible pour l'intervention
97 chirurgicale à étudier (nouvelle technique ou introduction d'un dispositif
98 médical). (2)

99 5-Obtenir le consentement des patients pour participer à l'essai (qui dans ce cas
100 s'agit d'une intervention chirurgicale à résultats irréversible). (7)

101

102 6-Standardisation de l'acte chirurgical durant la période pré, per et postopératoire.
103 (3)

104

105

106 7- Randomisation : La randomisation, c'est d'assurer une répartition des
107 participants en des groupes qui ont des facteurs pronostics connue et inconnus
108 similaires au début de l'essai (âge sexe, poids, antécédents...) (3) (Cette
109 répartition aléatoire a pour but de répartir de manière équilibrée dans les divers
110 groupes comparés, les facteurs de risques qui pourraient influencer les résultats
111 (facteurs confondants) (3).

112

113 8-Dissimulation de l'allocation : dissimulation de la séquence allouée après
114 randomisation, il faut essayer au max que le développement de la séquence
115 aléatoire soit effectué par un groupe indépendant de celui qui recrutera ou
116 prendra en charge les patients. (3)

117

118

119 9-Aveugle : les participants, les collecteurs des données et les autres
120 intervenants ne doivent pas savoir le type d'intervention qu'ils ont reçu, seul le
121 chirurgien doit le savoir (contraint éthique). (3)

122 10- Analyse en intention de traiter : analyse des patients dans leur group de
123 randomisation quelle que soit le traitement reçu. (3)

124

125 11-Un suivi post opératoire d'une durée suffisante pour détecter les différentes
126 complications. (3)

127

128

129

130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172

On constate ainsi que déjà lors de la conception de l'essai contrôlé en chirurgie il y'a un affrontement des difficultés suivants :

1-Equipose clinique :

Si un clinicien est persuadé de la supériorité d'un traitement par rapport à un autre, il n'a aucune raison (éthique ou autre) de proposer au patient une randomisation entre ces deux traitements (8). En outre, un chirurgien persuadé qu'une des interventions évaluées est supérieure à l'autre n'est pas autorisé moralement à participer à ce genre d'investigation. (7) pour ces raisons le terme de l'équipose clinique ne doit pas être limité au plan individuel et doit reconnaître explicitement que c'est toute une communauté des médecins qui doit définir les normes de pratique. (9)

D'autre proposition pour limiter ces incertitudes c'est de réaliser une analyse systématique de données existantes pour éliminer l'incertitude quant aux effets des traitements expérimentaux. D'autres méthodes préconisées pour évaluer les connaissances existantes sont l'utilisation de la pratique des lignes directrices (Guidelines) pour évaluer la norme de soins existantes. (10)

La publication du protocole de l'essai pour solliciter une évaluation critique Pourraient aussi éclairer les incertitudes existantes sur les effets du projet Expérimental. (10)

2- L'évaluation de la faisabilité de l'essai clinique, choix des critères de jugement (outcomes measurement (end point) :

Avant de procéder à un essai, un enquêteur doit disposer des connaissances et des outils nécessaires. Il doit savoir quelque chose sur les effets négatifs attendus de l'intervention et les résultats à évaluer et disposer des critères de jugements pour le faire.

Des essais cliniques bien menés sont coûteux et nécessitent donc presque toujours des sponsors prêts à les payer, et ne devrait être faite que lorsque des preuves préliminaires de l'efficacité et la nocivité d'une intervention semblent suffisamment prometteuses pour justifier les efforts et les dépenses nécessaires

Les critères de jugement sont divisés en critères de jugement principal et critères de jugement secondaires, En effet, on ne pourra conclure que sur le critère principal (l'hypothèse de l'essai clinique en question), si celui-ci est statistiquement significatif, et jamais sur les critères secondaires pris isolément.

Les principales difficultés pour la sélection de ces critères de jugement sont :

173

174

175 *a-Choisir des critères pertinents en fonction de la conception de l'essai clinique*

176 *Et de son but :*

177 Au passé l'évaluation des résultats des essais cliniques étaient axés sur les
178 événements cliniques à court terme et liés au processus chirurgical, comme les
179 taux de complication et la durée du séjour à l'hôpital (11). S'il est important
180 d'évaluer et de signaler ces résultats cliniques à court terme (étude explicative)
181 (13) il est aussi important d'examiner les avantages et les inconvénients à long
182 terme de la chirurgie et tenir compte des résultats du point de vue du patient
183 (étude pragmatique) (12) (13) (par ex : disparition de douleur, retour rapide aux
184 activités quotidiennes ...). Les critères de jugement doivent être directement
185 pertinents pour les participants, pour les professionnels de la santé, pour les
186 responsables politiques et pour la société et l'étude doit produire des résultats
187 généralisables à la population la plus large de patients atteints de la maladie
188 étudiée (*validité externe*).

189 Une proportion substantielle des essais chirurgicaux au monde n'a pas
190 spécifié des critères de jugement primaire important pour le patient et que les
191 résultats importants pour le patient n'étaient pas plus susceptibles d'être spécifié
192 comme critère de jugement principal (14) Par conséquent, de nombreux essais
193 chirurgicaux peuvent ne pas être cliniquement utile.

194 Pour assurer ce but Les essais pragmatiques doivent être multicentriques (pas
195 un seul service ou un seul hôpital) et exigent que les chirurgiens travaillent
196 ensemble et impliquent les patients et les autres professionnels de la santé dans
197 le processus de conception des essais à un stade précoce.

198

199

200 *b-standardisation de définition des critères de jugement.*

201 Après avoir établi la conception de l'essai et les critères de jugement pertinents,
202 le prochain défi pour les ECR en chirurgie est de définir clairement et
203 Sélectionner les résultats à mesurer parmi l'éventail des possibilités (12). Un
204 revu systématique réalisée sur 97 études sur les fistules anastomotique après
205 chirurgie gastro-intestinal a montré en total 56 définition différente de fistule
206 anastomotiques selon les études (14), ce qui rend impossible d'assurer une
207 comparaison des interventions chirurgicales pour les revues systématiques et les
208 métaanalyse et rend les mesures statistiques incohérents. (12).

209 La solution sera donc de créer un comité scientifique qui précise clairement
210 des critères de jugement spécifiés et unifiés pour chaque étude.

211

212

213 ***4-choisir le moment de l'évaluation***

214 Choisir le moment de l'évaluation est un facteur très important à prendre en
215 considération car en chirurgie il existe une courbe d'apprentissage pour chaque

216 technique et une évaluation précoce défavorable peut davantage refléter une
217 nouvelle technique mal maîtrisée qu'une réelle inefficacité de la technique (2).
218 Chalmers qui est l'un des pionnier des essais cliniques randomisés et des
219 revues systématiques a argumenté (6) que d'un point de vue scientifique,
220 éthique et pratique, l'exploration de toute nouvelle thérapie chez les patients
221 malades doit commencer par la randomisation dans le schéma thérapeutique
222 conventionnel ou le nouveau schéma thérapeutique (le premier patient doit être
223 randomisé) . Ceci en référant aux études pilotes et de faisabilité (PFS) qui sont
224 conçues pour aider à surmonter les défis associés à la réalisation d'ECR en
225 chirurgie, en permettant de traiter les incertitudes et de déterminer la conception
226 optimale de l'essai principal(6). Mais selon Chalmers ces études pilotes peuvent
227 avoir une influence négative car une étude pilote négative ou équivoque,
228 n'encouragera certainement pas les enquêteurs à engager d'énormes dépenses en
229 temps, en efforts et en argent nécessaire pour établir qu'un traitement était
230 vraiment efficace ou pas.

231 D'autres auteurs pensent que l'inclusion des premiers patients dans l'essai
232 clinique randomisé fausserait presque certainement les résultats contre la
233 nouvelle procédure. Cela pourrait également empêcher les modifications
234 apportées par l'expérience avec la procédure (2). Mais en mêmes temps
235 Un essai clinique peut être difficile à réaliser lorsque la procédure est devenue
236 largement acceptée non seulement par les chirurgiens mais aussi par les patients
237 (2).

238 Cette notion du moment opportun pour l'évaluation d'une technique
239 chirurgical en essai randomisé peut poser un dilemme, de ce fait plusieurs
240 auteurs trouvent qu'il n'y a pas de temps optimal pour tester une procédure dans
241 un ECR. (2), Si, à tout moment après son introduction, il y a des cliniciens qui
242 Sont incertains de l'efficacité d'une procédure, un essai contrôlé devrait être
243 effectué(24).

244
245

246 ***4-Recrutemet d'un nombre important des patients éligible pour l'intervention*** 247 ***chirurgical à étudier :***

248 La population de référence ou la population cible est le groupe sur lequel le
249 résultat de l'étude serait extrapolé. Les critères d'inclusion typiques comprennent
250 les caractéristiques démographiques, cliniques et géographiques. En revanche,
251 les critères d'exclusion sont définis comme les caractéristiques des participants
252 potentiels à l'étude qui répondent aux critères d'inclusion mais présentent des
253 caractéristiques supplémentaires qui pourraient interférer avec le succès de
254 l'étude ou augmenter le risque de résultat défavorable.

255

256 Même pour les maladies à incidence ou prévalence élevée, le recrutement d'un
257 nombre élevé des malades pour les essaie chirurgical est difficile

258 Car seul un sous-groupe de la population concernée est éligible. La thérapie
259 chirurgicale peut être indiquée seulement pour certains patients atteints de la
260 maladie, d'autres certains peuvent avoir des comorbidités qui empêchent la
261 chirurgie. Il peut y avoir différentes manifestations ou stades de la maladie et les
262 critères d'entrée peuvent restreindre l'inclusion à seulement certains des patients
263 atteints de la maladie (3). La préférence des chirurgiens et des patients d'une
264 seule intervention présente aussi une raison importante de non recrutement de
265 45% des patients à l'essai clinique selon une étude australienne (32). La
266 population concernée peut être beaucoup moins importante que la plupart des
267 traitements médicamenteux ainsi un essai classique en groupes parallèles peut
268 être plus difficile à mettre en place en raison de sa complexité et de son coût (2).

269 Pour pallier les difficultés de recrutement de ce genre d'investigation,
270 Il faut mener une étude multicentrique, prévoir des critères de sélection
271 relativement larges pour augmenter le nombre de sujets éligibles et prendre le
272 Temps nécessaire pour récolter un nombre suffisant d'observations (11).

273 Une autre façon proposée pour stimuler le recrutement est à restreindre la
274 disponibilité du nouveau traitement ou de la nouvelle technologie pour les
275 Patients qui sont prêts à accepter la randomisation (17).

276

277

278 ***5-Obtention d'un consentement des patients :***

279 Le prérequis pour la réalisation d'essais cliniques est l'obtention du
280 consentement du patient, le patient doit être bien informé des différentes étapes
281 de son prise en charge et le médecin a le devoir de prévenir le patient de la
282 répartition aléatoire au groupe (Randomisation).

283 Le problème avec l'intervention chirurgicale contrairement à l'essai médical
284 c'est que le résultat est irréversible et définitif ce qui crée chez le malade une
285 hésitation supplémentaire. Surtout lorsqu'il existe des raisons de penser que le
286 rapport bénéfice-risque entre les traitements est différent.

287

288 La question fondamentale qui doit être posée par les cliniciens d'abord avant
289 d'approcher les patients est : qu'est-ce qui constitue une approche rationnelle de
290 l'essai clinique expérimental face à l'incertitude quant aux effets du traitement
291 qui n'ont pas encore été observés ? (18)

292

293 Pour répondre à cette question il faut prendre en considération que la prise de
294 décision concernant la participation ou pas à un essai clinique est comme toute
295 autre processus de décisions humaines basées sur deux systèmes cognitifs (18) :

296 Système 1 : basé sur l'expérience et l'intuition

297 Système 2 : basé sur un processus délibératif d'analyse pour balancer les
298 bénéfices et les risques.

299

300 On constate que pour aider le patient à prendre une décision il faut répondre à
301 ces incertitudes selon deux aspects :

302

303

304 *a- Réponse aux incertitudes à l'aide d'un processus cognitif expérientiel et*
305 *intuitif (système I) :*

306 Mieux comprendre que les émotions jouent un rôle très important dans la
307 prise de décision. L'être humain semble réagir devant les informations sur les
308 avantages et les risques de manière « prévisible et irrationnelle » en fonction du
309 format de présentation, En autre terme Les gens réagissent de façon très
310 différente si une information identique est « encadrée » en termes de résultats
311 négatifs (par ex : mortalité) ou bénéfiques (par ex : survie), ou présentés en
312 termes d'effets relatifs ou absolus du traitement (19). MacLean soutient que la
313 valeur du consentement éclairé réside dans le processus lui-même, car il aide à
314 construire les valeurs des patients, ainsi le consentement éclairé implique que les
315 décisions correctes sont prises, même si elles ne reflètent pas fidèlement les
316 préférences des patients (20).

317

318 *b- Réponse aux incertitudes au moyen d'un processus cognitif rationnel et*
319 *analytique (système II) :*

320 L'analyse rationnelle des données par le cerveau pour prendre une décision et
321 répondre aux différentes incertitudes nécessite des informations et des détails
322 pertinentes sur le procès, y compris les antécédents des nouveaux traitements
323 expérimentaux étudiés dans des essais antérieurs.

324 Là aussi L'évaluation des études antérieures, et l'analyse systématique des
325 données existants est cruciale pour formuler une réponse aux incertitudes non
326 seulement des médecins participants mais aussi les patients participants
327 potentiellement aux essais cliniques (18).

328

329

330 **7-Standardisation de procédure chirurgicale :**

331 Dans les essais chirurgical la standardisation du geste chirurgical est difficile
332 pour les points suivants (3)

333

334 -Expérience technique des chirurgiens et de leurs équipes n'est pas la même.

335 -Préférence individuelle lors de l'exécution de la procédure et donc ceci pourra
336 entraîner des modifications techniques de la procédure.

337 -Différence dans le déroulement des périodes pré et postopératoires.

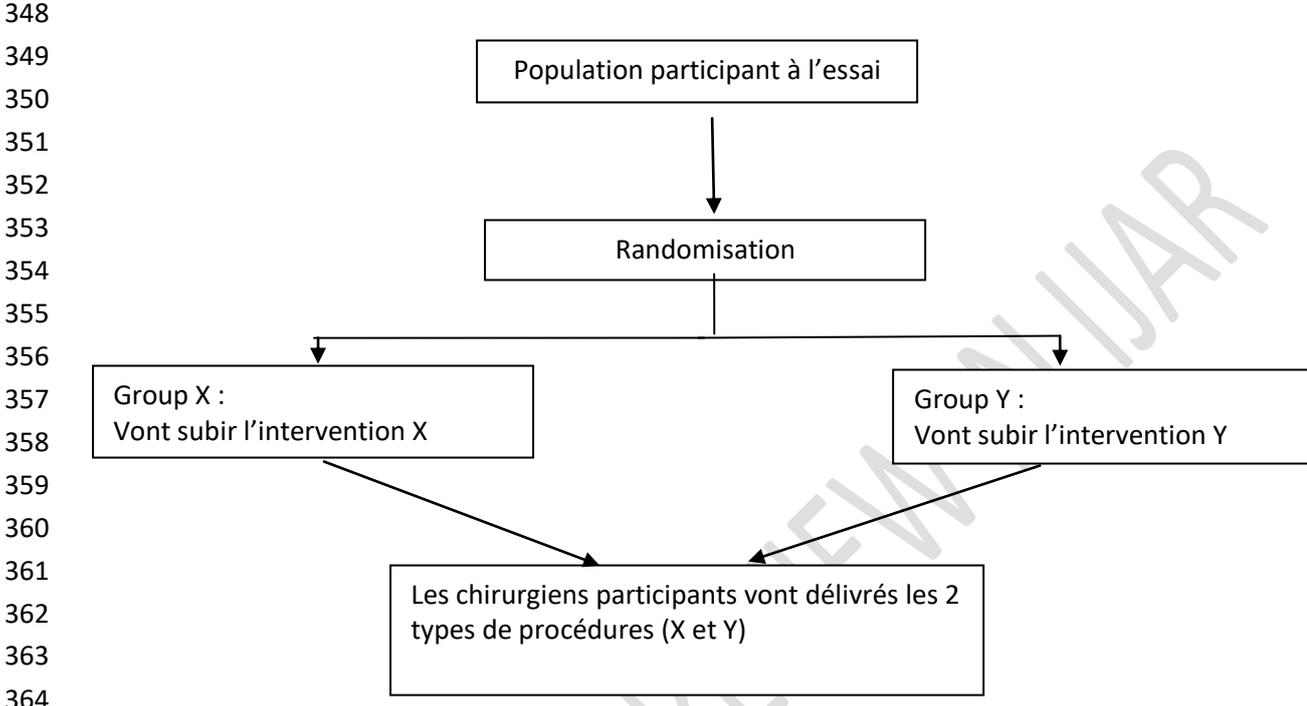
338 -Volumes des actes chirurgicaux.

339 La principale solution proposée pour ce problème est l'approche basée sur

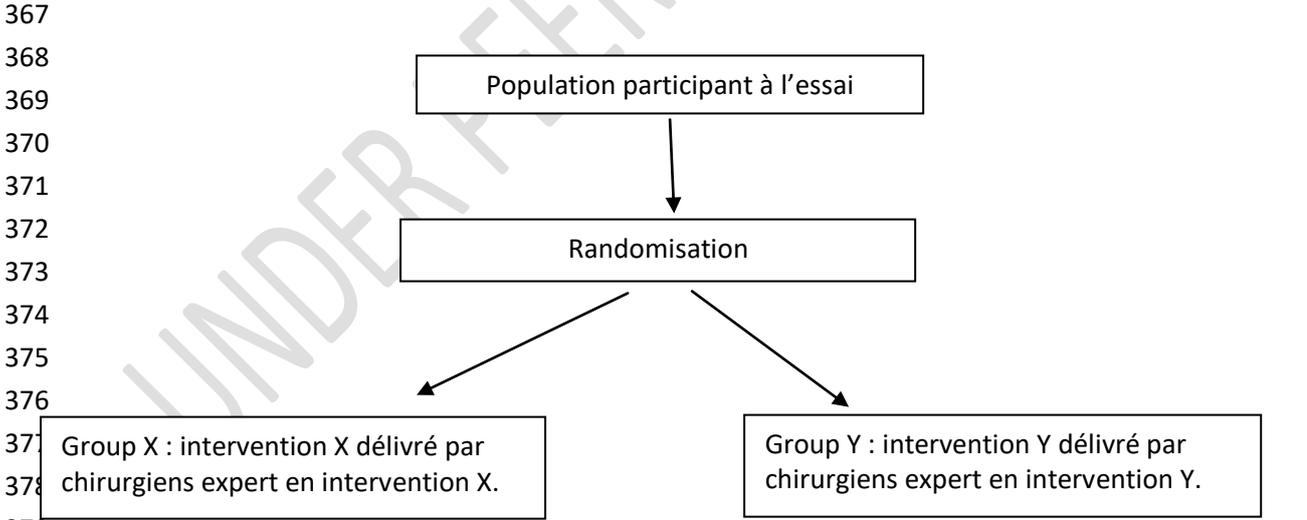
340 l'expertise dans la conception des essais cliniques (expertise based design)(15).

341 Qui améliorera la validité, l'applicabilité, la faisabilité, et l'intégrité éthique des
342 ECR en chirurgie (25)

343 Dans la conception classique des essais clinique en chirurgie les patients sont
344 répartis d'une façon aléatoire entre deux groupes (X et Y par ex) pour recevoir
345 soit l'intervention X soit l'intervention Y (figure 1a), mais dans l'approche basée
346 sur l'expertise des chirurgiens, les chirurgiens participants n'offrent que la
347 procédure dont ils ont la plus grande expertise (figure 1b)



366 Fig. 1a



382

383 Fig. 1b

384

385

386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426

Cette approche a deux avantages essentiels :

- a- La participation des chirurgiens à un essai clinique tout en continuant à pratiquer l'intervention selon leur préférence.
- b- Les patients vont être plus motivés et plus confiant en participant à des essais cliniques randomisés s'ils seront informés que la chirurgie sera réalisée par un chirurgien expert dans l'intervention en cause.

Mais cette approche à des inconvénients sur le plan d'organisation et sur le plan méthodologique (15) :

Sur le plan d'organisation :

a- *Lors de recrutement des patients :*

Le chirurgien peut recruter les patients mais après randomisation il peut s'avérer que ce n'est pas lui qui va offrir l'intervention randomisé pour son patient ceci peut créer une rupture potentielle de la relation interpersonnelle entre un chirurgien et son patient. (15)

b- *organisation des chirurgiens :*

Trouver deux groupes des chirurgiens qui ont chacun des expertises dans l'intervention allouée peut être une tâche compliquée, il faut assurer également que chaque hôpital ou centre hospitalier participant à l'étude comporte les deux groupes de chirurgiens pour éviter l'influence des facteurs institutionnelles (soin post opératoires par les infirmiers.) (16)

c- plus couteux qu'un essai clinique classique car il nécessite l'engagement de plusieurs intervenants pour assurer le plan administrative et organisationnel.

Sur le plan méthodologique :

a- *Définition d'expertise (15) :*

Puisque dans ce type d'approche le facteur concernant le chirurgien et son influence sur le geste est minimisé il faut une définition exacte de ce que veut dire un expert dans tel ou tel intervention (année d'exercice, pourcentage des complications ...)

b- *randomisation plus compliquée :*

Il faut une stratification par centre et par chirurgiens. (16)

c- *l'aveugle est impossible (2)*

8-Randomisation :

427

428 Le but de la randomisation est de créer des groupes de participants qui ont des
429 facteurs pronostiques connus et inconnus semblables au début de l'essai de sorte
430 que toutes différences observées à la fin du procès seront attribuables à
431 l'intervention faisant l'objet de l'enquête (3). La méthode de randomisation
432 transparente et correcte est si cruciale pour éviter les biais et assurer la validité
433 de l'étude.

434 Dans les essais chirurgicaux la randomisation n'est pas toujours possible ou
435 pratique. Le médecin pourrait être tenté de sélectionner volontairement ou
436 inconsciemment certaines catégories de malades (avec des caractéristiques
437 favorables comme l'âge) pour l'une des interventions ce qui entraîne des biais et
438 invalidera les résultats. Des facteurs psychologiques peuvent aussi intervenir
439 dans le processus de randomisation. Il peut s'agir de la préférence des patients
440 pour un traitement donné les amenant à refuser le tirage au sort. Les contraintes
441 éthiques rendent aussi la randomisation difficile (par ex comparaison d'un
442 traitement chirurgical avec un traitement médical ou abstention thérapeutique
443 qui nécessitera une simulation de la chirurgie chez un groupe) (3).

444 Comme dans les essais cliniques, la randomisation doit être effectuée le plus
445 près possible du moment où l'intervention est effectuée est ainsi, les patients
446 peuvent donner un consentement éclairé avant l'intervention, mais la
447 randomisation se produit de façon intra opératoire une fois qu'il est certain que
448 Les deux procédures peuvent être exécutées (3) ainsi le biais de sélection est
449 supprimé.

450 Autre stratégie pour rendre la randomisation possible et éthique est de ne pas
451 simuler une chirurgie comparative quand tester une intervention chirurgicale à
452 l'abstention thérapeutique mais cela pose des problèmes méthodologiques
453 comme l'insu.

454

455

456

457 ***9-Dissimulation de l'allocation***

458

459 Le processus d'attribution aléatoire comporte deux étapes :

460 -Génération d'une séquence aléatoire imprévisible.

461 -Mettre en œuvre la séquence par des mesures efficaces qui dissimulent les
462 traitements jusqu'à ce que les patients aient été officiellement assignés à leur
463 groupe (21)

464

465 Si le groupe qui recrute les patients est le même qui développe les séquences
466 aléatoires il y'aura un grand risque que les intervenants choisissent
467 (volontairement ou inconsciemment) de ne pas inscrire des patients
468 potentiellement éligibles à l'essai s'ils ne souhaitent pas qu'ils reçoivent
469 l'intervention allouée (3). Ainsi, le principal avantage de la randomisation est

470 perdu dans les essais qui ne dissimulent pas l'attribution et on peut s'attendre à
471 une estimation biaisée de l'effet du traitement qui peut atteindre 40 % ou plus
472 dans certain cas (22).

473 L'approche qui a été considérés comme acceptables pour la dissimulation de
474 l'allocation est la randomisation centrale : on demande à une personne
475 indépendante de l'étude de produire la séquence aléatoire d'affectation des
476 sujets (par ex : X, Y XXY, YX...) Souvent, cela se fait par ordinateur, au
477 moyen d'un logiciel (23), ensuite cette personne utilise des enveloppes scellées,
478 opaques et numérotées séquentiellement contenant une carte sur laquelle est
479 indiquée l'affectation au group (Xou Y) Quand le recrutement commence et
480 après l'obtention du consentement des patients jugés admissible pour participer
481 à l'ECR, l'enveloppe scellée suivante est ouverte et le sujet est affecté au groupe
482 d'étude indiqué sur la carte. Cette méthode est généralement considérée comme
483 acceptable, mais peut être susceptible de manipulation (24). Pour assurer la
484 validité de l'étude Les chercheurs doivent donner les détails sur les façons dont
485 la séquence d'affectation a été créée et administrée par un rapport comportais
486 des indications claires sur la personne qui a créé la séquence, celle qui a affecté
487 les sujets aux groupes d'étude et le moment et la manière dont ces démarches
488 ont été faites.

489
490

491 **10-L'aveugle (insu) :**

492

493 La dissimulation de l'allocation est différente de l'aveugle, la première
494 désigne Le fait d'éviter que les personnes participant à l'essai clinique sachent à
495 quel groupe elles seront affectées est son but est de limiter le biais de sélection
496 alors que l'aveugle désigne l'impossibilité de distinguer les traitements
497 comparés, et ceci pour :

498 Les patients ; les cliniciens qui administrent le traitement ; les cliniciens qui
499 s'occupent des patients pendant l'essai ; les personnes qui évaluent les patients
500 tout au long de l'essai et recueillent les données ; l'analyste des données et les
501 chercheurs qui interprètent et rédigent les résultats de l'essai. (16) et son but est
502 de limiter les biais de performance et de détection.

503 En chirurgie l'aveugle peut être impossible pour des raisons pratiques et
504 éthiques.

505 a-sur le plan pratique :

506 *Le chirurgien doit savoir le type d'intervention qu'il va effectuer.

507 *Le patient et les cliniciens qui s'occupe de lui après le geste peuvent savoir
508 quel type d'intervention il a reçu (à travers la cicatrice par ex).

509 *les collecteurs des données s'ils ont accès au compte rendu opératoire peuvent
510 aussi distinguer entre les interventions réalisées.

511

512 B-Sur le plan éthique :

513 Le problème de l'aveugle (double aveugle) sur le plan éthique se pose
514 essentiellement pour les essais chirurgicaux qui compare entre un traitement
515 chirurgical et un traitement médical ou l'abstention thérapeutique. Pour assurer
516 l'aveugle du patient et éliminer l'effet Placebo il faut que le patient soit
517 anesthésié et il faut que le chirurgien réalise une incision identique à l'incision
518 réalisé chez le groupe témoin, mais les risques de la chirurgie ne sont pas bénins
519 Ils comprennent la possibilité d'une hémorragie, d'une infection, d'un traitement
520 antibiotique pour prévenir l'infection, et le risque de subir une anesthésie ce qui
521 enfreint le concept de "ne pas nuire" qui présente la base de l'éthique médical.

522 Autre contraintes éthique c'est la violation de la relation médecin-patient.

523 Une étude critique des essais clinique qui ont utilisés la chirurgie fictive a
524 montré que les facteurs de confusion pourraient influencer la fiabilité des effets
525 placebo de la chirurgie et doivent être considérés comme un biais potentiel dans
526 les essais chirurgicaux contrôlés, et que Compte tenu de cette influence, la
527 validité de la chirurgie fictive doit être reconsidérée. (26)

528 La simulation de l'acte chirurgical ou sham Surgery est un phénomène connu
529 depuis des nombreuses années, Beecher a décrit pour la première fois l'effet
530 placebo de la chirurgie dans un article classique à la suite d'un essai randomisé
531 sur l'effet de la ligature de l'artère mammaire interne sur l'angine de poitrine
532 en 1959 (25). Il a défendu l'intérêt de la simulation de chirurgie par le fait que
533 les avantages scientifiques et cliniques à long terme d'essais chirurgicaux
534 méthodologiquement rigoureux peuvent être mis en balance avec les risques
535 encourus par les individus participant à l'essai. Selon Miller (26) Cette position
536 morale, qui fait apparaître la chirurgie fictive comme intrinsèquement ou
537 présumément contraire à l'éthique, confond l'éthique de la recherche clinique
538 avec l'éthique de la médecine clinique. Les essais cliniques randomisés sont un
539 outil scientifique dans le but ultime est d'améliorer les soins médicaux est ce
540 n'est pas une forme de thérapie médicale personnelle (27)

541 Ces études pourraient avoir un impact dramatique sur les futurs coûts médicaux
542 sauvant la société des fardeaux financiers des opérations non vérifiées (17).

543 Avant d'entamer un essai clinique à double aveugle il faut répondre aux
544 questions suivants (26) :

545

546 1. Y a-t-il une valeur scientifique et clinique à mener cette étude ?

547 2. L'utilisation de la chirurgie fictive était-elle méthodologiquement nécessaire
548 ou souhaitable pour obtenir des résultats valides ?

549 3. Les risques ont-ils été minimisés pour les personnes randomisées pour la
550 chirurgie fictive ?

551 4. Les risques de la chirurgie fictive qui n'étaient pas compensés par la
552 perspective d'avantages médicaux se situaient-ils dans un seuil raisonnable de
553 risque acceptable pour la recherche ?

554 5. Les risques étaient-ils justifiés par la valeur potentielle des connaissances
555 scientifiques à acquérir dans le cadre de la recherche ?

556 6. Les sujets ont-ils donné leur consentement éclairé ?

557

558

559 ***11- Analyse en intention de traiter :***

560 Les essais randomisés sont souvent affectés par plusieurs problèmes
561 méthodologiques tels que l'abandon des patients, la non-compliance, les données
562 manquantes et le désir des patients de recevoir le traitement auquel ils n'ont pas
563 été assignés (28). Idéalement, le nombre de patients qui changent d'avis est
564 faible, et peu importe la façon dont ils sont analysés, cela n'affecte pas la
565 conclusion finale de l'étude (28) mais parfois, cependant, le nombre de patients
566 qui passent d'un groupe à l'autre est important (cross over), et le problème doit
567 être adressé pour éviter les biais et préserver la validité interne de l'essai. Les
568 mesures qui ont été proposées pour éviter ces déviations du protocole sont le
569 recrutement à l'essai que des patients prêts à accepter l'un ou l'autre traitement.
570 Autre mesure est prise dans un essai comparant deux thérapies chirurgicales, le
571 consentement du patient est obtenu avant l'opération, mais la randomisation n'est
572 effectuée en per-opératoire qu'après avoir déterminé qu'il est possible d'effectuer
573 les deux procédures (3).si malgré sa les croisements se produit dans ce cas il faut
574 assurer une analyse statistique qui reflète réellement la réalité de tous les jours
575 quand le traitement sera utilisé (30).

576 La plupart des statisticiens s'accordent que l'analyse en intention de traiter est
577 la méthode préférée pour pallier à ces problèmes (3). Cette méthode consiste à
578 inclure tous les patients randomisés dans l'essai, et analyser les résultats des
579 patients dans leur groupe de randomisation initiale, quel que soit le traitement
580 qu'ils aient réellement reçu et quelle que soit leur évolution par rapport à
581 l'étude. L'analyse en intention de traiter est différente d'une analyse par
582 protocole qui exclut de l'examen les résultats pour tous les patients qui n'ont pas
583 répondu strictement aux critères stipulés dans le protocole (29).
584 L'avantage de l'analyse en intention de traiter est le maintien de la comparaison
585 de base établie par la randomisation. Ainsi des écarts au protocole ne seraient
586 pas dus au hasard mais peuvent être liés à l'effet du traitement (30).

587

588 ***12- un suivi post intervention d'une durée suffisante pour détecter les***
589 ***différentes complications :***

590

591 Il est essentiel de veiller à ce que tous les participants assistent aux visites de
592 suivi post intervention pour obtenir une évaluation non biaisée de l'effet du
593 traitement et pour ne pas menacer la validité interne et externe de l'étude (biais
594 d'attrition). L'analyse en intention de traiter ne peut pas éliminer ce biais
595 introduit par la perte de suivi, car l'issue de ces patients est inconnue(3).
596 Ce biais est encore exagéré lorsqu'il existe des taux d'abandon différents entre
597 Les groupes d'étude (16). Les patients qui ne se rendent pas aux visites de suivi
598 sont généralement différents de ceux qui s'y rendent, Ils peuvent être décédés,

599 avoir subi l'effet recherché ou avoir eu un résultat satisfaisant (3). Les pertes de
600 suivi sont plus élevées lorsque aucun traitement n'est nécessaire après la
601 chirurgie, en particulier lorsqu'une période de suivi plus longue sans traitement
602 spécifique est nécessaire (31).

603 La meilleure solution qui peut être proposée pour éviter ces biais est la
604 prévention (31) C'est-à-dire penser à prévenir les pertes de vue dès la
605 conception initiale du protocole de l'essai clinique et ceci par des critères
606 d'éligibilités (inclusion, exclusion) clairs et spécifiques ainsi que la source des
607 patients éligibles. Le taux de conformité (adhésion) des participants à l'essai
608 clinique est également un facteur très important à considérer durant le planning
609 de l'essai clinique, ce taux peut être amélioré par plusieurs stratégies (31) :

610 *Demander aux patients de faire 1 ou 2 visites avant de les inclure dans l'essai
611 clinique.

612 *Collecter les informations sur les problèmes liés à l'intervention qui peuvent
613 affecter l'adhésion et l'observance, les voyages multiples à l'hôpital, temps du
614 travail restreint...

615 * Remplir les questionnaires par téléphone ou les envoyer par la poste.

616

617 *Envoyez les questionnaires par courriel au participant.

618

619 *Proposez des visites de suivi le soir (après les heures de travail) ou le week-
620 end.

621

622 *Organisez systématiquement les procédures de l'essai pour que le patient passe
623 rapidement d'une visite à l'autre.

624

625 *Restez attentif aux temps d'attente.

626

627 *Effectuer les visites de suivi dans un endroit qui convient au patient si possible
628 (c'est-à-dire près de son domicile, de son lieu de travail ou de son école).

629 * Le coordinateur de la recherche doit être formé à la collecte d'informations sur
630 les participants d'une manière qui tienne compte des différences culture
631 sociodémographique.

632

633

634

635 Conclusion :

636 Dans de nombreuses situations, la réalisation d'un ECR en chirurgie n'est
637 N'est pas faisable, nécessaire ou appropriée. Mais quand il y'a une nécessité à
638 les réaliser il faut prendre en compte la complexité de leur réalisation en
639 examinant comment les interventions chirurgicales peuvent être décrites,
640 normalisées et surveillées.

641 Actuellement l'introduction de la chirurgie robotisée a marqué une nouvelle ère
642 dans la chirurgie mini-invasive. Ses avantages potentiels sont la vision 3D,
643 l'amélioration de la dextérité et une meilleure ergonomie pour le chirurgien. La
644 chirurgie robotisée présente également des inconvénients : la disponibilité de la
645 console est souvent limitée lorsqu'elle est partagée avec d'autres disciplines et la
646 technique est associée à des coûts plus élevés. Par conséquent, les essais
647 cliniques randomisés sont essentiels pour confirmer la supériorité de la chirurgie
648 robotique par rapport aux techniques conventionnelles et justifier l'investissement
649 alloué à cette technique.

650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683

UNDER PEER REVIEW IN IJAR

684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726

References:

1 -Petrini.C. Surgical experimentation and clinical trials: differences and related ethical problems. *Ann Ist Super Sanità* 2013/Vol. 49, No. 2: 230-233.DOI :10.4415 /ANN _13_02_14.

2 -McLeod, R. Issues in Surgical Randomized Controlled Trials. *World J. Surg.* 23, 1210–1214 (1999). <https://doi.org/10.1007/s002689900649>

3- Farrokhyar F, Karanicolas PJ, Thoma A, Simunovic M, Bhandari M, Devereaux PJ, Anvari M, Adili A, Guyatt G. Randomized controlled trials of surgical interventions. *Ann Surg.* 2010 Mar;251(3):409-16. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181cf863d. PMID: 20142732.

4 - C Ferté, A Hollebecque, J Salleron, N Penel . Équipe clinique et études cliniques randomisées en cancérologie. *Bulletin du Cancer.* 2009;96(6):727-731. doi:10.1684/bdc.2009.0880

5 -Fairhurst K, Blazeby JM, Potter S, Gamble C, Rowlands C, Avery KNL. Value of surgical pilot and feasibility study protocols. *Br J Surg.* 2019 Jul;106(8):968-978. doi: 10.1002/bjs.11167. Epub 2019 May 10. PMID: 31074503; PMCID: PMC6618315

6 -Chalmers TC. Randomization of the first patient. *Med Clin North Am.* 1975 Jul;59(4):1035-8. doi: 10.1016/s0025-7125(16)32001-6. PMID: 1142862

7 -Kinnaert P. La chirurgie factuelle : aspects éthiques et méthodologiques. *Rev Med Brux* 2006;27:451-8.

8 - Devereaux PJ, Bhandari M, Clarke M, et al. Need for expertise based randomised controlled trials.*BMJ* 2005; 330:88.

9- Djulbegovic B. Uncertainty and equipoise: at interplay between epistemology, decision making and ethics. *Am J Med Sci.* 2011 Oct;342(4):282-9. doi: 10.1097/MAJ.0b013e318227e0b8. PMID: 21817885; PMCID: PMC3183244.

10- Evans, JSTBT. Hypothetical thinking. Dual processes in reasoning and judgement. New York:Psychology Press: Taylor and Francis Group; 2007.

11- Macefield RC, Boulind CE, Blazeby JM. Selecting and measuring optimal outcomes for randomised controlled trials in surgery. *Langenbecks Arch Surg.* 2014 Mar;399(3):263-72. doi: 10.1007/s00423-013-1136-8. PMID: 24233344; PMCID: PMC3961630

12- Michiels B, Eerstelijns V. Quelle est la grande particularité des essais cliniques pragmatiques ? *Minerva* 2014;13(10):129.

13- Adie S, Harris IA, Naylor JM, Mittal R. Are outcomes reported in surgical randomized trials patient-important? A systematic review and meta-analysis.

727 Can J Surg. 2017 Apr;60(2):86-93. doi: 10.1503/cjs.010616. PMID: 28234219;
728 PMCID: PMC5373721

729 **14-**Bruce J, Krukowski ZH, Al-Khairy G, Russell EM, Park KG. Systematic
730 review of the definition and measurement of anastomotic leak after
731 gastrointestinal surgery. Br J Surg. 2001 Sep;88(9):1157-68. doi:
732 10.1046/j.0007-1323.2001.01829.x. PMID: 11531861.

733 **15-**Thoma A, Sprague S, Temple C, Archibald S. The role of the randomized
734 controlled trial in plastic surgery. Clin Plast Surg. 2008 Apr;35(2):275-84. doi:
735 10.1016/j.cps.2007.10.011. PMID: 18298999.

736 **16-** Devereaux PJ, McKee M, Yusif S. Methodological issues in surgical
737 randomized controlled trials. Clin Orthop Rel Res 2003; 413:25–32.

738 **17-** Lilford R, Braunholtz D, Harris J, Gill T. Trials in surgery. Br J Surg. 2004
739 Jan;91(1):6-16. doi: 10.1002/bjs.4418. PMID: 14716788

740 **18-** Djulbegovic B. Uncertainty and equipoise: at interplay between
741 epistemology, decision making and ethics. Am J Med Sci. 2011 Oct;342(4):282-
742 9. doi: 10.1097/MAJ.0b013e318227e0b8. PMID: 21817885; PMCID:
743 PMC3183244.

744 **19-** MacLean, D. Informed Consent and the Construction of Values. In:
745 Lichenstein, SPS., editor. The
746 Construction of Preference I. New York: Cambridge University Press; 2006. p.
747 668-82.

748 **20-** K Slim, Fagniez PL. La recherche clinique en chirurgie : aspects pratiques,
749 méthodologiques et éthiques Volume 9, issue 3, Septembre 2003

750 **21-** Moher D, Pham B, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M, Tugwell P,
751 Klassen TP. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of
752 intervention efficacy reported in meta-analyses? Lancet. 1998 Aug
753 22;352(9128):609-13. doi: 10.1016/S0140-6736(98)01085-X. PMID: 9746022.

754 **22-**Clark, L., Schmidt, U., Tharmanathan, P., Adamson, J., Hewitt, C., et
755 Torgerson, D. « Allocation concealment: A methodological review », Journal of
756 Evaluation in Clinical Practice, 19(4), 2013, p. 708-712. doi:10.1111/jep.12032

757 **23-** Dettori J. The random allocation process: two things you need to know.
758 Evid Based Spine Care J. 2010 Dec;1(3):7-9. doi: 10.1055/s-0030-1267062.
759 PMID: 22956922; PMCID: PMC3427961.

760 **24-** Bhandari M, Guyatt GH, Swiontkowski MF (2001) User's guide to the
761 orthopaedic literature: how to use an article about a surgical therapy. J Bone
762 Joint Surg Am; 83-A (6):916–926.

763 **25-** Wolf BR, Buckwalter JA. Randomized surgical trials and "sham" surgery:
764 relevance to modern orthopedics and minimally invasive surgery. Iowa Orthop
765 J. 2006; 26:107-11. PMID: 16789458; PMCID: PMC1888585.

766 **26-**Miller FG. Sham surgery: an ethical analysis. Sci Eng Ethics. 2004
767 Jan;10(1):157-66. doi: 10.1007/s11948-004-0073-x. PMID: 14986782.

768 **27-**penson, D. F Wei, J. T, surgical randomized trials. clinical research methods
769 for surgeons, 1st.Totowa. Newjersey.Human press;2006.91

- 770 **28-** Abraha I, Montedori A. Modified intention to treat reporting in randomised
771 controlled trials: systematic review. *BMJ*. 2010 Jun 14;340:c2697. doi:
772 10.1136/bmj.c2697. PMID: 20547685; PMCID: PMC2885592.
- 773 **29-** Chevalier.P, Analyse en intention de traiter, *minerva*2010,9(2) ;28.
- 774 **30-** Kaur M, Sprague S, Ignacy T, Thoma A, Bhandari M, Farrokhyar F. How to
775 optimize participant retention and complete follow-up in surgical research. *Can*
776 *J Surg*. 2014 Dec;57(6):420-7. doi: 10.1503/cjs.006314. PMID: 25421086;
777 PMCID: PMC4245274.
- 778 **31-** Patino CM, Ferreira JC. Inclusion and exclusion criteria in research studies:
779 definitions and why they matter. *J Bras Pneumol*. 2018 Apr;44(2):84. doi:
780 10.1590/s1806-37562018000000088. PMID: 29791550; PMCID: PMC6044655.
- 781 **32-** Abraham NS, Hewett P, Young JM, Solomon MJ. Non-entry of eligible
782 patients into the Australasian Laparoscopic Colon Cancer Study. *ANZ J Surg*.
783 2006 Sep;76(9):825-9. doi: 10.1111/j.1445-2197.2006.03878. x. PMID:
784 16922907.
- 785
- 786

UNDER PEER REVIEW