



### RESEARCH ARTICLE

## LES ESSAIS CLINIQUES RANDOMISES EN CHIRURGIE

Sabur Sarah, Amine Elharti, Sara Karti, Elyoussoufi Ahlam, Marouane Habla and Mounia Diouri

### Manuscript Info

#### Manuscript History

Received: 08 April 2025

Final Accepted: 11 May 2025

Published: June 2025

#### Key words:-

Essais Randomises, Chirurgie,  
Methodologie

### Abstract

Les techniques chirurgicales ne sont pas introduites dans la pratique clinique à la suite des essais cliniques randomises (ECR), mais généralement par l'évolution progressive des techniques existantes ou, plus rarement, par des innovations de certaines équipes basées sur l'expérience (1). Actuellement vu le développement technologique et l'évolution des ressources en soins de santé, les conclusions tirées de ces études observationnelles ne sont plus suffisantes et les traitements doivent être évalués en essais randomisés contrôlés, surtout lorsqu'un risque réel est impliqué dans une nouvelle intervention non prouvée, il peut être urgent de déterminer la valeur d'une telle intervention. En effet, la preuve de l'intérêt clinique est indispensable d'un point de vue éthique. Cependant, l'élaboration de ces essais cliniques randomisés en chirurgie rencontre des problèmes supplémentaires par rapport à l'intervention médicale. Le but de cet article est de discuter les difficultés pratiques méthodologiques et éthiques, qui peuvent être rencontrées lors de la conception d'une étude clinique randomisée en chirurgie, et d'exposer les différentes solutions proposées en littérature pour surmonter ces défis.

"© 2025 by the Author(s). Published by IJAR under CC BY 4.0. Unrestricted use allowed with credit to the author."

### Introduction:-

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

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

Phase I (20 à 80 volontaires sains ou, dans certains cas tels que l'oncologie, des patients à un stade avancé de la maladie) : Les objectifs sont les suivants : Évaluer la sécurité ; identifier les effets secondaires déterminer une dose sûre ; étudier la pharmacocinétique et pharmacodynamique du médicament.

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

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

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

Les essais cliniques randomises peuvent etre appliques à n'importe quel domaine de medecine, mais en chirurgie, ils y ont beaucoup des facteurs qui limitent leur adaptation aux interventions chirurgicales, (Sois sur le plan methodologique ou sur le plan ethique. (2).

#### **La conception d'un essai contrôle en chirurgie :**

Le point fort d'une etude contrôlée par randomisation est qu'en vertu de sa conception rigoureuse, le risque d'erreur (biais) que le resultat observe soit dû au hasard ou pas, est minimise et ainsi, le risque de conclure à tort sur l'efficacite d'un traitement quelconque est minimise (3). La randomisation est basee sur l'evaluation comparative de l'efficacite d'un nouveau traitement (ou strategie therapeutique), l'essai therapeutique est donc realise sur 2 groupes en règle parallèles l'un dit group experimental qui est constitue de malades recevant le nouveau traitement et l'autre dit group contrôle de malades recevant le traitement de reference (s'il existe) ou un placebo.

La randomisation assure donc seul le resultat imprevisible de l'attribution des traitements aux inclus de l'essai et conduit ainsi en moyenne à une repartition identique des malades entre les deux groupes experimentaux et contrôle de l'essai.

Par consequent, on peut supposer que si une difference est observee, c'est en raison de la seule difference du traitement administre (validite interne). (3)

En chirurgie, la plupart des cliniciens sont d'accord que l'execution d'un essai contrôle randomise pour comparer, une ou deux therapies chirurgicales est particulièrement difficiles.

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

1-Equipoise clinique : un etat de veritable incertitude quant aux avantages ,Ou les prejudices qui resulteront de chacun des deux interventions en cause. (4)

2-L'evaluation de la faisabilite de l'essai clinique et choix des critères de jugement : Lors de la conception d'un essai chirurgical, le choix et la selection des Critères de jugement devraient etre fondees sur ce qui est important pour le patient. Ce processus commence par une question de recherche clairement enoncee. Les critères de jugement sont destines à mesurer l'impact, positif et negatif, d'une intervention, en termes de modification reelle des pratiques des medecins, et non de modifications de leurs connaissances ou de leurs pratiques declarees (5).

3-Choisir le moment de l'intervention : un essai trop precoce en prenant en compte le manque d'apprentissage de la technique par le chirurgien ? Ou tardive après une large diffusion de la technique sans evaluation de son efficacite ? (6).

4-Recrutemet d'un nombre important des patients eligible pour l'intervention chirurgicale à etudier (nouvelle technique ou introduction d'un dispositif medical)(2).

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

6-Standarisation de l'acte chirurgical durant la periode pre, per et postoperatoire(3).

7- Randomisation : La randomisation, c'est d'assurer une repartition des participants en des groupes qui ont des facteurs pronostics connue et inconnus similaires au debut de l'essai (âge sexe, poids, antecedents...) (3).Cette repartition aleatoire a pour but de repartir de manière equilibree dans les divers groupes compares, les facteurs de risques qui pourraient influencer les resultats (facteurs confondants) (3).

8-Dissimulation de l'allocation : dissimulation de la sequence allouee après randomisation, il faut essayer au max que le developpement de la sequence aleatoire soit effectuee par un groupe independant de celui qui recrutera ou prendra en charge les patients (3).

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

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

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

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

### **1-Equipoise 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'équipoise 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 Pourrait aussi éclairer les incertitudes existantes sur les effets du projet Experimental(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 :**

#### **a-Choisir des critères pertinents en fonction de la conception de l'essai clinique Et de son but :**

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

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

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

### **b-Standardisation de définition des critères de jugement.**

Après avoir établi la conception de l'essai et les critères de jugement pertinents, le prochain défi pour les ECR en chirurgie est de définir clairement et sélectionner les résultats à mesurer parmi l'éventail des possibilités (12). Une revue systématique réalisée sur 97 études sur les fistules anastomotiques après chirurgie gastro-intestinale a montré en total 56 définitions différentes de fistules anastomotiques selon les études (14), ce qui rend impossible d'assurer une comparaison des interventions chirurgicales pour les revues systématiques et les méta-analyses et rend les mesures statistiques incohérentes. (12).

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

### **3-Choisir le moment de l'évaluation**

Choisir le moment de l'évaluation est un facteur très important à prendre en considération car en chirurgie il existe une courbe d'apprentissage pour chaque technique et une évaluation précoce défavorable peut davantage refléter une nouvelle technique mal maîtrisée qu'une réelle inefficacité de la technique (2). Chalmers qui est l'un des pionniers des essais cliniques randomisés et des revues systématiques a argumenté (6) que d'un point de vue scientifique, éthique et pratique, l'exploration de toute nouvelle thérapie chez les patients malades doit commencer par la randomisation dans le schéma thérapeutique conventionnel ou le nouveau schéma thérapeutique (le premier patient doit être randomisé), ceci en référence aux études pilotes et de faisabilité (PFS) qui sont conçues pour aider à surmonter les défis associés à la réalisation d'ECR en chirurgie, en permettant de traiter les incertitudes et de déterminer la conception optimale de l'essai principal (6). Mais selon Chalmers ces études pilotes peuvent avoir une influence négative car une étude pilote négative ou équivoque, n'encouragera certainement pas les enquêteurs à engager d'énormes dépenses en temps, en efforts et en argent nécessaire pour établir qu'un traitement était vraiment efficace ou pas.

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

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

### **4-Recrutement d'un nombre important des patients éligible pour l'intervention chirurgicale à étudier :**

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

Même pour les maladies à incidence ou prévalence élevée, le recrutement d'un nombre élevé des malades pour les essais chirurgicaux est difficile, car seul un sous-groupe de la population concernée est éligible. La thérapie chirurgicale peut être indiquée seulement pour certains patients atteints de la maladie, d'autres peuvent avoir des comorbidités qui empêchent la chirurgie. Il peut y avoir différentes manifestations ou stades de la maladie et les critères d'entrée peuvent restreindre l'inclusion à seulement certains des patients atteints de la maladie (3). La préférence des chirurgiens et des patients d'une seule intervention présente aussi une raison importante de non recrutement de 45% des patients à l'essai clinique selon une étude australienne (32). La population concernée peut être beaucoup moins importante que la plupart des traitements médicamenteux ainsi un essai classique en groupes parallèles peut être plus difficile à mettre en place en raison de sa complexité et de son coût (2).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **Réponse aux incertitudes à l'aide d'un processus cognitif expérimental et intuitif (système I) :**

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

#### **Réponse aux incertitudes au moyen d'un processus cognitif rationnel et analytique (système II) :**

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

Il y a aussi l'évaluation des études antérieures, et l'analyse systématique des données existantes est cruciale pour formuler une réponse aux incertitudes non seulement des médecins participants mais aussi les patients participants potentiellement aux essais cliniques (18).

### **6-Standardisation de la procédure chirurgicale :**

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

- Expérience technique des chirurgiens et de leurs équipes n'est pas la même.
- Préférence individuelle lors de l'exécution de la procédure et donc ceci pourra entraîner des modifications techniques de la procédure.
- Différence dans le déroulement des périodes pré et postopératoires.
- Volume des actes chirurgicaux.

La principale solution proposée pour ce problème est l'approche basée sur l'expertise dans la conception des essais cliniques (Expertise based design) (15), qui améliorera la validité, l'applicabilité, la faisabilité, et l'intégrité éthique des ECR en chirurgie (25).

Dans la conception classique des essais clinique en chirurgie ,les patients sont repartis d'une façon aleatoire entre deux groupes (X et Y par ex) pour recevoir soit l'interventionX soit l'intervention Y (figure 1a),mais dans l'approche basee sur l'expertise des chirurgiens,les chirurgiens participants n'offrent que laprocedure dont ils ont la plus grande expertise (figure 1b) :

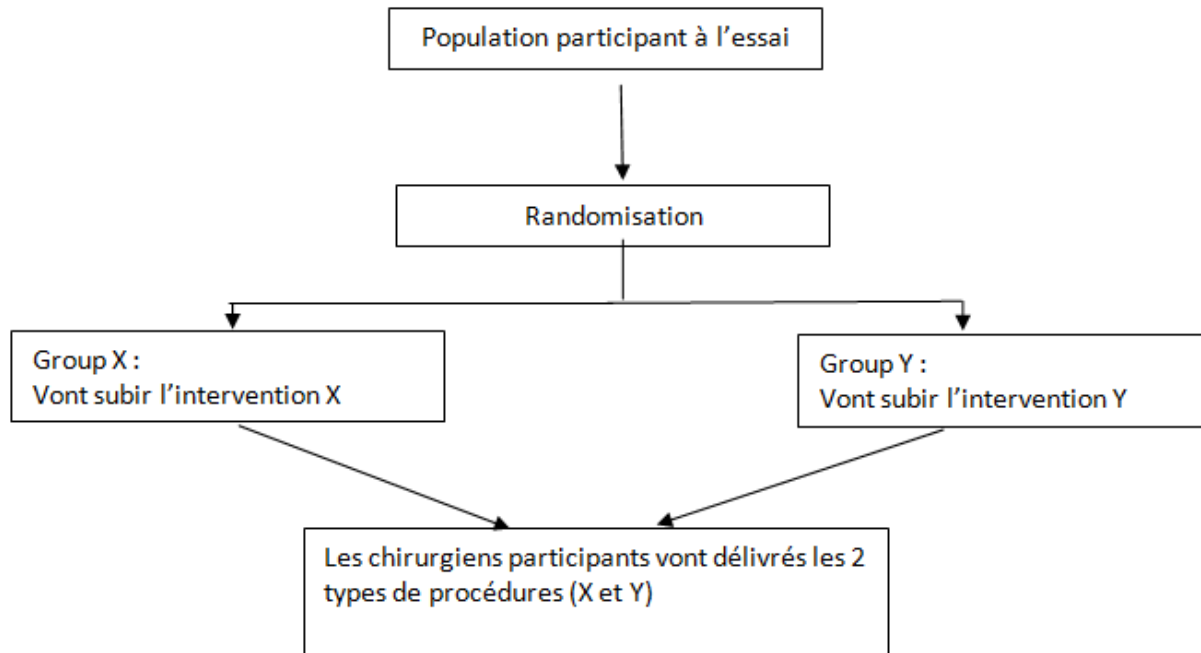


Fig. 1a:-

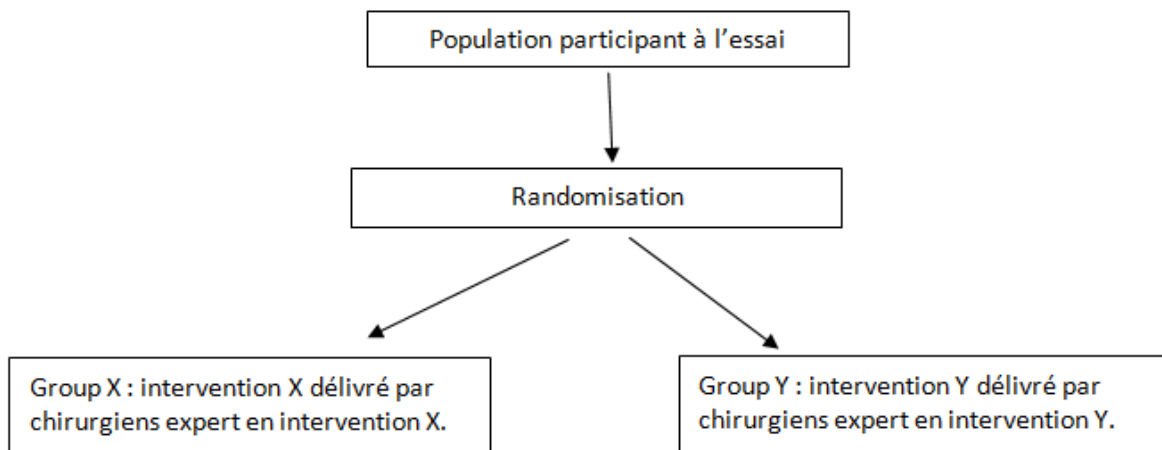


Fig. 1b:-

**Cette approche a deux avantages essentiels :**

1. La participation des chirurgiens à un essai clinique tout en continuant à pratiquer l'intervention selon leur preference.
2. Les patients vont etre plus motives et plus confiant en participant à des essais cliniques randomises s'ils seront informes que la chirurgie sera realisee par un chirurgien expert dans l'intervention en cause.

Mais cette approche à des inconvenients sur le plan d'organisation et sur le plan methodologique (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 randomisée 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 opératoire par les infirmiers) (16).

**c-Cout :**

Plus coûteux qu'un essai clinique classique car il nécessite l'engagement de plusieurs intervenants pour assurer le plan administrative et organisationnel.

**Sur le plan methodologique :****a-Definition d'expertise:**

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 ...)(15) .

**b-Randomisation plus compliquée :**

Il faut une stratification par centre et par chirurgiens. (16)  
l'aveugle est impossible (2)

**7-Randomisation :**

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

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

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

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

**8-Dissimulation de l'allocation**

Le processus d'attribution aléatoire comporte deux étapes :

-Générer une séquence aléatoire imprévisible.

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

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

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

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

### **9-L'aveugle (insu) :**

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

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

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

### **a-sur le plan pratique :**

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

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

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

### **b-Sur le plan éthique :**

Le problème de l'aveugle (double aveugle) sur le plan éthique se pose essentiellement pour les essais chirurgicaux qui comparent entre un traitement chirurgical et un traitement médical ou l'abstention thérapeutique. Pour assurer l'aveugle du patient et éliminer l'effet placebo, il faut que le patient soit anesthésié et il faut que le chirurgien réalise une incision identique à l'incision réalisée chez le groupe témoin, mais les risques de la chirurgie ne sont pas bénins. Ils comprennent la possibilité d'une hémorragie, d'une infection, d'un traitement antibiotique pour prévenir l'infection, et le risque de subir une anesthésie ce qui enfreint le concept de "ne pas nuire" qui présente la base de l'éthique médicale. Autre contrainte éthique c'est la violation de la relation médecin-patient.

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

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



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

**Avant d'entamer un essai clinique à double aveugle il faut répondre aux questions suivantes (26) :**

1. Y a-t-il une valeur scientifique et clinique à mener cette étude ?
2. L'utilisation de la chirurgie fictive était-elle méthodologiquement nécessaire ou souhaitable pour obtenir des résultats valides ?
3. Les risques ont-ils été minimisés pour les personnes randomisées pour la chirurgie fictive ?
4. Les risques de la chirurgie fictive qui n'étaient pas compensés par la perspective d'avantages médicaux se situaient-ils dans un seuil raisonnable de risque acceptable pour la recherche ?
5. Les risques étaient-ils justifiés par la valeur potentielle des connaissances scientifiques à acquérir dans le cadre de la recherche ?
6. Les sujets ont-ils donné leur consentement éclairé ?

**10-Analyse en intention de traiter :**

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

La plupart des statisticiens s'accordent que l'analyse en intention de traiter est la méthode préférée pour pallier à ces problèmes (3). Cette méthode consiste à inclure tous les patients randomisés dans l'essai, et analyser les résultats des patients dans leur groupe de randomisation initiale, quel que soit le traitement qu'ils aient réellement reçu et quelle que soit leur évolution par rapport à l'étude. L'analyse en intention de traiter est différente d'une analyse par protocole qui exclut de l'examen les résultats pour tous les patients qui n'ont pas répondu strictement aux critères stipulés dans le protocole (29).

L'avantage de l'analyse en intention de traiter est le maintien de la comparaison de base établie par la randomisation, ainsi des écarts au protocole ne seraient pas dus au hasard mais peuvent être liés à l'effet du traitement (30).

**11-Un suivi post intervention d'une durée suffisante pour détecter les différentes complications :**

Il est essentiel de veiller à ce que tous les participants assistent aux visites de suivi post intervention pour obtenir une évaluation non biaisée de l'effet du traitement et pour ne pas menacer la validité interne et externe de l'étude (biais d'attrition). L'analyse en intention de traiter ne peut pas éliminer ce biais introduit par la perte de suivi, car l'issue de ces patients est inconnue (3).

Ce biais est encore exagéré lorsqu'il existe des taux d'abandon différents entre les groupes d'étude (16). Les patients qui ne se rendent pas aux visites de suivi sont généralement différents de ceux qui s'y rendent, ils peuvent être décédés, avoir subi l'effet recherche ou avoir eu un résultat satisfaisant (3). Les pertes de suivi sont plus élevées lorsque aucun traitement n'est nécessaire après la chirurgie, en particulier lorsqu'une période de suivi plus longue sans traitement spécifique est nécessaire (31).

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

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

- \*Collecter les informations sur les problèmes liés à l'intervention qui peuvent affecter l'adhésion et l'observance, les voyages multiples à l'hôpital, temps du travail restreint...
- \*Remplir les questionnaires par téléphone ou les envoyer par la poste.
- \*Envoyez les questionnaires par courriel au participant.
- \*Proposez des visites de suivi le soir (après les heures de travail) ou le week-end.
- \*Organisez systématiquement les procédures de l'essai pour que le patient passe rapidement d'une visite à l'autre.
- \*Restez attentif aux temps d'attente.
- \*Effectuer les visites de suivi dans un endroit qui convient au patient si possible (c'est-à-dire près de son domicile, de son lieu de travail ou de son école).
- \*Le coordinateur de la recherche doit être formé à la collecte d'informations sur les participants d'une manière qui tienne compte des différences culturelles et sociodémographiques.

## Conclusion:

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

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

## 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-Farrokhya 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 Ferte, A Hollebecque, J Salleron, N Penel . Equipose 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-Djulfbegovic 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. *Can J Surg.* 2017 Apr;60(2):86-93. doi: 10.1503/cjs.010616. PMID: 28234219; PMCID: PMC5373721

- 14-Bruce J, Krukowski ZH, Al-Khairy G, Russell EM, Park KG. Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery. *Br J Surg*. 2001 Sep;88(9):1157-68. doi: 10.1046/j.0007-1323.2001.01829.x. PMID: 11531861.
- 15-Thoma A, Sprague S, Temple C, Archibald S. The role of the randomized controlled trial in plastic surgery. *Clin Plast Surg*. 2008 Apr;35(2):275-84. doi: 10.1016/j.cps.2007.10.011. PMID: 18298999.
- 16-Devereaux PJ, McKee M, Yusuf S. Methodological issues in surgical randomized controlled trials. *Clin Orthop Rel Res* 2003; 413:25–32.
- 17-Lilford R, Braunholtz D, Harris J, Gill T. Trials in surgery. *Br J Surg*. 2004 Jan;91(1):6-16. doi: 10.1002/bjs.4418. PMID: 14716788
- 18-Djulgovic 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.
- 19-MacLean, D. Informed Consent and the Construction of Values. In: Lichenstein, SPS., editor. *The Construction of Preference I*. New York: Cambridge University Press; 2006. p. 668-82.
- 20-K Slim, FagniezPL. *La recherche clinique en chirurgie : aspects pratiques, methodologiques et ethiques* Volume 9, issue 3, Septembre 2003
- 21-Moher D, Pham B, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M, Tugwell P, Klassen TP. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet*. 1998 Aug 22;352(9128):609-13. doi: 10.1016/S0140-6736(98)01085-X. PMID: 9746022.
- 22-Clark, L., Schmidt, U., Tharmanathan, P., Adamson, J., Hewitt, C., et Torgerson, D. « Allocation concealment: A methodological review », *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 19(4), 2013, p. 708-712. doi:10.1111/jep.12032
- 23-Dettori J. The random allocation process: two things you need to know. *Evid Based Spine Care J*. 2010 Dec;1(3):7-9. doi: 10.1055/s-0030-1267062. PMID: 22956922; PMCID: PMC3427961.
- 24-Bhandari M, Guyatt GH, Swiontkowski MF (2001) User's guide to the orthopaedic literature: how to use an article about a surgical therapy. *J Bone Joint Surg Am*; 83-A (6):916–926.
- 25-Wolf BR, Buckwalter JA. Randomized surgical trials and "sham" surgery: relevance to modern orthopedics and minimally invasive surgery. *Iowa Orthop J*. 2006; 26:107-11. PMID: 16789458; PMCID: PMC1888585.
- 26-Miller FG. Sham surgery: an ethical analysis. *Sci Eng Ethics*. 2004 Jan;10(1):157-66. doi: 10.1007/s11948-004-0073-x. PMID: 14986782.
- 27-penson, D. FWei, J. T, surgical randomized trials. *clinical research methods for surgeons*, 1st.Totowa. Newjersey.Human press;2006.91
- 28-Abraha I, Montedori A. Modified intention to treat reporting in randomised controlled trials: systematic review. *BMJ*. 2010 Jun 14;340:c2697. doi: 10.1136/bmj.c2697. PMID: 20547685; PMCID: PMC2885592.
- 29-Chevalier.P, *Analyse en intention de traiter*, minerva2010,9(2) ;28.
- 30- Kaur M, Sprague S, Ignacy T, Thoma A, Bhandari M, Farrokhyar F. How to optimize participant retention and complete follow-up in surgical research. *Can J Surg*. 2014 Dec;57(6):420-7. doi: 10.1503/cjs.006314. PMID: 25421086; PMCID: PMC4245274.
- 31-Patino CM, Ferreira JC. Inclusion and exclusion criteria in research studies: definitions and why they matter. *J Bras Pneumol*. 2018 Apr;44(2):84. doi: 10.1590/s1806-37562018000000088. PMID: 29791550; PMCID: PMC6044655.
- 32-Abraham NS, Hewett P, Young JM, Solomon MJ. Non-entry of eligible patients into the Australasian Laparoscopic Colon Cancer Study. *ANZ J Surg*. 2006 Sep;76(9):825-9. doi: 10.1111/j.1445-2197.2006.03878.x. PMID: 16922907.