

La chirurgie factuelle : aspects éthiques et méthodologiques

Evidence based surgery : ethical and methodological aspects

P. Kinnaert

Chef de Service honoraire, Hôpital Erasme

RESUME

On a dit récemment que la recherche clinique chirurgicale était de qualité médiocre parce qu'elle utilise peu les essais contrôlés avec tirage au sort. Cette forme de protocole expérimental se heurte à des nombreux obstacles dans ce domaine et peut conduire à un conflit entre les exigences de la rigueur scientifique et les principes éthiques. Il est possible de pallier ce problème en améliorant la qualité des études d'observation par des mesures simples. De plus, la tenue de registres nationaux ou internationaux fournit des informations très utiles.

Rev Med Brux 2006 ; 27 : 451-8

ABSTRACT

Recently, it has been said that surgical clinical research was of poor quality because there are few randomized controlled trials in this area. This type of experimental protocol comes up against many difficulties in surgery and may induce a conflict between scientific requirements and ethical principles. Improving the quality of observational studies with simple measures may palliate the problem. Moreover, keeping national or international registries provides very useful informations.

Rev Med Brux 2006 ; 27 : 451-8

Key words : evidence based surgery, ethics, randomized controlled trials, observational studies, registries

Tous les jours, on peut se faire les plus grandes illusions sur la valeur d'un traitement si l'on n'a pas recours à l'expérience comparative. C. Bernard¹

INTRODUCTION

La médecine factuelle, basée sur la preuve (*evidence based medicine*), est devenue depuis une bonne dizaine d'années le credo des enseignants et des chercheurs dans le domaine clinique. Comme une preuve peut être plus ou moins convaincante, une hiérarchie des études évaluant l'efficacité des interventions thérapeutiques a été établie en fonction de leur méthodologie^{2,3}. Sans entrer dans le détail, on peut résumer ce classement comme suit : en tête, viennent les essais contrôlés à double insu avec tirage au sort, encore appelés essais randomisés contrôlés en double aveugle, exigés avant la mise sur le marché des nouveaux médicaments et considérés par certains comme la seule technique de recherche valable. En queue de liste, on trouve les séries de cas analysés rétrospectivement et les observations cliniques isolées.

Entre les deux, se situent les études prospectives de cohortes non randomisées, comparant les malades soumis au traitement expérimental à d'autres soignés classiquement et les études rétrospectives cas-témoins, rares en chirurgie parce que difficiles à utiliser pour juger de la qualité d'un traitement⁴.

La plupart des opérations chirurgicales n'ont jamais fait l'objet d'essais contrôlés. Dans un article assez virulent paru en 1996, l'éditeur de la revue *The Lancet*, Richard Horton, s'est cru autorisé pour cette raison à comparer la recherche clinique en chirurgie à un opéra comique⁵. Il affirmait " qu'une partie importante de la littérature chirurgicale est de valeur douteuse ", la principale explication du petit nombre d'études randomisées contrôlées étant l'individualisme des chirurgiens. Ces protocoles expérimentaux exigent souvent un nombre élevé de patients qu'un seul service ne peut réunir dans un délai raisonnable. Or, selon lui, " les qualités personnelles qui font un brillant chirurgien diffèrent de celles requises pour mener une étude multicentrique en collaboration avec d'autres ". Faut-

il accepter ces critiques ? N'y a-t-il pas d'autres raisons à la situation actuelle de la recherche clinique chirurgicale ? L'essai contrôlé randomisé est-il toujours possible dans ce domaine ?

DIFFICULTES DE L'ESSAI CLINIQUE CONTROLE A DOUBLE INSU AVEC TIRAGE AU SORT EN CHIRURGIE

En chirurgie, les problèmes éthiques et méthodologiques des essais thérapeutiques dépendent du type d'investigation envisagé. Lorsque le clinicien désire tester un médicament ou une autre forme de thérapie sur des malades opérés (anticoagulants, chimiothérapie, radiothérapie, kinésithérapie), les règles expérimentales sont les mêmes que pour les recherches entreprises sur des patients d'un service de médecine, elle ne seront pas discutées dans cet article. La comparaison d'une nouvelle opération, soit avec une autre, soit avec un traitement non sanglant (médical, radiologie interventionnelle) implique des contraintes spécifiques qu'il n'est pas toujours aisé de satisfaire. Il peut exister un conflit entre la rigueur scientifique et les principes éthiques. L'essai randomisé contrôlé à double insu est la méthode de choix mais il se heurte à quelques obstacles qui expliquent la réticence de certains praticiens à inclure leurs malades dans ce genre d'investigation. Les procédures opératoires doivent être parfaitement standardisées et le chirurgien est tenu de pratiquer uniquement et exactement celle qui est imposée par le tirage au sort. Cette exigence est inacceptable pour certains qui veulent rester libres de modifier le cours de l'opération pour l'adapter à une situation locale imprévue, mais leur objection n'est pas valable. Il faut évidemment changer la technique si cela s'avère nécessaire. Ce genre d'incident donne d'ailleurs des informations utiles sur la faisabilité des interventions proposées. Si on compare la mini-cholécystectomie à la cholécystectomie coelioscopique, il ne suffit pas d'analyser l'évolution des patients ayant bénéficié de ces interventions, il est aussi important de mentionner les cas où il a fallu convertir la coelioscopie en laparotomie et ceux où l'incision de la mini-laparotomie donnait un jour insuffisant sur la vésicule et le trépid biliaire. Le tirage au sort (randomisation) est destiné à éviter un biais de sélection. Le médecin pourrait sinon être tenté de sélectionner volontairement ou inconsciemment certaines catégories de malades pour l'une des interventions ce qui invaliderait les résultats. La répartition aléatoire a aussi pour but de répartir de manière équilibrée dans les divers groupes comparés, les facteurs de risques qui pourraient influencer les résultats (facteurs confondants). Le médecin a le devoir de prévenir le patient de cette pratique avant de l'inclure dans l'essai, c'est une obligation éthique et légale. Malheureusement, l'idée d'un tirage au sort heurte bon nombre de malades qui la rejettent quand ils doivent se soumettre à un traitement sanglant. Ils n'acceptent pas d'être les sujets d'une expérimentation humaine. Ils consultent un spécialiste qu'ils considèrent comme un expert dans le domaine qui les intéresse et ils s'attendent à ce qu'il leur prodigue les

meilleurs soins. Ils ne comprennent donc pas ses hésitations et souvent lui demandent à la fin de l'explication du protocole de recherche : " Quelle opération me conseillez-vous docteur ? ". Maurice Tubiana, un oncologue français, ardent défenseur des études comparatives avec tirage au sort, reconnaît que " le malade a besoin de certitude " et que " la révélation de l'ignorance des médecins accroît immensément son anxiété et peut le déstabiliser irréversiblement "6. Il faut donc être prudent et veiller à ne pas détruire la relation de confiance indispensable entre le thérapeute et son patient, ce qui n'est pas toujours aisé.

Les idées préconçues des chirurgiens sont aussi une entrave à l'organisation d'essais contrôlés randomisés. " J'ai d'excellents résultats avec la technique que j'utilise actuellement et elle est bien acceptée par les patientes, il n'y a donc aucune raison pour en changer et prendre des risques ". C'est l'argument qu'invoquaient autrefois à la Société Royale Belge de Chirurgie, des praticiens qui refusaient de participer à des études comparant, pour certains cancers du sein, la mastectomie élargie, qu'ils pratiquaient systématiquement, à des résections moins mutilantes complétées par une radiothérapie adjuvante. Il est évident qu'on ne peut procéder à un essai randomisé que si l'on ne peut obtenir une réponse claire et précise au sujet de l'efficacité d'un traitement par une autre méthode. 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. Mais, il ne suffit pas de croire que le traitement qu'on applique est le meilleur en se basant sur les impressions subjectives d'une expérience personnelle, il faut encore démontrer que cette attitude est basée sur des critères objectifs. Il y a donc, dans certaines circonstances, un " devoir d'expérimenter "7, sans quoi, on risque de soumettre les malades à des interventions inutiles, ce qui est éthiquement condamnable.

L'irréversibilité de l'acte opératoire est un autre facteur qui gêne les chirurgiens et les dissuade de prendre part à un protocole expérimental comparatif. L'article 30 de la déclaration d'Helsinki stipule : " Tous les patients ayant participé à une étude doivent être assurés de bénéficier à son terme des moyens diagnostiques, thérapeutiques et de prévention dont l'étude aura montré la supériorité "8. La plupart des interventions chirurgicales ont un caractère définitif et ne permettent pas de satisfaire à cette condition. Par ailleurs, dans les cas où une correction pourrait être réalisée, il faudrait envisager une deuxième opération pour modifier la première. De nombreux cliniciens et certains éthiciens jugent qu'une telle attitude serait inadmissible.

Les patients préfèrent, dans certains cas, un traitement à un autre et il est alors difficile, voire impossible, de leur faire accepter le principe du tirage

* Van de Stadt J : communication personnelle.

au sort. Le plus souvent, ce sont les comparaisons entre une intervention chirurgicale et un traitement médical ou de radiologie interventionnelle qui se heurtent à cet obstacle. Ceux qui reprochent aux chirurgiens de ne pas utiliser la randomisation affirment qu'elle est applicable même dans ces circonstances. Ils citent à l'appui de leurs dires, les essais qui ont précisé les indications de l'endartériectomie carotidienne^{9,10}. Mais il faut remarquer que, dans ces études, tous les malades, opérés ou non, recevaient le meilleur traitement médical. On n'a pas simplement opposé le traitement pharmacologique à la chirurgie, on a évalué ce que l'endartériectomie apportait en plus de la prescription des antihypertenseurs et des antiagrégants plaquettaires. En outre 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 récolter un nombre suffisant d'observations¹¹. Toutes ces mesures augmentent la durée et le coût de la recherche. Enfin, lorsque nous expliquons la nécessité du tirage au sort au patient, nous sommes obligés de lui faire part de nos incertitudes au sujet de la qualité des interventions soumises à l'analyse. Force est de constater que bon nombre de cliniciens éprouvent des difficultés à avouer ces doutes.

Idéalement, l'essai randomisé contrôlé est à double insu. Le malade et l'investigateur ignorent le traitement appliqué afin d'éviter que la connaissance de celui-ci n'influence l'interprétation des résultats. Cette exigence est rarement rencontrée en chirurgie. Le praticien a réalisé l'intervention, le malade est porteur d'une cicatrice et reçoit des soins qui peuvent différer en fonction de l'opération subie. On a proposé de faire évaluer les résultats par un observateur ne connaissant pas l'acte chirurgical réalisé mais cela pose des problèmes d'organisation difficiles à résoudre. Lorsque l'observateur et le chirurgien assurent chacun indépendamment le suivi, on multiplie le nombre de visites de contrôle. Les malades acceptent mal cette contrainte supplémentaire et ne comprennent pas la nécessité de rencontrer régulièrement un médecin étranger qui n'intervient pas dans leur traitement. Si, au contraire, la surveillance est assurée uniquement par l'observateur extérieur, on risque de confiner le chirurgien dans un rôle de technicien, ce qui est inadmissible. De plus, une telle politique est dangereuse car la détection précoce de certaines complications nécessite la connaissance du geste opératoire qui a été accompli. Le maintien de l'insu pour le malade et les infirmier(e)s est parfois possible. Cela nécessite un brin d'imagination pour leur donner le change. Ainsi, dans une excellente étude comparant la mini-cholécystectomie à la cholécystéctomie coelioscopique, Majeed et coll. appliquèrent à tous les malades les mêmes pansements éventuellement imprégnés de sang sur les plaies réelles ou fictives des deux interventions. L'aspect de l'abdomen était donc identique dans tous les cas¹². Les essais randomisés précédents qui n'avaient pas été menés

en aveugle concluaient que les durées d'hospitalisation et d'incapacité de travail étaient plus courtes lorsque l'ablation de la vésicule était réalisée par coelioscopie. Dans l'article de Majeed où la sortie de l'hôpital et la reprise du travail étaient laissés à l'appréciation du malade ignorant l'opération subie, il n'y avait plus aucune différence entre les deux séries. Plus récemment, une équipe de l'Université de Copenhague a comparé l'exérèse du côlon par laparotomie à la colectomie coelioscopique en utilisant également les mêmes pansements pour tous les malades. La fréquence des nausées et des vomissements ainsi que le moment de la reprise du transit étaient pareils dans les deux groupes de patients¹³. Ces publications démontrent l'importance de l'évaluation aveugle des résultats.

Dans les recherches pharmacologiques, le résultat est indépendant de la personne qui administre le traitement ; il suffit de vérifier que le sujet prend le médicament prescrit. Les études concernant des opérations différentes comportent une variable supplémentaire : la qualité du chirurgien qui est un des facteurs déterminant le nombre d'échecs ou de complications. Il est indispensable que toutes les techniques évaluées soient parfaitement maîtrisées par les expérimentateurs, or il existe, pour chaque nouvelle procédure, une période d'apprentissage dont la durée est fonction non seulement de sa difficulté mais aussi de la dextérité des opérateurs et de la fréquence du recrutement des malades. Ces facteurs compliquent considérablement l'organisation des études chirurgicales multicentriques.

L'EFFET PLACEBO DE LA CHIRURGIE

L'effet placebo de la chirurgie est un phénomène connu depuis de nombreuses années dont il faut tenir compte quand on compare une intervention sanglante à un traitement médical ou à l'abstention thérapeutique^{14,15}. Pour se mettre à l'abri de ce biais, il est nécessaire, dans une étude comparative, de simuler l'acte chirurgical (*sham surgery*) chez les sujets témoins. La première étude recourant à cette méthode remonte à près de cinquante années. A cette époque, la ligature des artères mammaires internes réalisée sous anesthésie locale était préconisée pour traiter l'angine de poitrine par certains cliniciens qui prétendaient que cette intervention supprimait les douleurs précordiales dans 30 % des cas. Ce phénomène étant difficilement explicable et d'autres chirurgiens n'obtenant pas les mêmes résultats favorables, Cobb et coll. s'embarquèrent dans un essai randomisé à double insu¹⁶. Le chirurgien apprenait en salle d'opération s'il devait ligaturer les artères mammaires ou se contenter de pratiquer les incisions cutanées (cas témoins) en ouvrant une enveloppe qui contenait une carte spécifiant le geste à réaliser. Le malade ignorait le type d'intervention pratiqué. Le suivi était assuré par un cardiologue qui n'était pas au courant de l'opération subie. La conclusion fut sans surprise : la ligature des artères mammaires internes n'avait pas plus d'effet que les incisions cutanées.

Plus récemment, deux protocoles expérimentaux ont provoqué de sérieuses controverses. Le premier concerne l'injection intracérébrale de cellules fœtales chez des malades parkinsoniens où les témoins sont soumis à la même préparation stéréotaxique que les sujets du groupe expérimental, sont anesthésiés, subissent les mêmes incisions cutanées ainsi qu'un simulacre de trépanation, c'est-à-dire une abrasion de la table externe de la boîte crânienne^{17,18}. Le deuxième protocole évaluait l'efficacité de la chirurgie arthroscopique du genou (lavage, débridement) en cas d'arthrose¹⁹. Ici également, les témoins étaient anesthésiés et le chirurgien pratiquait les mêmes incisions cutanées que chez les patients traités sans pénétrer toutefois dans l'articulation. Le suivi était de deux ans. A aucun moment, les auteurs n'observèrent de différence entre les groupes quant à la douleur ou la fonction articulaire. Si le simulacre de l'intervention chirurgicale satisfait les statisticiens, il est loin de susciter l'adhésion unanime des éthiciens et des cliniciens^{20,21}. Pour les uns, les malades du groupe contrôle ne retirent aucun bénéfice de l'étude et sont inutilement soumis à des risques faibles mais néanmoins inacceptables, à savoir l'infection d'une plaie superficielle et l'accident d'anesthésie. Pour les autres, cette possibilité de complications doit être mise en balance avec les avantages que la collectivité retire d'une expérimentation dont le résultat ne prête pas à discussion. On assiste, en réalité, à une querelle entre les tenants de deux écoles opposées dont les arguments sont difficilement conciliables. Les premiers accordent la priorité absolue au bien-être du malade sur les intérêts de la société. Le clinicien doit procurer les meilleurs soins possibles au patient et ne peut l'utiliser comme un simple moyen pour améliorer les connaissances médicales. Les seconds considèrent que les bénéfices pour la collectivité compensent les inconvénients éventuels pour le malade. Il est évident que les conclusions des recherches concernant la ligature des artères mammaires et le lavage ou le débridement du genou ont permis d'éviter un grand nombre d'interventions inutiles qui auraient été sinon pratiquées aussi longtemps que leur inefficacité n'aurait pas été démontrée. De plus, dans ces deux études, les malades du groupe témoin n'ont pas été désavantagés ; ils auraient couru des risques plus grands s'ils avaient subi l'intervention chirurgicale dont on a démontré l'inutilité (pneumothorax lors de la dissection de l'artère mammaire interne, arthrite secondaire à la pénétration dans l'articulation). Les opérations que nous pratiquons aujourd'hui sont le résultat de l'expérience acquise précédemment sur d'autres personnes. Nos patients en profitent et il n'est donc pas choquant que nous leur demandions de contribuer à leur tour au progrès de la médecine^{6,22}. Il faut évidemment rester raisonnable, le risque du simulacre chirurgical doit être minime. On peut envisager de pratiquer de petites incisions cutanées mais on n'imagine pas pouvoir proposer une laparotomie chez les témoins uniquement pour exclure l'effet placebo d'une procédure intra-abdominale. De plus, le malade doit être averti qu'il peut être soumis à un leurre chirurgical. Enfin, il faut que le protocole

de recherche soit conduit sérieusement avec une méthodologie adéquate. On comprend toute l'importance de la qualification et de l'honnêteté des cliniciens chercheurs ainsi que de la rigueur scientifique et morale des comités d'éthique invités à donner leur avis. Toutefois, si toutes ces conditions sont remplies, on voit mal pour quelle raison on empêcherait des volontaires de participer à une telle étude qui améliorerait les connaissances sur une affection dont ils souffrent alors que nous acceptons de faire des prélèvements d'organes potentiellement bien plus dangereux chez des donneurs vivants qui n'en retirent aucun bénéfice médical. L'obligation d'informer correctement le malade entrave certainement le recrutement dans ce genre d'étude. On accepte plus facilement un essai pharmacologique avec placebo qu'une étude comportant une intervention simulée. La prise d'une substance inactive peut être ressentie comme une occasion manquée, on perd parfois une opportunité thérapeutique mais dans nos pays, cet inconvénient est temporaire et est corrigé à la fin de l'essai par la prescription de la nouvelle drogue si celle-ci a prouvé son efficacité. La simulation chirurgicale est, au contraire, une agression physique avec un risque réel même s'il est faible. Cette procédure n'est d'ailleurs pas toujours nécessaire. Hróbjartsson et Gøtzsche se sont récemment interrogés sur l'importance de l'effet placebo²³. Ils ont, à cet effet, étudié 114 essais cliniques comportant à la fois un groupe non traité et un groupe traité par placebo pharmacologique (pilule), physique (manipulation), ou psychologique (entretien non dirigé). Ils concluent qu'il n'y a pas d'effet significatif du placebo lorsqu'on se sert de critères d'évaluation objectifs (examens sanguins, présence ou absence d'œdème, etc.), mais on peut observer une faible action favorable dans le traitement de la douleur et dans des études basées sur des critères dépendant de la subjectivité des patients ou des médecins. En conclusion, l'introduction d'un simulacre chirurgical dans un protocole expérimental doit être exceptionnelle ; elle sera envisagée en dernier ressort seulement si le risque est acceptable, c'est-à-dire très faible, et pour des opérations dont l'efficacité ne peut être évaluée que par des symptômes subjectifs ou par des critères influencés par le psychisme du malade.

ETAT ACTUEL DE LA PRATIQUE CHIRURGICALE ET LIMITATIONS DES ESSAIS CLINIQUES RANDOMISES

L'organisation d'études cliniques parfaites dont la méthodologie ne prête pas à discussion rencontre de nombreux obstacles en chirurgie ce qui explique leur petit nombre. Est-ce à dire que toute la recherche clinique dans ce domaine est sans valeur et que la plupart des interventions pratiquées sont inutiles comme semblent le suggérer certains penseurs ? Howes et coll. ont examiné les cas hospitalisés au cours du mois de septembre 1995 par deux consultants dans un service de chirurgie générale à Liverpool. Un quart des opérations réalisées avaient fait l'objet d'essais cliniques randomisés ; l'efficacité des autres

était suffisamment prouvée par des études d'observation pour rendre une expérimentation avec tirage au sort éthiquement indéfendable²⁴. Personne ne peut mettre en doute, par exemple, la nécessité du drainage d'un abcès ischio-rectal, d'une amputation pour gangrène ou d'une cure de hernie étranglée. Malgré leur décision de ne pas prendre en compte les difficultés de standardiser l'acte opératoire et de récolter les données en aveugle, Solomon et Mc Leod estimaient, dans une revue de 260 articles publiés en 1990, que moins de 40 % des traitements chirurgicaux auraient pu être évalués par un essai clinique contrôlé avec tirage au sort²⁵. Les principaux obstacles à l'organisation d'une telle étude étaient les préférences des patients surtout dans les comparaisons entre une intervention chirurgicale et un traitement non sanglant, les affections peu communes qui empêchent un recrutement suffisant de volontaires dans un délai raisonnable et l'absence de doute des cliniciens concernant le meilleur traitement.

Black constate que : " ce qui fonctionne bien dans la recherche pharmacologique peut être inopérant dans le domaine plus désordonné de la clinique "²⁶. L'essai randomisé n'est pas une panacée, il a ses limitations. Les sujets de l'étude ne représentent pas nécessairement l'ensemble de la population de malades que rencontre le clinicien. Tout protocole de recherche contient des critères d'exclusion destinés à réduire les risques ou à répondre aux exigences éthiques. En général, on ne peut inclure les vieillards, les femmes enceintes ou les étrangers qui ne comprennent pas le formulaire de consentement. Il n'est pas certain que les personnes qui refusent de participer à un essai clinique réagissent de la même manière à la thérapeutique que celles qui acceptent lorsque l'évaluation repose sur des éléments subjectifs tels que l'appréciation de la douleur postopératoire, la durée de l'incapacité de travail ou la qualité de vie. Le milieu dans lequel se fait le recrutement est aussi un facteur important. Parmi les patients souffrant de spondylolisthésis, les travailleurs manuels sont beaucoup moins souvent satisfaits des interventions orthopédiques que les employés²⁷. Le nombre de cas enrôlés dans un essai clinique et la durée du suivi ne sont pas suffisants pour détecter les complications rares. Ainsi, ce ne sont pas les études randomisées qui ont mis en lumière l'incidence accrue et la gravité des lésions des voies biliaires après cholécystectomie cœlioscopique mais bien la tenue de registres régionaux et la publication de séries de cas^{28,29}. L'essai randomisé contrôlé n'apporte jamais une certitude absolue. La différence entre le groupe expérimental et le groupe témoin est rarement spectaculaire. Lorsque c'est le cas, on est d'ailleurs en droit de mettre en question la justification du protocole expérimental. En effet, en clinique, le tirage au sort n'est éthiquement défendable que s'il existe un doute qui ne peut être levé par une autre méthode concernant la supériorité d'une des interventions comparées. Les conclusions d'un essai contrôlé ne représentent qu'une probabilité statistique, elles doivent être confirmées dans des études similaires avant d'être acceptées sans

restriction. Les méta-analyses qui rassemblent les résultats de plusieurs articles augmentent la puissance statistique de l'investigation mais leur valeur dépend de la qualité des travaux regroupés qui est parfois très inégale^{11,30,31}. De plus, elles ne mettent pas à l'abri du biais de publication. Les chercheurs n'ont pas tendance à publier des résultats négatifs et les revues médicales acceptent plus facilement les manuscrits démontrant la supériorité d'une innovation thérapeutique que ceux qui ne détectent aucun avantage ou concluent à son inefficacité.

QUE FAIRE ?

Dès 1980, un chirurgien remarquait que : " Si vous ne randomisez pas, personne ne prendra vos résultats au sérieux, le lecteur du comité de sélection moins que quiconque "³². Plus récemment, plusieurs experts affirmaient : " Si vous constatez qu'une étude n'a pas été randomisée nous vous suggérerions d'arrêter votre lecture et de passer à l'article suivant "^{33,34}. Faut-il absolument se soumettre à cette dictature de l'essai comparatif avec tirage au sort ? N'y a-t-il pas d'autre moyen d'obtenir des informations valables en clinique ?

Dans son " Introduction à l'étude de la médecine expérimentale ", publiée en 1865, Claude Bernard affirmait déjà qu'il est impossible de définir l'influence d'une action thérapeutique si l'on ne dispose pas d'un groupe témoin. Il y précisait les règles indispensables pour mener à bien une investigation clinique. " L'expérience comparative exige donc, pour être valable, d'être faite dans le même temps et sur des malades aussi comparables que possible "¹.

La comparaison avec un groupe traité antérieurement par une autre méthode (contrôle historique) surestime l'efficacité de la nouvelle thérapie^{35,36}. De nombreux facteurs expliquent probablement cette constatation. Avec le temps, la population de malades change, les indications opératoires se modifient en fonction de l'expérience des médecins, la technique se perfectionne imperceptiblement, les chirurgiens deviennent plus adroits. Pour les puristes, les études d'observation confrontant deux traitements et menées conjointement sur des patients non randomisés fourniraient également des résultats trop optimistes. (Dans ce type d'investigation, l'intervention pratiquée dépend pour chaque cas particulier du choix du chirurgien et/ou des préférences du malade). L'examen des publications postérieures à 1985 n'étaye cependant pas cette affirmation. Dans la majorité des domaines de recherche, les résultats globaux calculés pour l'ensemble des cas rapportés dans les études randomisées correspondent aux résultats globaux des études d'observation qu'il s'agisse de comparaisons de cohortes de malades ou d'études cas-témoins. De plus, il existe souvent une variation plus importante dans l'estimation de l'efficacité d'un traitement entre les divers essais randomisés qu'entre les études d'observation^{2,34}. Horwitz et coll. ont précisé les

conditions nécessaires pour assurer la qualité des études d'observation évaluant des thérapeutiques différentes³⁷. A part le tirage au sort, les exigences méthodologiques sont les mêmes que pour un essai contrôlé. La recherche doit débuter au même moment pour tous les patients et la répartition de ceux-ci au cours du temps doit être similaire dans tous les groupes. Les caractéristiques d'éligibilité et d'exclusion des sujets sont identiques pour tous et basées sur des facteurs de risque préalablement détectés dans des séries de cas. Il faut bien sûr être conscient qu'on ne peut tenir compte que des facteurs confondants déjà connus et non de ceux qui pourraient se révéler ultérieurement sur un pool plus important de sujets. C'est le point faible de ce genre d'investigation. Il est indispensable que les éléments d'évaluation soient recueillis de manière prospective, définis avec précision et basés, tant que faire se peut, sur des critères purement objectifs (mortalité, complications, examens sanguins). Pour les données pouvant dépendre de l'interprétation subjective des chercheurs, par exemple les protocoles de radiographies ou de coupes histologiques, il est conseillé de faire appel à des observateurs étrangers ignorant le traitement subi par les malades. Enfin, l'analyse des résultats ne se fait pas en fonction de l'intervention pratiquée mais en fonction de l'opération programmée (*intention to treat*). Lorsqu'on applique ces principes aux publications rapportant l'action favorable du propranolol administré après infarctus du myocarde ou à d'autres concernant l'efficacité de la chirurgie coronaire, les chiffres de survie des études d'observation et des essais contrôlés concordent³⁷⁻³⁹.

Certains considèrent que les études pilotes sont inutiles et suscitent la confusion. Selon Chalmers, "elles sont, par leur nature même, plus susceptibles de fournir des conclusions enthousiastes que des résultats négatifs. Il y a (en effet) peu de chance que les médecins et les chirurgiens rapportent des thérapies nouvelles et révolutionnaires quand elles ont provoqué des désastres chez quelques patients". Le clinicien qui propose une nouvelle intervention devrait donc commencer la randomisation dès le premier malade⁴⁰. C'est oublier que la chirurgie est une activité artisanale dans laquelle la pratique joue un rôle non négligeable. Initialement, on teste la faisabilité, la sécurité et les effets de la nouvelle technique. Avec le temps, celle-ci se modifie, devient plus précise, s'améliore. Il y a pour toute innovation chirurgicale une période de mise au point et d'apprentissage qui correspond aux phases I et II des essais pharmacologiques. Bien entendu, le chirurgien a le devoir d'obtenir l'accord du malade après l'avoir informé du caractère expérimental de l'opération envisagée. Il ne peut lui faire courir de risque inutile et l'innovation chirurgicale n'est pas acceptable si elle ne repose pas sur des bases scientifiques solides. Elle doit avoir été approuvée par un comité d'éthique. Afin d'assurer un maximum de sécurité aux sujets participant à l'étude, on a proposé récemment une méthode graphique simple utilisée dans l'industrie pour contrôler la qualité de la production : l'analyse de la

somme cumulée des échecs ou *cusum* (*cumulative sum*)⁴¹. Lorsqu'on introduit une nouvelle intervention chirurgicale, on espère améliorer les résultats, simplifier la technique, augmenter les bénéfiques et réduire les risques pour l'opéré. On admet donc que le taux d'échecs (mortalité plus complications) ne peut pas dépasser celui du traitement standard qui sert de valeur de référence. La somme cumulée, S_n , pour une série d'observations $X_1, X_2, X_3, \dots, X_n$ est définie par la formule :

$$S_n = \sum (X_i - X_0)$$

où $X_i = 0$ pour un succès et $X_i = 1$ pour un échec. X_0 est la valeur de référence. Si le taux d'échecs de l'intervention standard est de 10 %, $X_0 = 0.1$. Dans ce cas, un succès de la nouvelle opération vaudra $0 - 0.1 = -0.1$, un échec se traduira par une valeur de $1 - 0.1 = +0.9$. On établit un graphique mettant en abscisse le numéro de l'intervention et en ordonnée le *cusum* des échecs. On ajoute pour chaque nouvelle observation -0.1 à la valeur précédente en cas de succès et $+0.9$ en cas d'échec (Figure). Quand le taux d'échec de la nouvelle opération est le même que celui de la technique classique, le *cusum* oscille autour de 0. Si les résultats sont meilleurs, la courbe a une pente négative ; au contraire si les complications sont plus fréquentes la courbe est ascendante.

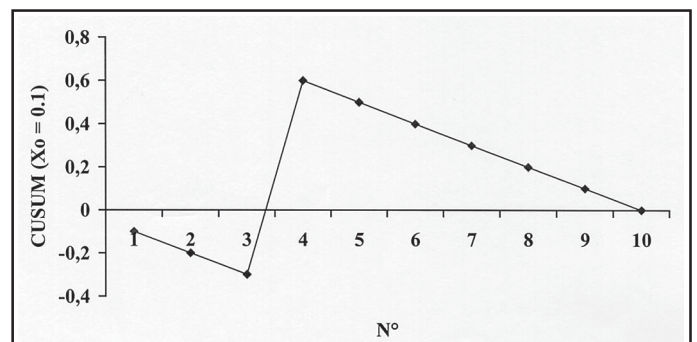


Figure : Exemple de *cusum* (somme cumulée des échecs). Graphique obtenu après 10 opérations. Le taux maximum d'échecs accepté est 10 % : $X_0 = 0.1$. Les trois premières opérations sont des succès, la quatrième est un échec, les suivantes sont des succès. N° = numéro de l'intervention.

Des formules mathématiques permettent de calculer les coordonnées d'une droite dite d'alarme^{41,42}. Lorsque la courbe du *cusum* coupe cette droite, le chercheur doit s'interroger sur ses capacités techniques, remettre en question la validité de son hypothèse, réexaminer les qualités et les défauts éventuels de la procédure chirurgicale et réévaluer la sélection des malades. La méthode de la somme cumulée permet d'arrêter à temps une expérience qui présente trop de risques. Si, au contraire, l'essai préliminaire fournit des résultats encourageants, le chirurgien doit décider si une étude comparative est indispensable. A ce stade, il faut faire preuve de bon sens. Smith remarque ironiquement que personne n'a jamais vérifié par un essai contrôlé avec tirage au sort, l'efficacité du parachute dans la prévention des traumatismes graves chez les individus qui sautent d'un avion en vol quoique la littérature décrive divers types de fractures chez les parachutistes et que par

ailleurs, le *Guinness Book* démontre que l'issue n'est pas nécessairement fatale quand cet équipement ne se déploie pas ou qu'on oublie de l'endosser ¹⁴³. Par conséquent, si les résultats de l'étude pilote sont spectaculaires, avec un bénéfice indéniable pour les malades, comme, par exemple, l'effet de la pénicilline sur les plaies de guerre pendant la campagne d'Afrique du nord en 1943⁴⁴, la question d'une confirmation par un essai randomisé ne se pose pas. Nous sommes tenus d'utiliser la meilleure technique pour soigner le malade, une conduite différente serait moralement inadmissible. Malheureusement, une telle situation se présente rarement de nos jours en clinique. La plupart du temps, les résultats encourageants des études préliminaires prêtent à discussion et il est nécessaire d'organiser une comparaison de l'innovation thérapeutique avec le traitement standard. Il faut alors évaluer les diverses options qui s'offrent à nous sereinement, sans idée préconçue, et choisir la plus adaptée aux circonstances particulières. On se demandera si une étude randomisée est justifiée et réalisable. Elle peut être ouverte, à simple ou à double insu. Le groupe témoin pourra éventuellement être soumis à un simulacre de l'acte chirurgical (groupe placebo). Si le tirage au sort est impraticable, on sera obligé de se rabattre sur une étude d'observation qui souscrira aux conditions décrites plus haut.

En outre, il est aussi bon, dans tous les cas, d'établir, pour la pathologie concernée, un registre où les données prospectives obtenues sur les patients peuvent être stockées et soumises ultérieurement à des analyses multifactorielles. Ces banques de données nous renseignent sur les résultats tardifs des interventions et révèlent leurs complications rares. Elles correspondent en quelque sorte à la phase de pharmaco-vigilance des essais de médicaments. Ce sont les registres internationaux qui ont permis progressivement de préciser les facteurs de risque en transplantation d'organes et qui ont démontré, par exemple, l'efficacité des greffes hépatiques et cardiaques en confrontant la mortalité des patients greffés à celle des malades inscrits sur les listes d'attente pour lesquels on ne trouve pas d'organe.

Quand la prévalence de la maladie est faible, il faut se résoudre à publier des observations cliniques isolées ou de petites séries de cas. Ici, aussi, l'établissement de registres est d'un grand secours pour récolter le maximum d'informations.

CONCLUSION

En réalité, le choix du type d'investigation est réglé par de multiples facteurs, prévalence de la maladie, considérations éthiques, possibilités méthodologiques qui sont fonction non seulement du genre d'intervention mais aussi de l'évolution de la technologie (si celle-ci change rapidement, il est pratiquement impossible d'organiser un essai contrôlé). Aucune méthode de recherche clinique n'est parfaite

mais ce n'est pas une raison pour baisser les bras. Il faut utiliser au mieux les moyens dont nous disposons pour essayer d'atteindre les buts poursuivis, c'est-à-dire, outre la découverte de la vérité (la nouvelle opération est utile, inutile ou dangereuse), le bénéfice pour les malades (guérison ou amélioration significative par rapport à l'absence d'intervention ou par rapport au traitement chirurgical existant) et le profit pour la société (réduction des coûts, incapacité de travail plus courte, etc.) en n'oubliant jamais que c'est l'intérêt du patient qui prime. Il est donc exclu de promouvoir à tout prix une nouvelle technique uniquement pour y attacher son nom et améliorer son index de citation. Il faut juger si le risque encouru par les personnes qui participent à l'expérimentation est acceptable. Cette appréciation dépend de la gravité de l'affection traitée. Chez les malades souffrant d'un cancer de l'estomac, on peut accepter un taux de complications per- et postopératoire plus élevé pour la gastrectomie élargie que pour les résections classiques en échange d'une survie prolongée pour autant que le protocole mesure avec précision ces variables ainsi que la qualité de vie. Au contraire, la probabilité de conséquences fâcheuses doit être voisine de zéro en cas de pathologie bénigne (aucune intervention chirurgicale n'est totalement exempte de complication). Il faut être prudent sans être pusillanime. L'éthique médicale ne contraint pas le praticien à supprimer tous les risques (aucune thérapeutique ne serait possible dans ces conditions). Elle lui impose de les réduire au minimum. Tubiana rappelle d'ailleurs que " la recherche obsessionnelle de la sécurité n'est pas compatible avec l'efficacité " ⁶. Il est impossible d'édicter des règles strictes qui seraient applicables à tous les essais cliniques. Chaque projet doit être examiné séparément en tenant compte de ses caractéristiques propres : genre de malades, gravité de la pathologie, mode de traitement, méthodes d'évaluation, bénéfices escomptés, effets indésirables et moyens de les prévenir ou de les traiter. Frader et Cassiano ont récemment proposé une solution qui paraît évidente pour apprécier le caractère éthique d'un programme de recherche : il suffirait que le chercheur considère honnêtement s'il est prêt " dans de pareilles circonstances à s'enrôler ou à inclure un membre de sa famille dans l'étude " ⁴⁵.

Enfin, " ce qui n'est pas scientifique n'est pas éthique " ⁴⁶. Outre le choix d'une méthodologie adéquate, le chercheur est également tenu d'assurer un traitement statistique correct des données recueillies comprenant notamment une estimation préalable du nombre de malades indispensable pour assurer une puissance suffisante de l'étude. Cette information manque souvent dans les articles chirurgicaux⁴⁷. Les cliniciens, dont la formation mathématique est insuffisante, auraient donc intérêt à consulter un statisticien ou un épidémiologiste avant d'établir un protocole expérimental ; ils s'évitent ainsi quelques déboires au moment de publier leurs travaux.

BIBLIOGRAPHIE

- Bernard C : Introduction à l'étude de la médecine expérimentale. Paris, Librairie Joseph Gibert, 1946
- Concato J, Shah N, Horwitz RI : Randomized, controlled trials, observational studies and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1887-92
- Meakins JL : Innovation in surgery : the rules of evidence. *Am J Surg* 2002 ; 183 : 399-405
- Hu X, Wright JG, McLeod RS, Lossing A, Walters BC : Observational studies as alternatives to randomized clinical trials in surgical clinical research. *Surgery* 1996 ; 119 : 473-5
- Horton R : Surgical research or comic opera : questions, but few answers. *Lancet* 1996 ; 347 : 984-5
- Tubiana M : Histoire de la pensée médicale. Les chemins d'Esculape. Paris, Flammarion, 1995
- Missa JN : Le devoir d'expérimenter. Etudes philosophiques, éthiques et juridiques sur la recherche biomédicale. Paris-Bruxelles, De Boeck Université, 1996
- De Roy G : Helsinki et la déclaration d'Helsinki. Bulletin du Conseil National de l'Ordre des Médecins 2003 ; 102 : 9-11
- Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F *et al* : Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. *JAMA* 1991 ; 266 : 3289-94
- European carotid surgery trialist's collaborative group : Randomized trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis : final results of MRC European carotid surgery trial (ECST). *Lancet* 1998 ; 351 : 1379-87
- Lilford R, Braunholtz D, Harris J, Gill T : Trials in surgery. *Br J Surg* 2004 ; 91 : 6-16
- Majeed AW, Troy G, Nicholl JP *et al* : Randomised, prospective, single-blind comparison of laparoscopic *versus* small-incision cholecystectomy. *Lancet* 1996 ; 347 : 989-94
- Basse L, Jakobsen DH, Bardram L *et al* : Functional recovery after open *versus* laparoscopic colonic resection : a randomized, blinded study. *Ann Surg* 2005 ; 241 : 416-23
- Beecher HK : Surgery as placebo. A quantitative study of bias. *JAMA* 1961 ; 176 : 1102-7
- Johnson AJ : Surgery as a placebo. *Lancet* 1994 ; 344 : 1140-2
- Cobb LA, Thomas GI, Dillard DH, Merendino KA, Bruce RA : An evaluation of internal-mammary-artery ligation by a double-blind technic. *N Engl J Med* 1959 ; 260 : 1115-8
- Freeman TB, Vawter DE, Leaverton PE *et al* : Use of placebo surgery in controlled trials of a cellular-based therapy for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 988-92
- Missa JN : Les greffes expérimentales dans le cerveau de l'homme. In réf. 7 : 43-56
- Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ *et al* : A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 81-8
- Hornig S, Miller FG : Is placebo surgery unethical ? *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 137-9
- Macklin R : The ethical problems with sham surgery in clinical research. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 992-6
- Gilbert JP, McPeck B, Mosteller F : Statistics and ethics in surgery and anesthesia. *Science* 1977 ; 19 : 684-9
- HrÖbjartsson A, Gøtzsche PC : Is the placebo powerless ? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1594-602
- Howes N, Chagla L, Thorpe M, McCulloch P : Surgical practice is evidence based. *Br J Surg* 1997 ; 84 : 1220-3
- Solomon MJ, McLeod RS : Should we be performing more randomized controlled trials evaluating surgical operations ? *Surgery* 1995 ; 118 : 459-67
- Black N : Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *BMJ* 1996 ; 312 : 1215-8
- Dorey F, Grigoris P, Amstutz H : Making do without randomised trials. *J Bone Joint Surg Br* 1994 ; 76 : 1-3
- Gigot JF, Etienne J, Aerts J *et al* : The dramatic reality of biliary tract injury during laparoscopic cholecystectomy. An anonymous multicenter Belgian survey of 65 patients. *Surg Endosc* 1997 ; 11 : 1171-8
- Strasberg SM, Ludbrook PA : Who oversees innovative practice ? Is there a structure that meets the monitoring needs of new techniques ? *J Am Coll Surg* 2003 ; 196 : 938-48
- Dixon E, Hameed M, Sutherland F, Cook DJ, Doig C : Evaluating meta-analyses in the general surgical literature : a critical appraisal. *Ann Surg* 2005 ; 241 : 450-9
- Moja LP, Telaro E, D'Amico R, Moschetti I, Coe L, Liberati A : Assessment of methodological quality of primary studies by systematic reviews : results of the metaquality cross sectional study. *BMJ* 2005 ; 330 : 1053-5
- van der Linden W : Pitfalls in randomized surgical trials. *Surgery* 1980 ; 87 : 258-62
- Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg, Haynes RB : Evidence based medicine : how to practice and teach EBM. New York, Churchill Livingstone, 1997 cité dans réf. 34
- Benson K, Hartz AJ : A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1878-86
- Sacks H, Chalmers TC, Smith H Jr : Randomized *versus* historical controls for clinical trials. *Am J Med* 1982 ; 72 : 233-40
- Altman DG, Royston JP : The hidden effect of time. *Stat Med* 1988 ; 7 : 629-37
- Horwitz RI, Viscoli CM, Clemens JD, Sadock RT : Developing improved observational methods for evaluating therapeutic effectiveness. *Am J Med* 1990 ; 89 : 630-8
- CASS Principal investigators and their associates. Coronary artery surgery study (CASS) : randomized trial of coronary artery by pass surgery. Comparability of entry characteristics and survival in randomized patients and non randomized patients meeting randomization criteria . *J Am Coll Cardiol* 1984 ; 3 : 114-28
- Hlatky MA, Califf RM, Harrell FE Jr, Lee KL, Mark DB, Pryor DB : Comparison of predictions based on observational data with the results of randomized controlled clinical trials of coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 1988 ; 11 : 237-45
- Chalmers TC : Randomization and coronary artery surgery. *Ann Thorac Surg* 1972 ; 14 : 323-7
- Novick RJ, Fox SA, Stiitt LW *et al* : Cumulative sum failure analysis of a policy change from on-pump to off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2001 ; 72 : S1016-21
- Williams SM, Parry BR, Schlup MM : Quality control : an application of the cusum. *BMJ* 1992 ; 304 : 1359-61
- Smith GC, Pell JP : Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge : systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2003 ; 327 : 1459-61
- Porter R : The greatest benefit to mankind. A medical history of humanity from antiquity to present. London, Fontana Press, 1999
- Frader JE, Caniano DA : Research and innovation in surgery. In : Mc Cullough LB, Jones JW, Brody BA, eds. *Surgical Ethics*. New York, Oxford, Oxford University Press, 1998 : 216-41
- Bernard J : La bioéthique. Paris, Flammarion, 1994
- Evans M, Pollock AV : A score system for evaluating random control clinical trials of prophylaxis of abdominal surgical wound infection. *Br J Surg* 1985 ; 72 : 256-60

Correspondance et tirés à part :

P. KINNAERT
Route du Rôteu 14
4960 Mont-Malmedy

Travail reçu le 16 août 2005 ; accepté dans sa version définitive le 24 octobre 2005.