



HAL
open science

**Place de la corticothérapie préopératoire dans la
prévention des complications après hépatectomie
majeure pour métastases hépatiques de cancer
colorectal : études prospective, multicentrique, contrôlée,
randomisée versus placebo : de l'idée au protocole**

Ilan Darmon

► **To cite this version:**

Ilan Darmon. Place de la corticothérapie préopératoire dans la prévention des complications après hépatectomie majeure pour métastases hépatiques de cancer colorectal : études prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée versus placebo : de l'idée au protocole. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01397528

HAL Id: dumas-01397528

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01397528v1>

Submitted on 16 Nov 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE
FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS**

Année 2016

N° 2016-114

**Place de la corticothérapie préopératoire dans la prévention des complications après hépatectomie majeure pour métastases hépatiques de cancer colorectal : étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée versus placebo.
De l'idée au protocole.**

**THESE
POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE (DIPLOME D'ETAT)
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT**

Le 05/10/2016

Par

Ilan DARMON

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Jean-Marc REGIMBEAU

**JUGES : Monsieur le Professeur Eric NGUYEN KHAC
Monsieur le Docteur Yazine MAHJOUB
Monsieur le Docteur François MAUVAIS**

DIRECTEUR : Monsieur le Dr Charles SABBAGH

A Monsieur le Professeur Jean-Marc REGIMBEAU

Professeur des Universités Praticien Hospitalier (Chirurgie digestive)

Responsable du service de chirurgie digestive et métabolique

Pôle "Médicochirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie"
(D.R.I.M.E)

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse.

Je vous remercie pour vos enseignements et pour m'avoir appris la rigueur nécessaire à cette spécialité exigeante.

A Monsieur le Professeur NGUYEN KHAC

Professeur des Universités Praticien Hospitalier (Hépatogastroentérologie)

Responsable du service d'hépatogastroentérologie

Pôle "Médicochirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie"

(D.R.I.M.E)

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de mes remerciements respectueux.

A Monsieur le Docteur Yazine MAHJOUB

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier
Anesthésie- Réanimation, Médecine d'Urgence

Pour avoir accepté de juger ce travail,
Merci.

A Monsieur le Docteur Charles SABBAGH

Maître de Conférences des Universités- Praticien Hospitalier.

Service de chirurgie digestive et métabolique.

Chef de Pôle adjoint : Pôle "Médicochirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie" (D.R.I.M.E)

Tu as fait partie de mes enseignants depuis le début de mon internat, tant au niveau pratique que théorique.

J'espère que ça continuera car tu as encore énormément de choses à m'apporter pour ma future carrière.

Pour tout cela merci.

A Monsieur le Docteur François MAUVAIS

Praticien Hospitalier

Responsable du service de chirurgie digestive

Centre Hospitalier de Beauvais

Pour le partage de vos techniques chirurgicales et de vos connaissances.

Le compagnonnage qui existe dans votre service est un exemple pour la formation des jeunes chirurgiens.

Mes plus sincères remerciements.

A Eva, 5 ans d'internat à devoir me supporter ça ne doit pas être évident mais puisque tu es encore là c'est que ça doit en valoir le coup ! Je t'aime.

A ma famille :

A ma mère, toujours là pour moi, disponible pour tous mes petits caprices et un soutien sans failles.

A mon père, des conseils utiles depuis le début sans pour autant interférer dans mon travail. Je n'aurais jamais eu ma P1 sans tes méthodes de travail.

A mes frères et ma sœur, toujours au rendez-vous dans les bons et les mauvais moments

A mamie Tine, je sais que de là où tu es tu es très fière de moi.

A mamie Mariette.

A tous mes cousins, tantes, oncles...

A mes collègues :

A Maxime, Olivier et Samy, compagnons de galère jusqu'au bout.

A Fabien et Flavien, compétents en un comme en deux mots !

A Emilie, l'illustration type du mot attachante !

A Blotch, une 2^e grande sœur.

A Lionel, Loïc et Aurélien, des collègues, des chefs, des modèles.

A Nacer, la technique à l'état pur et un amour de la chanson française revisitée.

A Cyril, une bouffée d'air frais dans un service parfois étouffant.

A mes co internes sans qui ces années auraient été beaucoup moins sympathiques : Iman,

Soumaya, Fabien, Aurélien, Baptiste, Laurent.

Au docteur Tortellini !

A mes chefs de périph, M. Ainseba, François Browet, M. Perrier, Rachid Bousfiha, Amine El Yazidi...

Aux anesthésistes : Rachid, Ivan, Sébastien, Youssef...

A mes infirmières et secrétaires :

Aux infirmières de bloc, Christine, Laurence, Nadia, Emilie, Carine, Aurore, Sophie, Caro, Clélie, Séverine. Sans vous ce boulot n'aurait pas la même saveur, restez comme vous êtes.

Aux IADE, Stéphane, Cathy, Francky, Sébastien, Naseha

Aux infirmières et aides soins du service, une belle équipe, des franches rigolades pour décompresser de moments de travail intenses.

A Moulkeir et Cécile, un binôme en or qui fait l'unanimité.

A Laeatitia, un peu de douceur dans ce monde de brutes

Aux secrétaires, Stéphanie, Blandine, Laurence, Elodie, Charlotte, Linda, Aurélie, Mélanie, toujours prêtes à rendre service.

A mes Amis :

Philippe, Alex, Lucille, Nat, Thomas....

Quelques années d'éloignement mais vous êtes toujours là pour aller boire une bonne bière, merci.

Et puis à Néo, ma petite boule de poils préférée !

Résumé

Les études cliniques ont un impact de plus en plus important dans la pratique chirurgicale courante. C'est ce que l'on appelle l'« Evidence-Based Medicine ». L'ensemble des pratiques doit être évalué et chaque changement de pratique doit se faire dans le cadre d'études ou devant des preuves scientifiques établies.

Le cancer colorectal est un problème de santé publique. L'existence de métastases hépatiques d'un cancer colorectal est un facteur pronostic chez ces patients, avec nécessité d'une résection qui permet en association avec la chimiothérapie un traitement curatif.

Ce traitement chirurgical consiste souvent en une hépatectomie dite majeure (>ou= à 3 segments hépatiques). Ces hépatectomies majeures sont responsables d'une morbidité de 40% dans les séries actuelles.

L'objet de cette thèse est de décrire la naissance d'un protocole de recherche clinique visant à évaluer l'efficacité d'une corticothérapie par Methylprednisolone 500ml en préopératoire dans la diminution des complications définies par un score composite élaboré et validé pour les complications propres aux hépatectomies.

La deuxième partie de la thèse décrit le protocole finalisé. Il s'agit d'un essai clinique multicentrique, prospectif, randomisé, en double aveugle en deux bras parallèles nécessitant l'inclusion de 304 patients pour montrer une diminution des complications de 15%.

En conclusion la mise en place d'un essai clinique est un processus complexe alliant domaine médical, administratif, économique. Cette mise en place peut prendre plusieurs années mais est nécessaire à une étude scientifiquement pertinente et éthiquement acceptable.

Mots Clés : hépatectomie, cancer colorectal, métastases hépatiques, corticothérapie, étude prospective, randomisée, multicentrique

Abstract

Clinical studies have an increasingly important impact in daily surgical practice. This is what is named the "Evidence-Based Medicine". All practices should be evaluated and each modification has to be done as part of a study or following established scientific evidence.

Colo rectal cancer is a public health problem. The existence of liver metastases of colorectal cancer is a prognostic factor in these patients with a need for allowing resection in combination with chemotherapy cure. This surgical treatment often lies on one major hepatectomy (≥ 3 liver segments). These major hepatectomy are responsible for a morbidity of 40% in the current series.

The purpose of this thesis is to describe the birth of a clinical research protocol to assess the efficacy of corticosteroid (methylprednisolone 500ml) preoperatively in reducing complications defined by a composite score developed and validated for the liver-specific complications.

The second part of the thesis describes the finalized protocol. This is a multicenter clinical trial, prospective, randomized, double-blind, two parallel arms 304 requiring the inclusion of patients show a decrease of 15% complications.

To conclude the establishment of a clinical trial is a complex process that combines medical, administrative, and economic. This installation can take several years but is necessary for a scientifically sound and ethically acceptable study.

Keywords: hepatectomy, colorectal cancer, liver metastases, corticosteroids, prospective, randomized, multicenter

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION A CE TRAVAIL DE RECHERCHE	20
a. Rappel sur les métastases hépatiques du cancer colorectal	20
b. Définition des hépatectomies majeures	22
c. Complications des hépatectomies et moyens de les prévenir.....	23
d. Le Composite end point	25
e. Mode d'action des corticoïdes.....	26
f. Les corticoïdes pré opératoires en chirurgie digestive	27
g. Parallèle avec les hépatites alcooliques.....	29
h. Données de la littérature concernant l'utilisation de corticothérapie avant résection hépatique pour métastases de cancer colorectal	29
i. La question à laquelle souhaite répondre l'étude	30
II. PATIENTS ET METHODES.....	31
a. Objectif de l'étude	31
b. Critères de jugement.....	31
c. Description de la population.....	32
d. Critères d'inclusion et de non inclusion	33
e. Plan expérimental	34
f. Nombre de sujets nécessaires	34
g. Randomisation.....	35
h. Analyse statistique.....	35
III. GESTE ET SUIVI	37
a. Visite de sélection et d'inclusion.....	37
b. Préopératoire	38
c. Intervention chirurgicale	38
d. Postopératoire.....	39
e. Consultation de suivi à 1 mois	39
f. Consultation de suivi à 3 mois	39
g. Calendrier de l'étude	40
IV. PARCOURS DE RECHERCHE DE CETTE ETUDE	42
a. Bases de la recherche clinique.....	42
b. Parcours « classique »	43
c. Parcours de cette étude	44

V. CONCLUSION.....	46
VI. BIBLIOGRAPHIE	47
VII. ANNEXES	50

I. INTRODUCTION A CE TRAVAIL DE RECHERCHE

a. Rappel sur les métastases hépatiques du cancer colorectal

Le cancer colorectal en France se situe à la 3e place des cancers les plus fréquents. En 2012, 42152 nouveaux cas de cancers colorectaux ont été diagnostiqués avec une augmentation de l'incidence en moyenne de 0.4% par an. [1], [2] Il est également la 2e cause de mortalité par cancer après le cancer du poumon. Le taux de cancer colorectaux diagnostiqués à un stade d'emblée métastatique est de 25% et la survie à 5 ans corrélée au stade TNM [3] [4] (annexe 1 et 2) est de 11% pour un stade IV.

Le cancer colorectal est donc un problème de santé publique, d'un point de vue du dépistage avec de large campagnes en cours mais également thérapeutique pour diminuer la mortalité des cancers métastatiques.

D'un point de vue anatomique, le tube digestif et notamment le colon et le rectum a une vascularisation artérielle et veineuse. Sa vascularisation veineuse se draine au niveau hépatique par le système porte. C'est par ce biais que les premières métastases des cancers colorectaux sont dans la grande majorité des cas des métastases hépatiques.

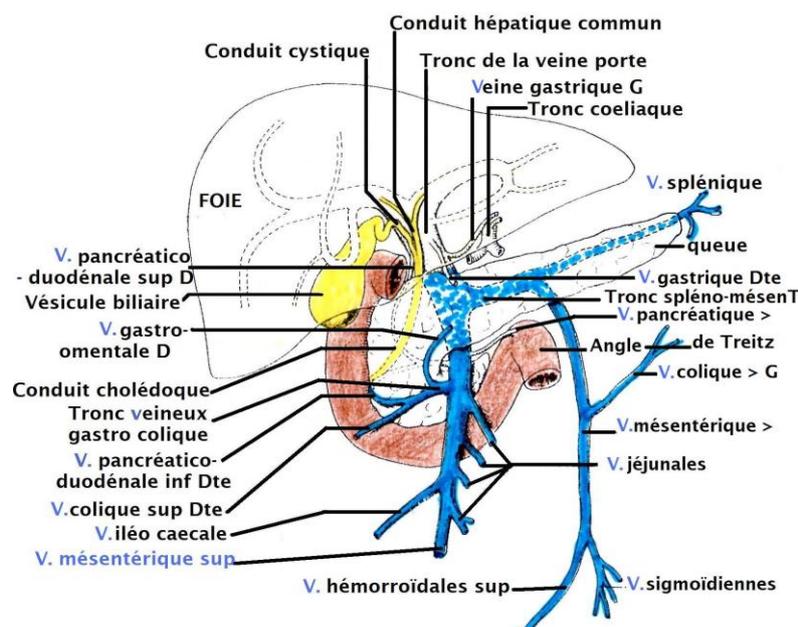


Figure 1. Vascularisation veineuse

Le traitement curatif des métastases hépatiques de cancer colorectal repose sur la résection de la tumeur et donc la chirurgie [5] en association avec une chimiothérapie péri opératoire ou post opératoire. [6]

Une stratégie agressive chirurgicale visant à réséquer toutes les métastases a montré un impact favorable sur la survie à long terme des patients avec métastases hépatiques synchrones de cancer colo rectal. [7]

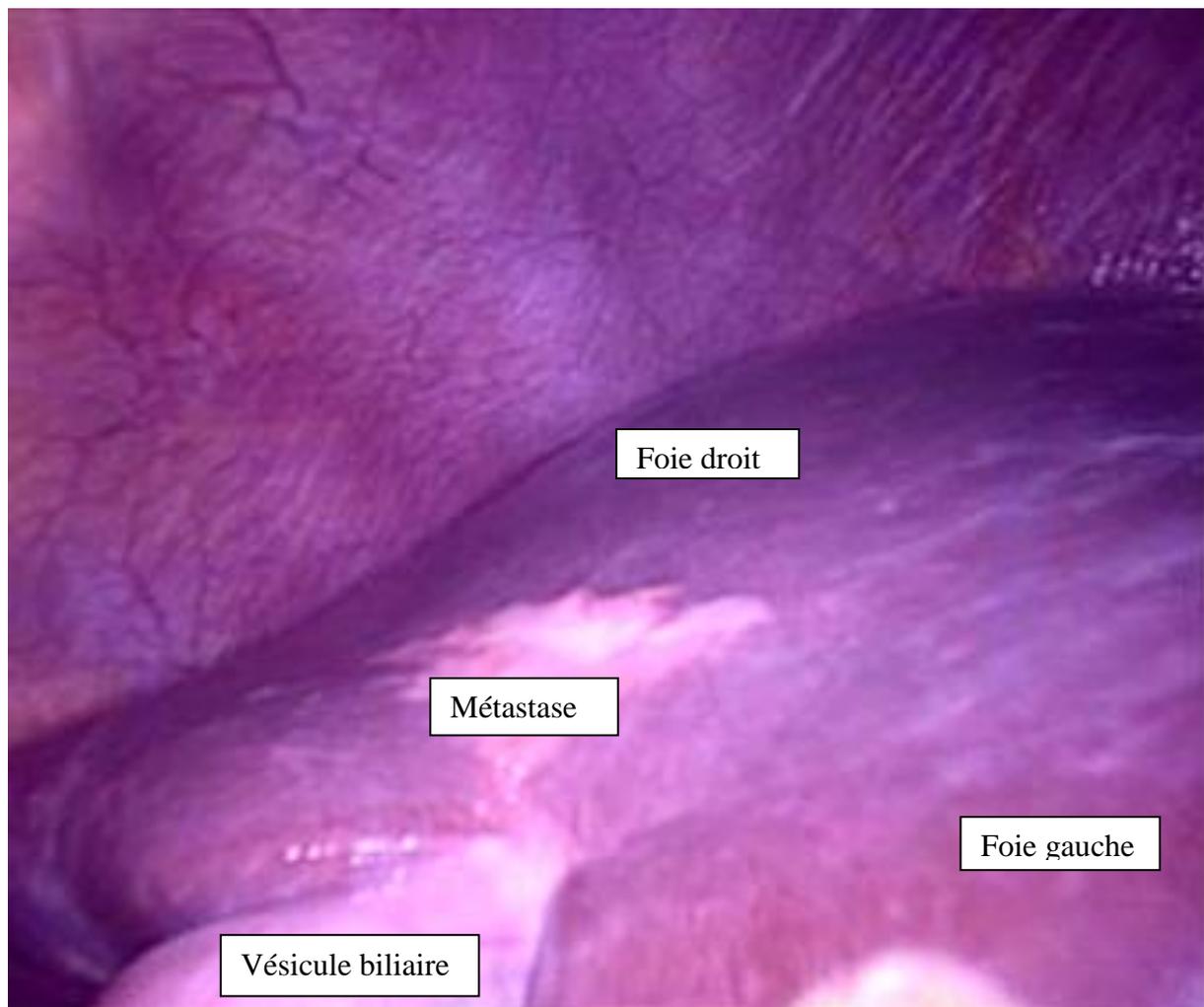


Figure 2. Métastase hépatique du segment V

b. Définition des hépatectomies majeures

La vascularisation veineuse portale et sus hépatique permet de diviser le foie en plusieurs segments, lobes, et “foies”. [8]

Les segments sont numérotés de I à VIII; le foie droit comprend les segments V, VI, VII, VIII ; le foie gauche comprend les segments II, III, IV ; le lobe droit: segments IV, V, VI, VII, VIII ; le lobe gauche: segments II, III.

Une hépatectomie majeure est une hépatectomie retirant au moins 3 segments hépatiques.

Le risque principal d'une hépatectomie majeure est de provoquer une insuffisance hépatocellulaire. Dans l'étude de Mullen en 2006, portant sur 1058 hépatectomies majeures, l'insuffisance hépatocellulaire était la cause la plus fréquente de décès post opératoire : 30 décès (2.8%) pour 50 décès au total (4.7%). [9]

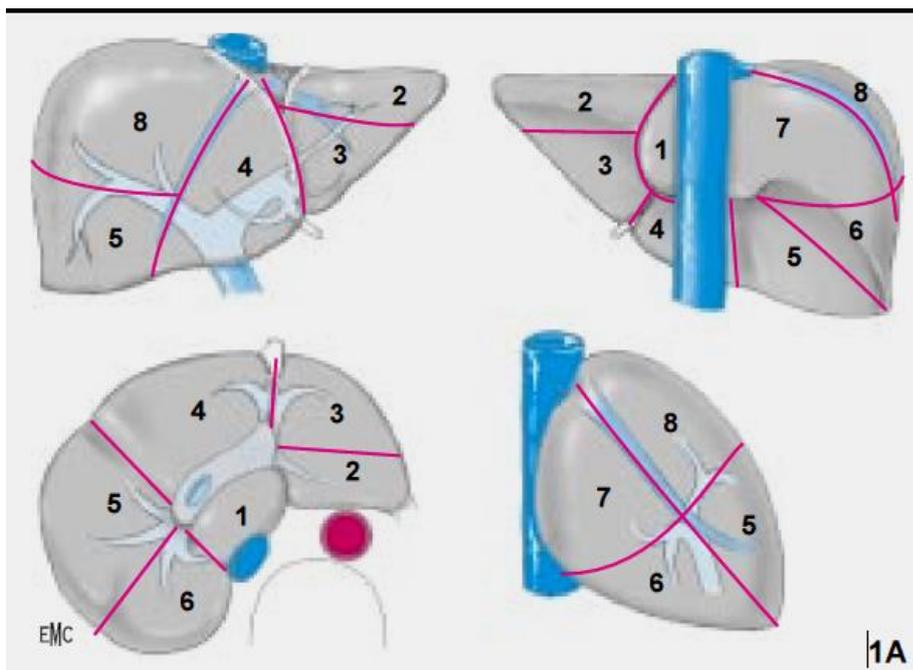


Figure 3. Segmentation hépatique [10]

c. Complications des hépatectomies et moyens de les prévenir

La chirurgie hépatique est une chirurgie bien codifiée et en constante augmentation. D'après les données du PMSI publiées en 2014, l'incidence des résections hépatiques hors biopsies est passée de 12 pour 100 en 2007 à 14 pour 100 en 2012. Elle reste cependant pourvoyeuse d'une morbidité importante: 49% de morbidité globale à 90 jours, 20% de morbidité sévère (Clavien 3 à 5), durée d'hospitalisation moyenne de 8 jours. [11]

Cette morbidité est due à des complications multiples : [12]

- Per opératoires :
 - Hémorragie massive
 - Embolie gazeuse
- Post opératoires liées au foie
 - Mécanique :
 - Hémorragie
 - Thromboses veineuses et artérielles
 - Collection
 - Fistule biliaire
 - Fonctionnelles :
 - Insuffisance hépatocellulaire
 - Ascite
- Post opératoires aspécifiques :
 - Pulmonaires
 - Générales

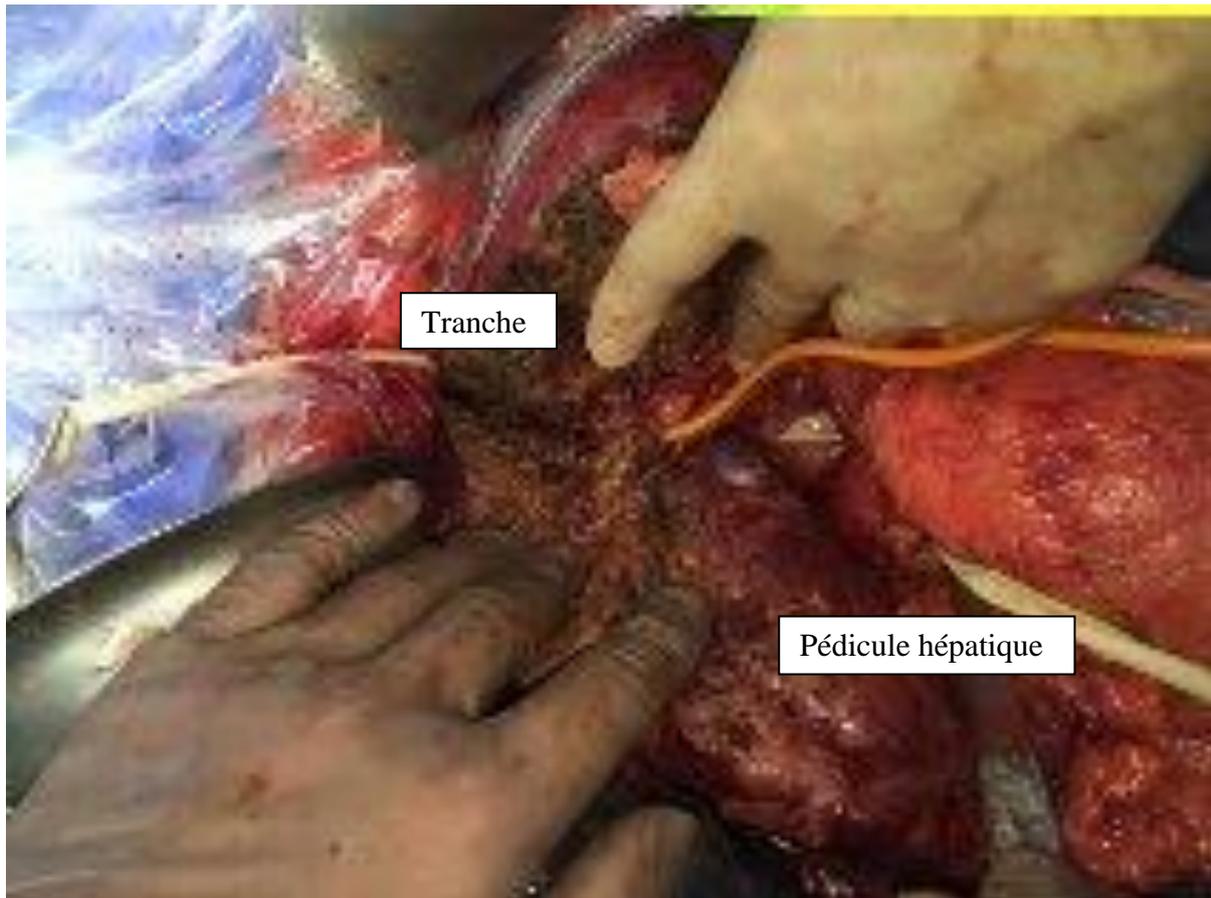


Figure 4. Tranche d'hépatectomie droite

La prévention de ces complications est complexe :

- pré opératoire :
 - immunonutrition
 - optimisation du volume hépatique (embolisation veineuse portale, ligature portale, embolisation sus hépatique)
 - évaluation de la fonction hépatique (test au vert d'indocyanine)
- per opératoire :
 - voie d'abord chirurgicale (laparotomie versus laparoscopie)
 - diminution du remplissage vasculaire
 - limitation des transfusions
 - diminution du temps de clampage pédiculaire
 - **utilisation de corticoïdes à l'induction**
- post opératoire :
 - protocoles de réhabilitation précoce
 - nutrition optimale

La diversité de ces complications rend les comparaisons difficiles et les études pour montrer l'impact d'un traitement sur ces complications se heurtent au problème de la taille de l'échantillon nécessaire.

Pour résoudre ce problème de « endpoints multiples », Van den Broek et al, ont proposé l'utilisation d'un critère unique « le composite endpoint ». [13]

d. Le Composite end point

Ce critère unique comprend six items relatifs à la morbidité postopératoire (ascite, insuffisance hépatocellulaire, fistule biliaire, hémorragie intra abdominal, abcès intra abdominal et décès à 90 jours) permettant d'obtenir un critère qualitatif binaire qui peut être utilisé pour réaliser des études en chirurgie hépatique en diminuant l'effectif des patients à inclure. Ce score est validé dès qu'un de ces critères est présent.

Les données de la littérature de 28 centres experts internationaux ont été relevées, puis 2 cohortes (Néerlandaise et Française) ont été testées pour vérifier ce score composite.

L'utilisation de ce score augmente considérablement le nombre d'évènements positifs par rapport à l'étude de chaque complication une par une et permet par ce moyen là d'augmenter la faisabilité d'essais cliniques prospectifs randomisés en chirurgie hépatique en diminuant le nombre de sujets nécessaires.

	Relative reduction in primary endpoint					
	Maastricht University Medical Centre			University Hospital of Strasbourg		
	33%	50%	66%	33%	50%	66%
Ascites	3695	1481	742	58 701	23 484	11 744
Postresectional liver failure	3360	1348	675	3261	1308	656
Bile leakage	881	356	180	2515	1009	506
Intra-abdominal abscess	1043	421	212	2515	1009	506
Intra-abdominal haemorrhage	11 661	4668	2336	11 661	4668	2336
Operative mortality	3360	1348	675	8301	3324	1664
Liver surgery-specific CEP	514	209	106	1000	404	203

Assumptions: $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.20$ and two-sided testing. CEP, composite endpoint.

Figure 5. Diminution de la population nécessaire pour un essai contrôlé randomisé en chirurgie hépatique grâce au "composite endpoint"

Ainsi, pour montrer une différence de 50% en utilisant le critère insuffisance hépatocellulaire il faudrait 1481 patients alors que pour montrer une différence sur le composite endpoint il faudrait 209 patients.

e. Mode d'action des corticoïdes

Une hépatectomie majeure entraîne une réponse inflammatoire importante qui peut être délétère pour le patient. Plusieurs thérapeutiques peuvent être utilisées pour diminuer l'inflammation. [14]

Les corticoïdes possèdent des propriétés anti-inflammatoires, anti-allergiques et immunosuppressives, qui contribuent à leur efficacité thérapeutique.

Les conséquences de la liaison à leur récepteur soluble et leurs effets inhibiteurs sur les molécules pro- ou anti-inflammatoires et sur les composantes tissulaires de l'inflammation sont connues.

De plus, les corticoïdes ont des actions multiples sur le système immunitaire, sur ses composantes cellulaires. [15]

Dès 1975 l'équipe de Vazquez [16] a montré un bénéfice d'une corticothérapie "préopératoire" sur la survie de lapins après une ischémie expérimentale hépatique. La survie passait de 10% à 100% avec la corticothérapie avant le geste et de 10% à 57% avec une corticothérapie pendant le geste.

La phase de réponse hépatique aigue est un processus physiologique visant à restaurer l'hémostase. Cette réponse est modulée par des cytokines pro inflammatoire que sont L'interleukine 6 et l'interleukine 8 en particulier. [17]

En 1992 une équipe a montré qu'un taux élevé d'interleukine 6 (>400pg/ml) était lié à une augmentation des complications post opératoires. Sur 11 patients avec un taux élevé d'interleukine 6, 3 seulement n'avaient pas de complications, alors que sur 28 patients avec un taux bas, 25 n'avaient pas de complications. [18] Il apparaît que dans une étude de 1997 l'interleukine 6 à J1 post opératoire baissait significativement après traitement par corticoïdes. [19]

f. Les corticoïdes pré opératoires en chirurgie digestive

Dès 1999 une étude sur 30 patients avait montré une réduction significative des complications globales et de la durée d'hospitalisation après corticothérapie pré opératoire en chirurgie abdominale. [20]

Une méta analyse a été publiée en 2011, portant sur l'impact de corticoïdes en préopératoire d'une chirurgie majeure abdominale. (Chirurgie colorectale, résections hépatiques, transplantation hépatique) [21]

Cette méta analyse portait sur 11 essais contrôlés randomisés incluant au total 437 patients.

Elle a montré la diminution des complications post opératoires (OR = 0.37; 95% CI, 0.21–0.64; P < 0.01) et de la diminution de la durée d'hospitalisation (-2, 95% CI, -3.33 to -0.61; P = 0.01) de façon significative, et la diminution de la concentration d'interleukine 6 de 55pg/ml à J1 post opératoire (95% CI, -82.30 to -27.91; P < 0.01).

Ces résultats sont à pondérer car :

Hétérogénéité des séries

Faible nombre de patients de certaines études

Corticothérapie utilisée non standardisée (dexaméthasone, solumedrol, 10mg/kg, 30mg/kg, 500mg)

Complications étudiées non définies précisément.

Author	Year	n	Operation	Intervention	1° Outcome	2° Outcome	Results
Aldrighetti ^{32,41}	2007	43	Liver Resection	500mg IV MP	ALT	AT-III, PT, Liver histology, TNF- α , IL-6, Cx, LOS	↓Cx, ↓LOS, ↓PT, ↑AT-III, ↓IL-6, TNF- α
Kirdak ²⁷	2008	30	Colorectal	8mg IV Dexamethasone	–	IL-6, CRP, Pain, Nausea, Vomiting, Cx, LOS, Mobilisation	Nil difference
Muratore ³⁴	2003	53	Liver Resection	30mg/kg IV MP	–	IL-6, T-Bil, AST, ALT, PT, LOS, Cx	↓IL-6
Nagelschmidt ³⁵	1999	20	Colorectal/Hernia	30mg/kg IV MP	Recovery, Pain, FEV, FVC	IL-2, CRP, IL-6, TNF- α , PGE2, Cx, LOS	↑Recovery, ↑FEV/FVC, ↓LOS, ↓CRP, ↓IL-2
Pulitano ^{36,37}	2007	73	Liver Resection	500mg IV MP	–	AT-III, PT, Fibrinogen, D-dimer, Platelets, Liver histology, TNF- α , IL-6, Cx, LOS, AST, ALT, T-Bil	↓Cx, ↓LOS, ↓PT, ↑AT-III, ↑Platelets, ↑Fibrinogen, ↓D-dimer, ↓IL-6, TNF- α
Schmidt ³⁸	2007	20	Liver Resection	30mg/kg IV MP	IL-6	IL-8, IL-10, T-Bil, TNF- α , HLA-DR, CRP, Recovery, Cx, LOS	↓IL-6, ↓IL-8, ↓CRP, ↓T-Bil, ↓TNF- α , ↓LOS
Schulze ^{33,39}	1997	24	Colorectal	30mg/kg IV MP	–	Pain, Pulmonary function, IL-6, CRP, DTH, Fatigue, Wound Healing, Cx, Plasma Cascade systems, IgE	↑ Pulmonary function, ↓DTH, ↓IL-6, ↓CRP, ↓Plasma cascade systems
Turner ¹³	2006	34	Liver Transplant	10mg/kg IV MP	Cr	Urinary Cr, Urinary glucosaminidase, TNF- α , IL-6, IL-10, Urinary microglobulin, Urinary Albumin, Cx, LOS, Survival	↓Cr, ↓Cx
Vignali ⁴²	2009	52	Colorectal	30mg/kg IV MP	FEV1/FVC	IL-6, IL-8, CRP, TNF- α , LOS, Cx, Pain,	↑FEV/FVC, ↓pain, ↓LOS,
Yamashita ⁴⁰	2001	33	Liver Resection	500mg IV MP	IL-6, IL-10	Candida antigen, CRP, T-Bil, AST, Alt, PT, hepaplastin test, indocyanine green retention rate, IAP, LOS, Cx	↓IL-6, ↓CRP, ↑IL-10 ↓T-bil, ↓IAP, ↓Candida antigen
Zargar-Shoshtari ²⁶	2009	60	Colorectal	8mg IV Dexamethasone	Fatigue	IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, Pain, Nausea, Vomiting, Anxiety, Sleep, Appetite, Cx, LOS, CRP, WBC, Neutrophil	↓Fatigue, ↓IL-6, ↓IL-8, ↓IL-13

Only statistically significant findings shown in “Results” section. Endpoints not mentioned in “Results” section showed nonsignificant ($P < 0.05$) findings.
N indicates sample size; ↑, Increased/Improved; ↓, Decreased; =, No difference; –, Not Stated; MP, methylprednisolone; IL, interleukin; CRP, C-reactive protein; DTH, delayed type hypersensitivity; #, duplicate publications; PGE2, prostaglandin E2; Cx, complications; FEV, forced expiratory volume; FVC, forced vital capacity; LOS, length of stay; T-bil, total bilirubin; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; PT, prothrombin time; IAP, immunosuppressive acidic protein; Cr, creatinine; AT-III, antithrombin III; HLA-DR, human leucocyte antigen-DR; WBC, white blood cell.

Figure 6: caractéristiques des études de cette méta analyse

Un abstract à récemment été présenté à l’ESA sur l’impact de l’hydrocortisone sur les complications post duodéno pancréatectomie céphalique. Ce dernier a montré une différence significative sur les complications graves (Clavien III-IV) [22].

g. Parallèle avec les hépatites alcooliques

L'hépatite alcoolique aiguë définie histologiquement par l'association d'une nécrose des hépatocytes, d'une infiltration hépatique à polynucléaires neutrophiles et de corps de Mallory, est souvent associée à un syndrome inflammatoire. [23]

Du fait de la nécrose et du syndrome inflammatoire l'hépatite alcoolique aiguë peut être comparée à une hépatectomie majeure et au syndrome de réponse inflammatoire systémique post chirurgical.

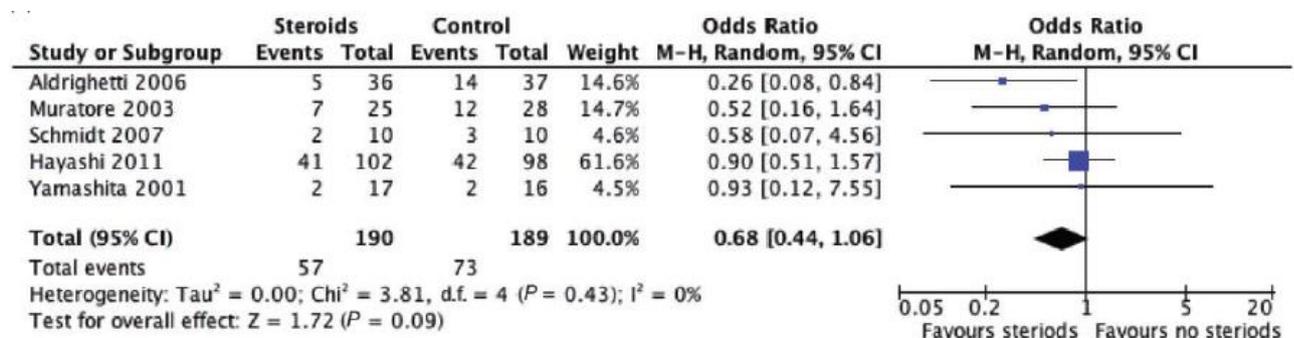
Le traitement de choix de l'hépatite alcoolique aiguë repose sur une corticothérapie grâce à son activité anti inflammatoire puissante. [24]

Le parallèle entre cette pathologie et la situation étudiée ici est donc possible avec une diminution des complications d'ordre fonctionnelles.

h. Données de la littérature concernant l'utilisation de corticothérapie avant résection hépatique pour métastases de cancer colorectal

Une méta analyse récente de 2014 de Richardson et al. [25] a montré le rôle potentiel d'une corticothérapie préopératoire dans la prévention des complications postopératoires après hépatectomie toute étiologie confondue.

En effet les corticoïdes de par leur action anti-inflammatoire ont montré une tendance à diminuer les complications post-hépatectomie, sans qu'il y ait de différence significative.



En revanche dans cette méta analyse, les études sont perfectibles du point de vue méthodologique (hétérogénéité statistique, étiologies différentes indiquant l'hépatectomie, modalité d'administration et posologie des corticoïdes non standardisées). De plus l'absence de stratification en fonction de facteurs de risque péri opératoires, hépatectomies majeures et mineures confondues (clampage glissonien, temps d'ischémie, chimiothérapie préopératoire) ne permet pas de définir une population cible pouvant bénéficier de cette corticothérapie. A partir de cette méta analyse, l'étude où la tendance est la plus marquée quant à un bénéfice d'une corticothérapie préopératoire est celle qui inclut le plus d'hépatectomies majeures définies par une résection supérieure ou égale à 3 segments hépatiques. [26]. 36 patients dans le groupe traitement dont 26 hépatectomies majeures et 37 dans le groupe placebo dont 27 hépatectomies majeures. 5 complications dans le groupe corticoïdes contre 14 dans le groupe placebo OR 0.26 [0.08, 0.84]

i. La question à laquelle souhaite répondre l'étude

Durant la procédure chirurgicale et dans ses suites immédiates, une hépatectomie induit une réponse inflammatoire systémique importante qui peut être délétère pour le patient.

La morbidité des hépatectomies restant importante il semble licite de proposer de nouvelles voies d'investigation parmi lesquelles la place de la corticothérapie préopératoire.

Au vu des données de la littérature il semble donc que l'intérêt d'une corticothérapie préopératoire soit à évaluer dans une population de patients qui bénéficient d'une hépatectomie majeure.

La corticothérapie pré opératoire dans cette indication précise n'ayant jamais été testée il s'agit donc d'un projet original avec de fortes retombées potentielles en termes de santé publique justifiant la réalisation d'une étude prospective.

II. PATIENTS ET METHODES

a. Objectif de l'étude

Objectif principal :

L'objectif principal de cette étude contrôlée randomisée multicentrique (5 centres : Amiens, Lille, Rouen, Caen, Beauvais) est de déterminer si l'administration d'une corticothérapie préopératoire avant hépatectomie majeure réduit l'incidence des complications post opératoires spécifiques des hépatectomies à 90 jours comparativement à l'utilisation d'un placebo.

Objectifs secondaires :

Les objectifs secondaires sont de comparer entre les 2 bras :

- La morbidité postopératoire globale et aspécifique.
- La durée d'hospitalisation.
- L'intérêt de la clairance au vert d'indocyanine, marqueur mesurable en préopératoire, et reflet de la fonction hépatique, dans la prédiction des complications postopératoires.

b. Critères de jugement

Critère de jugement principal :

Le critère de jugement principal correspond au composite end point à J90 post hépatectomie majeure défini par l'équipe de Van den Broek, [13].

Le critère sera considéré comme présent si le patient présente au moins l'un des items suivants :

- Ascite
- Insuffisance hépatocellulaire

- Fistule biliaire
- Hémorragie intra abdominal
- Abscès intra abdominal
- Décès à 90 jours

L'insuffisance hépatocellulaire est définie sur des critères cliniques (encéphalopathie, asthénie, prédisposition aux infections, manifestations cutanées, complications hémorragiques) et biologiques (hypo albuminémie, hyper bilirubinémie, diminution du temps de Quick)

Le risque d'insuffisance hépatocellulaire lors de l'hospitalisation sera évalué grâce au critère de « 50-50 » développé par Belghiti et al. [27]

Critères de jugement secondaires :

- la morbidité globale définie comme le taux de complications décrit selon la classification de Clavien-Dindo (score qualitatif ordinal) et le score CCI (clinical comprehensive index, score quantitatif) [28] (annexe 6)
- la morbidité aspécifique définie comme la présence d'une complication d'origine médicale.
- la durée d'hospitalisation définie comme le délai entre l'admission et la sortie d'hospitalisation.
- la valeur du taux de rétention du vert d'indocyanine à 15 minutes (R15).

c. Description de la population

Cette étude portera donc sur des patients majeurs, chez qui le diagnostic de cancer colorectal avec métastases hépatiques est formel.

Il s'agit de patients porteurs de métastases hépatiques résécables d'emblée ou après chimiothérapie néo adjuvante et nécessitant une hépatectomie majeure.

Tous les patients présentant cette pathologie, et remplissant les critères d'inclusion et de non inclusion se verront proposer la participation à cette étude.

d. Critères d'inclusion et de non inclusion

Critères d'inclusion :

- Hépatectomie majeure (de 3 segments ou plus) pour métastase hépatique de cancer colorectal Patient majeur (≥ 18 ans).
- Patient affilié à un régime de sécurité sociale.
- Consentement signé obtenu avant la chirurgie.

Critères de non inclusion :

- critères liés au patient:

Cirrhose.

Corticothérapie en cours lors de l'inclusion.

Allergie connue aux corticoïdes.

- critère lié à l'étiologie:

Patient pris en charge pour un autre diagnostic (carcinome hépatocellulaire, cholangiocarcinome, métastases hépatiques non cancer colorectal).

- critères liés au geste réalisé :

Résection hépatique associée à une résection digestive.

Résection synchrone du cancer primitif.

Réalisation d'une anastomose biliodigestive.

Contre-indication à la chirurgie.

- critères spécifiques des essais cliniques :

Femme enceinte ou allaitante.

Patient mineur.

Etat physique ou psychique ne permettant pas la participation du patient à l'étude.

Patient sous tutelle ou curatelle ou patient privé de liberté par une décision judiciaire ou administrative (conformément aux articles L 1121-6 et L 1121-8 du Code de la Santé Publique).

e. Plan expérimental

Il s'agit d'une étude de phase 3, prospective, randomisée, multicentrique, en double aveugle, 2 groupes parallèles (corticothérapie versus placebo) en intention de traiter.

Le critère de jugement principal est l'incidence des complications selon le composite endpoint proposé par Van den Broek [13]

Il sera évalué en aveugle par un groupe de travail indépendant composé d'investigateurs non impliqués dans l'inclusion (comité d'adjudication) et le suivi de l'étude.

Les 2 groupes parallèles sont :

- Groupe expérimental : Le traitement à l'étude retenu est celui de l'étude d'Aldrighetti et al. [26] En perfusion intraveineuse à débit libre, injection par l'équipe d'anesthésie avant l'induction : Méthylprednisolone 500mg (1mg=1ml)
- Groupe contrôle : Le traitement à l'étude retenu est celui de l'étude d'Aldrighetti et al. [26] En perfusion intraveineuse à débit libre, injection par l'équipe d'anesthésie avant l'induction : Placebo : 500ml de sérum physiologique

La durée de suivi de chaque patient est de 3 mois.

f. Nombre de sujets nécessaires

Justification : D'après la méta analyse de Richardson et al [25], de 2014, l'incidence des complications dans le groupe « placebo » (groupe référence) est de 40%. L'inclusion de 304 patients (152 dans chaque bras) permettrait de montrer que la corticothérapie

(méthylprednisolone) diminue de 15% l'incidence des complications, avec un risque de première espèce de 5% et une puissance d'au moins 80%. En tenant compte d'un effectif de 10% supplémentaire (perdus de vue, patients non analysables), 30 patients doivent être inclus en plus. L'effectif total à recruter est donc de 334 patients.

D'après l'observatoire des hépatectomies (PHRC National AOMI 11060), 2600 patients ont été inclus en 2 ans. En partant des pratiques des centres investigateurs, dans une cohorte de 985 patients dans les centres investigateurs pressentis pour la présente étude, 446 patients ont bénéficié d'une hépatectomie majeure et 248 répondant aux critères d'inclusion et ne présentant pas de critères de non inclusion.

En partant de ces chiffres la durée totale de l'étude serait de 33 mois.

g. Randomisation

La randomisation s'effectuera par minimisation avec stratification sur le centre, la réalisation prévisible d'un clampage pédiculaire hépatique, la présence et le nombre de cures de chimiothérapie préopératoire (≥ 6 cures).

Elle doit conduire à un ratio d'inclusion de 1 : 1 pour les deux groupes.

Elle s'effectuera dans la semaine précédant l'intervention après confirmation de la date opératoire et vérification des critères d'inclusion et de non inclusion.

Elle s'effectuera par tirage au sort, avec une séquence d'allocation générée par informatique. L'attribution des patients aux trois groupes de l'étude impliquera l'emploi d'un ordinateur sécurisé indépendant afin de s'assurer que l'investigateur ne puisse interférer sur le résultat de cette procédure.

h. Analyse statistique

En ce qui concerne l'objectif principal, les variables seront présentées en effectif (pourcentage).

En ce qui concerne les objectifs secondaires, les variables quantitatives seront exprimées en moyenne \pm déviation standard ou en médiane (minimum – maximum) selon les conditions d'applications des tests utilisés (tests paramétriques ou non paramétriques).

Les variables qualitatives seront exprimées en effectif (pourcentage). Les tests appliqués seront les tests de Chi-2 ou de Fisher selon les conditions.

Aucune analyse intermédiaire n'est prévue.

En ce qui concerne la variable principale, le seuil du test est de 5 % pour ce qui est de l'erreur de première espèce.

Comme les analyses par sous-groupe, ainsi que celles portant sur les variables secondaires, sont de nature exploratoire, aucun ajustement des valeurs p n'est prévu pour tenir compte de l'inflation du risque de l'erreur de première espèce.

III. GESTE ET SUIVI

a. Visite de sélection et d'inclusion

Le recrutement des patients aura lieu dans tous les centres hospitaliers participants à l'étude : 4 CHU : (Amiens, Lille, Caen, Rouen) et un CHG (Beauvais) par le biais de consultations de chirurgie digestive.

La sélection des patients sera réalisée lors de la consultation préopératoire pour prise en charge chirurgicale de métastases hépatiques d'un cancer colorectal, résécables, nécessitant une hépatectomie majeure.

Les différents examens réalisés lors de la consultation ou demandés pour cette dernière seront ceux effectués en routine avant une hépatectomie majeure comprenant au minimum, et donc n'entraînant pas de surcoût lié à l'étude :

- Examen clinique comprenant un interrogatoire précisant les antécédents médicaux, les données démographiques, la chimiothérapie préopératoire et un examen physique complet.
- Bilan biologique préopératoire avec numération formule sanguine, bilan d'hémostase, ionogramme sanguin, fonction rénale, bilan hépatique complet, bilan nutritionnel complet, marqueurs tumoraux.
- Bilan d'imagerie avec un scanner thoraco abdomino pelvien avec injection de produit de contraste iodé à la recherche d'autres localisations secondaires et une IRM hépatique pour caractériser les métastases hépatiques

Tous les patients sélectionnés vérifiant les critères d'inclusion et de non-inclusion se verront proposer de participer à l'étude. Ils seront informés oralement du déroulement de l'étude, de la prise en charge spécifique dans le protocole et des questionnaires de qualité de vie à remplir (questionnaire QLQ-C30 (annexe 9) et module LMC21 (annexe 10) spécifique des métastases hépatiques). Un formulaire d'information leur sera remis (Annexes 7 et 8). Leurs consentements seront recueillis pendant cette visite.

b. Préopératoire

En plus de la consultation de chirurgie avec sélection et inclusion le patient devra se présenter dans le mois précédent l'intervention en consultation pré anesthésique.

Une immunonutrition par voie orale sera débutée une semaine avant l'intervention chirurgicale.

La semaine précédant l'intervention chirurgicale, le patient sera randomisé : corticoïdes ou placebo.

L'hospitalisation aura lieu la veille de l'intervention avec réalisation ce jour d'une visite pré anesthésique et d'un nouveau bilan biologique à l'entrée.

c. Intervention chirurgicale

Le patient sera opéré en chirurgie programmée, selon les habitudes des différents services participants.

Le choix de la voie d'abord chirurgicale par laparotomie ou laparoscopie sera laissé au choix de l'opérateur.

Pour l'obtention des médicaments une ordonnance spécifique à l'étude sera faxée à la pharmacie hospitalière qui délivrera les produits le jour de l'intervention.

En préopératoire immédiat, avant l'induction anesthésique le patient recevra en fonction de la randomisation en intra veineux périphérique 500ml de Methylprednisolone ou 500ml de sérum salé isotonique en débit libre.

Les pochons à injecter seront rendus opaques pour maintenir l'aveugle de l'étude.

Le traitement délivré sera retourné à la pharmacie après utilisation pour s'assurer de la comptabilité des unités thérapeutiques.

d. Postopératoire

A la fin de l'intervention les patients seront transférés du bloc opératoire en salle de réveil ou en service de réanimation en fonction du geste opératoire réalisé et de l'état clinique du patient, d'un commun accord entre l'anesthésiste et le chirurgien.

Une évaluation clinique sera réalisée quotidiennement par l'équipe médicale.

Un bilan biologique sera prélevé tous les deux jours en l'absence de complication, avec un état stable du patient.

Une imagerie de contrôle sera réalisée de façon protocolaire au 7^e jour après l'intervention chirurgicale.

L'absence ou la présence des critères liés au composite endpoint et aux critères secondaires seront colligés quotidiennement dans l'observation médicale du patient.

Un tableau sera rempli le jour de la sortie d'hospitalisation du patient permettant de récapituler l'existence ou non de complication.

e. Consultation de suivi à 1 mois

Le patient sera revu à 1 mois de sa chirurgie en accord avec les pratiques quotidiennes des services.

L'apparition ou non de complications dans cet intervalle de temps sera particulièrement recherchée lors de cette consultation.

Un bilan biologique de contrôle sera réalisé avant la consultation et les résultats seront amenés par le patient.

f. Consultation de suivi à 3 mois

Le patient reverra son chirurgien à 3 mois de l'intervention.

Les données sur les potentielles complications relatives au composite endpoint et aux critères secondaires seront relevées.

Un bilan biologique de contrôle aura été réalisé et le questionnaire QLQ-C30 et la module LMC21 seront complétés.

Un scanner abdominopelvien avec injection de produit de contraste aura été réalisé avant cette consultation.

Cette consultation correspond à la visite de fin d'étude.

g. Calendrier de l'étude

La durée totale prévisionnelle de l'étude est de 33 mois.

La durée de participation de chaque patient à l'étude est de 3 mois (90 jours)

	Visite d'inclusion	Préopératoire	Peropératoire	Postopératoire	Visite à 1 mois	Visite à 3 mois
Vérification des critères d'inclusion et de non inclusion	X					
Remise de la lettre d'information	X					
Recueil du Consentement	X					
Antécédents	X					
Examen clinique	X	X		X	X	X
Bilan biologique	X	X		X	X	X

Bilan morphologique	X			X		X
Randomisation		X				
Injection de Methylprednisolone ou de sérum salé isotonique			X			
Remplissage du questionnaire				X	X	X
Information au médecin traitant	X			X	X	X
Déclaration d'événement indésirable				X	X	X

IV. PARCOURS DE RECHERCHE DE CETTE ETUDE

a. Bases de la recherche clinique

Les études cliniques ont un impact de plus en plus important dans la pratique chirurgicale courante. C'est ce que l'on appelle l'« Evidence-Based Medicine ». L'ensemble des pratiques doit être évalué et chaque changement de pratique doit se faire dans le cadre d'études ou devant des preuves scientifiques établies. Le but principal est l'amélioration des soins mais ceci permet également une meilleure défense des praticiens dans un contexte juridique de plus en plus pressant.

Devant la parution d'un très grand nombre d'études et devant des résultats pouvant être contradictoires, plusieurs classifications ont été créées afin d'aider le praticien à choisir les études les plus fiables. Deux de ces classifications les plus utilisées en France sont :

- les grades de recommandation de l'HAS (annexe 3), fondés sur le niveau de preuve scientifique de la littérature. Ils ne présument pas obligatoirement du degré de force de ces recommandations. En effet, il peut exister des recommandations de grade C ou fondées sur un accord d'experts néanmoins fortes en l'absence d'études méthodologiquement supérieures. Les raisons de cette absence peuvent être multiples (historiques, éthiques, techniques). Il est donc utile de préciser la relation à laquelle on doit s'attendre entre gradation et hiérarchisation des recommandations.
- Les niveaux de preuve du Centre d'Evidence-Based Medicine d'Oxford (version 2011) (annexe 4). Il s'agit d'une hiérarchisation de ce que sont probablement les meilleures « preuves » disponibles. C'est un outil destiné à des cliniciens, des chercheurs et des patients donnant les différentes étapes à réaliser lors d'une recherche de preuves scientifiques. Par exemple, devant un doute quand à l'intérêt d'une thérapeutique, il faut chercher des revues systématiques d'essais contrôlés randomisés. Si on ne trouve aucune revue

systematique, on recherche des essais contrôlés randomisés individuels, et ainsi de suite jusqu'aux études rétrospectives ou les « cases reports ». Un tableau simplifié a également été réalisé (annexe 5).

Afin de promouvoir ces études cliniques et de les réaliser au mieux, l'administration hospitalière Française, via la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS), a mis en place une organisation de la recherche clinique reposant sur de nombreuses structures permettant d'assurer la conception de protocoles, l'analyse et la gestion des données et la vérification des données recueillies.

Les différentes structures qui s'articulent autour d'un projet de recherche clinique sont les Délégations de Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI), les Centres de Recherche Clinique (CRC), les Unités de Recherche Clinique (URC), les Centres d'Investigation Clinique (CIC) et les Centres de Ressources Biologiques (CRB).

La DRCI a un rôle d'information, d'incitation et d'aide méthodologique auprès des équipes hospitalo-universitaires souhaitant présenter un projet. Elle diffuse les appels à projets dans le cadre des programmes de recherche nationaux, promeut, suit et évalue les projets de recherche clinique. Elle obtient les autorisations en organisant la Commission d'Evaluation Scientifique des Projets de Recherche (CEPR) et les Comités de Protection des Personnes (CPP). Le Centre de Recherche Clinique met en place et organise le suivi des études scientifiques. A la fin de l'étude, la DRCI vérifie la cohérence des résultats, puis les données sont gelées et les résultats sont rendus au médecin investigateur.

b. Parcours « classique »

Après l'élaboration d'un protocole d'étude, celui-ci doit être présenté à la Commission d'Evaluation Scientifique des Projets de Recherche (CEPR). La CEPR est une structure hospitalière, l'interlocutrice scientifique de la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) du CHU d'Amiens. Sa mission première est l'expertise des projets de recherche candidats à une promotion par le CHU d'Amiens. Le projet est soumis à 6 experts proposés par l'investigateur coordonnateur. Parmi ces 6 experts, 2 sont choisis par la commission. En plus de ces rapporteurs un expert de la commission CEPR et un expert méthodologique de la DRCI sont désignés pour chaque dossier.

Ces expertises seront présentées à la commission. Le délai de présentation d'un projet en CEPR est normalement de deux mois. Après obtention de l'avis favorable de la CEPR, le projet obtient un accord de promotion et est soumis aux autorités réglementaires (avis éthique : CPP et ANSM)

Le protocole complet et ses annexes comprenant notamment le formulaire d'information et le formulaire de consentement de l'étude seront soumis pour avis au Comité de Protection des Personnes (CPP). Les CPP représentent l'équivalent français des "Ethical Research Committees" ou "Comités d'éthique de la recherche" présents dans les pays anglo-saxons et les autres pays européens. Leur rôle consiste à s'assurer la protection des personnes participant à la recherche clinique selon le respect de mesures médicales, éthiques et juridiques. Le délai de présentation est d'environ 1 mois. La notification de l'avis favorable du CPP est transmise au promoteur de l'étude et à l'Autorité compétente. Une demande d'autorisation est adressée par le Promoteur à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) avant le début de l'étude. Le délai d'accord de l'ANSM est d'environ de 2 mois.

Enfin, le protocole est enregistré sur le site internet ClinicalTrial.gov. qui est un site internet de l'institut Américain de santé. Il répertorie les résumés et les bases de données de plus de 160.000 études.

Les inclusions pourront commencer dans les différents centres une fois les autorisations accordées. Une mise en place est organisée avec chaque centre après signature des conventions.

c. Parcours de cette étude

Cette étude a initialement été réfléchi en 2014 où devant une forte activité du service nous voulions essayer d'optimiser la prise en charge d'une pathologie lourde et avec une forte morbidité post opératoire.

Après réalisation du premier synopsis, le design de l'étude semblant intéressant nous avons décidé de la faire à une plus grande échelle, à savoir inter régionale.

Il a donc été effectué un appel à projet dans le cadre du PHRC inter régional en 2015. Notre projet a été considéré comme intéressant et ambitieux, en revanche nous avons choisi d'inclure plusieurs centres parisiens afin d'accélérer les inclusions. D'un point de vue économique, du fait de la présence de centres extérieurs à la région le projet a été refusé. Puis le projet a été retravaillé avec uniquement des centres de l'inter région Nord-Ouest et il a été refusé car le nombre d'inclusions semblait trop élevé pour le nombre de centres inclueurs. Les rapports d'évaluation de la lettre d'intention sont joints en annexe (annexe 11). Nous avons de nouveau présenté notre projet cette année avec les corrections demandées et il a cette fois-ci été accepté. En annexe la grille budget. (annexe 12)

Ce projet a nécessité la collaboration de plusieurs corps de métier, les chirurgiens, anesthésistes, pharmaciens pour la conception du placebo et méthodologiste. Il s'agit donc d'un projet adapté à un Centre Hospitalo Universitaire.

Le projet est en attente de passer devant le CPP.

Nous pourrons ensuite débiter cette étude clinique et obtenir les résultats environ 3 ans après la première inclusion.

La durée totale pour monter ce projet du début à la fin sera donc de 5 ans, la durée d'un internat de chirurgie...

V. CONCLUSION

Le cancer colorectal est un problème de santé publique. L'existence de métastases hépatiques d'un cancer colorectal grève fortement le pronostic de ces patients, avec nécessité d'un geste chirurgical lourd comme seul traitement potentiellement curatif.

Ce traitement chirurgical réside souvent en une hépatectomie dite majeure (\geq à 3 segments hépatiques). Ces hépatectomies majeures sont responsables d'une morbidité de 40% dans les séries actuelles.

De nombreuses pistes ont été étudiées pour diminuer cette morbidité, en optimisant la prise en charge préopératoire (immunonutrition, optimisation du volume hépatique...), per opératoire (laparoscopie, limiter la durée de clampage, le remplissage vasculaire...) ou post opératoire (réhabilitation précoce, protocole ERAS...)

Nous avons décidé en nous basant sur les données de la littérature scientifique de vérifier l'hypothèse d'une diminution des complications spécifiques grâce à une corticothérapie préopératoire.

La durée de mise en place d'une étude de ce type est longue mais nécessaire mais le jeu en vaut la chandelle et j'espère pouvoir vous présenter les résultats dans quelques années.

VI. BIBLIOGRAPHIE

- [1] Institut de Veille Sanitaire, Incidence et mortalité nationales du cancer colorectal. Mise à jour 29/12/2015
- [2] Institut National du Cancer, Epidémiologie du cancer. Mise à jour 05/02/2016
- [3] « Cancer colique »Thésaurus National de Cancérologie Digestive, juillet 2011,
- [4] Gérard JP, André T, Bibeau F, Conroy T, Legoux JL, Portier G. «Cancer du rectum». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, 02-2016, [En ligne]
- [5] Phelip JM, Bouché O, Conroy T, Michel P, Penna C, Tournigand C, Louvet C, Bedenne L. «Cancer colorectal métastatique». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, février 2014,
- [6] Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole ET, Finch-Jones M, Jaeck D, Mirza D, Parks RW, Collette L, Praet M, Bethe U, Van Cutsem E, Scheithauer W, Gruenberger T; EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Cancer Research UK; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und-tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG); Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Mar 22;371(9617):1007-16
- [7] Fuks D, Cook MC, Bréhant O, Henegar A, Dumont F, Chatelain D, Yzet T, Mulieri G, Joly JP, Nguyen-Khac E, Dupas JL, Mauvais F, Verhaeghe P, Regimbeau JM Colorectal carcinoma with potentially resectable metastases: factors associated with the failure of curative schedule.. *Gastroenterol Clin Biol*. 2008 Apr;32(4):390-400.
- [8] Couinaud C, *Le foie: études anatomiques et chirurgicales*, 1957
- [9] Mullen JT, Ribero D, Reddy SK, Donadon M, Zorzi D, Gautam S, Abdalla EK, Curley SA, Capussotti L, Clary BM, Vauthey JN. Hepatic insufficiency and mortality in 1,059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy. *J Am Coll Surg*. 2007 May;204(5):854-62
- [10] Castaing, *Encyclopédie médicochirurgicale*, 1999

- [11] Farges O, Vibert E, Cosse C, Pruvot FR, Le Treut YP, Scatton O, Laurent C, Mabrut JY, Regimbeau JM, Adham M, Falissard B, Boleslawski E "Surgeons' intuition" versus "prognostic models": predicting the risk of liver resections. *Ann Surg.* 2014 Nov;260:923-30
- [12] Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault P, Sauvanet A, Farges O Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection *J Am Coll Surg.* 2000 Jul;191(1):38-46.
- [13] M. A. J. van den Broek, R. M. vanDam, G. J. P. van Breukelen, M. H. Bemelmans, E. Oussoultzoglou, P. Pessaux, C. H. C. Dejong, N. Freemantle and S. W. M. Olde Damink Development of a composite endpoint for randomized controlled trials in liver surgery *Br J Surg.* 2011 Aug;98:1138-45
- [14] Robertson CM, Coopersmith CM. The systemic inflammatory response syndrome *Microbes Infect.* 2006 Apr;8 1382-9.
- [15] Guilpain P, Le Jeune C. Anti-inflammatory and immunosuppressive properties of corticosteroids. *Presse Med.* 2012 Apr;41:378-83
- [16] Santiago Delpín EA, Figueroa I, López R, Vázquez J. Protective effect of steroids on liver ischemia. *Am Surg.* 1975 Nov;41:683-5
- [17] Ramadori G, Christ B. (1999) Cytokines and the hepatic acute-phase response. *Semin Liver Dis* 19:141–155.
- [18] Oka Y, Murata A, Nishijima J, Yasuda T, Hiraoka N, Ohmachi Y, Kitagawa K, Yasuda T, Toda H, Tanaka N, et al. Circulating interleukin 6 as a useful marker for predicting postoperative complications *Cytokine.* 1992 Jul;4(4):298-304
- [19] Moshage H. (1997) Cytokines and the hepatic acute phase response. *J Pathol* 181:257–266.
- [20] Nagelschmidt M, Fu ZX, Saad S, Dimmeler S, Neugebauer E Preoperative high dose methylprednisolone improves patients outcome after abdominal surgery. *Eur J Surg.* 1999 Oct;165(10):971-8.
- [21] Srinivasa S, Kahokehr AA, Yu TC, Hill AG. (2011) Preoperative glucocorticoid use in major abdominal surgery: systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Ann Surg* 254:183–191
- [22] Matias Laaninen , Juhani Sand , Isto Nordback , Kaija Vasama , Johanna Laukkarinen Post-pancreaticoduodenectomy Complications (PPDC) in High-risk Patients Can Be Reduced with Hydrocortisone Treatment. A Randomized Controlled Trial
- [23] Lucey M, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic Hepatitis. *N Engl J Med* 2009;360:2758-69.

- [24] O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010;51:307-28.
- [25] Richardson AJ, Laurence JM, Lam VW Use of pre-operative steroids in liver resection: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2014 Jan;16:12-9
- [26] Aldrighetti L, Pulitanò C, Arru M, Finazzi R, Catena M, Soldini L, Comotti L, Ferla G. Impact of preoperative steroids administration on ischemia-reperfusion injury and systemic responses in liver surgery: a prospective randomized study. *Liver Transpl*. 2006 Jun;12:941-9.
- [27] Balzan S, Belghiti J, Farges O, Ogata S, Sauvanet A, Delefosse D, Durand F, The "50-50 criteria" on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg*. 2005 Dec;242:824-8
- [28] Dindo D, Demartines N, Clavien PA Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004 Aug;240:205-13

VII. ANNEXES

Sommaire des annexes

Annexe 1 : Classification TNM du cancer colique	51
Annexe 2 : classification TNM du cancer rectal.....	52
Annexe 3 : Grades des recommandations selon l’HAS	53
Annexe 4 : Niveaux de preuves d’Oxford	54
Annexe 5 : Grades des recommandations selon Oxford.....	55
Annexe 6 : Classification de Clavien	56
Annexe 7 : Formulaire de consentement.....	57
Annexe 8 : Lettre d’information au patient.....	59
Annexe 9 : Questionnaire QLQ-C30	63
Annexe 10 : Module LMC21	65
Annexe 11 : Rapport d’évaluation de la lettre d’intention.....	66
Annexe 12 : Grille Budget	75

Annexe 1 : Classification TNM du cancer colique

Stade 0	pTis NO M0
Stade I	pT1-2 NO M0
Stade IIA	pT3 NO M0
Stade IIB	pT4a NO M0
Stade IIC	pT4b NO M0
Stade IIIA	pT1-T2 N1/N1c M0 et pT1 N2a M0
Stade IIIB	pT3-T4a N1N1cM0, pT2 T3N2aM0, pT1 T2N2bM0
Stade IIIC	p T4a N2a M0; p T3,T4a N2b M0; pT4b N1-N2M0
Stade IVA	tout T, Tout N, M1a
Stade IVB	tout T, tout N, M1b

Annexe 2 : classification TNM du cancer rectal

Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1, T2	N0	M0
Stade II	T3, T4	N0	M0
Stade IIA	T3	N0	M0
Stade IIB	T4a	N0	M0
Stade IIC	T4b	N0	M0
Stade III	tous T	N1, N2	M0
Stade IIIA	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Stade IIIB	T3, T4a	N1	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
Stade IIIC	T4a	N2a	M0
	T3, T4a	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
Stade IVA	tous T	tous N	M1a
Stade IVB	tous T	tous N	M1b

Annexe 3 : Grades des recommandations selon l’HAS

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
<p>A</p> <p>Preuve scientifique établie</p>	<p>Niveau 1</p> <ul style="list-style-type: none"> - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
<p>B</p> <p>Présomption scientifique</p>	<p>Niveau 2</p> <ul style="list-style-type: none"> - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
<p>C</p> <p>Faible niveau de preuve scientifique</p>	<p>Niveau 3</p> <ul style="list-style-type: none"> - études cas-témoins. <p>Niveau 4</p> <ul style="list-style-type: none"> - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

Annexe 4 : Niveaux de preuves d'Oxford

Question	Étape 1 (Niveau 1*)	Étape 2 (Niveau 2*)	Étape 3 (Niveau 3*)	Étape 4 (Niveau 4*)	Étape 5 (Niveau 5*)
Quelle est la fréquence du problème ?	Étude récente et locale sur des échantillons aléatoires (ou recensement).	Revue systématique d'études dont les conditions sont proches, mais non identiques aux conditions locales**.	Étude locale sur des échantillons non aléatoires**.	Série de cas**.	/
Le diagnostic ou le test de contrôle est-il valide ? (Diagnostic)	Revue systématique d'études transversales menées en aveugle et utilisant un standard de référence appliqué de manière constante.	Étude transversale menée en aveugle et utilisant un standard de référence appliqué de manière constante.	Série de cas à recrutement non consécutif ; étude transversale sans standard de référence appliqué de manière constante**.	Étude cas-témoins ; étude avec un standard de référence non indépendant ou de faible qualité**.	Raisonnement déductif fondé sur la pathophysiologie.
Que se passera-t-il si aucun traitement n'est appliqué ? (Pronostic)	Revue systématique d'études de cohortes où les patients sont inclus au début de leur maladie (<i>inception cohort</i>).	Étude de cohorte où les patients sont inclus au début de leur maladie (<i>inception cohort</i>).	Étude de cohorte ; considération du groupe contrôle (non traité) dans un essai contrôlé randomisé.	Série de cas ; étude cas-témoins ; étude de cohorte pronostique de pauvre qualité**.	/
Cette intervention est-elle bénéfique ? (Bénéfices du traitement)	Revue systématique d'essais contrôlés randomisés ou d'essais de taille 1 (<i>n-of-1 trials</i>).	Essai contrôlé randomisé ; étude d'observation avec effet majeur.	Étude de cohorte non randomisée**.	Série de cas ; étude cas-témoins ; étude contrôlée pour laquelle la collecte des données du groupe contrôle a précédé celle du groupe étudié**.	Raisonnement déductif fondé sur la pathophysiologie.
Quels sont les effets indésirables fréquents ? (Effets indésirables du traitement)	Revue systématique d'essais contrôlés randomisés ; revue systématique d'études cas-témoins recrutés dans la population d'une étude de cohorte ; revue systématique d'essais de taille 1 (<i>n-of-1 trials</i>) ; revue systématique d'études d'observation avec un effet majeur.	Essai contrôlé randomisé ; (exceptionnellement) étude d'observation avec effet majeur.	Étude de cohorte contrôlée non randomisée (surveillance post-commercialisation) à condition qu'il y ait un nombre suffisant de patients par rapport à la fréquence de l'événement (pour les effets à long terme, la durée du suivi doit être suffisante)**.	Série de cas ; étude cas-témoins ; étude contrôlée pour laquelle la collecte des données du groupe contrôle a précédé celle du groupe étudié**.	Raisonnement déductif fondé sur la pathophysiologie.
Quels sont les effets indésirables rares ? (Effets indésirables du traitement)	Revue systématique d'essais contrôlés randomisés ou d'essais de taille 1 (<i>n-of-1 trials</i>).	Essai contrôlé randomisé ; (exceptionnellement) étude d'observation avec effet majeur.	Étude de cohorte contrôlée non randomisée**.	Série de cas ; étude cas-témoins ; étude contrôlée pour laquelle la collecte des données du groupe contrôle a précédé celle du groupe étudié**.	Raisonnement déductif fondé sur la pathophysiologie.
Ce test (détection précoce) en vaut-il la peine ? (Dépistage)	Essai contrôlé randomisé ; (exceptionnellement) étude d'observation avec effet majeur.	Essai contrôlé randomisé.	Étude de cohorte contrôlée non randomisée**.	Série de cas ; étude cas-témoins ; étude contrôlée pour laquelle la collecte des données du groupe contrôle a précédé celle du groupe étudié**.	Raisonnement déductif fondé sur la pathophysiologie.

Annexe 5 : Grades des recommandations selon Oxford

Niveau de preuve/Type d'étude

1a : Série homogène d'essais randomisés. Ou méta-analyse concluante incluant plusieurs études 1b et/ou 1c.

1b : Un essai randomisé. (faible taux d'erreur alpha et beta, en général >20 patients/bras)

1c : Un essai randomisé avec certitude restreinte. (puissance plus faible, en général < 20 patients/bras)

2a : Série homogène d'études de cohorte

2b : Une étude de cohorte de bonne qualité (Cohortes issues d'un même lieu à la même époque)

3a : Série homogène d'études cas/témoins.

3b : Une études cas/témoins de bonne qualité (cas et témoins issus d'un même lieu à la même époque)

4 Séries de cas sans groupe contrôle, quel que soit l'effectif, ou une étude de cohorte ou cas/témoins de plus faible qualité (lieux et/ou époques différent d'un groupe à l'autre)

5 Opinion d'expert, avis basés sur des données fondamentales (principes physiologiques, études animales).

Annexe 6 : Classification de Clavien

TABLE 1. Classification of Surgical Complications

Grade	Definition
Grade I	Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment or surgical, endoscopic, and radiological interventions Allowed therapeutic regimens are: drugs as antiemetics, antipyretics, analgetics, diuretics, electrolytes, and physiotherapy. This grade also includes wound infections opened at the bedside
Grade II	Requiring pharmacological treatment with drugs other than such allowed for grade I complications
Grade III	Blood transfusions and total parenteral nutrition are also included
Grade IIIa	Requiring surgical, endoscopic or radiological intervention
Grade IIIb	Intervention not under general anesthesia
Grade IV	Intervention under general anesthesia
Grade IVa	Life-threatening complication (including CNS complications)* requiring IC/ICU management
Grade IVb	Single organ dysfunction (including dialysis)
Grade V	Multiorgan dysfunction
Suffix “d”	Death of a patient If the patient suffers from a complication at the time of discharge (see examples in Table 2), the suffix “d” (for “disability”) is added to the respective grade of complication. This label indicates the need for a follow-up to fully evaluate the complication.

*Brain hemorrhage, ischemic stroke, subarachnoidal bleeding, but excluding transient ischemic attacks.
CNS, central nervous system; IC, intermediate care; ICU, intensive care unit.

Annexe 7 : Formulaire de consentement

Formulaire de consentement destiné à la personne participant à la recherche

Titre de la recherche biomédicale : «Place de la corticothérapie préopératoire dans la prévention des complications après hépatectomie majeure pour métastases hépatiques de cancer colorectal: étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée contre placebo. Protocole CAIR ».

Investigateur coordinateur :

Professeur Jean-Marc Régimbeau
Service de Chirurgie Digestive et Métabolique
CHU - Hôpital Nord Amiens
Place Victor Pauchet
80054 AMIENS CEDEX 1
Tel : 03.22.66.83.00 – Fax : 03.22.66.86.80

Promoteur :

CHU – Hôpital Amiens
Place Victor Pauchet
80054 AMIENS CEDEX 1
Tel : 03.22.66.83.00

Avis favorable du Comité de Protection des Personnes Nord Ouest II : à la date du.....

Enregistrement à l’Autorité Compétente (Direction Générale de la Santé) sous le numéro :

Assurance : Contrat n°

« Le Professeur / Docteur (Nom)...REGIMBEAU (Prénom) ...Jean-Marc., médecin investigateur m’a proposé de participer à la recherche intitulée « Place de la corticothérapie préopératoire dans la prévention des complications après hépatectomie majeure pour métastases hépatiques de cancer colorectal: étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée contre placebo. Protocole CAIR » Cette étude est conforme avec le Code de la Santé Publique, titre II du livre premier relatif aux recherches biomédicales.

« Des informations orales et écrites m’ont été données. J’ai pu poser toutes les questions que je voulais et j’ai reçu des réponses adaptées. J’ai bénéficié d’un temps de réflexion suffisant entre ces informations et le présent consentement. »

« Le fait de ne plus participer à cette recherche ne portera pas atteinte à mes relations avec le médecin investigateur qui me proposera, si besoin, une autre prise en charge. J’ai compris que je pouvais refuser de participer sans conséquence pour moi et que je pourrai retirer mon consentement à tout moment sans avoir à me justifier et sans conséquence en foi de quoi j’accepte librement et volontairement de participer à cette recherche. Mon consentement ne décharge pas l’investigateur et le promoteur de leurs responsabilités à mon égard. »

« J’atteste que je suis affilié à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d’un tel régime. »

Le Comité de Protection des personnes du Nord Ouest II a émis un avis favorable à la mise en œuvre de cette recherche le et l’Autorité compétente a donné son autorisation le

« Mon droit d’accès et de rectification prévu par la loi « Informatique et Libertés » peut s’exercer à tout moment auprès des responsables de l’étude. Les données de santé à caractère personnel peuvent m’être communiquées, selon mon choix, directement ou par l’intermédiaire d’un médecin que je désignerai à cet effet, dans le respect des dispositions de l’article L.1111-7 du code de la Santé Publique et suivants ».

« Je peux à tout moment obtenir des informations complémentaires auprès du Dr....., (Tél. :)

« Je sais que le coordinateur de cette étude est le Professeur Regimbeau, à Amiens ».

« Je ne peux pas prétendre à réclamer un bénéfice financier d’une quelconque découverte effectuée au cours de cette recherche ».

« L’Hôpital Universitaire d’Amiens, promoteur de cet essai, a contracté une assurance conformément à la loi, toutes les données et informations qui me concernent resteront strictement confidentielles. Je n’autorise leur consultation que par des personnes désignées par le Promoteur, le Professeur Jean-Marc Regimbeau et éventuellement par un représentant des Autorités de Santé ».

« J’avertirai le médecin si je souffre d’un quelconque symptôme imprévu (fièvre, jaunisse, douleurs abdominales) ».

« Je donne mon accord pour participer à cette étude »

Ma signature atteste que j’ai clairement compris les renseignements concernant ma participation à ce projet de recherche.

L’investigateur :	Personne donnant le consentement :
Nom :	Nom :
Prénom :	Prénom :
Date :	Date :
Signature :	Signature précédée de la mention manuscrite « Lu, compris et approuvé »:

Ce document est à réaliser en 3 exemplaires originaux, dont l’un doit être gardé 15 ans par l’investigateur, le second est remis à la personne donnant son consentement, et le troisième au promoteur.

Aucune correction ne peut être effectuée dès lors que le consentement a été remis au/à la patient/personne.

Annexe 8 : Lettre d'information au patient

Formulaire d'information destinée à la personne participant à la recherche

Titre de la recherche biomédicale : «Place de la corticothérapie pré opératoire dans la prévention des complications après hépatectomie majeure pour métastases hépatiques de cancer colorectal : étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée contre placebo. Protocole CAIR ».

Investigateur coordinateur :

Professeur Jean-Marc Régimbeau
Service de Chirurgie Digestive et Métabolique
CHU - Hôpital Nord Amiens
Place Victor Pauchet
80054 AMIENS CEDEX 1
Tel : 03.22.66.83.00 – Fax : 03.22.66.86.80

Promoteur :

CHU – Hôpital Amiens
Place Victor Pauchet
80054 AMIENS CEDEX 1
Tel : 03.22.66.83.00

Avis favorable du Comité de Protection des Personnes Nord-ouest II :

Enregistrement à l'Autorité Compétente (AFSSAPS) sous le numéro :

Assurance : Contrat n°

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Vous venez d'être hospitalisé pour la prise en charge de métastases hépatiques d'un cancer colorectal nécessitant un traitement chirurgical. Vous êtes invité(e) à participer à un projet de recherche biomédicale intitulé « »

Avant d'accepter d'y participer, il est important que vous preniez le temps de lire, de comprendre et de considérer attentivement les renseignements qui suivent. Le présent document vous renseigne sur les modalités de ce projet de recherche. S'il y a des mots que vous ne comprenez pas, n'hésitez pas à poser des questions.

Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Nord Ouest II le et l'autorisation de l'Autorité Compétente le

Elle est soumise aux dispositions des articles L 1121-1 et suivants ainsi que des articles R 1121-1 et suivants du code de la Santé Publique.

Quel est l'objectif de l'étude ?

Le traitement des métastases hépatiques d'un cancer colorectal consiste en une intervention chirurgicale (hépatectomie) associée à une chimiothérapie.

Cette intervention a un taux important de complications pouvant être majeure et entraîner des nouvelles interventions chirurgicales.

Le but de cette étude est de savoir si l'utilisation d'un traitement par corticoïdes juste avant l'intervention permet de réduire les complications post opératoires.

Comment se déroulera l'étude ?

Après la consultation vous annonçant la décision quant à votre prise en charge chirurgicale, le médecin, après vous avoir informé de l'étude et recueilli votre consentement écrit, va vous inclure dans l'étude.

Sachez qu'à tout moment, sans que vous ayez à vous justifier, vous pouvez changer d'avis ce qui n'aura aucune incidence sur votre prise en charge.

L'intervention chirurgicale (hépatectomie) se déroulera selon nos habitudes. En début d'intervention la moitié des patients recevra un traitement par corticoïdes, et l'autre moitié ne le recevra pas, de façon aléatoire. Vous ne saurez pas si vous avez reçu le traitement ou pas, le chirurgien non plus.

Vous quitterez le service lorsque votre chirurgien l'aura décidé. La durée d'hospitalisation est variable selon votre état. La visite de suivi de l'étude correspondra à la visite de contrôle de routine des patients opérés d'une colectomie. Ces visites auront lieu au cours de l'hospitalisation et une visite de suivi 4 semaines et une à 3 mois après la chirurgie.

Quels sont les bénéfices attendus ?

Les bénéfices attendus pour vous ainsi que pour les autres patients futurs sont :

- La réduction des complications après chirurgie

Quels sont les risques éventuels ?

- Concernant l'intervention chirurgicale, il n'y a pas de risque supplémentaire lié à l'étude car nous ne souhaitons pas évaluer un traitement chirurgical particulier.
- Les examens d'imagerie ne présentent pas de danger particulier si ce n'est les risques liés à la faible irradiation provoquée par les examens d'imagerie (scanner).

Quelle est la conduite à tenir en cas de fièvre >38,5°C et/ou de douleurs abdominales à domicile ?

Lorsque vous serez chez vous, il faudra surveiller votre température avec un thermomètre (une ordonnance pourra vous être prescrite) en particulier si vous avez l'impression d'avoir de la fièvre (chaud ou froid) ou des tremblements.

Si vous ne vous sentez pas bien, que votre température est > à 38,5°C ou que vous avez des douleurs abdominales, il FAUT appeler votre chirurgien. Quelle que soit l'heure de la journée ou le jour de la semaine, il y aura toujours un chirurgien de garde qui sera au courant de ce protocole.

Il est impératif que vous alliez aux Urgences (les personnes des urgences sont également au courant de ce protocole) pour vous faire faire une prise de sang et éventuellement d'autres examens. L'objectif de ce bilan sera de dépister une complication postopératoire.

En cas de survenue de complication postopératoire grave, vous sortirez de l'essai et vous serez pris en charge dans l'établissement. Si vous n'aviez pas d'antibiotiques et que vous développiez une infection, nous vous prescrirons des antibiotiques adaptés. Autrement dit, si vous sortez de l'essai, vous serez traité de manière optimale par nos soins.

Dans tous les cas, il faudra signaler à votre chirurgien au cours de la consultation de contrôle si vous avez eu de la fièvre et si vous êtes allé aux urgences.

Effets indésirables

En cas d'effet indésirable, après votre hospitalisation, vous devez en avertir le médecin responsable de l'étude qui vous examinera dans les plus brefs délais. Votre médecin traitant sera également averti de votre inclusion dans cette étude. Ces effets indésirables sont :

- Fièvre : température >38,5°C (voie rectale) éventuellement associée à des frissons
- Douleurs abdominales importantes
- Toux associée à une fièvre
- Vomissements multiples
- Brûlures mictionnelles

Votre durée de participation à l'étude

Votre durée de participation est de 3 mois maximum.

Exploitation des données et confidentialité

Les données recueillies demeureront strictement confidentielles. Le traitement informatisé des données nominatives est conforme aux dispositions de la loi « n° 2004-801 du 6 août 2004 » relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi « n° 78-17 du 6 janvier 1978 » relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés ».

Elles ne pourront être consultées que par l'équipe médicale, les personnes dûment mandatées par le promoteur de la recherche et éventuellement par des représentants des autorités sanitaires habilités. En participant à ce protocole, vous reconnaissez ne pas pouvoir prétendre à réclamer un bénéfice financier d'une quelconque découverte faite au décours de cette recherche.

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle le CHU d'Amiens vous propose de participer, un traitement de vos données personnelles va être mis en oeuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté.

A cette fin, les données médicales vous concernant et les données relatives à vos habitudes de vie, dans la mesure où ces données sont nécessaires à la recherche, seront transmises au Promoteur de la recherche ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France. Ces données seront identifiées par un numéro d'identification dans l'étude et les trois premières lettres de votre nom et les 2 premières de votre prénom. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises. Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique.

Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité. »

« Nous vous informons que vous serez inscrit dans le fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales prévu à l'article L.1121-16 du code de la santé publique. Vous avez la possibilité de vérifier auprès du ministre chargé de la santé

l'exactitude des données vous concernant présentes dans ce fichier et la destruction de ces données au terme du délai prévu par le Code de la santé publique ».

A l'issue de la recherche, vous serez informé de ces résultats globaux. Les résultats de cette étude seront utilisés sans que votre identité n'apparaisse et aucune publication scientifique résultant de l'étude ne mentionnera votre identité. De plus, toute connaissance médicale nouvelle qui pourrait survenir et de nature à remettre en question votre participation vous sera communiquée

Indemnités

Les frais liés à l'étude sont à la charge du promoteur. Aucune indemnité en compensation des contraintes subies ne vous sera versée.

Respect de la loi relative aux recherches biomédicales et bonnes pratiques cliniques des essais

Cette étude dont le CHU d'Amiens a accepté d'être le promoteur respecte les bonnes pratiques cliniques définies par le Ministère de la Santé. Le CHU d'Amiens, promoteur, a notamment souscrit un contrat d'assurance pour l'étude conformément à la loi, garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant. Vous devez être affilié à un régime de sécurité sociale.

Vous pouvez consulter ce contrat à la Direction de la Recherche du CHU d'Amiens. L'étude a été soumise à l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Nord-ouest II. Il s'agit d'une instance qui vérifie la qualité éthique et scientifique des recherches biomédicales.

Nous vous remercions de votre coopération. Vous pouvez à tout moment demander des informations au Dr, au n° de téléphone suivant :

Votre participation à cette recherche est volontaire. Vous avez le droit de refuser d'y participer ou de vous en retirer en tout temps. Votre décision de cesser votre participation ne vous causera aucun préjudice et vous bénéficierez de la prise en charge adaptée à votre cas.

Si vous avez de la fièvre (température >38,5°C) ou des douleurs abdominales, vous DEVEZ appeler votre chirurgien au numéro suivant

L'investigateur :	
Nom :	Date :
Prénom :	Signature :

Annexe 9 : Questionnaire QLQ-C30

QUESTIONNAIRE SUR LA QUALITE DE VIE EORTC QLQ-C30 version 3

Nous nous intéressons à vous et à votre santé. Répondez vous-même à toutes les questions en entourant le chiffre qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de "bonne" ou de "mauvaise" réponse. Ces informations sont strictement confidentielles.

Vos initiales :

Date de naissance :

La date d'aujourd'hui :

Au cours de la semaine passée	Pas du tout	Unpeu	Assez	Beaucoup
1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provision chargé ou une valise ?	1	2	3	4
2. Avez-vous des difficultés à faire une LONGUE promenade ?	1	2	3	4
3. Avez-vous des difficultés à faire un PETIT tour dehors ?	1	2	3	4
4. Etes-vous obligée de rester au lit ou dans un fauteuil la majeure partie de la journée ?	1	2	3	4
5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux W.C. ?	1	2	3	4
6. Etes-vous limitée d'une manière ou d'une autre pour accomplir, soit votre travail, soit vos tâches habituelles chez vous ?	1	2	3	4
7. Etes-vous totalement incapable de travailler ou d'accomplir des tâches habituelles chez vous ?	1	2	3	4

Au cours de la semaine passée	Pas du tout	Unpeu	Assez	Beaucoup
8. Avez-vous eu le souffle court ?	1	2	3	4
9. Avez-vous eu mal ?	1	2	3	4
10. Avez-vous eu besoin de repos ?	1	2	3	4
11. Avez-vous eu des difficultés pour dormir ?	1	2	3	4
12. Vous êtes-vous sentie faible ?	1	2	3	4
13. Avez-vous manqué d'appétit ?	1	2	3	4

Annexe 10 : Module LMC21



EORTC QLQ – LMC21

Les patients rapportent parfois les symptômes ou problèmes suivants. Pourriez-vous indiquer, s'il vous plaît, si, durant la semaine passée, vous avez été affecté(e) par l'un de ces symptômes ou problèmes. Entourez, s'il vous plaît, le chiffre qui correspond le mieux à votre situation.

Au cours de la semaine passée:	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
31. Avez-vous eu du mal à manger?	1	2	3	4
32. Vous êtes-vous senti(e) rassasié(e) trop vite?	1	2	3	4
33. Vous êtes-vous inquiét(e) de perdre du poids ?	1	2	3	4
34. Avez-vous eu des problèmes de goût?	1	2	3	4
35. Avez-vous eu la bouche sèche?	1	2	3	4
36. Avez-vous eu mal à la bouche ou à la langue?	1	2	3	4
37. Avez-vous été moins actif(ve) que vous ne l'auriez souhaité?	1	2	3	4
38. Avez-vous eu des picotements aux mains ou aux pieds?	1	2	3	4
39. Avez-vous eu des douleurs dans la région de l'estomac?	1	2	3	4
40. Avez-vous ressenti une gêne dans la région de l'estomac?	1	2	3	4
41. Avez-vous eu un jaunissement de votre peau ou de vos yeux?	1	2	3	4
42. Avez-vous eu des douleurs dans le dos?	1	2	3	4
43. Avez-vous eu l'impression de fonctionner au ralenti?	1	2	3	4
44. Avez-vous ressenti un manque d'énergie?	1	2	3	4
45. Avez-vous eu des difficultés à avoir un contact social avec vos amis?	1	2	3	4
46. Avez-vous eu des difficultés à parler de ce que vous ressentiez à votre famille ou à vos amis?	1	2	3	4
47. Vous êtes-vous senti(e) stressé(e)?	1	2	3	4
48. Vous êtes-vous senti(e) moins capable de vous distraire?	1	2	3	4
49. Vous êtes-vous inquiétée de votre santé pour l'avenir?	1	2	3	4
50. Vous êtes-vous inquiét(e) de l'avenir de votre famille?	1	2	3	4
Au cours des quatre dernières semaines :				
51. Votre maladie ou votre traitement ont-ils eu un effet négatif sur votre vie sexuelle?	1	2	3	4

Annexe 11 : Rapport d'évaluation de la lettre d'intention

AAP-PHRC-I 2015

RAPPORT D'ÉVALUATION DE LA LETTRE D'INTENTION DU RAPPORTEUR

INVESTATEUR COORDONNATEUR ET TITRE DU PROJET

Prénom : Lionel NOM : REBIBO N°dossier : API15-10

Titre du projet :

Place de la corticothérapie préopératoire dans la prévention des complications après hépatectomie majeure pour métastases hépatiques de cancer colo-rectal : étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée versus placebo- CAIR

ETABLISSEMENT PORTEUR

Nom de l'établissement :

CHU Amiens

CRITERES DE RECEVABILITE

CRITERES DE RECEVABILITE	OUI	NON
Projet portés par des équipes souhaitant s'initier à la recherche		
Projet impliquant au moins deux centres d'inclusion de patients dans deux établissements différents de la même inter-région		
Dont les centres associés doivent majoritairement appartenir à l'inter-région NORDOUEST (*) (au minimum 50% des centres d'inclusion)		
Montant maximum de 300 000€		
Portés par des établissements universitaires et non universitaires susceptibles de candidater		
Thématique de la recherche = soins primaires		

(*) : Dans le cas de partenariat avec des centres extérieurs à l'inter région, il ne peut s'agir que d'une collaboration scientifique et non financière

Commentaires : (l'absence de justification de la note risque de pénaliser le projet)

Quid financement IGR ???

CRITERES DE NON RECEVABILITE (si au moins un « oui » => projet rejeté)	OUI	NON
Investigateur coordonnateur ayant déjà obtenu un financement PHRC-N, PHRC-I ou PHRC-K,		
Projet dont la thématique traite du VIH, VHB, VHC		
Projet déjà financé au PHRC-N, au PHRC-I ou au PHRC-K		

Commentaires : (l'absence de justification de la note risque de pénaliser le projet)

Vérifier si obtention PHRC dont PHRC-K

CRITERES D'EVALUATION

QUALITE SCIENTIFIQUE	OUI	NON
<ul style="list-style-type: none"> • <li style="padding-left: 20px;">Pertinence du projet au vu du rationnel • Adéquation des méthodes de la recherche et des critères d'évaluation aux objectifs du projet • Absence de problème éthique particulier • Absence de difficultés prévisibles en termes de faisabilité 		

Commentaires : (à la discrétion du rapporteur)

Fort rationnel méthodologique

CRITERES D'ELIGIBILITE	OUI	NON
<p>Projet qui, dès le stade de la lettre d'intention :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Justifie de l'impact direct des résultats attendus sur la prise en charge des patients, • Démonstre que les méthodes de la recherche permettront d'obtenir des données apportant un haut niveau de preuve 		
<p><u>SI APPLICABLE :</u></p> <p>Projet ayant un volet médico-économique uniquement dans le cadre d'études de phase III et si</p> <ul style="list-style-type: none"> • l'objectif principal est de démontrer comparativement l'efficacité clinique de la technologie de santé ; • l'objectif du volet médico-économique figure parmi les objectifs secondaires et évalue comparativement l'efficacité de la technologie de santé ; • le volet médico-économique, rédigé par un économiste de la santé identifié dès le stade de la lettre d'intention, est conforme aux standards méthodologiques définis par la HAS 		

Commentaires : (l'absence de justification de la note risque de pénaliser le projet)

CRITERES DE NON ELIGIBILITE	OUI	NON
(si « oui » => projet rejeté)		
Le projet a pour but uniquement la constitution ou l'entretien de cohortes ou de collections biologiques		

Commentaires : (l'absence de justification de la note risque de pénaliser le projet)

ORIGINALITE

Cas 1 = étude faisant l'objet d'une déclaration sur clinical trials :

Aucune étude retrouvée sur le site «ClinicalTrials.gov»,

1 ou 2 études sur le sujet,

Plus de 2 études sur le sujet.

Commentaires : (l'absence de justification risque de pénaliser le projet)

Cas 2 = étude ne faisant pas l'objet d'une déclaration sur clinical trials => analyse de la littérature publiée sur le sujet

Aucune étude retrouvée,

1 ou 2 études peu contributives ou contradictoires,

Plus de 2 études de même niveau méthodologique avec résultats concordants.

Commentaires : (l'absence de justification risque de pénaliser le projet)

AVIS du rapporteur

NON ELIGIBLE,

*ELIGIBLE avec
recommandation(s), ELIGIBLE
(sans recommandation).*

Recommandation(s) (si applicable) :

Quid du financement de l'IGR ?

DATE : 06/06/2015

Prénom NOM du rapporteur : rapporteur1



Revue et commentaires des critères d'évaluation :

Décision de la CSEC :

NON ELIGIBLE,

*ELIGIBLE avec
recommandation(s), ELIGIBLE
(sans recommandation).*

Recommandation(s) (*si applicable*) :

DATE :



AAP-PHRC-I 2015
RAPPORT D'ÉVALUATION DE
LA LETTRE
D'INTENTION DU RAPPORTEUR

INVESTATEUR COORDONNATEUR ET TITRE DU PROJET

Prénom : Lionel NOM : REBIBO

N°dossier : API15-10

Titre du projet :Place de la corticothérapie préopératoire dans la prévention des complications après hépatectomie majeure pour métastases hépatiques de cancer colorectal: etude prospective , multicentrique, contrôlée, randomisée contre placebo CAIR

ETABLISSEMENT PORTEUR

Nom de l'établissement : CHU d'Amiens

CRITERES DE RECEVABILITE

CRITERES DE RECEVABILITE	OUI	NON
Projet portés par des équipes souhaitant s'initier à la recherche	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Projet impliquant au moins deux centres d'inclusion de patients dans deux établissements différents de la même inter-région	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dont les centres associés doivent majoritairement appartenir à l'inter-région NORDOUEST (*) (au minimum 50% des centres d'inclusion)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Montant maximum de 300 000€	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Portés par des établissements universitaires et non universitaires susceptibles de candidater	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thématique de la recherche = soins primaires	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

(*) : Dans le cas de partenariat avec des centres extérieurs à l'inter région, il ne peut s'agir que d'une collaboration scientifique et non financière

Commentaires : (l'absence de justification de la note risque de pénaliser le projet)

CRITERES DE NON RECEVABILITE (si au moins un « oui » => projet rejeté)	OUI	NON
Investigateur coordonnateur ayant déjà obtenu un financement PHRC-N, PHRC-I ou PHRC-K,	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Projet dont la thématique traite du VIH, VHB, VHC	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Projet déjà financé au PHRC-N, au PHRC-I ou au PHRC-K	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Commentaires : (l'absence de justification de la note risque de pénaliser le projet)

CRITERES D'EVALUATION

QUALITE SCIENTIFIQUE	OUI	NON
<ul style="list-style-type: none"> • Pertinence du projet au vu du rationnel • Adéquation des méthodes de la recherche et des critères d'évaluation aux objectifs du projet • Absence de problème éthique particulier • Absence de difficultés prévisibles en termes de faisabilité 	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>

Commentaires : (à la discrétion du rapporteur)

nombre élevé d'inclusion pour seulement 4 centres investigateurs

CRITERES D'ELIGIBILITE	OUI	NON
Projet qui, dès le stade de la lettre d'intention : <ul style="list-style-type: none"> • Justifie de l'impact direct des résultats attendus sur la prise en charge des patients, • Démontre que les méthodes de la recherche permettront d'obtenir des données apportant un haut niveau de preuve 	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
SI APPLICABLE : Projet ayant un volet médico-économique uniquement dans le cadre d'études de phase III et si <ul style="list-style-type: none"> • l'objectif principal est de démontrer comparativement l'efficacité clinique de la technologie de santé ; • l'objectif du volet médico-économique figure parmi les objectifs secondaires et évalue comparativement l'efficacité de la technologie de santé ; • le volet médico-économique, rédigé par un économiste de la santé identifié dès le stade de la lettre d'intention, est conforme aux standards méthodologiques définis par la HAS 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Commentaires : (l'absence de justification de la note risque de pénaliser le projet)

CRITERES DE NON ELIGIBILITE (si « oui » => projet rejeté)	OUI	NON
Le projet a pour but uniquement la constitution ou l'entretien de cohortes ou de collections biologiques	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Commentaires : (l'absence de justification de la note risque de pénaliser le projet)

ORIGINALITE

Cas 1 = étude faisant l'objet d'une déclaration sur clinical trials :

- Aucune étude retrouvée sur le site «ClinicalTrials.gov»,
- 1 ou 2 études sur le sujet,
- Plus de 2 études sur le sujet.

Commentaires : (l'absence de justification risque de pénaliser le projet)

Cas 2 = étude ne faisant pas l'objet d'une déclaration sur clinical trials => analyse de la littérature publiée sur le sujet

- Aucune étude retrouvée,
- 1 ou 2 études peu contributives ou contradictoires,
- Plus de 2 études de même niveau méthodologique avec résultats concordants.

Commentaires : (l'absence de justification risque de pénaliser le projet)

AVIS du rapporteur

- NON ELIGIBLE,
- ELIGIBLE avec
- recommandation(s), ELIGIBLE
(sans recommandation).

Recommandation(s) (si applicable) :

discuter l'élargissement à d'autres centres

DATE : 14 juin 2015

Prénom NOM du rapporteur : rapporteur2

**APPRECIATION de la CSEC
sur les critères stratégiques et politiques**

Revue et commentaires des critères d'évaluation :

Décision de la CSEC :

- NON ELIGIBLE,*
- ELIGIBLE avec*
- recommandation(s), ELIGIBLE*
(sans recommandation).

Recommandation(s) (si applicable) :

DATE :

Annexe 12 : Grille Budget

TITRE I : Dépenses de personnels affectés à la réalisation du projet	A DETAILLER : - par catégorie de personnels - à hauteur de leur implication dans le projet	Nombre total de mois, personne nécessaire sur la durée du projet	Coût d'un mois, personne en €	Total éligible au financement DGOS
		A	B	C = (A*B)
1- Personnels permanents (titulaires et CDI) rémunérés par les établissements de santé, GCS, maisons de santé ou centres de santé		Pour les personnels à statut hospitalo-universitaire, seule la partie hospitalière est éligible sans limite de pourcentage Aucun pourcentage minimum d'implication du coordinateur n'est demandé		
Mission d'investigation :				
				0
				0
				0
				0
				0
				0
Mission de coordination, organisation et de surveillance :				
montage, organisation, coordination projet	chef de projet	1	4 850	4 850
gestion administrative des centres et coordination avec les ARC	Coordinateur d'études cliniques	8	4 333	25 998
pharmacovigilance (gestion des EI et EIG, rapport de sécurité)	spécialiste des vigilances hospitalières	1	5 000	5 000
				0
				0
Mission de conception, gestion et analyse des données :				
méthodologie	méthodologiste	2	4 853	9 706
traitement des données	biostatisticien	2	4 853	9 706
traitement des données	data manager	3	4 850	14 550
				0
		15		69 810
TITRE I : Dépenses de personnels affectés à la réalisation du projet	A DETAILLER : - par catégorie de personnels - à hauteur de leur implication dans le projet	Nombre total de mois, personne nécessaire sur la durée du projet	Coût d'un mois, personne en €	Total éligible au financement DGOS
		A	B	C = (A*B)
2- Personnels non permanents (CDD) rémunérés par les établissements de santé, GCS, maisons de santé ou centres de santé		Les doctorants ne sont pas éligibles au financement DGOS		
Mission d'investigation :				
tion, saisie des données dans les cahiers d'observation, échanges avec le p	technicien d'études cliniques	5	14 882	74 410
				0
				0
Mission de coordination, organisation et de surveillance :				
				0
				0
				0
Mission de conception, gestion et analyse des données :				
				0
				0
		5		74 410
SOUS TOTAL TITRE I		20		144 220