



**HAL**  
open science

**Confort en milieu écologique chez la personne  
présentant une amputation transtibiale équipée d'un  
système à dépressurisation active : protocole de  
recherche d'une étude de type N-of-1 trial, randomisée,  
multicentrique, en double-aveugle**

Guilhem Emile

► **To cite this version:**

Guilhem Emile. Confort en milieu écologique chez la personne présentant une amputation transtibiale équipée d'un système à dépressurisation active : protocole de recherche d'une étude de type N-of-1 trial, randomisée, multicentrique, en double-aveugle. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03048550

**HAL Id: dumas-03048550**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03048550>**

Submitted on 9 Dec 2020

**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.

**Université de Bordeaux**  
**U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES**

Année 2020

Thèse n°3164

**Thèse pour l'obtention du DIPLÔME d'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE**  
**DES MÉDECINE PHYSIQUE ET DE RÉADAPTATION**

Présentée et soutenue publiquement le 8 Octobre 2020  
Par **Guilhem EMILE**, né le 10 Mars 1992 à Paris (75014)

---

**CONFORT EN MILIEU ECOLOGIQUE CHEZ LA PERSONNE  
PRESENTANT UNE AMPUTATION TRANSTIBIALE EQUIPEE D'UN  
SYSTEME A DEPRESSURISATION ACTIVE :  
PROTOCOLE DE RECHERCHE D'UNE ETUDE DE TYPE N-  
OF-1 TRIAL, RANDOMISEE, MULTICENTRIQUE, EN DOUBLE-  
AVEUGLE**

---

**Directeur de Thèse**

Monsieur le Docteur Rémi KLOTZ

**Rapporteur**

Monsieur le Professeur Jean-Christophe DAVIET

**Membres du jury**

Monsieur le Professeur Mathieu DE SÈZE.....Président  
Monsieur le Professeur Patrick DEHAIL.....Juge  
Monsieur le Professeur Jean-Christophe DAVIET.....Juge  
Madame le Docteur Isabelle LOIRET.....Juge  
Monsieur le Docteur Rémi KLOTZ.....Juge

**Université de Bordeaux**  
**U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES**

Année 2020

Thèse n°3164

**Thèse pour l'obtention du DIPLÔME d'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE**  
**DES MÉDECINE PHYSIQUE ET DE RÉADAPTATION**

Présentée et soutenue publiquement le 8 Octobre 2020  
Par **Guilhem EMILE**, né le 10 Mars 1992 à Paris (75014)

---

**CONFORT EN MILIEU ECOLOGIQUE CHEZ LA PERSONNE  
PRESENTANT UNE AMPUTATION TRANSTIBIALE EQUIPEE D'UN  
SYSTEME A DEPRESSURISATION ACTIVE :  
PROTOCOLE DE RECHERCHE D'UNE ETUDE DE TYPE N-  
OF-1 TRIAL, RANDOMISEE, MULTICENTRIQUE, EN DOUBLE-  
AVEUGLE**

---

**Directeur de Thèse**

Monsieur le Docteur Rémi KLOTZ

**Rapporteur**

Monsieur le Professeur Jean-Christophe DAVIET

**Membres du jury**

Monsieur le Professeur Mathieu DE SÈZE.....Président  
Monsieur le Professeur Patrick DEHAIL.....Juge  
Monsieur le Professeur Jean-Christophe DAVIET.....Juge  
Madame le Docteur Isabelle LOIRET.....Juge  
Monsieur le Docteur Rémi KLOTZ.....Juge

# REMERCIEMENTS

---

## **Monsieur le Professeur Mathieu DE-SÈZE**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier  
Coordonnateur universitaire des DES de MPR de Bordeaux  
Service de Médecine Physique et Réadaptation, CHU de Bordeaux

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse.  
Vos connaissances et votre dynamisme universitaire sont un exemple pour moi.  
Veuillez trouver dans ce travail, le témoignage de mon respect et de ma reconnaissance.

## **Monsieur le Professeur Patrick DEHAIL**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier  
Ancien chef de service de Médecine Physique et Réadaptation  
Service de Médecine Physique et Réadaptation, CHU de Bordeaux

Vous me faites l'honneur de participer au jury de cette thèse.  
Vous êtes un exemple de dynamisme et de professionnalisme, et inculquez des valeurs essentielles en MPR : la rigueur, le respect et l'humanité envers les patients.  
Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

## **Monsieur le Professeur Jean-Christophe DAVIET**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier  
Chef de service de Médecine Physique et Réadaptation  
Directeur laboratoire EA6310 HAVAE - Faculté des sciences et techniques  
Hôpital Jean Rebeyrol, CHU de Limoges

Vous me faites l'honneur d'être le rapporteur de ce travail.  
Travailler à vos côtés est une chance. Je vous remercie pour votre soutien, votre dynamisme et votre bienveillance au quotidien.  
Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

**Madame le Docteur Isabelle LOIRET**

Médecin de Médecine Physique et de Réadaptation

Centre Louis PIERQUIN

Institut Régional de Réadaptation de Nancy

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

**Monsieur le Docteur Rémi KLOTZ**

Médecin de Médecine Physique et de Réadaptation

Unité d'appareillage

Centre de la Tour de Gassies - Bruges

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail.

L'appareillage a été pour moi une des raisons principales dans le choix de cette spécialité.

Je te remercie de m'avoir fait partager ta passion et de ta volonté de proposer ce travail. J'ai hâte d'aller au bout de ce projet. Je te remercie pour ta patience, ton dynamisme et ta disponibilité sans faille.

Sois assuré de mon admiration et de mon profond respect.

## *À ma famille*

À mes parents, merci d'avoir toujours été là pour moi, de votre soutien sans faille dans tout ce que j'ai entrepris, de ces (trop) nombreux plats préparés avec amour en P1, de votre disponibilité toujours aujourd'hui. Vous m'avez inculqué l'altruisme, l'amour, le respect et l'esprit de famille. Je suis fier d'être votre fils.

À mon grand frère Paul, à toutes ces fois où on s'est envoyés aux urgences, à toutes ces parties de jeu vidéo, à l'hôtel spa de Lyon, à cette tasse de Poutine. Je vous souhaite tout le bonheur avec Dina.

À mon petit frère François, à ces trajets à l'arrière de l'Evasion, à ces foots, à cette lettre à Noël, aux tracteurs, à ton genou. Toujours dans les bons tuyaux. Je te souhaite le meilleur.

À ma petite sœur Victoria, à tous ces « fights », à ces chansons de Noël (Make my wish come truuuuuuuuou !), à ce Cafloucatchi, ce quoi ?? on en reparlera..., à tes billets d'avion et tes cartes bleues. Épanouis-toi.

À ma grand-mère, à cette chemise des animaux que tu as repassée 10 000 fois, merci de ton accueil et de ta gentillesse. Tu pourras toujours compter sur moi. À ma grande-tante, à ces repas délicieux, à ta bonne humeur. Merci de prendre soin de mamie.

À Xavier, Martine, Thibault et Nicolas.

À Mamita.

À Papi.

## *À mes ami.e.s d'enfance,*

À Fabien, à ces cours d'Histoire-Géo, à ces FIFA, à ces fous rires. Johann prend soin de lui.

À Marie, ma partenaire de toujours.

À mon Charlot, à ce canular, à ces fous rires, à ces séjours à Ste Faust, à la poussière de corne de bouc, à Madge, à tes ! EVG. Tu comptes beaucoup pour moi. Tout mon bonheur à vous trois.

À Anne-Foufie, ma plus fidèle amie. À Lachau (tu sais à côté de Laragne), à ces journées piscine chez tes parents, à ces soirées endiablées, à ce coup d'éponge, à ce jour où tu t'es jetée à Ibiza, à Apricale. Tu comptes vraiment beaucoup pour moi, Stéphane je compte sur toi pour bien t'en occuper.

À *ma Gridou adorée*, à clairement je pense une des meilleures années de ma vie. À ces fous rires. À ce « i grec ». Aux sessions ski. Surf. À ce qu'il nous reste à vivre. Quand je pense à toi ce n'est que du bonheur en barre. Tu remarqueras que j'ai mis beaucoup de points. Ah et fais attention t'as la mèche qui dépasse. Je te souhaite le meilleur avec Olivier.

À Victor M, à Jérémy M, à François D, à Aldric A, à Thomas M, à Mathilde S.

*À mes ami.e.s d'externat,*

À *Bernie Love*, à ce claquage de porte en P1, à cette semaine pirate en P2, à Madrid. Tu es à l'origine de mon affirmation. Tu as beaucoup de valeur pour moi. Je te souhaite tout mon bonheur avec Symoune et les 2 loustics (pour l'instant !).

À *Ryry, Kabil et Momo*, mes 3 bicots adorés. Qu'est-ce qu'on s'éclate avec vous ! Big up à cette soirée bordelaise de folie. J'ai hâte de vous retrouver. À Gwen et Claire, merci de les rendre heureux.

À *Ryous, Rye, Ryan, Gous, ...* Qu'est-ce que je ferais sans toi ?! Tu es l'amie que j'ai l'impression de connaître depuis toujours et que toujours on se connaîtra. Pensées au chocolat Milka, à ton permis, à ta P1, à la coloc, à ton pouf vert !, à ton choix de spé sur la musique de Pirate des Caraïbes, à ses soirées philosophiques et toutes ses soirées beaucoup moins philosophiques ! Je te souhaite le meilleur dans tout.

À *ma Mathou*, tu es un peu la fille modèle pour moi, et bien plus qu'une amie. À cette soirée moto à Aix, à cette fête de la châtaigne, à ces selfies, ces fous rires, à ces voyages au Vietnam, US et Réunion. Je te souhaite d'être heureuse avec Lucas.

À *Loÿs*, merci pour ces super années de coloc. À ces soirées GOT, à ces sessions Bad, à ces courses interminables au Géant Casino avec le Bobbyx, à ce voyage au Brésil, à Pimiento feu le lapin. J'ai hâte qu'on se retrouve dans la puff ou pour pêcher du thoon. Laulau, merci de bien choquer la balancine et de le rendre heureux.

À *mon Bobbyx national*, ahhh mais par où commencer ?! Que de bons moments ! À ces folles années de P2-D1, à cette soirée Hollywood du Nouvel an, à Aline Cuisigniez, à cette fois où tu m'as retrouvé dans la lingerie, à ces battles, à la course de la Médocaine et ton saut magistral, à toutes ces soirées et ces voyages de folie qui ne sont pas prêts de s'arrêter !! À Mathilde Jerusalema L., à cette échappée épique à Port-Cros, merci de le rendre heureux.

À *Marie B, à Arnaud B, à Estelle, à Florence, à Clara, à Lucas, à Léonard.*

*À mes ami.e.s d'internat,*

À la team Arcachon, à ces pique-nique sur la dune du Pyla, à ces sessions de surf, à notre amour pour Stephen Lemoine, à ce week-end épique et ce battle de photos. À Clémence, à Quentin, à Valentin, à Marie F., à Sarah, à Rivanna, à Samantha.

À ma Cécilou, à ces chansons en voiture entre Pau et Bayonne, à cette session ski de rando, à cette soirée Pères Noël. Tu comptes beaucoup pour moi. Je te souhaite plein de bonheur à Pau avec Alexis.

À la grande famille de Gynéco-obs, merci de rendre Auré épanoui.

À la Team Discogel, sacrés Karim et Romain on s'est pas ennuyé ! Et faites vos auto-exercices.

À Toumy, à Elisa le Rototo et à Pierre, sans vous le confinement n'aurait pas été le même, à merguez, à ce « Bonjour, ça va ? ... Très bien bonne journée ! », à ces photos, à ces Picolos, à qui n'a jamais changé de .... ? On s'est bien éclaté !

À Andréa, à ce semestre à Gassies, au Ferrier score, à ces soirées bordelaises, à ce congrès épique de l'ISPRM. Je te souhaite d'être heureuse avec Arnaud.

À Marie G, à ce semestre à Tastet et ces nombreux cafés, à ces longues discussions sur nos avenir, à ces courses à pied (à reprendre !). Je te souhaite toute la réussite dans tes différents projets et plein de bonheur avec Pierre-Emmanuel.

Et à toute cette super team MPR bordelaise sans qui ces années n'auraient pas été les mêmes, et qui a de belles années devant elle, à Maylis, à Elise, à Céline, à Philippine, à Juju, à Ninon Grignon euhh Manon L, à Martin, à Sarah, à Alex D, à Maxime P, à Adrien P, à Bertrand L, à Thomas F, à Thomas D, à Camille P, à Lucie C, à Solène V, à Maxime B, à Geoffroy M.

Aux Limousins, merci de m'avoir accueilli à bras ouverts. À Soso, ma partenaire de bureau, d'escalade et de tennis, au Perrier tranche du Ponticaud. À Mathilde C, qui m'a fait rencontrer tout le monde, à ces supers restos, ces soirées, ces sessions boulot. Toujours de bonnes idées et au courant de tout. Je ne doute pas de ta réussite. À Claire B, à Céline, à Marine, à Tarek, à Mehdi, à Maxence et à Jennifer. Je ne garderai que de bons souvenirs de ce passage parmi vous.

The last but not the least, à mes 2 pignons préférées, à cette première soirée au Dog and Duck, à toutes celles qui ont suivi, à ce cours de DES où l'on a fêté maintes fois le non anniversaire d'Alix. Ninon, à ton GPS qui nous a sauvé plus d'une soirée, à feu mon vélo, on

viendra te voir dans ta contrée Béarno-Basquaise ! Tout mon bonheur avec Simon. *Alix*, à ta veste perdue, à ses séances de squash et j'en passe. Je te souhaite le meilleur.

*Aux équipes de mes différents stages,*

*À l'équipe de Gassies*, merci Rémi, Elise et Christine de m'avoir fait partager vos passions. Merci à toutes les équipes paramédicales de m'avoir fait passer de si bons moments et de me faire rester qui je suis.

*À l'équipe d'Arcachon*, merci Yves et Emmanuelle pour votre compagnonnage dans une ambiance plus qu'agréable, j'ai tant appris à vos côtés !

*À l'équipe de Tastet*, merci Hélène et Louise, j'ai beaucoup appris et passé un super semestre à vos côtés. Claire, tu es un modèle pour moi sur le plan personnel et professionnel. Tu m'as inculqué la rigueur, la pédagogie et l'humanité envers les patients. Je t'en remercie. Merci à toute l'équipe médicale et paramédicale avec qui je garde de supers souvenirs !

*À la team Rhumato*, ça restera clairement un des meilleurs stages de Milou. El patron, Séverin, Stéphanie, Fanny, vous me manquez.

*À l'équipe d'orthopédie*, à ces visites avec Manu, à ces semaines d'astreinte énervées, à ces AMO (hein Toulla). Merci pour cette expérience.

*À l'équipe Limougeaude*, merci d'avoir fait partie de votre famille un court instant. Merci Jérémie et Marguerite, j'ai appris tellement de nouvelles choses, et toujours dans une ambiance très agréable. Je me sens confiant pour mon post-internat grâce à vous.

*À ma moitié,*

*Aurélien*, merci de ton aide précieuse pour ce travail. Merci de mettre un peu d'ordre dans ma vie. Bientôt 4 ans et tellement plus encore.

# TABLE DES MATIERES

---

<b>I.</b>	<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>- 11 -</b>
<b>II.</b>	<b>Contexte scientifique .....</b>	<b>- 12 -</b>
	<b>Systèmes de suspension prothétique .....</b>	<b>- 12 -</b>
	1. Appareillage des amputés .....	- 12 -
	2. Différents systèmes d'accrochage .....	- 13 -
	3. Coaptation prothèse/membre.....	- 16 -
	4. UNITY™ .....	- 18 -
	5. Conclusion .....	- 20 -
	<b>Single-case experimental designs (SCED).....</b>	<b>- 21 -</b>
	1. Justification d'une méthodologie innovante .....	- 21 -
	2. Étude Unity .....	- 25 -
	<b>Bibliographie .....</b>	<b>- 30 -</b>
<b>III.</b>	<b>Article.....</b>	<b>- 33 -</b>
	<b>Abstract.....</b>	<b>- 34 -</b>
	<b>Manuscript .....</b>	<b>- 35 -</b>
	1. Introduction .....	- 35 -
	2. Methods & Design .....	- 38 -
	3. Discussion .....	- 46 -
	Conclusion .....	- 48 -
	<b>References.....</b>	<b>- 49 -</b>
<b>IV.</b>	<b>Annexes.....</b>	<b>- 52 -</b>

---

# TABLE DES ILLUSTRATIONS

---

## CONTEXTE SCIENTIFIQUE

FIGURE 1. LES COMPOSANTS PROTHETIQUES @OTTOBOCK.....	- 13 -
FIGURE 2. ACCROCHAGE DISTAL @CAMPUS-MPR.UNIV-LYON1.FR .....	- 14 -
FIGURE 3. ACCROCHE MECANIQUE SIMPLE @CAMPUS-MPR.UNIV-LYON1.FR.....	- 14 -
FIGURE 4. GENOUILLERE OU GAINÉ D'ÉTANCHEITE .....	- 15 -
FIGURE 5. MANCHONS A COLLERETTES .....	- 15 -
FIGURE 6. DEPRESSURISATION ACTIVE (POMPE) @G.M.STREET.....	- 16 -
FIGURE 7. SYSTEME UNITY .....	- 18 -
FIGURE 8. MANCHON ICEROSS SEAL-IN 5 .....	- 19 -
FIGURE 9. EXEMPLES DE RANDOMISATION PAR PHASE .....	- 26 -

## ARTICLE

FIGURE 1. PATIENT'S SCHEDULE .....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
------------------------------------	-----------------------------

## ANNEXES

ANNEXE 1. CONDUCT OF THE STUDY .....	- 52 -
ANNEXE 2. TRADUCTION DE LA VERSION ORIGINALE EN FRANÇAIS DU SOCKET COMFORT SCORE.....	- 53 -
ANNEXE 3. PROMS (PATIENTS-REPORTED OUTCOMES MEASURES) VERSION ORIGINALE FRANÇAISE.....	- 54 -
ANNEXE 4. CENT 2015 CHECKLIST .....	- 55 -

# I. LISTE DES ABREVIATIONS

---

ABC-S:	Activities-specific Balance Confidence-Simplified
CRA:	Clinical Research Associate
ESAT:	Evaluation of Satisfaction with Technical Assistance
NAP:	Non-Overlap of All Pair
OP:	Ortho-Prosthetist / Prosthetist
PROMs:	Patients-Reported Outcomes Measures
RCT:	Randomized Controlled Trial
RL:	Residual Limb
SCED:	Single-Case Experimental Designs
SCS:	Socket Comfort Score (or Socket Prosthetic Comfort Score)
SIL:	Seal-in Liner
VASS:	Vacuum-Assisted Suspension System
VAS:	Visual Analogue Scale

## II. CONTEXTE SCIENTIFIQUE

---

### SYSTEMES DE SUSPENSION PROTHETIQUE

#### 1. Appareillage des amputés

L'amputation d'un membre compte parmi les plus anciennes interventions chirurgicales, les prothèses existaient déjà dans l'Égypte antique. Malgré les immenses progrès réalisés en médecine et dans l'industrie, les prothèses n'arrivent toujours pas à suppléer le membre manquant.

A l'heure actuelle, 40 à 60 % des patients amputés ne sont pas satisfaits de leurs prothèses, 57 % sont insatisfaits du confort, et plus de 50 % font état de douleurs lors de leur utilisation (1,2). L'amputation de membre inférieur garde un impact fonctionnel majeur réduisant considérablement l'autonomie dans la vie courante (3).

En France, les cas d'amputation majeure (nécessitant le sacrifice de l'appui talonnier) étaient estimés en 2017 entre 100 000 et 105 000 avec une incidence de 7922 nouveaux cas par an (4).

Les amputations sont principalement réalisées dans le cadre de complications ischémiques vasculaires, mais peuvent également être réalisées pour des raisons traumatiques, congénitales ou tumorales. Le vieillissement de la population et les problèmes de santé liés à l'obésité, au diabète et aux maladies vasculaires pourraient contribuer, dans les années à venir, à augmenter la prévalence des amputations d'origine vasculaire. Ainsi, Ziegler et al. ont estimé en 2005 que le nombre de personnes amputées aux États-Unis pouvait doubler d'ici 2050 (5).

Après l'amputation effectuée dans un service de chirurgie, le patient est orienté vers un service de médecine physique et de réadaptation au sein d'une équipe pluridisciplinaire. L'objectif est de redonner un maximum d'autonomie pour réintégrer l'environnement familial, professionnel et social. Pour cela, les patients suivent une rééducation, dite d'apprentissage, d'abord en hospitalisation dans un service de rééducation spécialisé, puis dans leur environnement quotidien.

L'enjeu d'un appareillage prothétique est double, comportant le choix du matériel d'une part, et sa fabrication et adaptation sur le patient d'autre part. Ainsi, les composants prothétiques sont choisis en fonction de plusieurs paramètres : le projet de vie du patient, la sécurité attendue, le niveau d'activité prévisible et la recherche d'un confort optimal.

Au total, l'appareillage prothétique de membre inférieur comprend (Figure 1) :

- un manchon qui est l'interface entre la peau et l'emboîture, adapté au type d'amputation. Le manchon peut se présenter sous trois matériaux différents : le silicone, le polyuréthane et le gel de copolymère. Le manchon peut être de série ou fabriqué sur mesure ;
- une emboîture destinée à recevoir le membre résiduel par l'intermédiaire du manchon, fabriquée sur mesure ;
- des pièces intermédiaires entre les composants ;
- un pied prothétique venant assurer le contact avec le sol ;
- en cas d'amputation transfémorale, un genou prothétique est nécessaire pour assurer une sécurité en phase d'appui et de la souplesse en phase oscillante.

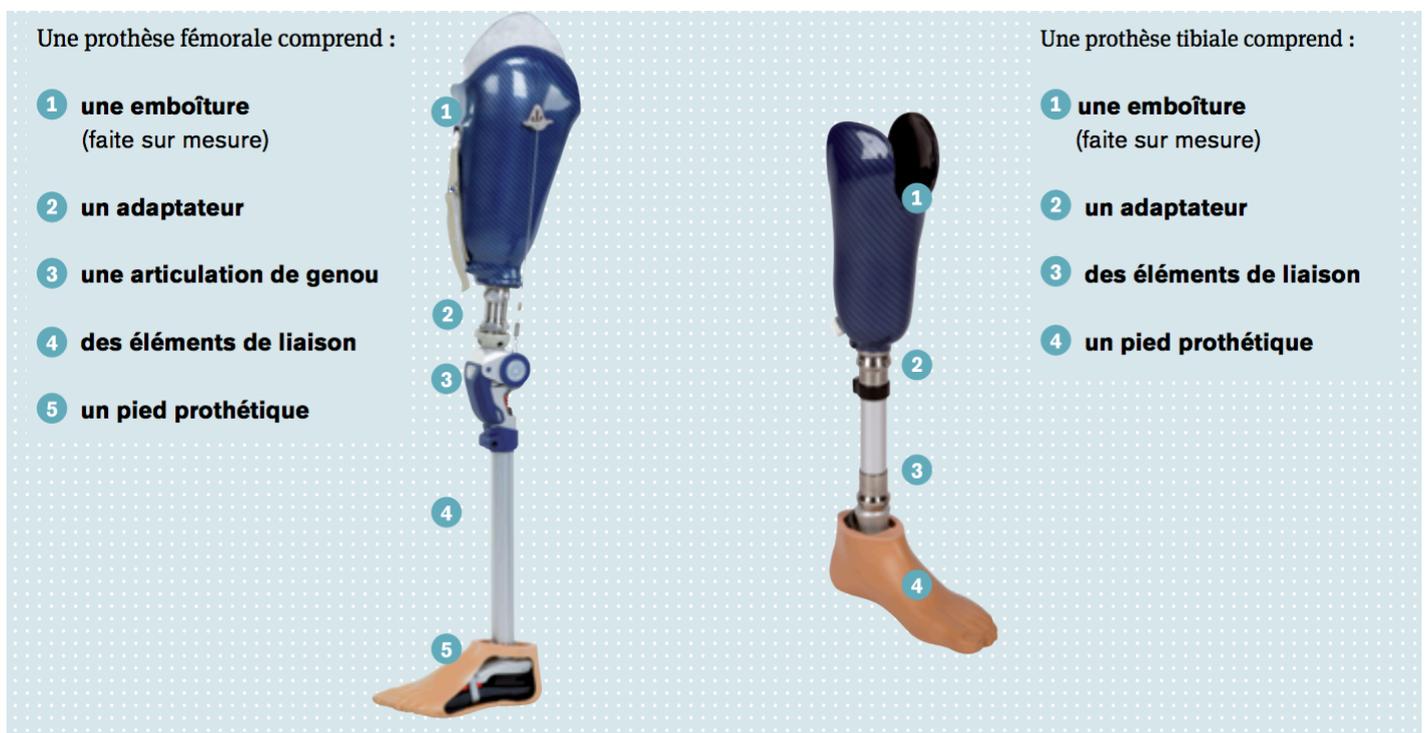


Figure 1. Les composants prothétiques ©Ottobock

## 2. Différents systèmes d'accrochage

Quelle que soit la forme de l'emboiture, elle doit limiter au maximum l'appui distal du membre résiduel au fond de l'emboiture pour rechercher l'indolence en appui, permettre l'activation de la prothèse à chaque pas, et limiter les risques de perte de la prothèse en phase oscillante par différents systèmes d'accrochage.

Il existe plusieurs systèmes d'accrochage (ou systèmes de suspension prothétique) :

- Le manchon à accrochage distal : il s'agit d'un manchon qui possède alors à son extrémité distale un système d'accroche mécanique (tige en métal, crantée ou lisse) qui se fixe dans un réceptacle situé dans le fond de l'emboîture. (Figure 2)

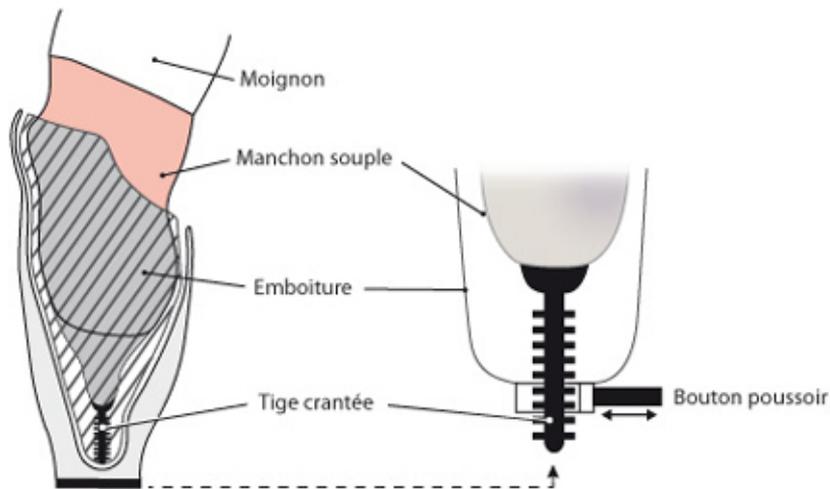


Figure 2. Accrochage distal ©campus-mpr.univ-lyon1.fr

- L'accroche mécanique par l'emboîture elle-même : l'emboîture doit alors remonter au-dessus du genou et se resserrer au-dessus des condyles, il en existe plusieurs types. (Figure 3)

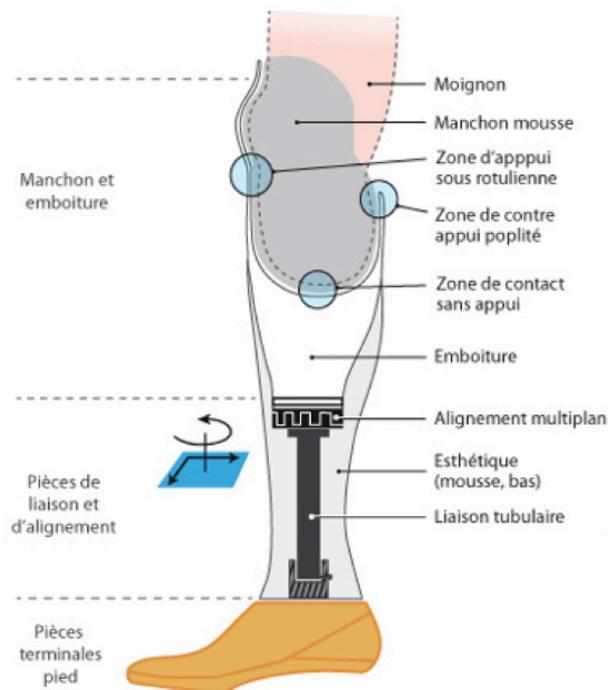


Figure 3. Accroche mécanique simple ©campus-mpr.univ-lyon1.fr

- Les systèmes d'accrochage barométriques : des dispositifs permettent de créer un vide d'air entre le manchon et l'emboîture, et générer ainsi une dépressurisation. Dans ce cas, l'emboîture doit posséder, à sa partie inférieure, une valve anti-retour permettant la sortie de l'air mais pas sa réentrée. Il ne reste alors plus qu'à assurer l'étanchéité manchon/emboîture : (i) soit par la mise en place d'une genouillère (ou gaine d'étanchéité) sur l'emboîture (uniquement chez la personne présentant une amputation transtibiale), qui remontera sur la cuisse largement au-dessus du bord supérieur du manchon (Figure 4) ; (ii) soit par des collerettes placées sur le manchon lui-même (Figure 5).



Figure 4. Genouillère ou Gaine d'étanchéité ©Ottobock



Figure 5. Manchons à collerettes ©Ossür

La dépressurisation peut être :

- Passive : via la pression induite par l'introduction du membre résiduel dans l'emboîture (valve unidirectionnelle seule).
- Active : via une valve associée à une pompe externe qui peut être mécanique ou électrique. La dépression obtenue est alors nettement supérieure, ceci permettant théoriquement une meilleure coaptation au cours de la journée entre le moignon et l'emboîture. (Figure 6)

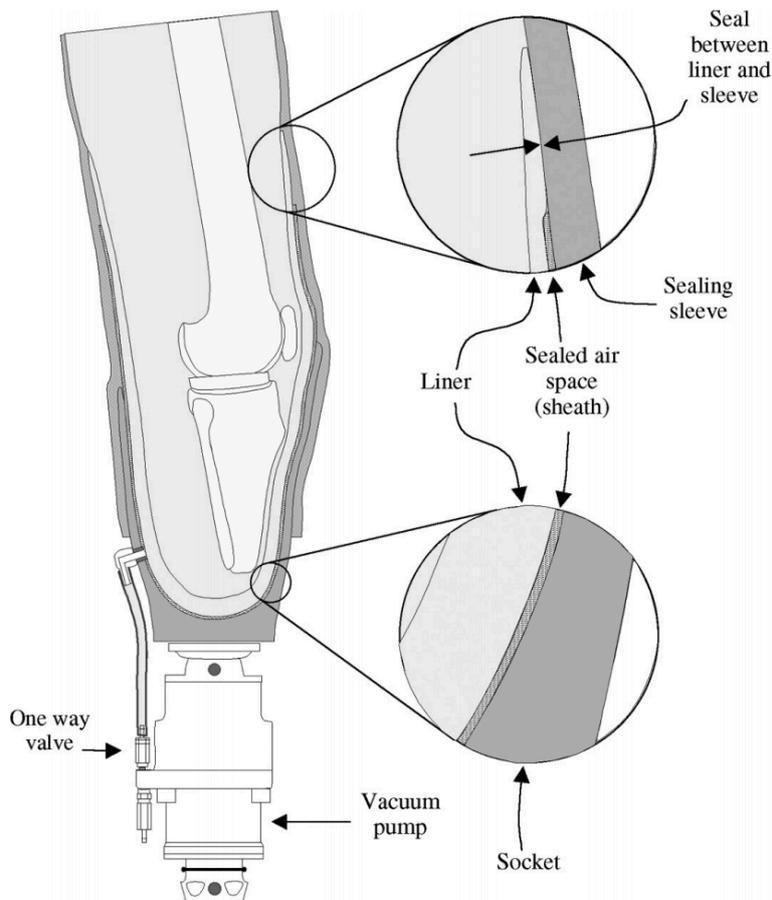


Figure 6. Dépressurisation active (pompe) ©G.M.Street

### 3. Coaptation prothèse/membre

Une bonne coaptation de la prothèse sur le membre résiduel doit être favorisée, à la fois en phase pendulaire et en phase d'appui, pour assurer un confort au patient. Des mouvements anormaux du membre résiduel dans l'emboîture sont susceptibles d'entraîner des douleurs, des plaies, ou un défaut de contrôle qui pourront aboutir à une limitation de l'usage de la prothèse et une perte de mobilité de la personne.

La dépressurisation passive a été la première à avoir été évaluée et a montré de nombreux bénéfices dans la prise en charge des personnes amputées. Entre autres, une meilleure qualité de vie chez les personnes amputées en transtibial (6), un contrôle du volume et une réduction des fluctuations de volume du membre résiduel (7) ainsi qu'une réduction du piston et de la rotation du membre résiduel dans l'emboîture (6-8). Toutefois, la dépressurisation passive nécessite de maintenir le vide :

- Soit à l'aide d'une gaine d'étanchéité qui a le défaut de remonter haut sur la cuisse, de limiter l'amplitude du genou (22), d'entraîner une hyperpression sur la rotule en flexion, de tenir chaud et d'être plus longue à chauffer.
- Soit à l'aide d'une collerette à l'intérieur de l'emboîture qui ne varie pas en fonction des changements de volume du moignon ce qui majore le risque de déchaussage et donc de chute.

La dépressurisation active est une technologie plus récente, évaluée à partir du milieu des années 1990, avec de nombreux avantages également :

- Elle permet un meilleur contrôle du volume et réduit les fluctuations de volume du membre résiduel (9). En effet le membre résiduel perd 4 à 10 % de son volume dans la journée en temps normal (7). Grâce à la dépressurisation le pourcentage de perte de volume est réduit de 3 à 0,8% voir le volume est augmenté (7,9,10). L'hypothèse retenue est que la pression négative engendrée diminuerait la pression sur les tissus interstitiels, en particulier pendant la phase oscillante. Ceci favorise l'entraînement de liquide dans les tissus interstitiels empêchant ainsi la perte de volume (11). Actuellement, la bio-impédancemétrie semble être l'outil le plus approprié pour mesurer les fluctuations de liquide extra-cellulaire et évaluer les modifications de volume du membre résiduel (12).
- Elle augmente le contact du manchon et améliore la tenue (9,13).
- Elle protège mieux le membre résiduel des lésions cutanées (14-16). En effet, 43% des personnes amputées de membre inférieur reportent des lésions cutanées induites de façon mécanique tels que des cloques (19%), des cals (15%) ou des dermabrasions (15%) (17). Elle diminue la douleur à l'extrémité du membre résiduel, en particulier pour les membres résiduels osseux (18).
- Elle optimise les caractéristiques de marche. Samitier et al. ont montré sur des personnes amputées d'origine vasculaire âgées de plus de 50 ans, une amélioration de plus de 40 mètres au test de marche de 6 minutes, un gain de plus de 3 secondes au Time Up and Go Test et une amélioration de 5 points sur l'échelle de Berg (19).
- L'équipe de Trabalessi et al. a comparé des membres résiduels avec plaie ou ulcère chez 10 personnes avec un système à dépressurisation active versus 10 avec dépressurisation passive (contrôle). Dans cette étude, la dépressurisation active a permis de raccourcir la durée avant d'avoir une marche en autonomie (20).

- Enfin, des réponses subjectives sans évaluation validée ont montré une amélioration de la proprioception et du confort (2). En 2016, une méta-analyse sur les systèmes à dépressurisation active tend à suggérer une amélioration du confort et de la qualité de vie (21). Aucune n'a évalué ces systèmes en se concentrant sur le confort pour critère de jugement principal, et encore moins en environnement écologique ou en double aveugle.

Ces différents bénéfices décrits dans la littérature sont également mis en avant par les constructeurs. Toutefois, il existe plusieurs types de dépressurisation active, sans argument de supériorité prouvé d'un type par rapport à l'autre. Il en existe avec des pompes mécaniques ou des pompes électroniques, certaines avec un manchon à collerette et d'autres avec une gaine d'étanchéité. Cette gaine d'étanchéité a le défaut de limiter l'amplitude de mouvement du genou (22). La dépressurisation active réalisée sans gaine d'étanchéité pourrait donc apporter de nombreux avantages pour les patients : coaptation, confort et sécurité.

Enfin, aucune étude n'a encore évalué le confort pour un système à dépressurisation active avec un manchon à collerette, donc sans gaine d'étanchéité.

#### 4. UNITY™

Unity est un système de pompe mécanique générant une dépressurisation active qui permet d'obtenir une dépression sans gaine d'étanchéité s'il est associé à un manchon à collerette. Le système Unity applique ainsi le vide autour de la partie distale du moignon (entre le manchon et l'emboîture, sous la collerette).

Le système Unity comprend une valve qui permet d'obtenir un vide efficace facilement, rapidement et automatiquement, au bout de quelques pas effectués tranquillement (pompe inclus dans le pied de la prothèse). La fonction de relâchement est également importante pour l'utilisateur : il suffit d'appuyer sur le bouton pour annuler instantanément le vide.



Figure 7. Système Unity ©Ossür



Le système Unity s'appuie sur la technologie du manchon silicone Iceross Seal-In V. Une extrémité distale souple, située sous un joint hermétique, a pour but de garantir une parfaite adaptation et un réel confort. Cette membrane d'étanchéité s'adapte au moignon en répartissant uniformément la pression, évitant ainsi les pics de pression inconfortables.

L'extrémité distale du moignon, sur laquelle se trouvent des tissus généralement plus mous, est la zone la plus sensible aux changements de volume. Elle nécessite donc une stabilisation efficace permettant de conserver une bonne suspension/répartition des appuis et un bon fonctionnement de la prothèse. À l'inverse, la zone la plus proche du genou, contenant des os et des tendons, est relativement stable tout au long de la journée.

Figure 8. Manchon Iceross Seal-in 5 ©Ossür

Selon ÖSSUR, le système Unity améliore la marche de l'amputé, l'ajustement de l'emboîture (moins de piston), la santé de la peau, le confort et le contrôle du volume du membre résiduel pendant la journée. Des données empiriques rapportées par les praticiens prescripteurs semblent montrer que les utilisateurs de Unity (chez des personnes présentant une amputation transtibiale) font état d'une plus grande amplitude de mouvement du genou possible en comparaison avec l'utilisation d'un système avec gaine d'étanchéité. Ils rapportent également un plus grand confort et une meilleure proprioception pendant la marche comparée à un système de dépressurisation traditionnel (passif).

Unity est un dispositif médical de classe I et dispose d'un marquage CE depuis le 29/06/2018.

## 5. Conclusion

L'amputation majeure de membre inférieur est responsable d'une incapacité permanente générant une dépendance définitive vis-à-vis des prothèses. La dépressurisation active a été peu évaluée et rarement dans des essais à fort niveau de preuve. Ainsi, une méta-analyse publiée en 2016 sur la dépressurisation active par *Gholizadeh et al* (21) n'incluait que 26 études de qualité satisfaisante entre 2001 et 2016 ne portant que sur 1 à 18 patients (7 en moyenne). A ce jour, il n'existe à notre connaissance que 3 études évaluant le système Unity réalisées par la même équipe lors d'une même évaluation de 12 patients (23-25). Aucune n'évalue le confort dans l'emboiture.

Nous proposons donc une étude de type individuel randomisé multiple, prospective, en double aveugle (multiple N-of-1 trial) multicentrique en milieu écologique, afin d'apporter des éléments plus robustes aux praticiens et aux patients dans le choix de la prothèse qui sera la plus adaptée à leur confort.

# SINGLE-CASE EXPERIMENTAL DESIGNS (SCED)

## 1. Justification d'une méthodologie innovante

Le Multiple N-of-1 trial sera utilisé dans l'étude.

### *1.1. Une méthodologie née face aux problèmes rencontrés par les études randomisées contrôlées (RCT ou Randomized Controlled Trial).*

La difficulté de mettre en place des RCT de bonne qualité et de puissance suffisante est majeure ce qui explique que peu d'étude de bonne qualité soient publiées sur les dispositifs médicaux. Plusieurs problèmes méthodologiques sont mis en évidence : la difficulté d'obtenir des groupes homogènes et suffisamment bien appariés, la question éthique de ne donner qu'à un bras de patient l'accès au dispositif innovant, et, la taille des échantillons souvent insuffisante pour détecter une différence statistiquement significative. Plus rarement, d'autres biais sont mis en évidence par certains auteurs : un masquage de la variabilité intra-individuelle par la moyenne du groupe, un masquage des variabilités inter-individuelles par une mesure ponctuelle du patient avant et après traitement, et, des critères d'inclusion stricts non représentatifs de la réalité des patients rencontrés (26,27).

### *1.2. Méthodologie N-of-1 trial*

En médecine, le concept de N-of-1 trial a été utilisé en recherche clinique à partir des années 80, en réponses aux limitations d'applicabilité des résultats de multiples RCT (28).

Les N-of-1 trials sont des essais en cross-over multiples, en double aveugle, chez un même patient évaluant l'effet d'une intervention sur plusieurs phases avec des transitions de phases randomisés. Ceux-ci permettent de comparer une intervention cible (par exemple, un médicament, une prothèse, une orthèse) à un placebo (ou une autre intervention standard) pour des conditions chroniques stables et pour des interventions ayant des effets on/off.

Chaque N-of-1 trial concerne un seul patient (et par conséquent est parfois aussi appelé « Individual RCT »), ce patient agissant comme son propre contrôle. Ainsi, les phases avec et sans intervention sont comparées entre elles au sein d'un même patient. Les N-of-1 peuvent donc identifier si un patient est répondeur ou non répondeur. Ils fournissent des informations factuelles sur la réponse individuelle au traitement et peuvent être utilisés pour optimiser les

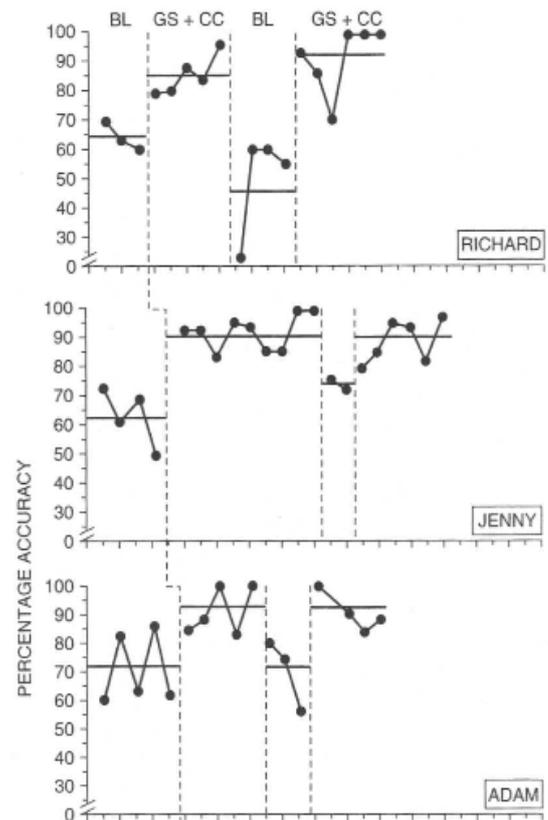
prescriptions pour un individu (par exemple identifier les patients qui pourraient tirer un bénéfice supplémentaire de dispositifs médicaux plus coûteux). Chaque patient réalisant à lui seul des alternances multiples, un résultat statistique est généré par patient permettant de respecter la variabilité inter-individuelle dans l'interprétation des résultats. La répétition des mesures et des phases permet en outre d'intégrer la variabilité intra-individuelle dans la moyenne des scores de chaque patient.

**Exemple de design en Multiple N-of-1 trial :**

Ici 3 patients réalisent chacun un N-of-1 trial à 4 phases (design ABAB) avec des longueurs de phases de longueur randomisée.

La méthodologie consiste à réaliser des mesures répétées en alternant des phases sans et avec intervention. Chaque patient est son propre contrôle.

Pour diminuer les chances que cet effet soit lié à une coïncidence, la littérature recommande de démontrer trois fois l'effet de l'intervention (3 transitions).



Plusieurs études N-de-1 testant la même intervention (ou dispositif) dans une population de patients similaire peuvent être agrégées (d'où le nom « Multiple » ou « Aggregated » N-of-1 trial) avec des niveaux de puissance élevés (par exemple via la méthode bayésienne). Ceci permet de fournir une estimation de l'effet sur la population avec uniquement une fraction de la taille de l'échantillon qui aurait été nécessaire dans le cadre d'une étude randomisée contrôlée à bras parallèle équivalent. Cette méthodologie présente des avantages évidents pour l'accumulation de preuves dans des populations où les participants sont difficiles à recruter (amputations, maladie rare...), à conserver (par exemple, des soins palliatifs), ou hétérogènes, ou pour des interventions difficiles à mettre à la disposition d'un grand échantillon de patients (par exemple, dispositifs innovants coûteux).

La principale différence par rapport aux RCT réside dans le fait que chaque participant reçoit à la fois l'intervention et le traitement de comparaison dans un ordre aléatoire et ceci de façon répétée. Cela permet donc des répliques de l'effet de l'intervention au sein même d'un patient tout en agrégeant les résultats sur un groupe.

Ce type de méthodologie est maintenant reconnu comme un niveau de preuve 1 par le Oxford Centre for evidence-based medicine ([www.cebm.net](http://www.cebm.net)) (29).

### *1.3. Avantages et inconvénients des Multiple N-of-1 trial par rapport aux études randomisées contrôlées*

#### *Avantages :*

- Taille d'échantillon plus petite pour obtenir une significativité statistique
- Les patients sortant de l'étude (perdus de vue, retrait de l'étude...) peuvent tout de même être analysés sur les phases déjà complétées
- Réponse personnalisée et immédiate donnée à chaque patient par rapport au dispositif testé
- Possibilité de travailler avec des échantillons hétérogènes pour l'interprétation individuelle
- Les 2 bras des traitements sont parfaitement appariés
- Tous les patients testent les 2 traitements (pas de problème éthique)
- Analyse patient par patient : répondeurs, non répondeurs, aggravés

#### *Inconvénients :*

- La population est plus réduite et risque de ne pas être représentative de la population générale. Cependant, ce problème n'est pas spécifique aux N-of-1 trial. Les études randomisées contrôlées disent en théorie donner un résultat généralisable à la population mais masquent la variabilité de réponse au traitement. Même dans un RCT extrêmement bien mené, il existe des individus dont le comportement n'est pas affecté, ou est aggravé par le traitement, mais ces résultats sont noyés dans une moyenne de groupe.
- Impossibilité d'explorer statiquement les facteurs prédictifs. Cependant, la problématique n'est pas différente des RCT dont la puissance est calculée pour démontrer l'effet d'un traitement. Cette puissance est en général insuffisante pour déterminer les facteurs modérateurs médiateurs et les caractéristiques des répondeurs.

- Impossibilité de détecter des effets secondaires de faible prévalence.

#### *1.4. Conditions nécessaires aux N-of-1 trial et applicabilité à l'appareillage*

Parmi les méthodologies des cas uniques expérimentaux à mesures répétées, les N-of-1 trial présentent des conditions plus strictes à son application. La méthode peut être utilisée pour tout traitement où les caractéristiques suivantes sont applicables (30) :

- État du patient stable au cours des phases avec fluctuations minimales dans le temps.
- Le traitement ne modifie pas la pathologie sous-jacente, mais traite uniquement les symptômes.
- L'intervention doit avoir un wash-out court c'est-à-dire que son effet disparaît à son retrait (ou pour les médicaments une demi-vie courte).
- L'effet thérapeutique doit être d'action rapide lorsque le traitement est mis en place et s'arrêter rapidement lorsqu'il est enlevé (effet on/off).
- Il n'y a pas d'effet cumulatif du traitement.
- Si le traitement est coûteux, ou a des effets secondaires significatifs ou est controversé (ex : traitement aux effets inconstants, avec de la littérature contradictoire) et par conséquent doit justifier d'une recherche rigoureuse pour guider les futures prescriptions et/ou remboursement.

Il est étonnant de constater que les N-of-1 trial sont peu utilisés dans le champ des appareillages et des dispositifs médicaux alors que ce type d'intervention correspond souvent aux critères requis pour cette méthodologie.

De nombreuses études en multiple N-of-1 trial ont été publiées dans d'autres domaines médicaux (31-33), mais leur utilisation dans le champ de l'appareillage et des dispositifs médicaux concerne pour le moment surtout des études pilotes à 2 ou 3 patients (34) et d'autres méthodes de mesures répétées en cas uniques (35-37).

#### *Documentations utiles*

- Guide détaillé de la méthode N-of-trial (32).
- Description des différentes méthodologies pour petits échantillons (38).
- Méthodologie des cas uniques expérimentaux en mesures répétées testant une intervention (39,47).
- Pour des guides pratiques de mise en œuvre des cas uniques expérimentaux en rééducation et appareillage (40).

## 2. Étude Unity

Design : Étude expérimentale en cas uniques multiples, en introduction retrait, multicentrique, randomisée, double aveugle, à répétitions multiples (« Multiple » ou « Aggregated » N-of-1 trial) aussi appelé « Individual RCT » multiple.

### 2.1. Randomisation

Plusieurs modes de randomisation existent dans les N-of-1 trial.

#### 2.1.1. Randomisation de l'ordre de 2 traitements au cours d'un cycle de durée constante

La randomisation par block aussi appelés par cycles AB ou BA permet d'avoir maximum deux fois la même condition. Un tirage au sort détermine à chaque cycle si le patient aura les traitements dans l'ordre AB ou BA, un nouveau tirage au sort est réalisé après chaque cycle, les cycles étant de durée constante. Pour permettre d'analyser au moins 3 transitions (recommandation grille RoBiNT (47)), 3 blocks sont nécessaires.

	Nombre de transition (changement de traitement)
AB AB AB	5
AB AB BA	4
AB BA BA	4
AB BA AB	3
BA AB AB	4
BA AB BA	3
BA BA BA	5
BA BA AB	4

Elle constitue la méthode la plus fréquemment utilisée dans les essais médicamenteux où une durée égale de phase est souhaitable afin de distribuer de façon homogène d'éventuels effets rémanents. Cependant, elle ne permet pas d'obtenir une réponse statistique de l'effet par patient et manque de puissance puisque seules 8 permutations sont possibles.

### 2.1.2. Randomisation de la durée des phases

Issue du milieu comportementaliste, l'une des alternatives est de randomiser la durée de chaque phase - chaque patient suivant un design ABAB - avec ainsi 3 transitions et des moments de changement de phase aléatoires différents d'un patient à l'autre (exemples Figure 9).

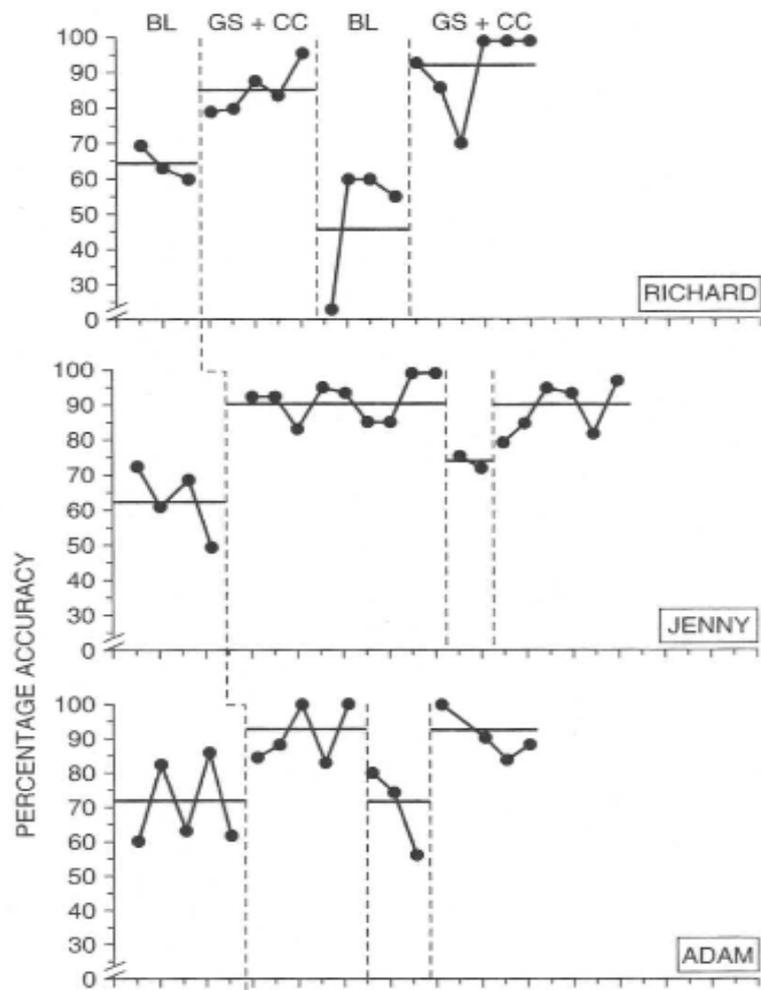


Figure 9. Exemples de randomisation par phase

L'avantage réside dans le fait de pouvoir utiliser des tests de permutation pour extraire une probabilité  $p$  d'effet basée sur le rang chez chaque patient. La moyenne correspondant alors aux transitions réelles parmi d'autres transitions possibles hypothétiques.

Ce type de design permet de déterminer a priori le nombre de permutations théoriques possibles et ainsi la puissance de l'étude pour un patient donné. Par exemple, si le nombre de permutations possibles est de 15, et même si le traitement montre un effet spectaculaire chez le patient, le  $p$  sera au mieux de  $1/15 = 0.066$  ce qui ne permet pas d'atteindre le seuil de significativité de 0.05. Par contre avec 360 permutations possibles, le  $p$  peut atteindre 0.003.

Le calcul de puissance de l'étude pour chaque N-of-1 trial est ici basé sur ce principe en utilisant les paramètres suivants :

- Durée minimum de chaque phase : 7 jours. La variabilité potentielle de l'utilisation de la prothèse entre les jours de semaine et le week-end (activité de loisir, trajet pour le travail...) justifie ce choix afin de toujours inclure au moins un week-end par phase.
- Durée maximale de l'étude : 50 jours.

Le nombre de permutations générés par ce design est donc de 2300. Ceci permet d'obtenir dans le meilleur des cas une significativité de  $p = 0.0004$  pour chaque patient.

### 2.1.3. Procédure

Après une phase d'habituation de 28 jours au système Unity, les patients débiteront tous par la phase A (système Unity présent mais débranché) avec une auto-évaluation journalière du confort. La randomisation réalisée patient par patient déterminera au bout de combien de jours le patient sera reconvoqué pour brancher ou vérifier (mais laisser débranché i.e. réglage placebo) le système Unity. De même, les autres changements de phase et réglages placebo seront déterminés par randomisation. Toutefois, l'analyse de données se fera par randomisation de longueur de phase c'est-à-dire que deux phases A séparées d'un réglage placebo seront groupées ensemble pour l'analyse statistique.

Chaque patient aura un minimum de 7 mesures par phases (selon randomisation) correspondant à une durée de phase minimale de 7 jours.

La procédure a pour objectif d'être répétée sur 5 patients par centre avec 4 centres participant.

## 2.2. Aspects statistiques

### 2.2.1. Calcul de puissance pour chaque N-of-1 trial (soit chaque patient)

Dans les tests de randomisation, la puissance dépend du type de randomisation, du nombre de phases, et du nombre de mesures par phases car le type de randomisation va générer un nombre maximum de permutations en fonction de ces paramètres. Ainsi, plus le nombre de permutations possibles est grand, plus il y aura de possibilité de dépister un effet de traitement qui dépasse le seuil de significativité de 0.05.

### 2.2.2. Nombre de sujets pour l'agrégation des N-of-1 trial

L'efficacité de l'intervention à l'échelle individuelle sera testée statistiquement par tests de randomisation basés sur les moyennes des phases (41). Les tests de randomisation contournent le problème d'autocorrélation des données SCED (dépendance sérielle) et sont par conséquent considérés comme le gold standard, à condition que le design de l'étude SCED comporte une randomisation permettant un nombre de permutations suffisantes. Un résultat de test de randomisation sera généré par patient.

Pour les critères secondaires mesurés une fois par phase, l'analyse se fera par NAP (non-overlap of all pairs) basé sur un calcul de chevauchement (42,43). Le NAP est une estimation de la probabilité qu'un point sélectionné de façon aléatoire en phase B montre une amélioration par rapport à point sélectionné de façon aléatoire en phase A avec  $\theta = \Pr(YB > YA) + 0.5 \times \Pr(YB = YA)$  (43).

L'interprétation de la taille de l'effet par NAP selon les règles de Cohen ( $d = 3.464 \times (1 - \sqrt{1 - \text{NAP}}) / .5$ ) ayant montré être inadéquate, les critères de Parker seront utilisés (42) :

- Effet présent mais faible si NAP : 0.5–0.65 ;
- Effet modéré : 0.66–0.92 ;
- Effet large : 0.93–1.0.

Le NAP sera également appliqué aux mesures quotidiennes pour la taille de l'effet.

Les données des participants seront synthétisées par Brinley Plots (44).

### 2.3. Qualité méthodologique de l'étude

Plusieurs guides méthodologiques, standards et cotations de qualité d'étude N-of-1 trial existent :

- L'extension CONSORT pour N-o-1 trial (CENT) (45, 46), définit les éléments à rapporter dans le protocole et la publication (cf annexe 4).
- La grille RoBiNT (Risk of Biais in N-of-1 Trials) (47) donne des recommandations quantitatives précises (bien que cette grille ne soit pas spécifique des N-of-1 trial mais applicables à d'autres méthodologies testant une intervention par mesures répétées sur cas uniques). A part les exigences méthodologiques habituelles dans les études testant une intervention, les exigences spécifiques au SCED et N-of-1 trial de cette grille comportent :
  - Un minimum de 5 mesures au cours d'une phase ;
  - Un minimum de 3 transitions pour démontrer un effet ;
  - Une réplication du design à d'autres patients, par d'autres équipes ;
  - Une mesure de fidélité procédurale.

L'étude est ici rédigée selon les exigences CENT de CONSORT mais avec les recommandations de l'échelle Risk of Biais in N-of-1 Trials (45-47).

#### 2.3.1 Réplication du design

Pour améliorer le caractère généralisable des résultats, la littérature des SCED propose :

- De répliquer les résultats à différents patients, par différents thérapeutes, dans différents lieux, ce qui sera le cas ici.

- De décrire précisément les caractéristiques, mode de vie, contexte et éléments qui pourraient influencer la réponse au traitement et d'analyser les résultats de chaque patient séparément, afin de donner une description précise des patients répondeurs et non répondeurs.

#### 2.3.2 Fidélité procédurale

Une grille de fidélité procédurale sera remplie à chaque phase au moment du réglage (actif ou placebo) du système Unity par le prothésiste responsable du réglage et par un autre prothésiste :

- Alignement.
- Caractère effectivement branché/débranché de la prothèse.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Dillingham TR, Pezzin LE, MacKenzie EJ, Burgess AR. Use and satisfaction with prosthetic devices among persons with trauma-related amputations: a long-term outcome study. *Am J Phys Med Rehabil.* août 2001;80(8):563-71.
2. Gholizadeh H, Lemaire ED, Sinitski EH, Nielen D, Lebel P. Transtibial amputee gait with the unity suspension system. *Disabil Rehabil Assist Technol.* 2020;15(3):350-6.
3. Samuelsson KAM, Töytäri O, Salminen A-L, Brandt A. Effects of lower limb prosthesis on activity, participation, and quality of life: a systematic review. *Prosthet Orthot Int.* juin 2012;36(2):145-58.
4. Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation – Scan Santé  
<https://www.scansante.fr/applications/statistiques-activite-SSR/submit?snatnav=&annee=2017&tgeo=fe&codegeo=99&SePP=0&SeTailEt=0&SeTypHos=0&SeAge16=0&catmaj=08&gn=0803&gpmmedeco=&x=0>
5. Berke GM, Ferguson J, Milani JR, Hattingh J, McDowell M, Nguyen V, et al. Comparison of satisfaction with current prosthetic care in veterans and servicemembers from Vietnam and OIF/OEF conflicts with major traumatic limb loss. *J Rehabil Res Dev.* 2010;47(4):361-71.
6. Brunelli S, Delussu AS, Paradisi F, Pellegrini R, Traballesi M. A comparison between the suction suspension system and the hypobaric Iceross Seal-In® X5 in transtibial amputees. *Prosthet Orthot Int.* déc 2013;37(6):436-44.
7. Board WJ, Street GM, Caspers C. A comparison of trans-tibial amputee suction and vacuum socket conditions. *Prosthet Orthot Int.* déc 2001;25(3):202-9.
8. Arndt B, Caldwell R, Fatone S. Use of a Partial Foot Prosthesis With Vacuum-Assisted Suspension: A Case Study. *JPO: Journal of Prosthetics and Orthotics.* avr 2011;23(2):82.
9. Gerschutz M, Denune J, Colvin J, Schober G. Elevated Vacuum Suspension Influence on Lower Limb Amputee's Residual Limb Volume at Different Vacuum Pressure Settings
10. Sanders JE, Harrison DS, Myers TR, Allyn KJ. Effects of elevated vacuum on in-socket residual limb fluid volume: case study results using bioimpedance analysis. *J Rehabil Res Dev.* 2011;48(10):1231-48.
11. Street GM. Vacuum suspension and its effect on the limb. *OrthopTech.* Apr.2007:1-4.
12. Youngblood RT, Brzostowski JT, Hafner BJ, Czerniecki JM, Allyn KJ, Foster RL, et al. Effectiveness of elevated vacuum and suction prosthetic suspension systems in managing daily residual limb fluid volume change in people with transtibial amputation. *Prosthet Orthot Int.* juin 2020;44(3):155-63.
13. Klute GK, Berge JS, Biggs W, Pongnumkul S, Popovic Z, Curless B. Vacuum-assisted socket suspension compared with pin suspension for lower extremity amputees: effect on fit, activity, and limb volume. *Arch Phys Med Rehabil.* oct 2011;92(10):1570-5.
14. Kahle J, Orriola J, Johnston W, Highsmith M. The effects of vacuum assisted suspension on residual limb physiology, wound healing, and function: a systematic review. *Technology & Innovation.* 27 janv 2014;15.
15. Rink CL, Wernke MM, Powell HM, Tornero M, Gnyawali SC, Schroeder RM, et al. Standardized Approach to Quantitatively Measure Residual Limb Skin Health in Individuals with Lower Limb Amputation. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 1 juill 2017;6(7):225-32.
16. Boman, I.-L., Bartfai, A., Borell, L., Tham, K., & Hemmingsson, H. (2010). Support in everyday activities with a home-based electronic memory aid for persons with memory impairments. *Disability & Rehabilitation: Assistive Technology*, 5(5), 339-350.  
<https://doi.org/10.3109/17483100903131777>

17. Meulenbelt HE, Geertzen JH, Jonkman MF, Dijkstra PU. Determinants of skin problems of the stump in lower-limb amputees. *Arch Phys Med Rehabil.* janv 2009;90(1):74-81.
18. Sanders JE, Jacobsen AK, Ferguson JR. Effects of Fluid Insert Volume Changes on Socket Pressures and Shear Stresses: Case Studies from two Trans-Tibial Amputee Subjects. *Prosthet Orthot Int.* 1 déc 2006;30(3):257-69
19. Samitier CB, Guirao L, Costea M, Camós JM, Pleguezuelos E. The benefits of using a vacuum-assisted socket system to improve balance and gait in elderly transtibial amputees. *Prosthet Orthot Int.* févr 2016;40(1):83-8.
20. Residual limb wounds or ulcers heal in transtibial amputees using an active suction socket system. A randomized controlled study. *Eur J Phys Rehabil Med.* déc 2012;48(4):613-23.
21. Gholizadeh H, Lemaire ED, Eshraghi A. The evidence-base for elevated vacuum in lower limb prosthetics: Literature review and professional feedback. *Clin Biomech (Bristol, Avon).* 2016;37:108-16.
22. Scott H, Condie M, Treweek S, Sockalingam S. An evaluation of the Amputee Mobility Aid (AMA) early walking aid. *Prosthetics and orthotics international.* 1 mai 2000;24:39-46.
23. Gholizadeh H, Lemaire ED, Sinitski EH. Transtibial amputee gait during slope walking with the unity suspension system. *Gait Posture.* 2018;65:205-12.
24. Thibault G, Gholizadeh H, Sinitski E, Baddour N, Lemaire ED. Effects of the unity vacuum suspension system on transtibial gait for simulated non-level surfaces. *PLoS ONE.* 2018;13(6):e0199181.
25. Gholizadeh H, Lemaire ED, Sinitski EH, Nielen D, Lebel P. Transtibial amputee gait with the unity suspension system. *Disabil Rehabil Assist Technol.* 2020;15(3):350-6.
26. Fortin M, Dionne J, Pinho G, Gignac J, Almirall J, Lapointe L. Randomized Controlled Trials: Do They Have External Validity for Patients With Multiple Comorbidities? *Ann Fam Med.* mars 2006;4(2):104-8.
27. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ.* 23 mars 2010;340(mar23 1):c869-c869.
28. Guyatt, G. H., Heyting, A., Jaeschke, R., Keller, J., Adachi, J. D., & Roberts, R. S. (1990). N of 1 randomized trials for investigating new drugs. *Controlled Clinical Trials*, 11(2), 88-100.
29. OCEBM Levels of Evidence Working Group\*. "The Oxford 2011 Levels of Evidence". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>  
 \* OCEBM Table of Evidence Working Group = Jeremy Howick, Iain Chalmers (James Lind Library), Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, Hazel Thornton, Olive Goddard and Mary Hodgkinson
30. Nikles, J., Mitchell, G. K., Schluter, P., Good, P., Hardy, J., Rowett, D., ... Currow, D. (2011). Aggregating single patient (n-of-1) trials in populations where recruitment and retention was difficult: the case of palliative care. *Journal of Clinical Epidemiology*, 64(5), 471-480. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.05.009>
31. Mitchell, G. K., Hardy, J. R., Nikles, C. J., Carmont, S.-A. S., Senior, H. E., Schluter, P. J., ... Currow, D. C. (2015). The Effect of Methylphenidate on Fatigue in Advanced Cancer: An Aggregated N-of-1 Trial. *Journal of Pain and Symptom Management*, 50(3), 289-296. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2015.03.009>
32. Nikles, J., Mitchell, G. K., Hardy, J., Agar, M., Senior, H., Carmont, S.-A., ... Currow, D. (2015). Testing pilocarpine drops for dry mouth in advanced cancer using n-of-1 trials: A feasibility study. *Palliative Medicine*, 29(10), 967-974. <https://doi.org/10.1177/0269216315585473>

33. Yelland, M. J., Nikles, C. J., McNairn, N., Del Mar, C. B., Schluter, P. J., & Brown, R. M. (2007). Celecoxib compared with sustained-release paracetamol for osteoarthritis: a series of n-of-1 trials. *Rheumatology (Oxford, England)*, 46(1), 135–140. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kel195>
34. Lui, M., Falk, T. H., & Chau, T. (2012). Development and evaluation of a dual-output vocal cord vibration switch for persons with multiple disabilities. *Disability and Rehabilitation: Assistive Technology*, 7(1), 82–88. <https://doi.org/10.3109/17483107.2011.557467>
35. Blyth, K. M., McCabe, P., Madill, C., & Ballard, K. J. (2016). Ultrasound visual feedback in articulation therapy following partial glossectomy. *Journal of communication disorders*, 61, 1–15.
36. Boman, I.-L., Bartfai, A., Borell, L., Tham, K., & Hemmingsson, H. (2010). Support in everyday activities with a home-based electronic memory aid for persons with memory impairments. *Disability & Rehabilitation: Assistive Technology*, 5(5), 339–350. <https://doi.org/10.3109/17483100903131777>
37. Ten Berge, S. R., Boonstra, A. M., Dijkstra, P. U., Hadders-Algra, M., Haga, N., & Maathuis, C. G. B. (2012). A systematic evaluation of the effect of thumb opponens splints on hand function in children with unilateral spastic cerebral palsy. *Clinical rehabilitation*, 26(4), 362–371. <https://doi.org/10.1177/0269215511411936>
38. Hilgers R-D, Roes K, Stallard N, Alberti C, van Baal C, Benda N, et al. Directions for new developments on statistical design and analysis of small population group trials. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 14 juin 2016;11(1):78.
39. Graham JE, Karmarkar AM, Ottenbacher KJ. Small Sample Research Designs for Evidence-based Rehabilitation: Issues and Methods. *Arch Phys Med Rehabil*. août 2012;93(8 Suppl):S111-6.
40. Krasny-Pacini A, Evans J. Single-case experimental designs to assess intervention effectiveness in rehabilitation: A practical guide. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. mai 2018;61(3):164-79.
41. Levin, J. R., Ferron, J. M., & Gafurov, B. S. (2016). Comparison of randomization-test procedures for single-case multiple-baseline designs. *Developmental Neurorehabilitation*, 0(0), 1–21. <https://doi.org/10.1080/17518423.2016.1197708>
42. Parker, R. I., & Vannest, K. (2009). An improved effect size for single-case research: nonoverlap of all pairs. *Behavior therapy*, 40(4), 357–367. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2008.10.006>
43. Parker, R. I., Vannest, K. J., Davis, J. L., & Sauber, S. B. (2011). Combining nonoverlap and trend for single-case research: Tau-U. *Behavior Therapy*, 42(2), 284–299. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2010.08.006>
44. Blampied, N. M. (2017). Analyzing Therapeutic Change Using Modified Brinley Plots: History, Construction, and Interpretation. *Behavior Therapy*, 48(1), 115–127. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2016.09.002>
45. Shamseer, L., Sampson, M., Bukutu, C., Schmid, C. H., Nikles, J., Tate, R., ... and the CENT group. (2015). CONSORT extension for reporting N-of-1 trials (CENT) 2015: Explanation and elaboration. *BMJ*, 350(may14 15), h1793–h1793. <https://doi.org/10.1136/bmj.h1793>
46. Vohra, S., Shamseer, L., Sampson, M., Bukutu, C., Schmid, C. H., Tate, R., ... and the CENT group. (2015). CONSORT extension for reporting N-of-1 trials (CENT) 2015 Statement. *BMJ*, 350(may14 17), h1738–h1738. <https://doi.org/10.1136/bmj.h1738>
47. Tate, R. L., Perdices, M., Rosenkoetter, U., Wakim, D., Godbee, K., Togher, L., & McDonald, S. (2013). Revision of a method quality rating scale for single-case experimental designs and n-of-1 trials: the 15-item Risk of Bias in N-of-1 Trials (RoBiNT) Scale. *Neuropsychological Rehabilitation*, 23(5), 619–638. <https://doi.org/10.1080/09602011.2013.824383>

### III. ARTICLE

---

CONFORT EN MILIEU ECOLOGIQUE CHEZ LA PERSONNE PRESENTANT UNE AMPUTATION TRANSTIBIALE EQUIPEE D'UN SYSTEME A DEPRESSURISATION ACTIVE : PROTOCOLE DE RECHERCHE D'UNE ETUDE DE TYPE N-OF-1 TRIAL, RANDOMISEE, MULTICENTRIQUE, EN DOUBLE-AVEUGLE

#### **DAILY SOCKET COMFORT IN TRANSTIBIAL AMPUTEE WITH AN ACTIVE VACUUM SUSPENSION SYSTEM: STUDY PROTOCOL OF A RANDOMIZED, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND N-OF-1 TRIAL**

**Authors:** Guilhem Emile<sup>1</sup>, Agata Krasny-Pacini MD<sup>2</sup>, Jean-Christophe Daviet MD, PhD<sup>3</sup>, Mathieu De Sèze MD, PhD<sup>4</sup> and Rémi Klotz MD<sup>5</sup>

<sup>1</sup> *Department of Physical and Rehabilitation Medicine, Bordeaux University Hospital, Place Amélie Raba Léon, 33000 Bordeaux, France.*

<sup>2</sup> *Department of Physical and Rehabilitation Medicine, Clémenceau University Institute, 45 Boulevard Clémenceau, 67000 Strasbourg, France.*

<sup>3</sup> *Department of Physical and Rehabilitation Medicine, Limoges University, Jean Rebeyrol Hospital, Avenue du Buisson, 87170 Limoges, France.*

<sup>4</sup> *Physical and Rehabilitation Medicine Unit, EA4136, Bordeaux University Hospital, University of Bordeaux, Bordeaux, France*

<sup>5</sup> *La Tour de Gassies Centre for Physical Medicine and Rehabilitation, UGECAM, Rue Tour de Gassies, 33523 Bruges, France.*

**Keywords:** Amputation; elevated vacuum; vacuum-assisted suspension; active vacuum; prosthetic suspension system; N-of-1 Trial

# ABSTRACT

**Background.** Vacuum suspension could improve comfort and quality of life for people with limb loss. Research is lacking to inform clinical practice, especially according to prospective studies in the ecological environment.

**Objective.** The aim of this study is to evaluate the comfort of the Unity™ elevated vacuum system in daily routine in individuals with unilateral transtibial amputation.

**Methods and design.** A multicenter, randomized, prospective, double-blind clinical N-of-1 trial will be performed. People ( $n = 20$ ) with unilateral transtibial amputation will be fit with the Ossur Unity™ elevated vacuum suspension system. After one-month accommodation period, they will be randomly distributed into active or inactive vacuum 7 to 28 days phases with at least three phase change and a maximum of 50 days. Comfort will be daily assessed with the 0 to 10 Socket Comfort Score in the ecological environment as well as function scores at each phase change.

**Discussion.** We believe that an approach in an ecological environment and with daily measures will stick to reality. Also, this method seems to be more appropriate for assessing this population with a high level of evidence. Large randomized controlled trials are difficult to adapt to the small amputee population. N-of-1 trial is particularly suitable for the on/off effect of active vacuum systems combining a high level of evidence with a small sample size. The results of this study could provide valuable insight to enhance the understanding of VASS and to guide the choice of patients with unilateral transtibial amputation and prescribers.

**Trial Registration.** N° ID-RCB 2020-A01309-30

# MANUSCRIPT

## 1. Introduction

Lower limb amputation has a major functional impact and significantly reduces independence in daily life (1). In France, cases of lower limb major amputation (requiring the sacrifice of the heel support) were estimated in 2017 at between 100,000 and 105,000 with an incidence of 7922 new cases per year (2).

A good prosthesis coaptation on the residual limb (RL) in the swing or in the stance phase is essential to ensure the patient's comfort. Abnormal movements of the RL in the socket lead to pain and sores or to a lack of control, resulting in a limitation of prosthesis use and a loss of mobility. Liners are secured to the limb by many suspension mechanisms including mechanical (straps, distal attachment or distal pin/lock attachment), and vacuum systems (passive and active). Distal pin/lock attachment induces more displacement in the socket (3,4) and distal tissue stretching ("milking") which could not be appreciated by patients (5,6). Passive vacuum systems (suction suspension systems) were firstly evaluated and have shown many benefits on quality of life (3), volume control (4,7), reducing the pistoning and rotation of the RL in the liner (3,4,7).

Active vacuum systems, (or Vacuum-assisted suspension systems (VASS)) are generated by a mechanical or electrically powered vacuum pump and were originally evaluated by Caspers in 1995 (8) to reduce RL volume loss. Many various benefits can be found in the literature which are promoted by manufacturers. It increases negative pressure during swing phase (9) and reduces RL volume fluctuations which better protects from skin lesions (10–12) and enhances coaptation and security during walking (4,7,13). On functional features, it optimizes gait characteristics (BERG scale, Time Up and Go Test, 6-minute walk test) (14), but these tests were not evaluated on the Unity system.

However, among several types of VASS none has proven its superiority over the other. Although offering the patient alternatives to traditional methods, most VASS have not been compared under clinical trial rigor. VASS are not appropriate for all despite all their beneficial effects. VASS require more maintenance, more attention and skills for donning and doffing and may be difficult for older patients with amputations (15).

Centers for Medicare and Medicaid Services reported an increase in VASS specific billing codes in USA from \$1.4 million in 2003 to \$9.1 million in 2011, indicating a trend toward increased fitting and preference for using VASS technology (16).

Prescribers have the choice between 3 Vacuum Assisted Suspension System in France: the WillowWood LimbLogic system™, the OttoBock Harmony system™, and the Ossür Unity system™. Vacuum is created between a knee sealing sleeve and the liner in both LimbLogic VS (Ohio WillowWood) and Harmony (OttoBock) systems. The sleeve creates a seal around the top edge of the prosthetic socket. Vacuum is created using a pump and exhaust valve. The sealing sleeve is up to the top of the thigh but limits the knee's range of motion (17,18), gives warmth and create hyperpressure on the patella. VASS without a sealing sleeve could therefore bring many advantages for patients.

VASS with the Unity system is obtained through the act of a mechanical pump which draws air out from the socket in each step. It creates an elevated vacuum inside the socket interface without a sealing sleeve. It uses a Seal-in liner (SIL) with integrated seals on the middle part of the liner and vacuum is created between the integrated seals and the distal part of the liner. When the stump's volume changes the risk of doffing and falling is increased compared to sealing sleeve systems. After 10–15 steps expected attainable vacuum is ranging from 15-18 inHg (19). Studies suggests that amputees self-preferred vacuum is around 15 inHg (9,20). The Unity net weight is lighter than others VASS, approximatively 110g including tube. In France, others mechanical pumps attain vacuum between 8 inHg to 24 inHg, with weight from 210 to 590g (LimbLogic, Harmony and Dynamic Vacuum System).

Fifty-seven percent are dissatisfied with the comfort of their prostheses (21,22). Lack of comfort seems to be the main symptom of prosthesis complaints in amputees (17). Daily routine measures (in ecological environment) are more reliable for assessing comfort. Gholizadeh et al. evaluated the sleeveless Unity system and showed an improve step length between intact and prosthetic limbs, but small differences on most gait parameters during level walking. Subjective feedback showed improved proprioception and comfort (19). In 2016, a meta-analysis on VASS tends to suggest an improvement in comfort and quality of life (17). None have evaluated VASS focusing on comfort in main outcome, and nor in an ecological environment or in a double-blind way.

The largest number of patients in a study was 18 in the 2016 VASS meta-analysis (23). More research is needed to better understand the Unity suspension system and its effects on comfort in daily living for patients with transtibial amputation.

The aim of this study is to evaluate the contribution of the Unity active system in an ecological environment on the fitting's comfort compared to the Unity inactive system in a multicenter prospective, randomized, double-blind, multiple N-of-1 trial (Single-Case Experimental Designs (SCED)).

*Main objective :*

To evaluate the contribution of VASS with the Unity system on the socket comfort with the Socket Comfort Score (SCS) in individuals with a unilateral transtibial amputation in an ecological environment.

*Secondary objectives :*

To evaluate whether Unity system has daily effects on the wearing time of the prosthesis, the number of steps per day in the patient's usual activities, the feeling of stump volume variation and the perception of limb-prosthesis coaptation by means of Patients-Reported Outcomes Measures (PROMs), and also focusing on functional and satisfaction features in individuals with a unilateral transtibial amputation in an ecological environment.

## 2. Methods & Design

### 2.1 Study design

The study will be an individual, randomized, prospective, double-blind, multicenter study, according to a multiple N-of-1 trial. The methodology belongs to the SCED.

### 2.2 Recruitment and allocation Study population. Sample recruitment

#### 2.2.1 Inclusion criteria

To be included, patients must meet the following criteria:

- Male or female over 18 years of age.
- Unilateral transtibial amputation for more than 6 months.
- Equipped for more than 3 months with a Seal-in™ liner without VASS.
- Equipped with a class II or III stand compatible with the Unity system
- Patient meeting the criteria of ICF classification d4602 and/or d4608
- Presenting some discomfort in the socket evaluated by a SCS  $\leq 7/10$
- Absence of severe comorbidity
- Patient with a smartphone and a functional 4G connection

#### 2.2.2 Exclusion criteria

Patients meeting at least one of the following criteria will not be included:

- Cognitive impairment that does not allow instructions to be followed
- Have already been equipped with the evaluated VASS system
- Pregnant women
- Patient subject to a legal protection measure
- Patient not affiliated with social security

#### 2.2.3 Study population

For each patient, clinical characteristics will be noted : health status, time of day that data are collected, activity level, age, and cause of amputation as realized in the study of Sanders et al. (24).

#### 2.2.4 Randomization and allocation

The randomization will be done by software R on the SCDA (Single Case Data Analysis) plug in package, which allows to calculate the number of permutations and draw a sequence.

Each patient will conduct 4 phases (ABAB), and unknowingly start on D+0 with phase A (Unity system present but disconnected).

The randomization will be conducted patient by patient. Every phase changes or placebo settings will be determined by randomization. Each patient will have a minimum of 7 measurements per phase, corresponding to a minimum phase duration of 7 days, and a maximum of 14 days. Randomly, patients could be called for a placebo prosthesis adjustment corresponding in 2 phases A or 2 phases B in a row. Thus, the blind will be reinforced but will not interfere with the data analysis which is done by phase length randomization (i.e. two A phases separate of a placebo setting grouped together until a maximum of 28 days). The four different phases will last a maximum of 50 days.

The randomization will determine after how many days the patient will have to come back to connect, disconnect or leave the Unity system in the same way (placebo setting) by an independent ortho-prothesist (OP).

In order to keep the investigator blind, the randomization will be done by an off-center independent operator and the allocation will be directly transmitted to the manager who handles the scheduling of patients and OPs.

#### 2.2.5 Intervention

The patient and investigator will be blinded to the nature of the connection.

The protocol provides placebo adjustments. An independent OP will not make any changes if no phase transition is expected at this adjustment. However, he will ensure that the prosthesis is properly adjusted which could maintain the blindness.

The independent OP in charge of the device's procedure will connect the Unity tube to a one-way valve inside the prosthetic foot. It will not be possible for the patient to know visually whether the Unity tube is connected or not. It will not be possible to see the OP at each phase change to keep the patient's blind.

#### 2.2.6 Procedural fidelity

A second independent OP will verify that the procedure has been performed. Neither the patient, the evaluator nor the investigator will have access to this information.

### 2.3 Schedule

Schematically the study will consist of several phases (Figure 1):

- Inclusion visit during which the investigator will check the inclusion and non-inclusion criteria. If agreement is reached, the patient will be asked to sign the consent to participate.
- After, a prosthesis (with an Icecross Seal-In™ liner) will be manufactured by an independent OP. Each OP who manufacture the new socket will have specific training in the installation of the Unity system. The phase change is performed by a different OPs from the one who manufactures the prosthesis : a second OP connects, disconnects or does nothing on the system, and a third OP will verify the procedure.
- Then, all patients will be fitted with the Unity system connected from D-28 to D+0 on a suitable ÖSSUR-compatible foot to allow for acclimation to the connected system.
- Lastly, during period D+0-D+50, the study will include phases alternation for each patient with the Unity system disconnected (phase A) and connected (phase B). All patients will have a real administration of the intervention according to the ABAB scheme, with a randomized duration of each of the 4 phases and different for each patient and each phase (minimum duration of each phase = 7 days - maximum duration = 28 days). However, the protocol also provides placebo adjustments if the ON/OFF character of the prosthesis is not modified to preserve the blindness.

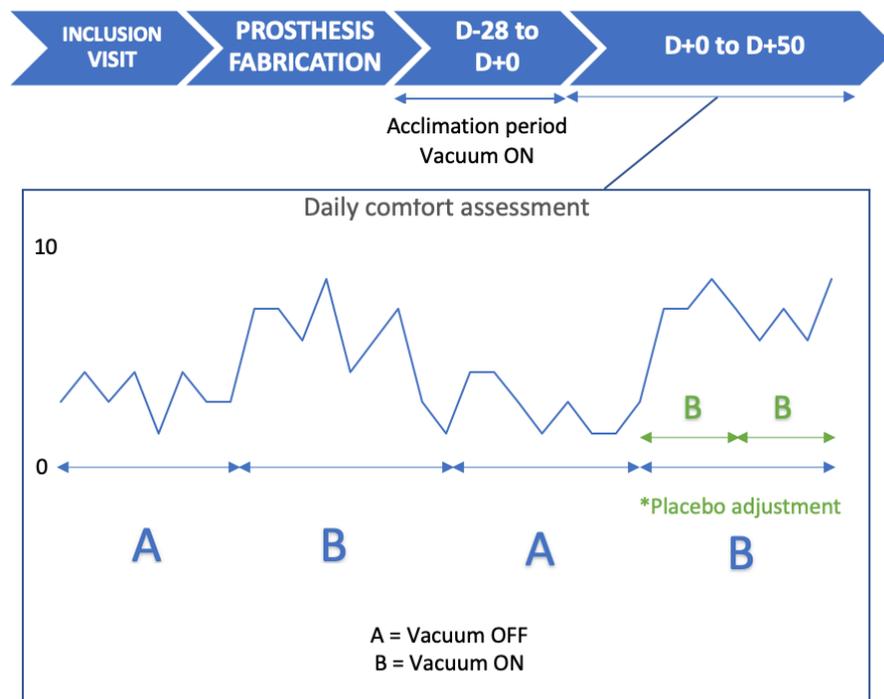


Figure 1: Patient's schedule

## 2.4 Outcome measures

### 2.4.1 Primary outcome measure

The primary outcome measure selects the validated Prosthetic Socket Comfort Score (SCS), an 11-point numerical scale rated from 0 to 10 (25). The minimum detectable change was estimated between 2.73 and 3.26 (26).

In the original version the question is formulated as follows:

'On a 0 - 10 scale, if 0 represents the most uncomfortable socket fit you can imagine, and 10 represents the most comfortable socket fit, how would you score the comfort of the socket fit of your artificial limb at the moment?'

We carried out a French validation of the SCS (cf annex).

It will be evaluated from D-28 to D+50 using a smartphone application that has already been tested, with a daily reminder text message between 7pm and 8pm.

The control will be the disconnected Unity system.

### 2.4.2 Secondary outcomes

From D+0 to D+50, parameters will be collected throughout a questionnaire filled in on smartphone:

- Daily wearing time of the prosthesis (declarative, in hours)
- Daily number of steps (pedometer)
- 4 daily Patients-Reported Outcomes Measures (PROMs): translated into English in an unvalidated manner (cf annex for original French translation):

2 PROMs about indirect assessment of the stump volume variation: hypothesis = active vacuum prevents the stump from losing volume during the day, so patients are less likely to lose their prosthesis and need to wear compensation cups less.

- 1.a "How many times have you removed your prosthesis during the day (not counting the evening's removal) to add compensation sheaths? " 0, 1, 2, 3, 4, >4,
- 1.b "Did you have the fear at one (or more) moment(s) of the day, of losing your prosthesis, that it would come off by itself? " Visual Analogue Scale (VAS) of 0: no not at all at 10 = yes a lot

2 PROMs on the limb-prosthesis coaptation: hypothesis = the stump-socket contact is optimized and the control of the prosthesis in the environment is better when the vacuum is activated (better "proprioception").

- 2.a "Do you feel that you have mastered your prosthesis, that it is one with you?"  
VAS from 0 = not at all to 10 = perfectly,
- 2.b "Do you feel a piston movement of your prosthesis when walking (sensation of vertical movement of the prosthesis in relation to the stump when walking)?"  
VAS from 0 = not at all to 10 = yes a lot

- 2 weekly PROMs evaluating the adherence to the intervention, and the activity variation factors independent of Unity who will be taken into account in the analysis of the data:

- 3. "Have you experienced any unusual event this week that may have affected your prosthesis wearing time, use or comfort (illness, accident, fall, unusual activity, etc.)? » Free field:
- 4. A weekly measurement of possible side effects:  
"Have you had an unusual problem with your stump or prosthesis: heating, wound, unusual pain, abnormal noises, accidental loosening? " NO or YES, if YES: Free field:

At each phase change visit:

- L-Test (27,28)
- 6-minute walk test (29)
- Evaluation of Satisfaction with Technical Assistance (ESAT) score (30–34)
- Activities-specific Balance Confidence-Simplified (ABC-S) scale (35–38)

### *2.5 Statistical analysis*

Data analysis and reporting will follow the CENT CONSORT requirements (Consolidated Standards of Reporting Trials) guidelines for N-of-1 trials (39) and the recommendations of Risk of Bias in N-of-1 Trial (40). It will be conducted by the trial statistician and investigator blinded to patient status. The patients will be compared for demographic characteristics. Secondary criteria measured once per phase will be analyzed by non-overlap of all pairs (41,42). Data from all participants will be synthesized by Brinley Plots (43).

### 2.5.1 Justification of the methodology

The SCED methodology and the N-of-1 trial methodology allows:

1. Not to have to deal with the difficulty of the ambivalence clause.
2. To increase the power of the trial without increasing the number of patients to be included, thanks to repeated measurements, with each patient providing data at each phase transition. This allows statistically significant differences to be achieved for the group of patients.
4. To detect a statistically significant individual difference, i.e. the effectiveness per patient, tested statistically
5. To highlight possible inter-individual variability and, where appropriate, to determine the reasons for it.
6. To highlight intra-individual variability by repeated measurements during the same phase (e.g. comfort modification during the same phase, not related to the Unity system).

This type of methodology is now recognized as Evidence Level 1 by the Oxford Centre for evidence-based medicine (44).

### 2.5.2 Sample size calculation

*Power calculation for each N-of-1 trial (i.e each patient):*

Randomization tests will be conducted for the individual analysis. The power in the randomization tests depends on the type of randomization, the number of phases and the number of measurements per phase. The possibility of detecting a treatment effect that exceeds the threshold of significance of 0.05 is correlate to the number of possible permutations. Direct replication of SCED require that the experimental effect be replicated at least three times within the study, therefore we have chosen 4 phase transitions.

With minimum duration of each phase of 7 days, a maximum study duration of 50 days, 4 ABAB phase transitions and 1 measurement per day, the number of permutations generated by this design is therefore 2300, allowing a significance of up to  $p = 0.0004$  for each patient.

*Number of subjects for the aggregation of the N-of-1 trials:*

With our objective of 20 patients, we will have an aggregation of 20 N-of-1 trials. One study evaluated the average comfort of a lower limb amputee (any type of prosthetic

suspension) at 7.2/10 with a standard deviation of 2.3 (26). Based on our clinical experience and knowledge, we consider that the Unity system would increase comfort by 2/10 points.

We hypothesize that starting the prosthetic acclimation phase (from D-28 to D+0) with the active Unity system will allow the patient to experience superior comfort. This apprehension of superior comfort will allow the patient to perceive a difference in comfort felt during the study, depending on whether Unity is active or inactive.

We are based on the study by Hafner Brian (26) who found for the SCS an inter-patient variance of 5.3 and on the calculation proposed by Senn (45) (formula 3 and 4 in the study) to calculate the necessary number subjects. Wanting to detect a clinical difference of 2, with an alpha at 5% and a power at 80%, and assuming that the intra-patient variance is 2 (effect size of 1), then 16.35 subjects are required. If patients stop the study, they can contribute to the analysis of each completed cycle.

## *2.6 Data management*

Physicians will be selected from a roster of physicians trained in Good Clinical Practices and who have already participated in a clinical study.

Once the physicians have agreed to participate in the study, a set-up meeting or a site visit will be conducted by a Clinical Research Associate (CRA).

Trial materials (protocol, written consents, patient information leaflets, self-assessment booklets) will be provided to the Investigating Physicians by the company monitoring the study.

The Unity device will be sent to the centre after inclusion of each patient, directly by the ÖSSUR company to the OP in charge of the patient and qualified on the Unity device through a training and certification process provided and validated by the ÖSSUR company.

Each investigator will be monitored by telephone on a regular basis to keep informed about the progress of the trial, adverse events that occurred during the trial and possible recruitment difficulties.

During this telephone monitoring, the CRAs will be responsible for:

- Verify the application of Good Clinical Practices,
- Answering questions from the investigating physician regarding the conduct of the trial, recruitment issues, patient retention in the study, occurrence of adverse events,

- Verify that the rights, safety and protection of patients who lend themselves to research are met.

During the closing visit to the investigators, the CRAs will be responsible for:

- Verify the presence and compliance of written and signed consents,
- Verify the existence of the patient's personal records and the consistency of the information reported in the observation notebook with that in the patient's personal record,
- Check the patient's personal file.

After studying the files, the monitor may send requests for corrections to the investigators. Each correction request will indicate the patient number, the page number of the observation notebook, the variable involved and the nature of the correction. This request must be completed, dated and approved by the investigating physician.

A study progress report will be drawn up every 30 days for the duration of the study.

A data management plan will be drawn up:

- the clinical data collected by the investigating physician during the visits will be recorded on a paper notebook in triplicate.
- data resulting from self-assessments will be collected via the patients' smartphone for daily and weekly assessments.
- a double data entry will be made. If a data entry cannot be completed, the collaborating investigator will indicate one of the following: ND (not done).

### *2.7 Timetable*

The total duration of the trial will be 18 months, including 5 patients in each four different centers.

### *2.8 Ethics committee approval and consent to participate*

This study was approved by the French Committee for the Protection of Research Subjects (Ethics Committee) on July 20, 2020 (2020-A01309-30), and by the French Health Products Safety Agency (ANSM) on June 26, 2020 (2020-A01309-30).

### 3. Discussion

#### 3.1 Potential and implementation of the findings

This study brings innovative elements in the prosthetic field in assessing ecological comfort and using the SCED methodology.

Previous researches suggested that VASS improved slightly gait parameters, but none assessed comfort as the main outcome. However, discomfort is the main symptom of prosthesis complaints in persons with amputation. Demonstrating effectiveness of Unity system to increase comfort would provide strong arguments for this medical device to be refunded by Social security. Thus, showing medical benefit could allow many people with transtibial amputation to upgrade their comfort in their daily life. Comfort is a subjective/emotional evaluation influenced by psychosocial and environmental factors that might change and vary over time. Daily comfort assessment in ecological environment limits multidimensional and dynamic variations in comfort.

SCED appears to be a more suitable methodology for small population samples, particularly with prosthetic systems where measurements can be easily repeated with a good ON/OFF effect. Another advantage is the systematic replication. The same intervention could be perfectly replicated but with other patients, other centers and different clinicians. Each replication will increase applicability of the results and the power of the study. It is particularly interesting in the small population of people with limb loss.

Double-blind is rarely applicable in the prosthetic field. It is a strength in this project but could be discussed. Indeed, patient's feeling on the system connection (VASS on or VASS off) will be assessed at each phase to evaluate if patient could be unblinded. Active vacuum sensation may be different probably mostly during the doffing even if the switch is not visible.

Some limitations may be highlighted. Firstly, the promotor of this study is the OSSÜR company, which has created and sells the Unity system. However, the company does not participate in the interpretation of data or in drafting the manuscript. Indeed, the hospital center who initiates the study have no research funding to promote this project.

A new socket will be provided for each patient at the beginning to increase reproducibility and reliability of the results. It will be manufactured by the same OP in each center. However, we will only include patients with a comfort in their old socket  $\leq 7/10$  to avoid making a less comfortable socket to patients which are satisfied in their previous one. It is a potential selection bias and could overestimate the results.

Standardizing the variables could help to identify good candidates for VASS and facilitate its effective application to appropriate patients. Sanders et al. (24) suggested to note in the initial patients characteristics the stump's shape and the soft tissue consistency, but we will not have adequate equipment i.e. bioimpedance analysis to reliably assess it. Thus, we will not use a pressure gauge to check socket vacuum. This has already been evaluated by Gholizadeh et al. who found -16 to -20 inHg on 12 individuals with unilateral transtibial amputation (19), and also by manufacturers who evaluate the vacuum between -15 to -18 inHg.

Moreover, patient's recruitment in this study will be realized by private OP which includes a selection bias. The feasibility analysis of the patient's recruitment in routine care showed a too long period of inclusion (more than 18 months).

Reviews highlighted the lack of evidence and recommend further study to assist in clinical decision-making (17,46). The results might permit to enhance the understanding of VASS and to guide the choice of patients and prescribers.

### *3.2 Dissemination*

A final report will be prepared for the funding body, and papers will be prepared for peer-review publication and national/international dissemination.

## Conclusion

Clinical trials favor a beneficial effect of active vacuum system, but it may not be appropriate for all end-users. Nevertheless, the available evidence from good quality study is insufficient to reach any definitive conclusion. We hope that the issue of this active elevated vacuum system will be informed by the results of this prospective, adequately powered, multicenter, randomized trial in ecological environment.

## *Competing interest*

The authors declare that they have no competing interests.

## *Funding and acknowledgements*

The trial is externally funded by the OSSÜR company. The funding body does not participate in the interpretation of data or in drafting the manuscript.

We thank all actors of this project for their support.

## *Authors' contributions*

RK, participated in drafting the manuscript, in designing the protocol and provides the original idea of the work. GE, participated in drafting the manuscript and in designing the protocol. AKP, participated in designing statistical analysis. JCD and MDS, participated in revising the manuscript critically. All authors have read and approved the final manuscript and agreed to be accountable for all aspects of the work.

## REFERENCES

1. Samuelsson KAM, Töytäri O, Salminen A-L, Brandt A. Effects of lower limb prosthesis on activity, participation, and quality of life: a systematic review. *Prosthet Orthot Int.* juin 2012;36(2):145-58.
2. Statistiques SSR par CMC/GMD/GHJ – CM/GME | Stats ATIH [Internet]. [cité 16 août 2020]. Disponible sur: <https://www.scansante.fr/applications/statistiques-activite-SSR/submit?snav=&annee=2017&tgeo=fe&codegeo=99&SePP=0&SeTailEt=0&SeTypHos=0&SeAge16=0&catmaj=08&gn=0803&gpmmedeco=&x=0>
3. Brunelli S, Delussu AS, Paradisi F, Pellegrini R, Traballesi M. A comparison between the suction suspension system and the hypobaric Iceross Seal-In® X5 in transtibial amputees. *Prosthet Orthot Int.* déc 2013;37(6):436-44.
4. Arndt B, Caldwell R, Fatone S. Use of a Partial Foot Prosthesis With Vacuum-Assisted Suspension: A Case Study. *JPO J Prosthet Orthot.* avr 2011;23(2):82.
5. Gholizadeh H, Abu Osman NA, Eshraghi A, Ali S, Razak NA. Transtibial prosthesis suspension systems: Systematic review of literature. *Clin Biomech.* 1 janv 2014;29(1):87-97.
6. Sanders JE, Jacobsen AK, Ferguson JR. Effects of Fluid Insert Volume Changes on Socket Pressures and Shear Stresses: Case Studies from two Trans-Tibial Amputee Subjects. *Prosthet Orthot Int.* 1 déc 2006;30(3):257-69.
7. Board WJ, Street GM, Caspers C. A comparison of trans-tibial amputee suction and vacuum socket conditions. *Prosthet Orthot Int.* déc 2001;25(3):202-9.
8. Caspers CA. Hypobarically-Controlled artificial limb for amputees [Internet]. US5549709A, 1996 [cité 16 août 2020]. Disponible sur: <https://patents.google.com/patent/US5549709A/en>
9. Gerschutz M, Denune J, Colvin J, Schober G. Elevated Vacuum Suspension Influence on Lower Limb Amputee's Residual Limb Volume at Different Vacuum Pressure Settings. *JPO J Prosthet Orthot.* 1 oct 2010;22:252-6.
10. Rink C, Wernke MM, Powell HM, Gynawali S, Schroeder RM, Kim JY, et al. Elevated vacuum suspension preserves residual-limb skin health in people with lower-limb amputation: Randomized clinical trial. *J Rehabil Res Dev.* 2016;53(6):1121-32.
11. Rink CL, Wernke MM, Powell HM, Tornero M, Gnyawali SC, Schroeder RM, et al. Standardized Approach to Quantitatively Measure Residual Limb Skin Health in Individuals with Lower Limb Amputation. *Adv Wound Care.* 1 juill 2017;6(7):225-32.
12. Kahle J, Orriola J, Johnston W, Highsmith M. The effects of vacuum assisted suspension on residual limb physiology, wound healing, and function: a systematic review. *Technol Innov.* 27 janv 2014;15.
13. Klute GK, Berge JS, Biggs W, Pongnumkul S, Popovic Z, Curless B. Vacuum-assisted socket suspension compared with pin suspension for lower extremity amputees: effect on fit, activity, and limb volume. *Arch Phys Med Rehabil.* oct 2011;92(10):1570-5.
14. Samitier CB, Guirao L, Costea M, Camós JM, Pleguezuelos E. The benefits of using a vacuum-assisted socket system to improve balance and gait in elderly transtibial amputees. *Prosthet Orthot Int.* févr 2016;40(1):83-8.
15. Gholizadeh H, Abu Osman NA, Kamyab M, Eshraghi A, Lúvíksdóttir AG, Wan Abas WAB. Clinical evaluation of two prosthetic suspension systems in a bilateral transtibial amputee. *Am J Phys Med Rehabil.* oct 2012;91(10):894-8.
16. Centers for Medicare & Medicaid Services. The 2011 Part B national summary data file: Prosthetic procedures (L5000–L9999). [Internet]. [cité 16 août 2020]. Disponible sur: <https://www.cms.gov/Research-Statistics-Data-and-Systems/Downloadable-Public-Use-Files/Part-B-National-Summary-Data-File/Overview>
17. Gholizadeh H, Lemaire ED, Eshraghi A. The evidence-base for elevated vacuum in lower limb prosthetics: Literature review and professional feedback. *Clin Biomech Bristol Avon.* 2016;37:108-16.

18. Scott H, Condie M, Treweek S, Sockalingam S. An evaluation of the Amputee Mobility Aid (AMA) early walking aid. *Prosthet Orthot Int.* 1 mai 2000;24:39-46.
19. Gholizadeh H, Lemaire ED, Sinitski EH, Nielen D, Lebel P. Transtibial amputee gait with the unity suspension system. *Disabil Rehabil Assist Technol.* 2020;15(3):350-6.
20. Xu H, Greenland K, Bloswick D, Zhao J, Merryweather A. Vacuum level effects on gait characteristics for unilateral transtibial amputees with elevated vacuum suspension. *Clin Biomech Bristol Avon.* mars 2017;43:95-101.
21. Berke GM, Fergason J, Milani JR, Hattingh J, McDowell M, Nguyen V, et al. Comparison of satisfaction with current prosthetic care in veterans and servicemembers from Vietnam and OIF/OEF conflicts with major traumatic limb loss. *J Rehabil Res Dev.* 2010;47(4):361-71.
22. Dillingham TR, Pezzin LE, MacKenzie EJ, Burgess AR. Use and satisfaction with prosthetic devices among persons with trauma-related amputations: a long-term outcome study. *Am J Phys Med Rehabil.* août 2001;80(8):563-71.
23. Major MJ, Caldwell R, Fatone S. Evaluation of a Prototype Hybrid Vacuum Pump to Provide Vacuum-Assisted Suspension for Above-Knee Prostheses. *J Med Devices.* déc 2015;9(4):0445041-4.
24. Sanders JE, Harrison DS, Myers TR, Allyn KJ. Effects of elevated vacuum on in-socket residual limb fluid volume: case study results using bioimpedance analysis. *J Rehabil Res Dev.* 2011;48(10):1231-48.
25. Hanspal RS, Fisher K, Nieveen R. Prosthetic socket fit comfort score. *Disabil Rehabil.* 18 nov 2003;25(22):1278-80.
26. Hafner BJ, Morgan SJ, Askew RL, Salem R. Psychometric evaluation of self-report outcome measures for prosthetic applications. *J Rehabil Res Dev.* 2016;53(6):797-812.
27. Deathe AB, Miller WC. The L test of functional mobility: measurement properties of a modified version of the timed « up & go » test designed for people with lower-limb amputations. *Phys Ther.* juill 2005;85(7):626-35.
28. Rushton PW, Miller WC, Deathe AB. Minimal clinically important difference of the L Test for individuals with lower limb amputation: A pilot study. *Prosthet Orthot Int.* déc 2015;39(6):470-6.
29. Enright PL. The Six-Minute Walk Test. *Respir Care.* 1 août 2003;48(8):783-5.
30. Louise Demers M.Sc. and Erg. , Rhoda Weiss-Lambrou M.Sc. and O.T.(C.) & Bernadette Ska Ph.D. Development of the Quebec User Evaluation of Satisfaction with assistive Technology (QUEST). *Assist Technol.* 30 juin 1996;8(1):3-13.
31. Demers L, Wessels RD, Weiss-Lambrou R, Ska B, Witte LPD. An international content validation of the Quebec User Evaluation of Satisfaction with assistive Technology (QUEST). *Occup Ther Int.* 1999;6(3):159-75.
32. Ph.D LD, M.Sc RW-L, O.T.(C), Ph.D BS. Item Analysis of the Quebec User Evaluation of Satisfaction with Assistive Technology (QUEST). *Assist Technol.* 31 déc 2000;12(2):96-105.
33. Demers L, Wessels R, Weiss-Lambrou R, Ska B, De Witte LP. Key dimensions of client satisfaction with assistive technology: a cross-validation of a Canadian measure in The Netherlands. *J Rehabil Med.* juill 2001;33(4):187-91.
34. Demers L, Weiss-Lambrou R, Ska B. The Quebec User Evaluation of Satisfaction with Assistive Technology (QUEST 2.0): An overview and recent progress. *Technol Disabil.* 29 sept 2002;14:101-5.
35. Filiatrault J, Gauvin L, Fournier M, Parisien M, Robitaille Y, Laforest S, et al. Evidence of the psychometric qualities of a simplified version of the Activities-specific Balance Confidence scale for community-dwelling seniors. *Arch Phys Med Rehabil.* mai 2007;88(5):664-72.
36. Powell LE, Myers AM. The Activities-specific Balance Confidence (ABC) Scale. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* janv 1995;50A(1):M28-34.
37. Myers AM, Powell LE, Maki BE, Holliday PJ, Brawley LR, Sherk W.

Psychological indicators of balance confidence: relationship to actual and perceived abilities. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* janv 1996;51(1):M37-43.

38. Myers AM, Fletcher PC, Myers AH, Sherk W. Discriminative and evaluative properties of the activities-specific balance confidence (ABC) scale. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* juill 1998;53(4):M287-294.

39. Vohra S, Shamseer L, Sampson M, Bukutu C, Schmid CH, Tate R, et al. CONSORT extension for reporting N-of-1 trials (CENT) 2015 Statement. *BMJ.* 14 mai 2015;350(may14 17):h1738-h1738.

40. Tate RL, Perdices M, Rosenkoetter U, Wakim D, Godbee K, Togher L, et al. Revision of a method quality rating scale for single-case experimental designs and *n* -of-1 trials: The 15-item Risk of Bias in *N* -of-1 Trials (RoBiNT) Scale. *Neuropsychol Rehabil.* oct 2013;23(5):619-38.

41. Parker RI, Vannest K. An Improved Effect Size for Single-Case Research: Nonoverlap of All Pairs. *Behav Ther.* déc 2009;40(4):357-67.

42. Parker RI, Vannest KJ, Davis JL, Sauber SB. Combining Nonoverlap and Trend for Single-Case Research: Tau-U. *Behav Ther.* juin 2011;42(2):284-99.

43. Blampied NM. Analyzing Therapeutic Change Using Modified Brinley Plots: History, Construction, and Interpretation. *Behav Ther.* janv 2017;48(1):115-27.

44. OCEBM Levels of Evidence [Internet]. CEBM. 2016 [cité 16 août 2020]. Disponible sur: <https://www.cebm.net/2016/05/ocebmllevels-of-evidence/>

45. Senn S. Sample size considerations for n-of-1 trials. *Stat Methods Med Res.* 2019;28(2):372-83.

46. Gholizadeh H, Lemaire ED, Sinitski EH. Transtibial amputee gait during slope walking with the unity suspension system. *Gait Posture.* 2018;65:205-12.

## IV. ANNEXES

### Annexe 1. Conduct of the study

Evaluation	Inclusion visit	Prosthesis fabrication	D-28 to D+0	D+0 to D+50	Visits between D+0 and D+50
<b>During the visits</b>					
➤ Checking inclusion and non-inclusion criteria	X				
➤ Informed Consent Signature	X				
➤ L-Test					X
➤ 6 minutes test					X
➤ ESAT					X
➤ ABC-S (Activities-Specific Balance Confidence Scale)					X
➤ Undesirable events					X
➤ Serious Adverse Events					X
➤ Randomized adjustment of the prosthesis					X
<b>Self-assessment on smartphone</b>					
➤ Daily comfort assessment			X*	X	
➤ Daily wearing time of the prosthesis			X*	X	
➤ Number of steps per day			X*	X	
➤ PROMS 1, 2, 3, 4			X*	X	
➤ Undesirable events			X*	X	X

\* *Acclimation phase. The collection of this data will not be part of the analysis*

## Annexe 2.

### Traduction de la version originale en français du Socket Comfort Score.

#### Version originale

*'On a 0 – 10 scale, if 0 represents the most uncomfortable socket fit you can imagine, and 10 represents the most comfortable socket fit, how would you score the comfort of the socket fit of your artificial limb at the moment ?'*

#### Traduction en français du premier traducteur (natif français)

Sur une échelle de 0 à 10, où 0 représente l'ajustement de prothèse le moins confortable que vous puissiez imaginer, et 10 représente l'ajustement de prothèse le plus confortable, comment évalueriez-vous l'ajustement de votre membre artificiel en ce moment ?

#### Traduction en français du premier traducteur (natif français)

Sur une échelle de 0 à 10, 0 étant l'état le plus inconfortable qui soit pour votre prothèse, et 10 étant le plus confortable, à combien estimez-vous le confort de l'emboîture pour ce membre artificiel en ce moment ?

#### Version française après confrontation des 2 versions françaises

Sur une échelle de 0 à 10, zéro représentant l'adaptation la plus inconfortable de votre emboîture que vous pouvez imaginer, et 10 représentant l'adaptation la plus confortable de votre emboîture, comment évaluez-vous le confort de l'adaptation de l'emboîture de votre membre artificiel actuellement ?

#### Contre-translation du premier traducteur (natif anglo-saxon)

On a scale of 0 to 10, 0 representing the least comfortable fitting and 10 representing the most comfortable fitting, how would you evaluate the current socket comfort of your artificial limb (prosthetic)?

#### Contre-translation du deuxième traducteur (natif anglo-saxon)

On a scale of 0 to 10, zero being the most uncomfortable fit possible of your socket, and 10 being the most comfortable, how would you evaluate the fit of the socket of your artificial limb?

#### Version française finale après confrontation des 2 contre-translations

Sur une échelle de 0 à 10, si zéro représente l'adaptation la plus inconfortable de votre emboîture que vous pouvez imaginer, et 10 représente l'adaptation la plus confortable de votre emboîture, comment coteriez-vous le confort de l'adaptation de l'emboîture de votre prothèse en ce moment ?

**Annexe 3.**  
**PROMs (Patients-Reported Outcomes Measures)**  
**Version originale française**

**PROMs quotidiens (sur application smatphone)**

*PROMs 1 = Appréciation indirecte de la variation du volume du moignon*

- « Combien de fois avez-vous retiré votre prothèse au cours de la journée (sans compter le déchaussage du soir) pour ajouter des bonnets ou gaines de compensation ? » 0, 1, 2, 3, 4, >4,
- « Avez-vous eu la crainte à un (ou plusieurs) moment(s) de la journée, de perdre votre prothèse, qu'elle allait se déchausser toute seule ? », EVA de 0 : non pas du tout à 10 = oui énormément

*PROMs 2 = Sur la coaptation moignon-emboîture*

- « Avez-vous la sensation de bien maîtriser votre prothèse, qu'elle fait corps avec vous ? », EVA de 0 = pas du tout à 10 = parfaitement
- « Ressentez-vous un pistonnage de votre prothèse à la marche (sensation de mouvement vertical de la prothèse par rapport au moignon lors de la marche) ? », EVA de 0 = pas du tout à 10 = oui énormément

**PROMs hebdomadaires (sur application smartphone)**

= dépistage de facteurs de variation d'activités indépendant de UNITY™

*PROMs 3 = Évaluation hebdomadaire de l'adhérence à l'intervention*

- « Avez-vous eu vécu événement inhabituel cette semaine qui a pu jouer sur votre temps de port de prothèse, son utilisation ou votre confort (maladie, accident, chute, activité inhabituelle etc...) ? »
- Champ libre :

*PROMs 4 = Mesure hebdomadaire d'effets secondaires éventuels*

- « Avez-vous eu un problème inhabituel avec votre moignon ou votre prothèse : échauffement, plaie, douleur inhabituelle, bruits anormal, déchaussage accidentel... ? » NON ou OUI,
- Si OUI : champ libre

#### Annexe 4. CENT 2015 Checklist

CONSORT 2010 checklist items with modifications or additions for individual or series of N-of-1 trials; empty items in the CENT 2015 column indicate no modification from the CONSORT 2010 item

Section/ Topic	CONSORT 2010		CENT 2015		STUDY
	No	Item	No	Item	YES / NO
<b>Title and abstract</b>					
	1a	Identification as a randomised trial in the title	1a	Identify as an “N-of-1 trial” in the title <b>For series:</b> Identify as “a series of N-of-1 trials” in the title	YES
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	1b	<i>For specific guidance, see CENT guidance for abstracts (table 2)</i>	YES
<b>Introduction</b>					
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	2a.1		YES
			2a.2	Rationale for using N-of-1 approach	YES
	2b	Specific objectives or hypotheses	2b		YES
<b>Methods</b>					
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	3a	Describe trial design, planned number of periods, and duration of each period (including run-in and wash out, if applicable) <b>In addition for series:</b> Whether and how the design was individualized to each participant, and explain the series design	YES
	3b	Important changes to methods after trial start (such as eligibility criteria), with reasons	3b		

Participant(s)	4a	Eligibility criteria for participants	4a†	Diagnosis or disorder, diagnostic criteria, comorbid conditions, and concurrent therapies. <b>For series:</b> Same as CONSORT item 4a	YES
	4b	Settings and locations where the data were collected	4b†		
Interventions			4c	Whether the trial(s) represents a research study and if so, whether institutional ethics approval was obtained	YES
	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	5	The interventions for each period with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	YES
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	6a.1		YES
			6a.2	Description and measurement properties (validity and reliability) of outcome assessment tools	YES (main outcome)
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	6b		
Sample size	7a	How sample size was determined	7a		YES
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	7b		
Randomisation:					
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	8a	Whether the order of treatment periods was randomised, with rationale, and method used to generate allocation sequence	YES
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	8b	When applicable, type of randomisation; details of any restrictions (such as pairs, blocking)	YES
			8c	Full, intended sequence of periods	

Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	9		YES
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	10		YES
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	11a		YES
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	11b		
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	12a	Methods used to summarize data and compare interventions for primary and secondary outcomes	?
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	12b	<b>For series:</b> If done, methods of quantitative synthesis of individual trial data, including subgroup analyses, adjusted analyses, and how heterogeneity between participants was assessed, (for specific guidance on reporting syntheses of multiple trials, please consult the PRISMA Statement)	NO
			12c	Statistical methods used to account for carryover effect, period effects, and intra-subject correlation	?
<b>Results</b>					<b>NO RESULTS</b>
Participant flow (a diagram is	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly	13a.1	Number and sequence of periods completed, and any changes from original plan with reasons	-

strongly recommended)		assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	13a.2	<b>For series:</b> The number of participants who were enrolled, assigned to interventions, and analysed for the primary outcome	-
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	13c	<b>For series:</b> losses or exclusions of participants after treatment assignment, with reasons, and period in which this occurred, if applicable	-
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	14a†		-
	14b	Why the trial ended or was stopped	14b	Whether any periods were stopped early and/or whether trial was stopped early, with reason(s).	-
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	15†		-
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	16	For each intervention, number of periods analysed. <b>In addition for series:</b> if quantitative synthesis was performed, number of trials for which data were synthesized	-
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	17a.1	For each primary and secondary outcome, results for each period; an accompanying figure displaying the trial data is recommended.	-
			17a.2	For each primary and secondary outcome, the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval) <b>In addition for series:</b> if quantitative synthesis was performed, group estimates of effect and precision for each primary and secondary outcome	-
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	17b		-

Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	18	Results of any other analyses performed, including assessment of carryover effects, period effects, intra-subject correlation <b><i>In addition for series:</i></b> If done, results of subgroup or sensitivity analyses	-
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	19	All harms or unintended effects for each intervention. ( <i>for specific guidance see CONSORT for harms</i> )	-
<b>Discussion</b>					
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	20		YES
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	21		NO RESULTS
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	22		NO RESULTS
<b>Other information</b>					
Registration	23	Registration number and name of trial registry	23		YES
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	24		YES
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	25		YES

- \*It is strongly recommended that this checklist be read in conjunction with the CENT 2015 Explanation and Elaboration<sup>24</sup> for important clarification on the items. The copyright for CENT (including checklist) is held by the CENT Group and is distributed under a Creative Commons Attribution (CC-BY 4.0) license.
- †Caution should be taken when reporting potentially identifying information pertaining to CENT items 4a, 4b, 14a, and 15.

# SERMENT D'HIPPOCRATE

---

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

**Confort en milieu écologique chez la personne présentant une amputation transtibiale équipée d'un système à dépressurisation active (Unity™) : protocole de recherche d'une étude de type N-of-1 trial, randomisée, multicentrique, en double-aveugle**

**Contexte.** Les systèmes à dépressurisation active pourraient améliorer le confort et la qualité de vie des personnes avec une amputation transtibiale. La recherche manque pour informer la pratique clinique, surtout selon des études prospectives en environnement écologique.

**Objectif.** Le but de cette étude est d'évaluer en routine quotidienne le confort du système à dépressurisation active Unity™ chez les personnes avec une amputation transtibiale unilatérale.

**Méthodes et design.** Un essai clinique multicentrique, randomisé, prospectif et en double aveugle de type N-of-1 trial sera réalisé. Les personnes (n = 20) ayant subi une amputation transtibiale unilatérale seront équipées du système à dépressurisation active Ossur (Unity). Après une période d'adaptation d'un mois, elles seront réparties au hasard en phases actives ou inactives de 7 à 28 jours, avec au moins trois changements de phase et un maximum de 50 jours. Le confort sera évalué quotidiennement dans l'environnement écologique, ainsi que des scores de fonction et de satisfaction à chaque changement de phase.

**Discussion.** Nous pensons qu'une approche dans un environnement écologique et avec des mesures quotidiennes sera plus fidèle à la réalité. De plus, cette méthode semble plus appropriée pour évaluer cette population avec un niveau de preuve élevé. Les grands essais contrôlés randomisés sont difficiles à adapter à la petite population d'amputés. Le N-of-1 trial est particulièrement adapté à l'effet on/off des systèmes à dépressurisation active, en combinant un niveau de preuve élevé avec un échantillon de petite taille.

Les résultats de cette étude peuvent fournir des indications précieuses pour favoriser l'utilisation de ce système chez les personnes ayant subi une amputation transtibiale unilatérale.

---

**Daily socket comfort in transtibial amputee with an active vacuum suspension system: Study Protocol of a randomized, multicenter, double-blind N-of-1 trial**

**Background.** Vacuum suspension could improve comfort and quality of life for people with limb loss. Research is lacking to inform clinical practice, especially according to prospective studies in the ecological environment.

**Objective.** The aim of this study is to evaluate the comfort of the Unity™ elevated vacuum system in daily routine in individuals with unilateral transtibial amputation.

**Methods and design.** A multicenter, randomized, prospective, double-blind clinical N-of-1 trial will be performed. People (n = 20) with unilateral transtibial amputation will be fit with the Ossur Unity™ elevated vacuum suspension system. After one-month accommodation period, they will be randomly distributed into active or inactive vacuum 7 to 28 days phases with at least three phase change and a maximum of 50 days. Comfort will be daily assessed with the 0 to 10 Socket Comfort Score in the ecological environment as well as function scores at each phase change.

**Discussion.** We believe that an approach in an ecological environment and with daily measures will stick to reality. Also, this method seems to be more appropriate for assessing this population with a high level of evidence. Large randomized controlled trials are difficult to adapt to the small amputee population. N-of-1 trial is particularly suitable for the on/off effect of active vacuum systems combining a high level of evidence with a small sample size.

The results of this study could provide valuable insight to enhance the understanding of VASS and to guide the choice of patients with unilateral transtibial amputation and prescribers.

---

**Keywords:** Amputation; elevated vacuum; vacuum-assisted suspension; active vacuum; prosthetic suspension system; N-of-1 Trial

---

**Discipline :** Médecine, Médecine Physique et de Réadaptation

---

**Adresse :** Centre de la Tour de Gassies, Rue Tour de Gassies, 33523 Bruges, France.