



**HAL**  
open science

# Mener un essai clinique randomisé non-pharmaceutique en chirurgie orthopédique : revue systématique de littérature

Lisa Vinciguerra

## ► To cite this version:

Lisa Vinciguerra. Mener un essai clinique randomisé non-pharmaceutique en chirurgie orthopédique : revue systématique de littérature. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03336588

**HAL Id: dumas-03336588**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03336588>**

Submitted on 7 Sep 2021

**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.

**UFR DE SANTE DE ROUEN NORMANDIE**

**ANNEE 2021**

**N°**

**THESE POUR LE  
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

Par

VINCIGUERRA Lisa

NEE LE 16/11/1992

A MONTELIMAR

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 1<sup>ER</sup> JUILLET 2021

Mener un essai clinique randomisé non-pharmaceutique en chirurgie  
orthopédique : revue systématique de littérature.

PRESIDENT DE JURY :

Monsieur le professeur Franck DUJARDIN

DIRECTEUR DE THESE :

Monsieur le docteur Antoine-Guy HUE

MEMBRES DU JURY :

Monsieur le professeur Fabrice DUPARC

Monsieur le professeur Patrice MERTL

Monsieur le docteur Antoine SENIORIS



**ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021**

**U.F.R. SANTÉ DE ROUEN**

-----

**DOYEN :** **Professeur Benoît VEBER**

**ASSESEURS :** **Professeur Loïc FAVENNEC**

**Professeur Agnès LIARD**

**Professeur Guillaume SAVOYE**

**I - MEDECINE**

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle <b>APTER</b>	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc <b>BASTE</b>	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mme Sophie <b>CANDON</b>	HCN	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie

Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CHB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CHB	Radiothérapie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mme Julie <b>GUEUDRY</b>	HCN	Ophtalmologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude <b>HOUDAYER</b>	HCN	Génétique
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HCN	Médecine interne

Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit <b>MISSET</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophtalmologie
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian <b>SCHWARZ</b>	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Hervé <b>TILLY</b> ( <i>sumombre</i> )	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive

Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HC	Rhumatologie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure <b>WELTER</b>	HCN	Physiologie

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate <b>ACHAMRAH</b>	HCN	Nutrition
Mme Elodie <b>ALESSANDRI-GRADT</b>	HCN	Virologie
Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel <b>BESNIER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Neurophysiologie
M. Vianney <b>GILARD</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent <b>MARGUET</b>	HCN	Histologie
Mme Chloé <b>MELCHIOR</b>	HCN	Gastroentérologie
M. Sébastien <b>MIRANDA</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Virologie
Mr Gaël <b>NICOLAS</b>	UFR	Génétique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
M. Abdellah <b>TEBANI</b>	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr Julien <b>WILS</b>	HCN	Pharmacologie

## PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication
Mme Mélanie <b>AUVRAY-HAMEL</b>	UFR	Anglais

## ATTACHE TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE à MI-TEMPS

Mme Justine <b>SAULNIER</b>	UFR	Biologie
-----------------------------	-----	----------

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Thomas <b>CASTANHEIRO MATIAS</b>	Chimie Organique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b>	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Dominique <b>DUTERTE- BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie

Mme Nejla EL <b>GHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Chervin <b>HASSEL</b>	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Maryline <b>LECOINTRE</b>	Physiologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Marine <b>MALLETER</b>	Toxicologie
M. Jérémie <b>MARTINET</b> (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy <b>RAZAKANDRAINIBÉ</b>	Parasitologie
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mme Caroline <b>BERTOUX</b>	Pharmacie

#### **PAU-PH**

M. Mikaël **DAOUPHARS**

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

#### **ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES**

Mme Alice <b>MOISAN</b>	Virologie
M. Henri <b>GONDÉ</b>	Pharmacie

#### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mme Soukaina <b>GUAOUA-ELJADDI</b>	Informatique
Mme Clémence <b>MEAUSOONE</b>	Toxicologie

#### **ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT**

Mme Ramla <b>SALHI</b>	Pharmacognosie
------------------------	----------------

## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### **III – MEDECINE GENERALE**

#### **PROFESSEUR MEDECINE GENERALE**

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

#### **MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE**

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

#### **PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE**

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

#### **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES**

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Paul **MULDER** (phar)

Sciences du Médicament

Mme Su **RUAN** (med)

Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)  
905)

Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm  
905)

Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)

Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)

Mme Carine **CLEREN** (med)

Neurosciences (Néovasc)

M. Sylvain **FRAINEAU** (med)

Physiologie (Inserm U 1096)

Mme Pascaline **GAILDRAT** (med)

Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)

Mr Nicolas **GUEROUT** (med)

Chirurgie Expérimentale

Mme Rachel **LETELLIER** (med)

Physiologie

Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)

Physiologie (Unité Inserm 1076)

Mr Frédéric **PASQUET**

Sciences du langage, orthophonie

Mme Anne-Sophie **PEZZINO**

Orthophonie

Mme Christine **RONDANINO** (med)

Physiologie de la reproduction

Mr Youssan Var **TAN**

Immunologie

Mme Isabelle **TOURNIER** (med)

Biochimie (UMR 1079)

### **DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien VALET**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

*SJ - Saint Julien Rouen*

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



# Remerciements

## Aux membres du jury qui me font l'honneur de juger ce travail.

### A Monsieur le professeur Franck Dujardin

Votre enseignement et vos connaissances chirurgicales forcent l'admiration et ont fait de moi l'interne et le futur chirurgien que je suis. J'espère devenir, à termes, un chirurgien à la hauteur de vos exigences. Votre accessibilité rend le quotidien de notre parcours plus humain, et je vous en remercie. Veuillez recevoir sincèrement tout mon respect.

### A Monsieur le professeur Fabrice Duparc

J'ai eu la chance de commencer mon apprentissage de l'anatomie avec vous, en première année, et vous faites partie de la conclusion de mon parcours dans ces longues études. Votre dévotion à notre enseignement de la chirurgie et de l'anatomie est sans faille. C'est d'ailleurs au travers de votre expertise que m'est venu l'attrait pour la chirurgie de l'épaule. Merci pour tout ce que vous m'avez appris et pour votre confiance tout au long de mon internat. Avec tout mon respect.

### A Monsieur le professeur Patrice Mertl

Passer six mois dans votre service a été un vrai plaisir. J'en garde un souvenir très heureux et formateur. Je ne peux qu'inviter d'autres internes à en faire de même. Vos qualités humaines et chirurgicales ont marqué mon parcours et j'espère poursuivre à la hauteur de ce que j'ai appris avec vous. Bien respectueusement.

### A Monsieur le docteur Antoine Senioris

D'abord, merci pour tes conseils et le partage de ton expérience chirurgicale. Je ne peux que te remercier de m'avoir conseillée et encouragée à partir à Toulouse pour la fin de mon internat, c'est une vraie bonne expérience. Ensuite, merci pour ta confiance lors de mon stage à Dieppe. Je pense pouvoir dire que tu auras marqué mon internat avec le « Wouh Lisa » repris par de nombreuses personnes, mais jamais égalé ! Amicalement.

### A Monsieur le docteur Antoine-Guy Hue,

Mon Guytou, tu me fais l'honneur et le plaisir de diriger ma thèse, et ça n'était pas facile... Merci ! Tes qualités sont nombreuses et je ne peux pas en faire la liste ici, il y a déjà suffisamment de pages dans cette thèse ! Mais citons-en quelques-unes : tu es l'exemple-même de la gentillesse, l'humour et la patience. De la patience, tout le monde sait qu'il t'en a fallu avec moi, tant comme co-interne, puis chef et pour finir comme directeur de thèse... Quelle idée tu as eue d'accepter ! Au-delà du travail et de l'orthopédie, tu es un ami précieux que j'espère ne pas perdre de vue dans les années qui arrivent. C'est avec beaucoup d'émotion que je te remercie pour tout : ta joie de vivre au quotidien, ta légèreté qui permet de tout surmonter lorsque l'on est avec toi (à l'hôpital et en dehors), tes blagues, ta formation intensive en sous-marins au début de mon internat et enfin, pour l'entraînement de tous les instants à l'accent dieppois, les toulousains sont RA-VIS ! On ne peut pas rêver mieux que d'être encadré par un ami pour un tel travail, alors encore une fois, merci ! « Boujou bien » ...

### A ma famille

A ma mère, Mamounette, toi qui m'as toujours portée (et supportée). Ta dévotion et ton amour sont ce qui fait de moi celle que je suis aujourd'hui. Tu es un roc, et bien plus forte que ce que tu ne crois, et je pense pouvoir dire que si j'ai réussi à accomplir mon parcours actuel, c'est parce que tu m'as transmis toutes ces qualités. Tu m'as appris à ne jamais me satisfaire du minimum, et c'est grâce à ça que j'ai pu continuer à avancer malgré les difficultés. Tes petites (et grandes) attentions envers nous, sont ce qui fait que je n'ai jamais manqué de rien, et certainement pas d'amour. Merci, je t'aime.

A mon père, Daddy, Papounet, ton soutien indéfectible, en particulier ces dernières semaines, a été précieux. Tu m'as appris énormément de choses : à faire la roue, du vélo, à travailler, dur, et à persévérer. Ces qualités m'ont permis d'en arriver là, 28 ans plus tard (même si je ne ferai probablement pas ni la roue, ni du vélo le jour J). Je suis vraiment très fière que tu sois mon papa ! Je suis tellement contente de pouvoir partager ce moment avec toi. Merci pour tout, je t'aime.

A ma sœur, Naïs, tu es mon âme-sœur, mon Yin (ou mon Yang je ne connais pas vraiment la différence entre les deux). Que serais-je sans toi ? Tu fais partie de moi. Je ne saurais pas dire à quel point je t'aime et t'admire. Tu as les qualités qui me font défaut et c'est cette complémentarité qui nous lie si fort. Je ne te dirai pas à quel point ton soutien m'a été

précieux puisque c'est évident. Tu es belle et rayonnante, reste comme tu es. Je t'aime ma soeurlette.

A mon frère, Hugo, je pense beaucoup à toi, même si le temps nous éloigne. Tu fais partie de ma vie et de mes meilleurs souvenirs. Tu me manques.

A Thomas, Bigouine, avoir fait ta connaissance et te découvrir un peu plus chaque jour qu'on se retrouve est un vrai plaisir. Tu es quelqu'un de solaire, qui ne diffuse que de bonnes ondes autour de lui. C'est un véritable privilège de t'avoir dans la famille.

A ma grand-mère et toute ma famille « Valerii » à qui je pense très fort en ce moment particulier. Mamie, merci pour les gnocchis, les crêpes au bouillon, tes lasagnes, je suis certaines que c'est grâce à tout l'amour que tu mets dedans que j'en suis là aujourd'hui. A toute la famille : vous êtes formidables et j'espère vous retrouver bientôt. Une pensée particulière pour Thibaut qui sera bientôt (ou presque), à ma place.

A mes grands-parents et Tatie Hélène, je sais combien vous pensez à moi, et c'est tout le courage que vous m'avez envoyé qui me permet d'accomplir une telle tâche ! Je pense fort à vous.

A Boris, mon Bobo, je crois t'avoir déjà dit combien je réalise que je suis chanceuse de recevoir autant de soutien de ta part. Sans toi, ces dernières semaines loin de toi, et de tout le monde, auraient été particulièrement difficiles. Mais tu es toi, avec ta bonne humeur, ton flegme et ton optimisme et tu me permets de m'améliorer tous les jours. Je t'aime.

### **A « mes girls » et Machinal**

Votre soutien tout au long de ces années avec vous m'a permis d'en arriver là. Vos conseils précieux m'ont aidée à me trouver et m'améliorer jusque-là. Ma force, je la tiens aussi de vous. Vous êtes mon « roc rouennais », mon pilier. Si j'osais, je parlerais de deuxième famille...

A Juliette, ma Ju, mon amie loyale de vacances à la Réunion, et ma coloc du bonheur ! Je suis si heureuse de t'avoir, tu es une perle. Te retrouver à Amiens et à Toulouse ont été des moments particulièrement heureux, et m'ont permis de traverser des moments difficiles en compagnie d'une amie précieuse. Merci !

A Daphnée, mon chou, ma voisine de toujours, ces dernières semaines loin de toi sont très difficiles. Heureusement, quand je pense à tous les bons moments que l'on a vécus

ensemble, le sourire me revient vite ! Ton soutien et ta loyauté sont indéfectibles, je t'admire énormément. J'ai le privilège d'être ton amie et j'en suis fière !

A Marie, ma poule, ma coloc havraise, je me retrouve dans ta spontanéité et ton humour, et c'est ce que j'aime chez toi (en plus de tes imitations de Céline). Tu irradies de bienveillance autour de toi, et c'est tellement agréable d'en bénéficier. Merci d'être toi !

A Betty, chaton, ton caractère bien trempé et ton côté « nature » sont à la hauteur de ta gentillesse (et de la quantité de plantes que tu as chez toi, haha !). Je suis très heureuse de pouvoir te compter parmi mes amies. La distance nous éloigne mais je prends toujours autant de plaisir à te voir, alors reviens viiiiite !

A Emilie, ma biche, pour ta douceur et ton humour. Je n'oublierai jamais que notre amitié a commencé le soir de ta victoire en concours de luges ! Reste comme tu es, pleine d'attentions et de gentillesse. C'est apaisant de t'avoir à mes côtés, tu équilibres mon côté « franc-du-collier ». Merci.

A Olivia, Olive, on se voit moins souvent, mais cela nous permet d'apprécier ces moments rares que l'on passe ensemble. Ton ouverture d'esprit est un modèle pour moi. Je pense bien à toi. Loin des yeux, mais certainement pas loin du cœur !

A Adrien, Machinal, La Machine, tu es une découverte au milieu de mon parcours de l'internat, un coup de cœur d'amitié. Tu sais voir les choses (et les gens) avec justesse et calme (la plupart du temps). Ton humour (grinçant) et ta gentillesse font de toi un ami de qualité (« quali », comme le t-shirt). Hâte de voir ce que la suite de la vie nous réserve !

### A mes amis

Vous faites partie du soutien dont j'avais besoin pour en arriver là, merci !

A la famille Lebrun : Camille, Max, Léonard et mon futur filleul, je vous aime de tout mon cœur. Famille parfaite. Je suis très heureuse et particulièrement fière que vous m'ayez choisie pour être la marraine de votre futur bébé, j'ai hâte de le rencontrer !

Camille, après 14 ans, tu es toujours là, loyale, à suivre et se rappeler des moindres détails de ce qu'il m'arrive. Je t'admire beaucoup en tant que femme et maman. Tu es incroyable ! Un modèle de joie de vivre et de simplicité. Ton amitié m'est précieuse, j'espère en rester toujours digne.

Max, ta droiture est admirable, je suis sûre que tes fils en prendront de la graine.

A Yohann, mon Yoyo, les années écoulées ne diminuent en rien le plaisir que j'ai de passer du temps avec toi, même si ça n'est pas si souvent. Ton humour décapant et ta sensibilité au monde qui t'entoure sont ta force. Je suis ravie d'être ton amie et espère prolonger le contrat de 14 ans de plus.

A Clémence et tes doigts coupés maintes fois mais qui n'ont étonnamment jamais raccourci... , Mélanie et ta gentillesse, Cléo et ton humour poilant, Aurélie et le gremlins qui vit en toi, Guillaume et nos parties de badminton endiablées. C'est toujours un plaisir de vous retrouver !

### **Aux orthopédistes rouennais**

A ma promo. Vous êtes, à mon sens, plus que de simples collègues, je vous admire tous autant les uns que les autres. Mon internat n'aurait pas été le même si je n'avais pas eu la chance d'avoir des copains comme vous ! Être aussi soudés est une chance, j'espère que nous le resterons. A tous les bons souvenirs de soirées, apéros, congrès et autres moments heureux que l'on a partagés !

Pierrot, el loco, ta folie est à hauteur de ton humanité, j'ai hâte de pouvoir raconter à Eugénie les bêtises de son papa, te compter parmi mes amis est un privilège.

Gaetan, mon Tesson, je suis tellement heureuse d'avoir pu te découvrir tout au long de l'internat, tes qualités humaines et chirurgicales sont indéniables, tu as toute mon admiration.

Ricky, Rico, Picasso, tes talents d'artistes ne sont pas reconnus à leur juste valeur, mais je trouve que tes talents de chirurgiens, co-interne et ami sont meilleurs, alors c'est pas si grave, le semestre en plastie était un chouette moment.

Alexis, Brej, notre semestre commun en ped nous a rapprochés et j'en suis bien contente, tu es quelqu'un que j'apprécie beaucoup, toujours à fond et investi, tu es un moteur pour nous tous, j'ai hâte de travailler avec toi comme co-chef.

A mes chefs, anciens chefs et co internes, passer autant de temps avec des personnes pendant 5 ans, ça crée des liens. Vous avez tous contribué à ce que je suis devenue et j'espère être à la hauteur de vos attentes.

A Louis pour ma première PIH, Saïd et Cédric pour les blocs de « l'enfer » que vous faisiez à deux, Virginie, Marika, Justine et Poppy mes modèles féminins en orthopédie, si j'arrive à vos chevilles j'en serai fière, Mourad pour ta rigueur et ta chanson du dakin, Manu pour ton franc-parler au staff, Charles pour ta légèreté et ton humour en ped, Jonathan pour ton

implication auprès de nous dès ton arrivée, Hadrien pour m'avoir aidée à choisir la bonne spé après l'ECN, Jojo pour tes conseils, ta force de caractère et ton « acidité », Rémi avec tes blagues toujours drôles (parfois douteuses) mais surtout ton savoir-faire et ton humanité.

A Jean-Edern, futur collègue havrais, merci pour ton aide au début de mon internat, Guytou (j'en ai déjà dit beaucoup) et Mika, But pour tes conseils avisés, et ta bonne humeur, que de bons souvenirs avec toi. Pour la « crevette », je ne vous dis pas merci... Haha !

A Dona, tu m'as toujours soutenue et « protégée » je t'admire beaucoup, Martin pour ta gentillesse, le père Noël du bureau et tous les « travaux » d'aménagement à DV23, à Matthieu et Richard.

A Solene et notre semestre à Dieppe inoubliable, formation intensive en dieppoiserie, nous a encore rapprochées, un plaisir ; Elise pour ta gentillesse et nos bons moments à Rome, Yanis et ta bienveillance constante, tu as tout d'un grand, Alex on n'aura pas beaucoup travaillé ensemble mais on aura au moins passé la soirée « plâtre » ensemble au début de ton internat.

A Baptriste et le « démon » qui est en toi, Eva mon ancienne sous-loc au caractère bien trempé, Maria pour ton immense gentillesse, Sixtine et ses mille questions (rassure-toi c'est une bonne chose) et Malik. Poursuivez votre route, vous êtes sur la bonne voie.

A BB et ses débuts solo à Dieppe, Romain mon binôme extraordinaire de consult, Laudat, Nico et Théo. Hâte de vous revoir à mon retour à Rouen.

Aux plus jeunes, que je connais moins : Andreas, Luc, Patrick, Laetitia et Benjamin.

### **Aux chefs et internes de chirurgie plastique**

A Madame le professeur Auquit-Auckbur, votre dévotion à votre service et votre équipe est immense. Vos qualités humaines font que lorsque l'on passe interne dans votre service, nous nous sentons tout de suite intégrés à l'équipe. Merci pour tout ce que vous m'avez appris, et continuerez à m'apprendre. J'ai hâte de travailler avec vous.

A Dorothée et les longues nuits passées sur des réimplant' (je ne sais pas pourquoi tu les attires autant mais au moins on se forme avec toi !), Albane et ta bienveillance envers moi merci pour toi, Roberto et ta gentillesse incroyable, Alice et Béné merci pour les dej' avec vous dans votre bureau et la bonne ambiance au bloc sur les multiples pansements de brûlés, Ludivine et ta discrétion qui cache une gentillesse dont j'ai eu la chance de bénéficier, Marcello et tes encouragements et compliments constants. Je n'ai pas été « votre » interne,

mais j'ai passé 5 ans à vous cotoyer et vous faites partie intégrante de mon parcours. Merci de tout ce que vous aurez fait pour moi!

A Julien qui aime les abricots (... un peu trop !) mais que j'adore quand même, Anne-Carole et ta gentillesse, Yoann pour ton sourire de chaque instant, notre premier semestre ensemble nous a permis de rester copains et ça c'est chouette, François et ton caractère bien trempé qu'on aime, Octave que j'admire beaucoup, tu es un modèle de droiture, Marie avec qui j'ai eu un coup de cœur, c'était un plaisir de passer ce semestre ensemble, et Florian que je connais moins.

A Silvia, en particulier, tu représentes un modèle de persévérance et de droiture. Notre semestre ensemble à l'U30 nous a permis de développer une relation si particulière... J'ai la chance d'être ton amie, et j'en suis ravie. En espérant pouvoir venir te dire bonjour à Toulouse lorsque tu y seras définitivement. Merci de ton accompagnement de tous les instants pendant mon internat.

### **A toutes les équipes de tous mes stages**

Aux filles de l'U30 et Mme Damade, vous m'avez toutes accompagnée avec bienveillance durant mes trois semestres passés dans l'unité. Merci !

Aux filles de l'U31 et de DV24, mon passage a été plus court dans l'une et l'autre unité, mais comme toujours, j'ai été accompagnée de gentillesse pour mes débuts d'interne.

Aux filles de la consult, votre aide sur mes débuts d'interne ont été plus que précieux... N'est-ce pas Mathilde et Astrid ? Merci beaucoup d'être toujours là pour nous !

A l'équipe de chirurgie pédiatrique, et en particulier à Isabelle, ta gentillesse est sans limite et nous accompagne tout au long du semestre avec toi. Merci.

A l'équipe Dieppoise, mon semestre avec vous aura combiné apprentissage et joie de vivre. C'est ce que l'on souhaite à tous les internes ! Merci en particulier à Lucie, la « guerre » chir-anesth ne peut pas exister avec toi, tu es une perle !

A l'équipe Havraise, à Monsieur Guiffault et vos potins, à Monsieur Matsoukis et votre rigueur que j'admire, à Azad et ton humanité incroyable, à Monsieur Guelmi. Que de bons souvenirs avec vous tous ! J'ai vraiment hâte de venir travailler avec vous tous, et finir de « grandir » chirurgicalement, entourée de votre bienveillance que je connais. En particulier à Simon, Mouchel, un coup de cœur amical que j'ai hâte de retrouver pour venir travailler dans la joie et la bonne humeur !

A l'équipe Amiénoise et en particulier Anass, Lou, Riadh et Pascual avec qui j'ai encore plaisir à papoter après ces 5 semestres écoulés depuis mon passage. Vous faites partie de mes bons souvenirs de Picardie !

A l'équipe Toulousaine, ce n'est que le début, mais c'est déjà un vrai plaisir d'apprendre avec vous. Une pensée particulière pour Thomas, qui supporte mes conversations entières faites en répliques de film et Florence, avec qui je passe déjà des gardes et blocs endiablés sur Nostalgie et Mathieu pour la confiance que tu as très vite placée en moi. Vous m'avez accueillie à bras ouverts et m'aidez à acquérir encore plus de rigueur. Vous êtes admirables !

A Nath qui nous soutient tout au long de l'internat et à toute l'équipe des cuisines de l'internat que l'on oublie trop souvent alors qu'ils gardent le sourire tous les jours pour nous rassasier au mieux ! Merci !



<b>PREMIERE PARTIE, GRANDS PRINCIPES DE LA RECHERCHE CLINIQUE .....</b>	<b>26</b>
I – HISTORIQUE DE LA RECHERCHE CLINIQUE .....	26
II – ENCADREMENT LEGAL DE LA RECHERCHE .....	26
III – DEFINITIONS DE PRINCIPES STATISTIQUES .....	28
IV – DEFINITION D’UN ESSAI CLINIQUE RANDOMISE (ECR) [8] .....	29
<i>Essai de supériorité</i> .....	30
<i>Essai de non-infériorité</i> .....	30
<i>Essai d’équivalence</i> .....	30
V – CRITERES DE QUALITE D’UN ECR .....	31
V – RECOMMANDATIONS DE LA HAUTE AUTORITE DE SANTE .....	35
<b>DEUXIEME PARTIE : QUELLES SONT LES DIFFICULTES A MENER UN ESSAI CLINIQUE RANDOMISE EN ORTHOPEDIE ? REVUE DE LA LITTERATURE.....</b>	<b>46</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>46</b>
<b>METHODE .....</b>	<b>47</b>
<b>RESULTATS .....</b>	<b>50</b>
GENERALITES .....	50
CONCEPTION DE L’ESSAI .....	53
1. <i>La question à traiter</i> .....	53
1.1. Pertinence.....	53
1.2. Ethique.....	54
1.3. Faisabilité : une étude pilote est-elle nécessaire ? .....	55
2. <i>La logistique</i> .....	56
2.1. Financement .....	56
2.2. Centralisation des données .....	56
2.3. Optimiser le recrutement .....	57
2.3.1. Au travers de l’équipe soignante .....	58
2.3.2. Au travers des patients .....	59
RÉALISATION DE L’ESSAI .....	60
1. <i>Type d’ECR à réaliser</i> .....	60
2. <i>Critère de jugement</i> .....	61
3. <i>Nombre de Sujets Nécessaires et taille de l’échantillon</i> .....	61
4. <i>Randomisation</i> .....	62
5. <i>Gestion de l’insu</i> .....	63
6. <i>Gestion des complications</i> .....	65
7. <i>Gestion du suivi et des PDV</i> .....	65
RÉDACTION ET QUALITÉ DE L’ESSAI .....	67
1. <i>Évaluation de la qualité des ECR en orthopédie</i> .....	67
1.1. Par la mesure de l’indice de fragilité .....	67
1.2. Qualité globale des ECR en orthopédie .....	69
2. <i>Rédaction selon les recommandations CONSORT</i> .....	73
3. <i>Impact scientifique des ECR en orthopédie</i> .....	74
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>75</b>
GENERALITES .....	75
CONCEPTION DE L’ESSAI .....	75

1.	<i>La question à traiter</i> .....	75
1.1.	Pertinence.....	75
1.2.	Ethique.....	76
1.3.	Faisabilité : une étude pilote est-elle nécessaire ? .....	76
2.	<i>La logistique</i> .....	77
2.1.	Financement .....	77
2.2.	Centralisation des données .....	78
2.3.	Optimiser le recrutement .....	78
2.3.1.	Au travers de l'équipe soignante .....	78
2.3.2.	Au travers des patients .....	79
	RÉALISATION DE L'ESSAI .....	79
1.	<i>Type d'ECR à réaliser</i> .....	79
2.	<i>Critère de jugement</i> .....	81
3.	<i>Nombre de Sujets Nécessaires et taille de l'échantillon</i> .....	81
4.	<i>Randomisation</i> .....	81
5.	<i>Gestion de l'insu</i> .....	82
6.	<i>Gestion des complications</i> .....	83
7.	<i>Gestion du suivi et des PDV</i> .....	83
	RÉDACTION ET QUALITÉ DE L'ESSAI .....	83
1.	<i>Évaluation de la qualité des ECR en orthopédie</i> .....	83
1.1.	Par la mesure de l'indice de fragilité .....	83
1.2.	Qualité globale des ECR en orthopédie .....	84
2.	<i>Rédaction selon les recommandations CONSORT</i> .....	85
3.	<i>Impact scientifique des ECR en orthopédie</i> .....	86
	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>88</b>
	<b>ANNEXE 1 – DEMARCHES NECESSAIRES A LA MISE EN PLACE D'UN ECR EN FRANCE, SOURCE INSERM</b> .....	<b>90</b>
	<b>ANNEXE 2 – METHODE DE CALCUL DE L'INDICE DE FRAGILITE, SELON WALSH ET AL. [9]....</b>	<b>91</b>
	<b>ANNEXE 3 – DIRECTIVES CONSORT, TRADUCTION FRANÇAISE [27].....</b>	<b>92</b>
	<b>ANNEXE 4 – NIVEAUX DE PREUVE DES ETUDES SCIENTIFIQUES SELON LA CLASSIFICATION D'OXFORD</b> .....	<b>98</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>99</b>

# Première partie, grands principes de la recherche clinique

## I – Historique de la recherche clinique

Certains attribuent le début de la recherche moderne sous forme d'essais clinique en double ou simple aveugle au groupe de chercheurs du Michigan en 1931, ou à ceux de l'hôpital de Londres en 1933, mais selon Kaptchuk [1], une évaluation en aveugle avec intervention fictive aurait été réalisée lors d'une mission d'une commission royale française sur la folie du mesmérisme dans les années 1780. Cette commission, dirigée par Benjamin Franklin, alors ambassadeur américain en France, aurait été l'initiatrice de l'essai clinique contrôlé par placebo en simple aveugle. Aucune autre référence antérieure à cette méthode d'analyse des thérapies médicales n'aurait été mise en évidence. Les termes "test en aveugle" et "test en double aveugle" apparaissent pour la première fois dans des études publiées respectivement en 1935 et 1950. [2]

Concernant la valeur statistique de ce type d'études, l'assignation aléatoire de sujets à un groupe de traitement ou à un groupe de contrôle (placebo) permettant des comparaisons statistiques valides entre les deux groupes à un certain niveau de confiance définissable a été décrit par Fisher [3], statisticien qui décrira donc la valeur « p », couramment utilisée actuellement.

Green conclut, après ces rappels historiques, que « L'essai clinique randomisé en simple ou double aveugle contrôlé par placebo reste la méthode la plus fiable pour évaluer les bienfaits revendiqués de toute intervention thérapeutique. Bien qu'il puisse être difficile de concevoir et de mener de telles enquêtes dans certains contextes, tous les efforts doivent être faits en ce sens. » [2]

## II – Encadrement légal de la recherche

A l'échelle internationale, le respect des bonnes pratiques cliniques (BPC) est un gage de qualité auquel se réfèrent les autorités de santé des pays acceptant cette norme (l'Union européenne, le Japon et les Etats-Unis). Les BPC sont définies par la Conférence internationale d'harmonisation (ICH) comme étant la « norme concernant la conception, la conduite, l'efficacité, le suivi et l'audit des essais cliniques ainsi que l'enregistrement, l'analyse et la présentation des données s'y rattachant et qui garantit que

- Les données et les résultats présentés sont fiables et exacts
- Les droits, l'intégrité et l'identité des sujets de l'essai sont protégés. »

Les principes éthiques prônés dans ces BPC trouvent leur fondement dans la déclaration d'Helsinki, rédigée pour la première fois en 1964 par l'Association médicale mondiale et relative à la recherche médicale portant sur les êtres humains.

En France, la réglementation de la recherche biomédicale a connu plusieurs modifications au cours des quarante dernières années. La loi Huriet Sérusclat, votée en 1988, a été remplacée par la loi de Santé Publique, votée en 2004, qui définissait deux classes de recherche. Une qui s'intéressait à la recherche d'évaluation des « soins courants » et une qui concernait la recherche « non-interventionnelle » [4].

La notion de « soins courants » étant considérée comme trop large, la loi Jardé, votée le 5 mars 2012, a permis de préciser l'encadrement de « la recherche impliquant la personne humaine » (RIPH). Les recherches interventionnelles et non-interventionnelles sont classées en trois catégories en fonction du niveau de risque et du degré d'intervention pour les participants. La dernière mise à jour de cette loi est marquée par deux arrêtés mis en application en avril 2018 permettant de préciser encore un peu plus les catégories de recherche définies par cette loi [5].

La catégorie 1 définit les recherches interventionnelles qui sortent du cadre du soin courant, c'est-à-dire dont l'intervention modifie la prise en charge des patients (que ce soit l'étude d'un médicament expérimental ou d'un acte de soin expérimental). Une assurance souscrite par le promoteur pour les personnes participant à ces recherches est obligatoire.

La catégorie 2 est celle correspondant aux « recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales ». C'est pour cette catégorie que les arrêtés de 2018 listent précisément les soins relevant de cette catégorie. Il s'agit de soins non-médicamenteux dont la contrainte est minimale pour les patients (une prise de sang dédiée à la recherche par exemple). Une assurance est également obligatoire.

La catégorie 3 correspond aux études non-interventionnelles, anciennement dénommées « observationnelles prospectives », et définit des recherches qui ne modifient pas la prise en charge des participants.

Quelle que soit la catégorie, l'obtention des accords d'un Comité de Protection des Personnes (CPP) et de la Commission National de l'Informatique et des Libertés (CNIL) sont indispensables. Enfin, les études de catégorie 1 doivent obtenir l'accord de l'Agence Nationale

de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) ; les deux autres catégories ne sont tenues qu'à l'informer de l'étude.

Dans le but de lutter contre les biais de publication et de résultats, l'enregistrement prospectif des essais dans un registre public est considéré comme une condition de publication par l'International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) depuis 2005.

Le tableau réalisé par l'INSERM permet de faire un récapitulatif des démarches nécessaires à réaliser en France lors de la conception d'un essai clinique. Annexe 1.

### III – Définitions de principes statistiques

Les définitions suivantes permettront la lecture simplifiée de la suite de ce travail.

1. La **validité interne** d'une étude est la validité méthodologique de ses résultats, autrement dit, la fiabilité de ses résultats, et donc savoir si les changements observés peuvent être attribués à l'intervention (c'est-à-dire la cause) et non à d'autres causes possibles ("explications alternatives" du résultat). Elle repose sur deux principes : la limitation de biais dans l'étude et la significativité des résultats [6,7].
2. La **validité externe**, elle, correspond au fait de pouvoir appliquer les résultats d'une étude, en pratique.
3. Le **biais de sélection** est un biais qui affecte une étude au moment de la constitution de l'échantillon de population d'une étude. Il affecte plus précisément le processus par lequel les sujets de l'étude sont inclus.
4. L'**analyse en intention de traiter** consiste à analyser les résultats des participants dans le groupe dans lequel les patients ont été affectés initialement, et ce, quel que soit le traitement reçu en réalité. Cela permet de préserver les bénéfices la randomisation effectuée.
5. L'**analyse per protocole** est le contre-pied de l'analyse en intention de traiter. Les patients seront analysés dans le groupe du traitement qu'ils auront effectivement reçu, quel que soit le bras dans lequel ils avaient été randomisés

Lors de la réalisation d'une étude épidémiologique ou d'un essai clinique, les différences qui seront observées seront soit dues à une véritable différence existante entre les populations étudiées, soit dues au hasard.

6. Le **risque alpha** représente le risque de conclure à tort à une différence entre deux groupes alors que cette différence est due au hasard ; il est aussi appelé « risque de première espèce ».
7. Le **risque beta**, lui, représente le risque de ne pas conclure à une différence entre les groupes étudiés alors qu'il existe bel et bien une différence entre les populations dont sont issus les groupes ; il est aussi appelé « risque de deuxième espèce ».

#### IV – Définition d'un Essai Clinique Randomisé (ECR) [8]

L'essai contrôlé randomisé est un type d'étude interventionnelle dans laquelle l'investigateur recherche une relation de cause à effet entre le traitement étudié et les résultats de l'étude. Pour ce faire, il nécessite la mise en place de groupes de comparaison dans lesquels les individus de chaque groupe sont exposés de manière différente au traitement étudié. L'analyse statistique des résultats obtenus permet alors de déterminer s'il existe une différence significative entre les groupes.

Le contrôle est un processus systématique de conception qui isole l'effet de l'intervention testée en excluant les autres "causes" potentielles des effets étudiés. Les autres causes, également appelées causes rivales, sont qualifiées de variables fondatrices dans la mesure où elles fournissent une autre explication de l'effet sur la variable dépendante. La planification de la conception d'une étude nécessite l'identification des facteurs de confusion qui pourraient créer des hypothèses rivales afin que ces facteurs puissent être pris en compte de manière appropriée dans la conception. Une recherche documentaire approfondie sur la variable dépendante sélectionnée permet d'identifier les facteurs de confusion potentiels. Ainsi, dans un essai contrôlé, les facteurs de confusion peuvent faire partie des critères d'exclusion de l'étude.

Le processus de randomisation permet ensuite de répartir les autres facteurs de confusion entre les deux groupes et les rendre aussi semblables que possible en ce qui concerne les données démographiques et cliniques qui pourraient poser des hypothèses alternatives. La randomisation rend donc les deux groupes aussi similaires que possible, la principale différence étant l'exposition au traitement étudié. Il existe deux manières de randomiser : la sélection des patients au hasard ou l'assignation des participants aux groupes de traitement au hasard.

L'allocation est dissimulée lorsque les investigateurs qui recrutent les sujets ne peuvent pas déterminer à l'avance l'affectation du traitement du prochain patient qui sera recruté dans l'étude et l'utilisation d'une table de nombres aléatoires permet d'en dissimuler la répartition. La

dissimulation de l'allocation du groupe de traitement constitue une protection supplémentaire contre le biais de sélection pendant la réalisation de l'étude.

Les participants ou l'équipe clinique/de recherche qui connaissent l'assignation du groupe peuvent réagir différemment sur la base de l'assignation du groupe, biaisant ainsi les résultats. On parle de simple aveugle lorsque le participant ne sait pas quel traitement (intervention ou contrôle) est administré. Dans le cas d'un double aveugle, ni les participants ni les collecteurs/observateurs de données ne savent quels sujets sont affectés au traitement et au contrôle.

Le calcul du nombre de sujet nécessaire dépend alors du type d'essai réalisé, figure 1.

#### Essai de supériorité

Leur objectif est de démontrer la supériorité d'un traitement expérimental par rapport à un placebo ou un traitement de référence. La puissance de l'étude est un des points importants dans les critères de qualité d'une telle étude. Un bénéfice clinique significatif qui permettrait de modifier la pratique est recherché. L'intervalle de confiance ne doit pas contenir la valeur 0 pour conclure à une supériorité du traitement étudié.

#### Essai de non-infériorité

Ces études ne permettent pas de conclure à une efficacité identique mais plutôt à une efficacité suffisante du traitement étudié par rapport à un seuil d'efficacité fixé a priori ( $-\Delta$ ). L'IC se situe au-dessus de la valeur-seuil définie. Cette valeur-seuil d'efficacité est souvent fixée arbitrairement par les investigateurs en-dessous de 0 et représente la perte d'efficacité que les investigateurs sont prêts à sacrifier en faveur d'autres avantages (par exemple, en termes de tolérance, de coût ou de facilité d'utilisation). Autrement dit, à l'issue d'un essai de non-infériorité concluant, rien ne permet d'exclure que le traitement étudié soit moins efficace que le traitement de référence. Une autre explication serait que l'innovation du traitement étudié n'est pas supérieure en efficacité face au traitement-référence mais présente d'autres avantages rendant acceptables une efficacité potentiellement moindre.

#### Essai d'équivalence

Dans les essais d'équivalence, l'IC se situe entre les valeurs-seuils ( $-\Delta$  et  $+\Delta$ ) encadrant 0. Les valeurs-seuils représentent les marges d'erreur que les investigateurs sont prêts à tolérer.

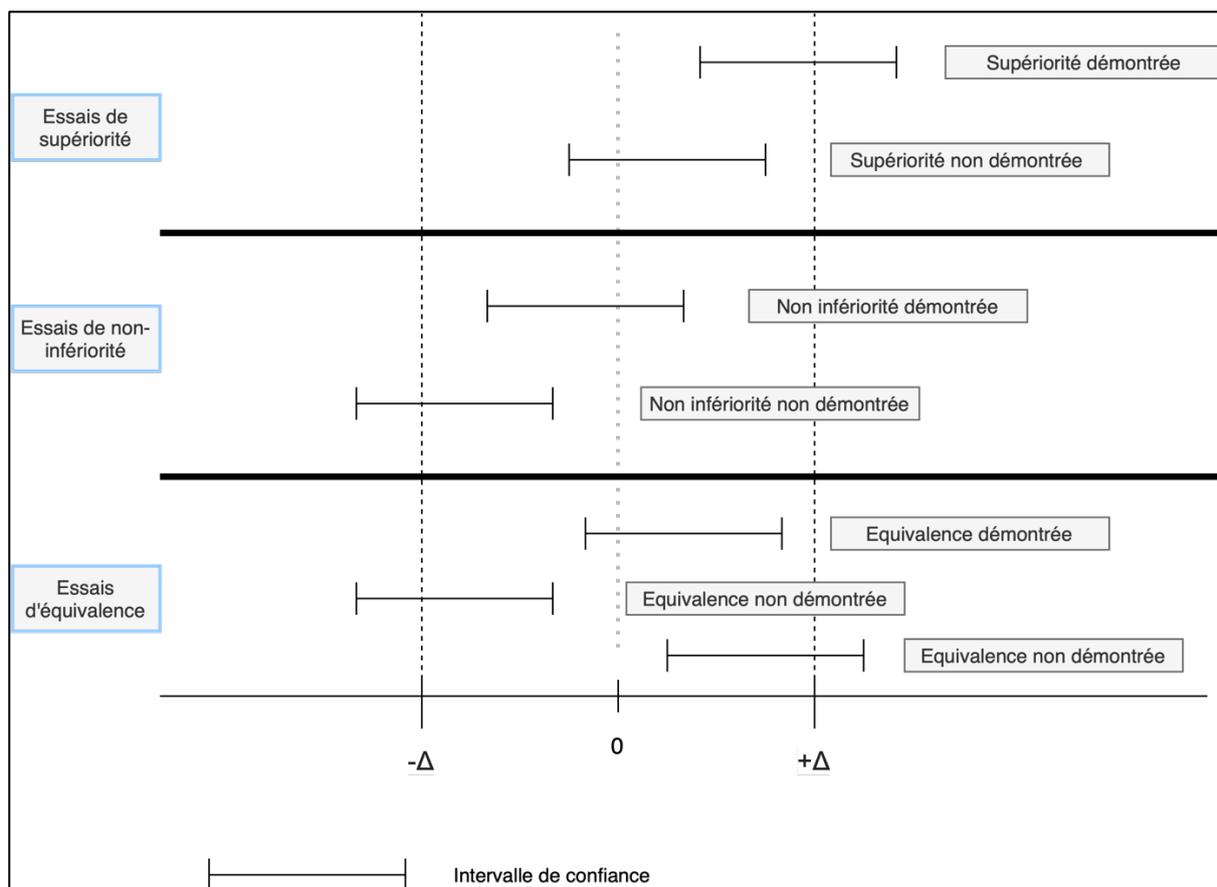


Figure 1. Essais de supériorité, non-infériorité et équivalence.

## V – Critères de qualité d'un ECR

Salmond proposait en 2008 des critères de qualité à rechercher systématiquement à la lecture d'un ECR [8].

D'abord, une **conception claire** de l'ECR avec une question précise, et notamment des critères d'inclusion et d'exclusion bien définis et reproductibles (dont l'application ne varie pas en fonction des praticiens).

Pour garantir la **validité de l'étude**, il faut prêter attention à l'évaluation de suivi, à la perte de participants au cours de l'étude, à la similitude et aux différences entre le groupe témoin et le groupe testé, et à la question de savoir si les participants ont en fait été analysés dans le groupe auquel ils avaient été initialement affectés. Les évaluations de suivi doivent être menées suffisamment longtemps pour étudier les effets de l'intervention. Le pourcentage communément accepté de participants perdus de vue est de 20% [8].

Les résultats doivent être exprimés de manière statistiquement brute mais également sous forme de **l'ampleur de l'effet** retrouvé, c'est-à-dire exprimer leur pertinence clinique. L'ampleur de

l'effet, différent du risque relatif et odds ratio, est calculée en soustrayant la moyenne du groupe de contrôle de la moyenne du groupe expérimental et en divisant le résultat par l'écart type groupé. Les effets faibles, moyens et importants sont désignés respectivement par 0,2, 0,5 et 0,8. Les intervalles de confiance (IC) font partie des éléments fiables quant à la significativité des résultats puisqu'un IC étroit implique une grande précision.

Trois mesures couramment utilisées de la taille de l'effet sont la réduction du risque relatif, la réduction du risque absolu et le nombre de personnes à traiter pour éviter un mauvais résultat. Ces résultats permettent d'interpréter la pertinence clinique des résultats. Or, de nombreuses études ne rapportent que la signification statistique des résultats, qui dépend largement de la taille de l'échantillon et de la puissance statistique. Plus l'échantillon est grand, plus la puissance et la probabilité de détecter des différences significatives entre les groupes sont grandes, même si l'ampleur de l'effet du traitement est faible.

L'**indice de fragilité** (IF), décrit en 2014 par Walsh et al. [9], est le nombre minimal de patients d'un essai dont le statut devrait passer d'un non-événement à un événement pour qu'un résultat statistiquement significatif devienne un résultat non significatif. L'IF est calculé en échangeant séquentiellement des événements contre des non-événements ou vice versa et en recalculant la valeur P pour chaque nouveau scénario jusqu'à ce que la valeur P devienne supérieure à 0,05. L'IF ne peut être appliqué que dans les situations où le résultat d'une variable dichotomique est statistiquement significatif dans une étude contenant deux bras parallèles dans laquelle les patients sont répartis de manière égale entre le bras de traitement et le bras de contrôle.

Un indice de fragilité faible indique que la signification statistique d'un résultat ne dépend que de quelques événements, et un indice de fragilité élevé augmente la confiance dans les effets observés du traitement. Par exemple, un indice de fragilité de 2 signifie que faire basculer 2 patients dans le groupe de comparaison (par exemple, 2 patients perdus de vue) pourrait transformer des résultats significatifs en non-significatifs.

La méthode de calcul de l'IF est expliquée en annexe 2.

De l'IF découle la mesure du quotient de fragilité (QF), calculé par le rapport de l'IF sur la taille de l'échantillon [10].

L'**échelle ou score de Jadad** [11], (Tableau I) développée et validée pour évaluer la qualité de la méthodologie et des rapports des ECR, comporte trois composantes :

- la randomisation,

- le double aveugle,
- la justification des raisons du retrait de chaque patient exclu.

L'échelle se mesure de 0 à 5, où un 5 indique la plus haute qualité méthodologique et de compte rendu (donc le plus faible risque de biais). Pour la randomisation et le double aveugle, un point est attribué si l'article mentionne leur utilisation, un point supplémentaire est attribué si les méthodes sont appropriées, et un point est déduit si les méthodes sont inappropriées.

*Tableau I. Score de Jadad.*

Item	Points Maximum	Description
Randomisation	2	1 point si mention de la randomisation 1 point supplémentaire si la méthode de randomisation est appropriée Déduire 1 point si elle est inappropriée
Insu	2	1 point si mention de l'insu 1 point supplémentaire si la méthode de l'insu est appropriée Déduire 1 point si elle est inappropriée
Retrait	1	1 point si le nombre et les raisons de retrait des patients dans chaque groupe sont décrits

Le groupe « Cochrane biais methods » a mis à jour **l'outil Cochrane de mesure du risque de biais** pour les essais randomisés (**RoB 2**). Il s'agit de l'outil recommandé par la collaboration Cochrane pour évaluer le risque de biais dans les essais randomisés inclus dans les revues effectuées par la Cochrane. Le RoB 2 a été conçu et organisé en fonction des différents domaines de biais, qui se concentrent sur différents aspects de la conception, de la conduite et de la communication des essais. Dans chaque domaine, une série de questions vise à obtenir des informations sur les caractéristiques de l'essai qui sont pertinentes pour le risque de biais. Une proposition de jugement sur le risque de biais découlant de chaque domaine est générée par un algorithme, sur la base des réponses aux questions. Le jugement final peut être un risque de biais "faible" ou "élevé", ou peut exprimer "quelques inquiétudes". Figure 2.

Bias domain	Source of bias	Support for judgment	Review authors' judgment (assess as low, unclear or high risk of bias)
Selection bias	Random sequence generation	Describe the method used to generate the allocation sequence in sufficient detail to allow an assessment of whether it should produce comparable groups	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate generation of a randomised sequence
	Allocation concealment	Describe the method used to conceal the allocation sequence in sufficient detail to determine whether intervention allocations could have been foreseen before or during enrolment	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate concealment of allocations before assignment
Performance bias	Blinding of participants and personnel*	Describe all measures used, if any, to blind trial participants and researchers from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective	Performance bias due to knowledge of the allocated interventions by participants and personnel during the study
Detection bias	Blinding of outcome assessment*	Describe all measures used, if any, to blind outcome assessment from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective	Detection bias due to knowledge of the allocated interventions by outcome assessment
Attrition bias	Incomplete outcome data*	Describe the completeness of outcome data for each main outcome, including attrition and exclusions from the analysis. State whether attrition and exclusions were reported, the numbers in each intervention group (compared with total randomised participants), reasons for attrition or exclusions where reported, and any reinclusions in analyses for the review	Attrition bias due to amount, nature, or handling of incomplete outcome data
Reporting bias	Selective reporting	State how selective outcome reporting was examined and what was found	Reporting bias due to selective outcome reporting
Other bias	Anything else, ideally prespecified	State any important concerns about bias not covered in the other domains in the tool	Bias due to problems not covered elsewhere

\*Assessments should be made for each main outcome or class of outcomes.

Figure 2. Outil Cochrane de mesure du risque de biais (RoB 2) [12].

Le document Consolidated Standards of Reporting Trials (**CONSORT**) a été élaboré dans les années 1990 dans le but d'améliorer la qualité des comptes rendus des essais randomisés publiés dans la littérature médicale. Depuis son introduction, l'énoncé CONSORT a été soutenu par un nombre croissant de revues et de groupes éditoriaux dans le domaine des soins de santé, mais n'était pas optimisé pour être utilisé dans l'évaluation des essais chirurgicaux. Les concepteurs de CONSORT ont reconnu les limites de la check-list dans l'évaluation des interventions chirurgicales puisque les essais chirurgicaux présentent des

problèmes méthodologiques uniques. Il est manifestement difficile de réaliser des interventions fictives ou de mettre les patients et les soignants en aveugle. La compétence des soignants peut jouer un rôle crucial dans le succès du traitement lorsqu'une courbe d'apprentissage est nécessaire à sa bonne pratique. Pour évaluer ces types d'études, une check-list pour évaluer un rapport d'ECR non pharmacologique (**CLEAR NPT**) a été élaborée par l'équipe de développement du CONSORT [13]. L'annexe 3 en est une traduction en français.

Enfin, l'échelle d'évaluation qualitative des essais cliniques publiée par **Downs and Black** [14] en 1998 se distingue des échelles d'évaluation précédentes puisqu'elle est adaptée à l'évaluation des essais cliniques non-randomisés.

## V – Recommandations de la Haute Autorité de Santé

En France, selon la Haute Autorité de Santé (HAS), les dispositifs non-pharmacologiques désignent des techniques chirurgicales, des thérapeutiques interventionnelles et l'utilisation des dispositifs médicaux (DM) tant thérapeutiques, diagnostiques que de compensation du handicap [15]. Habituellement, la comparaison de traitements nouveaux (ou dérivés de leur utilisation initiale) en les comparant à un placebo ou à un traitement de référence est le schéma « classique » de la représentation que l'on se fait d'un ECR.

Dans son Guide méthodologique pour le développement clinique des dispositifs médicaux, la HAS reconnaît que la mise en place d'un ECR en double-aveugle fait face à des difficultés peu fréquentes, voire inexistantes lorsqu'il s'agit d'un traitement pharmacologique ; alors que les difficultés rencontrées lors de l'étude d'un dispositif non-pharmacologique dans un essai clinique randomisé sont les suivantes :

- L'impossibilité de respecter le double-aveugle,
- Le refus de participation des patients,
- Le choix de l'élément de comparaison (pas de dispositif ou de pratique placebo possible),
- La subjectivité des critères de jugement (EVA, par exemple).

Ces recommandations de 2013 nous aident à comprendre les différents points cruciaux dans la mise en place d'un ECR pour l'évaluation d'un DM.

Le **choix du moment de l'évaluation** fait partie des enjeux : une évaluation trop précoce se heurte au problème de la courbe d'apprentissage à atteindre et à une utilisation qui ne reflète peut-être pas les performances réelles du DM. Inversement, une évaluation trop tardive pose le problème de l'utilisation prolongée et répandue d'un DM qui n'a pas été évalué.

La **population éligible** à l'utilisation d'un DM est souvent moindre que celle à l'évaluation d'un traitement médicamenteux [16]. La validité externe de l'étude, donc la possibilité de généraliser ou d'extrapoler des résultats, peut s'en retrouver réduite.

L'**acceptabilité** des patients, mais aussi des chirurgiens, à subir/pratiquer une nouvelle intervention, ou utiliser un nouveau DM est plus souvent réduite par rapport aux essais de comparaison de deux traitements médicamenteux. La notion de consentement avec information du patient documentée, claire et loyale prend alors tout son sens. Parallèlement, le chirurgien peut préférer une technique ou un DM et donc refuser de participer à un ECR s'il s'estime convaincu du bien-fondé de sa pratique.

La seule manière de réaliser une **randomisation** adéquate est celle générée informatiquement par des tables de nombres aléatoires et la réaliser de manière centralisée, et insiste sur le fait que l'absence de randomisation doit être dûment justifié ; même s'il s'agit la mise en place d'un ECR comparant un traitement invasif et non-invasif.

Il est admis que « L'essai en deux groupes (ou bras) parallèles doit être envisagé avant tout autre plan expérimental dès lors qu'il est nécessaire de conduire une évaluation clinique comparative. Dans ce cas le traitement étudié est comparé à un traitement contrôle à l'aide de deux groupes de patients, constitués par randomisation de façon contemporaine et suivis en parallèle » [15] mais la réalisation d'ECR conventionnels ne peut pas être appliquée à tous les types d'études. D'autres types d'essais cliniques ont donc été décrits selon des techniques de randomisation différente afin de pallier ce problème de randomisation.

Parmi les différents types de randomisation, certains ne sont pas les plus adaptés à la recherche en chirurgie ; par exemple les ECR suiveurs ou "tracker trial design", ou les essais en « cross over ». Nous ne développerons donc pas plus leur principe ici.

#### 1- La randomisation de Zelen

En 1979, Zelen a décrit une méthode de randomisation pour améliorer le recrutement d'un ECR [17]. Il est parti du constat que certains patients refusent d'entrer dans un essai clinique par peur du « choix au hasard » du traitement qu'ils recevront. Habituellement, le consentement du patient est recueilli avant la réalisation de la randomisation. Afin

d'améliorer le recrutement et limiter le nombre de perdus de vue (PDV), Zelen a proposé une modification de la méthodologie concernant le recueil du consentement des patients. Lorsqu'il existe un traitement ou une technique de référence, il a suggéré de ne recueillir le consentement des patients qu'après la randomisation, et uniquement si le patient a été randomisé dans le groupe du nouveau traitement. En cas de refus, le patient est inclus dans le groupe du traitement de référence (qu'il aurait reçu lors d'un parcours de soin hors essai clinique).

Trois procédures différentes ont été envisagées avec ce type de randomisation. Une première situation est celle dans laquelle il est demandé son consentement au patient après randomisation, libre à lui d'accepter ou refuser le traitement expérimental s'il est randomisé dans ce bras figure 3. Le deuxième scénario envisagé est celui dans lequel, après la randomisation, s'il est inclus dans le bras de la procédure étudiée, il est demandé au patient quelle procédure il préfère et peut choisir de recevoir le traitement de référence s'il le souhaite, figure 4. Enfin, une procédure de consentement double est la troisième situation envisagée par Zelen : après randomisation, il est demandé au patient s'il accepte le traitement pour lequel il a été randomisé, figure 5.

Pour chaque cas de figure, l'analyse statistique est réalisée en intention de traiter, c'est-à-dire que l'analyse sera basée sur le groupe dans lequel le patient a été randomisé et non celui qu'il aura finalement reçu.

L'avantage de la randomisation selon Zelen est l'amélioration théorique du recrutement, mais les biais de sélection risquent d'être nombreux puisque les patients peuvent choisir le traitement *in fine* et le design de l'étude rendent finalement l'ECR par randomisation de Zelen plus proche d'une étude observationnelle qu'un ECR mené « classiquement ». La controverse majeure est celle de l'éthique au sujet de l'information des patients du groupe recevant le traitement de référence.

Théoriquement applicable en chirurgie et à l'étude des dispositifs médicaux, elle est en réalité privilégiée dans les études dont la décision de traitement est psychologiquement difficile pour les patients (en oncologie notamment).

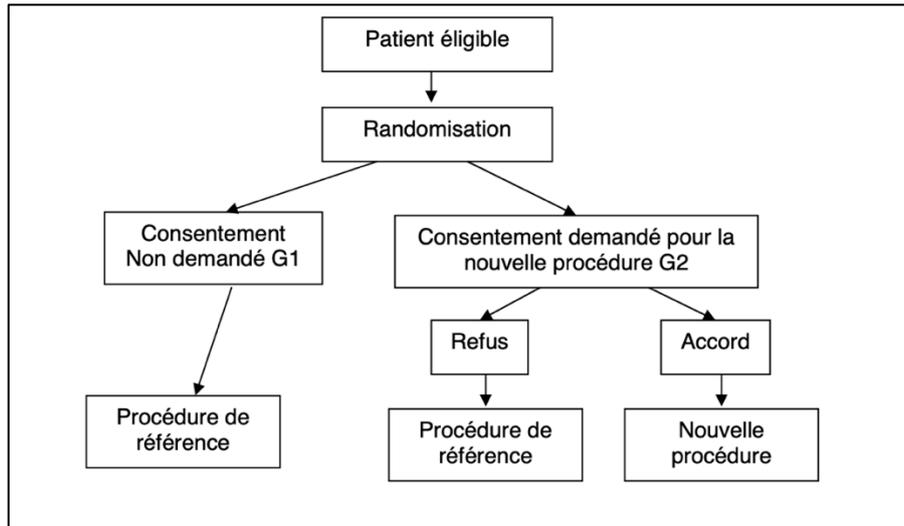


Figure 3. Scénario numéro 1 de randomisation selon Zelen [15].

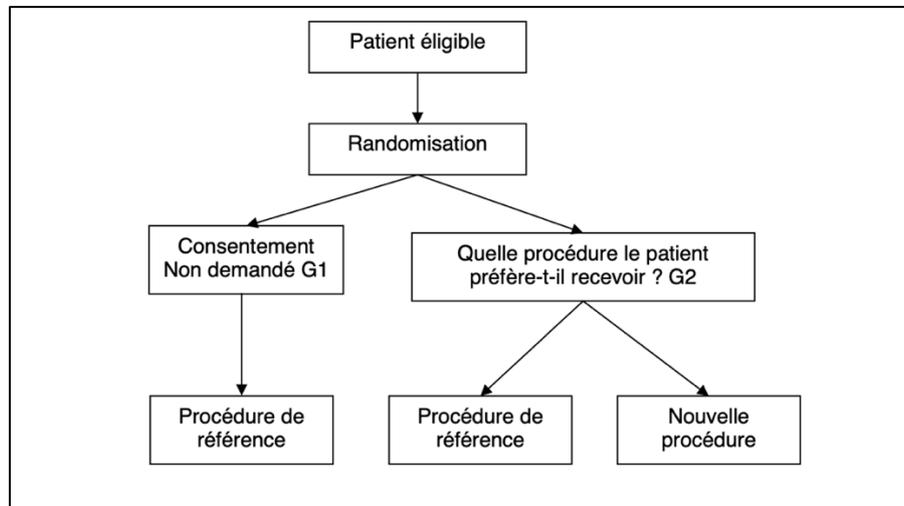


Figure 4. Scénario numéro 2 de randomisation selon Zelen [15].

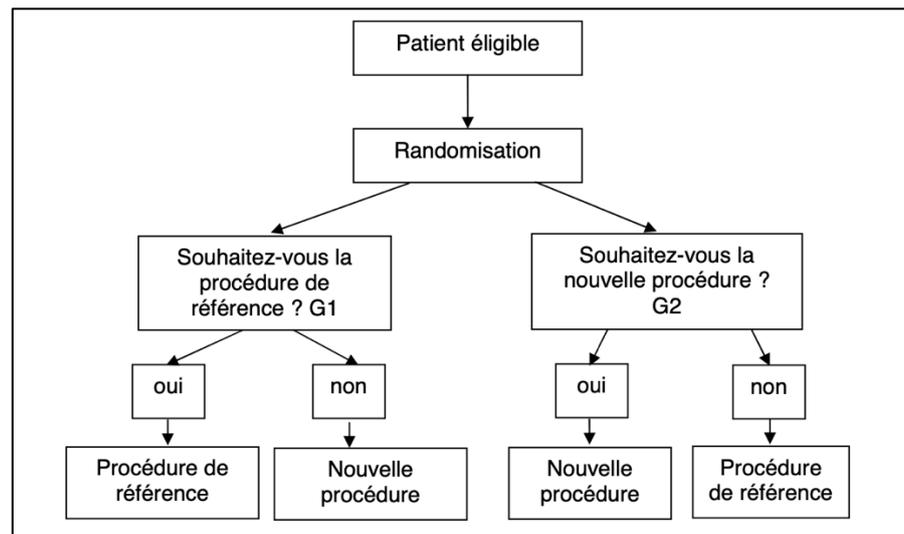


Figure 5. Scénario numéro 3 de randomisation selon Zelen [15].

## 2- ECR en clusters

Lors de la comparaison de deux techniques, le principe est de réaliser la randomisation de la technique à utiliser dans les centres participant à l'étude, et ne recueillir le consentement des patients qu'après la randomisation, et ce uniquement pour la technique qui sera utilisée dans le centre en question. Le recueil du consentement se fait donc dans un premier temps auprès des professionnels de santé qui seront en charge des clusters de chaque centre puis auprès des patients, avant inclusion, et ce deuxième consentement ne concernera que la technique qui sera utilisée dans le centre dans lequel le patient aura été inclus, figure 6. Il est donc indispensable de s'assurer de l'adhésion des responsables de clusters au risque, sinon, de se retrouver avec un ou plusieurs clusters vides.

L'organisation logistique de l'essai en est simplifiée puisqu'une seule technique ou un seul DM est évalué et les erreurs d'administration ou de réalisation de geste technique sont évitées. Néanmoins, le risque est celui d'intégrer un biais de sélection ou de recrutement différentiel entre les centres puisque le consentement des patients n'est recueilli que pour un groupe prédéterminé. Une des précautions est donc de prendre en compte l'effet cluster lors du calcul du NSN puis au moment de l'analyse statistique afin de ne pas diminuer la puissance de l'essai.

Ce type d'ECR a déjà été utilisé dans l'évaluation des stratégies d'hygiène hospitalière et pourrait tout à fait s'appliquer à l'évaluation des techniques interventionnelles ou chirurgicales par leur simplification logistique comparé à un ECR conventionnel.

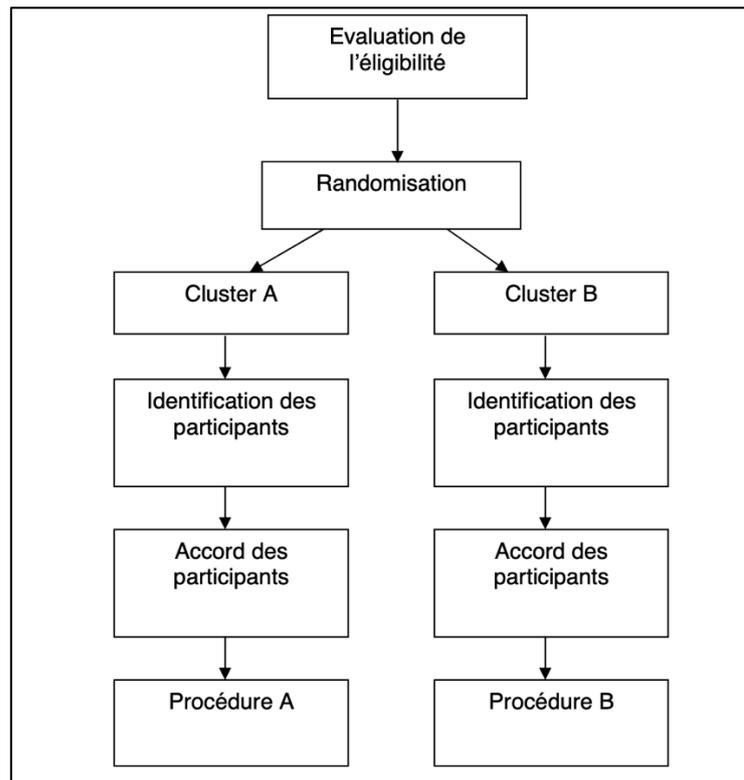


Figure 6. Essais en cluster [15].

### 3- ECR dont la randomisation est basée sur l'expertise

Afin de limiter le biais lié à l'expertise du praticien en fonction de l'intervention qu'il pratique, la randomisation répartit les patients en groupes dans lesquels l'intervention sera réalisée uniquement par un praticien expert de la technique pour laquelle ils ont été randomisés, figure 7.

L'amélioration de la validité interne de l'étude par limitation des biais de différence d'expertise, le fait que les praticiens ne nécessitent pas de formation particulière en vue de l'étude (puisque'ils maîtrisent la technique du bras de randomisation dans lequel ils exerceront) et donc une meilleure acceptabilité de la part des chirurgiens (puisque'ils pratiqueront une intervention en laquelle ils ont des connaissances et confiance) sont des avantages de ce type de randomisation. Mais le protocole doit être particulièrement strict afin de standardiser tous les temps pré, per, post-opératoires et le suivi, et ainsi limiter le biais de suivi différentiel. Si la centralisation des données concernant l'éligibilité des patients, le suivi est possible, le biais de mesure peut également être limité.

Ce type d'ECR pourrait permettre d'améliorer le recrutement des ECR en améliorant l'acceptabilité du chirurgien vis-à-vis de l'intervention qu'il pratiquera effectivement. L'intérêt de ce type d'essai se trouve surtout dans l'étude de pratiques ou DM nécessitant une courbe d'apprentissage particulièrement longue, donc applicable en chirurgie.

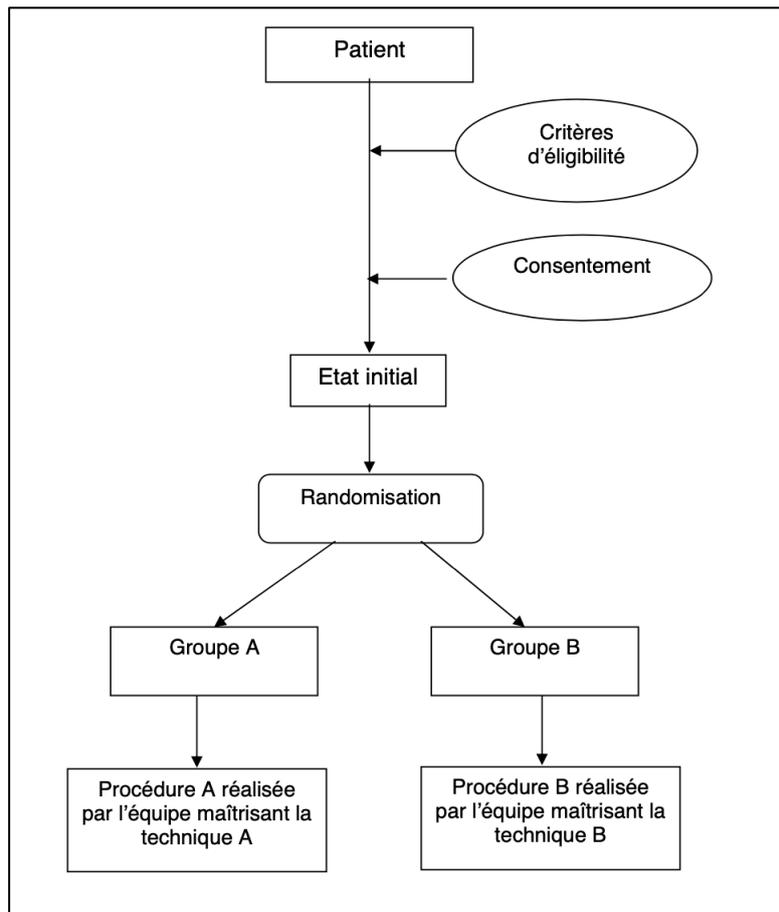


Figure 7. Essais basés sur l'expertise [15].

Le **groupe de comparaison** du traitement peut être celui du traitement ou de la technique de référence s'il en existe un(e). Lorsqu'aucun traitement de référence n'existe, l'utilisation d'un placebo est d'usage courant. En ce qui concerne les ECRNP, l'utilisation d'un DM placebo, d'une intervention ou d'une technique placebo peut être envisagée selon des conditions précises, selon la 11<sup>ème</sup> Directive du Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales [18]. L'utilisation de placebo en chirurgie a fait l'objet d'une revue de littérature qui recensait les principaux placebo utilisés dans les ECRNP [19]. Certains utilisaient une AG placebo, d'autres un simple champ opératoire pour masquer l'intervention, d'autres ont réalisé des incisions fictives de voies d'abord. Les recommandations HAS sur le sujet concluent qu'il est presque impossible de réaliser une chirurgie fictive dans ce genre d'ECR sauf s'il n'existe aucun autre traitement comparateur existant.

Finalement, les recommandations de la HAS concernant le choix de la méthodologie de randomisation à mener pour le développement clinique d'un DM sont les suivantes.

L'ECR conventionnel est la règle d'or. En cas d'impossibilité de mener ce type d'étude, les possibilités d'autres plans expérimentaux varient en fonction des caractéristiques du DM, de l'acceptabilité médicale et de l'acceptabilité du patient.

Lorsque le résultat peut être influencer par la maîtrise d'une technique interventionnelle ou que les techniques à appliquer sont fondamentalement différentes, les essais « basés sur l'expertise » sont les plus recommandés, mais il est parfois possible de réaliser des essais en cluster.

Enfin, lorsque le comparateur est une technique invasive ou que la technique est largement diffusée, il est possible de réaliser la technique de randomisation selon Zelen ou un essai basé sur la préférence des patients.

Les recommandations de la HAS insistent sur le fait que l'absence de randomisation lors d'un essai prospectif doit être parfaitement justifié, et qu'avant de réaliser un essai clinique sans randomisation, il existe une solution alternative qui est celle de l'étude observationnelle comparative [15]. Ces recommandations sont résumées sous forme d'un arbre décisionnel, figure 8.

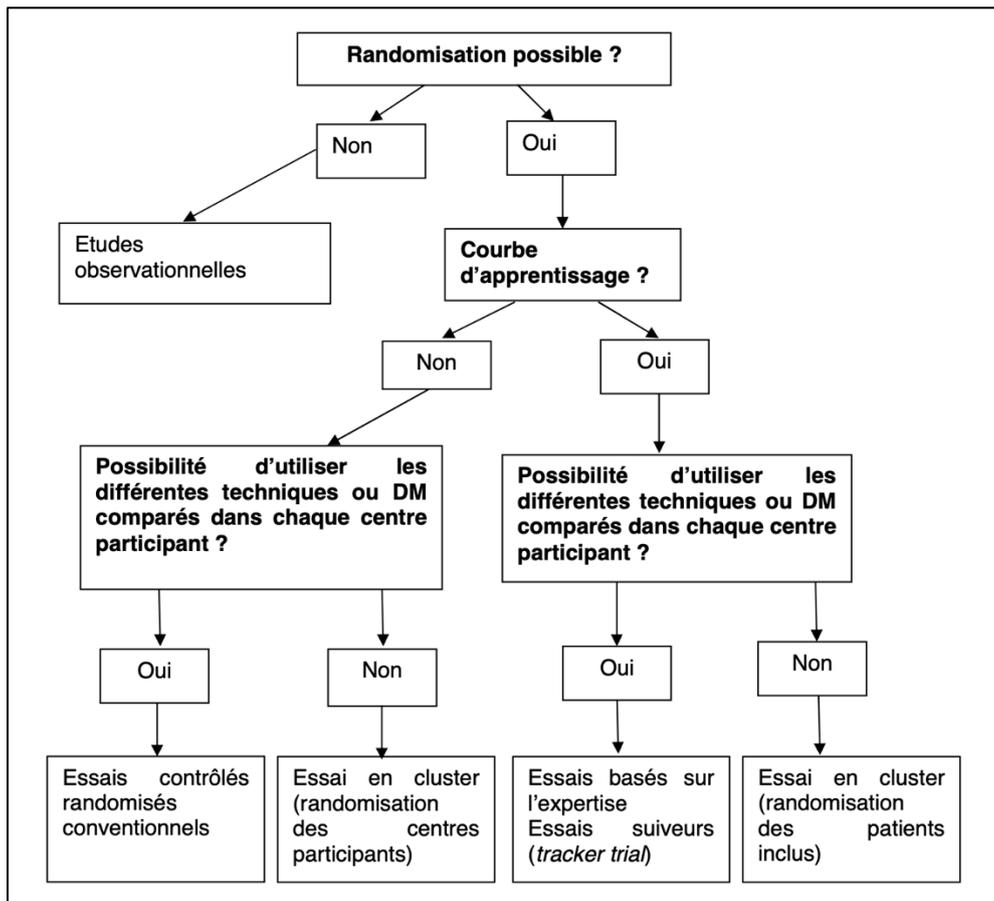


Figure 8. Arbre décisionnel HAS type d'essai clinique [15].

La **gestion de l'insu** constitue une des difficultés des essais cliniques randomisés non-pharmacologiques (ECRNP).

Habituellement, l'utilisation de l'aveugle concerne les patients ou les soignants prodiguant le soin étudié. Le double-aveugle a lieu lorsque ni le patient, ni le médecin/soignant ne connaît le traitement reçu par le patient. Dans les ECR non-pharmacologique, l'aveugle peut être complet, partiel ou ne porter que sur le critère de jugement. Il est régulier d'envisager que l'évaluation du traitement non-pharmacologique soit faite par un évaluateur indépendant, notamment lorsque la mise en place d'un insu pour le praticien lors de l'intervention n'est pas possible. Lorsque qu'un ECR est réalisé sans aveugle, ni du patient, ni du médecin, ni de l'évaluateur, on parle d'ECR en ouvert. Il a été démontré qu'un ECR en ouvert biaise de 14% la taille de l'effet retrouvé par rapport aux études réalisées en double-aveugle [20].

La figure 9 représente l'arbre décisionnel concernant la gestion de l'aveugle dans les ECRNP, publié par la HAS afin d'obtenir le moins de biais possible à la mise en place de l'étude [15].

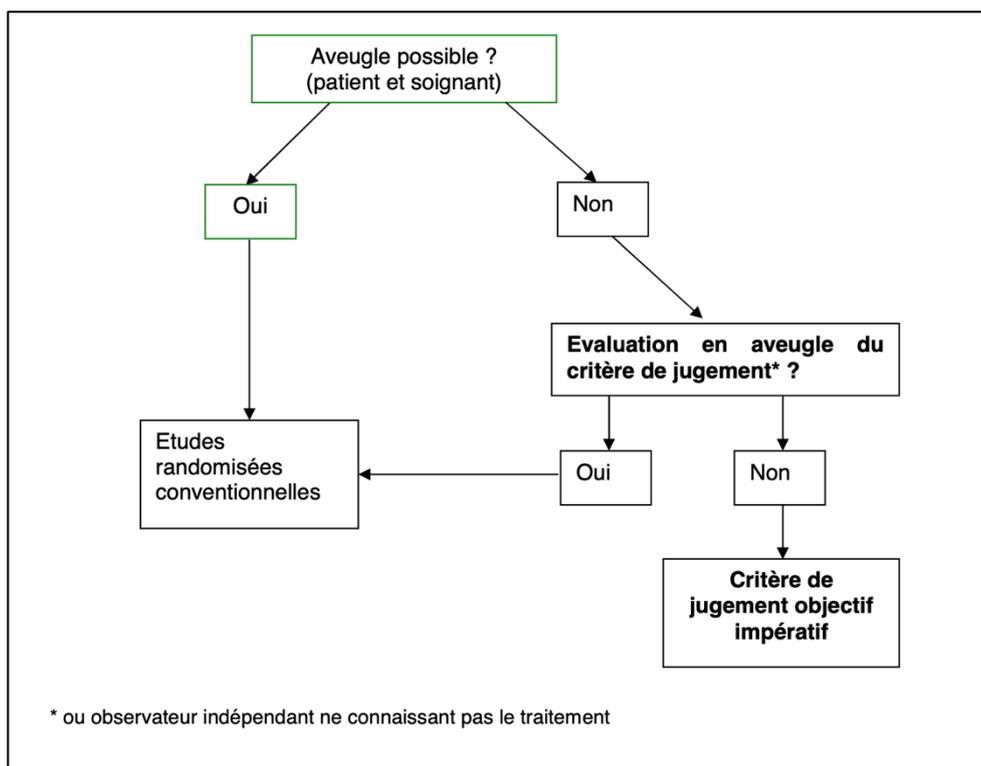


Figure 9. Arbre décisionnel proposé par les recommandations HAS 2013 concernant la gestion de l'insu dans les ECRNP [15].

Un élément fondamental à prendre en compte dans les ECR évaluant une technique chirurgicale ou l'utilisation technique d'un DM, est la **courbe d'apprentissage et le niveau d'expertise** des opérateurs participant à l'étude. Un manque de formation sur l'utilisation et la technicité d'un DM, ou un niveau d'expertise insuffisant pour appliquer une technique chirurgicale particulière peuvent être source de biais en défaveur du nouveau traitement évalué. A l'inverse, une nouvelle technique ou un nouveau DM mis dans les mains d'un praticien expert, dont la formation a été faite en amont, donnera des résultats particulièrement encourageants. Il faudra toutefois veiller à modérer et nuancer les résultats de leur utilisation lorsqu'ils seront utilisés par des praticiens ou opérateurs dont l'expertise est moindre et habitués à traiter des actes plus communs [15].

Les **facteurs d'ajustement** qui entourent la réalisation du geste ou du DM étudié, sont un élément pouvant influencer sur les résultats. Notamment, lors de la réalisation d'une chirurgie, plusieurs opérateurs participent généralement à l'étude, leur protocole pré et post-opératoire peuvent varier ; de même l'encadrement anesthésique et infirmier en pré, per- et post-opératoire peuvent être des biais du succès ou de l'échec de la technique étudiée. Il est donc recommandé de définir a priori du lancement de l'ECR, le protocole précis de gestion pré, per- et post-opératoire. Lorsqu'une procédure est impossible ou difficile à standardiser entre plusieurs

centre, l'ajustement se fera au moment de l'analyse statistique, après avoir recueilli les différences de réalisation pratique.

Enfin, l'**analyse statistique** diffère selon le type d'ECR réalisé. Lorsqu'il s'agit d'un essai de supériorité, il est recommandé de réaliser une analyse en intention de traiter alors que dans les ECR d'équivalence ou de non-infériorité, l'analyse per-protocole sera privilégiée.

# DEUXIEME PARTIE : Quelles sont les difficultés à mener un essai clinique randomisé en orthopédie ?

## Revue de la littérature

### Introduction

La recherche scientifique est menée grâce à une série d'études dont les niveaux de preuve varient selon leur type. Selon la classification d'Oxford, en annexe 4, les études de plus haut niveau de preuve sont les essais comparatifs randomisés de forte puissance, les méta-analyses d'essais comparatifs randomisés et l'analyse de décision fondée sur des études bien menées. Les recommandations de bonne pratique des autorités de santé au niveau international reposent sur ces études scientifiques et autant que possible sur celles dont le niveau de preuve est le meilleur possible.

L'essai clinique randomisé (ECR) en double aveugle contre placebo est considéré comme la référence pour évaluer l'efficacité des produits pharmacologiques et des dispositifs non-pharmacologiques proposés par les industriels. Ils permettent également l'évaluation de pratiques non-pharmacologiques telles que des interventions en soin courant ou des techniques chirurgicales. En 2003, dans une revue de littérature qui comparait la qualité des articles publiés dans des journaux à haut impact factor, Boutron et al. [21] mettaient en évidence que les articles traitant d'essais non-pharmacologiques étaient jugés de moins bonne qualité que les articles pharmacologiques.

En particulier en orthopédie, plusieurs revues de littérature conviennent du fait que malgré une amélioration des ECR publiés récemment, des lacunes persistent dans la conception, la réalisation et la rédaction de ce genre d'études [22–26]. Les ECR menés dans les services d'orthopédie sont bien moins fréquents que la publication de séries de cas/études rétrospectives/études cadavérique. Ceci s'explique probablement par la différence de difficulté dans la conception de l'étude.

L'objectif de ce travail est de rapporter l'état des connaissances et des recommandations permettant la bonne conduite d'un essai clinique randomisé spécifiquement en chirurgie orthopédique, de sa conception, en passant par sa réalisation et jusqu'à sa rédaction puis l'évaluation de la qualité du travail mené.

## Méthode

Cette étude a été menée en réalisant une revue systématique des articles scientifiques, publications et recommandations correspondant à la réalisation, la mise en place et la rédaction d'un essai clinique randomisé non-pharmacologique (ECRNP) en chirurgie orthopédique.

Les bases de données PubMed, Cochrane et Embase ont été interrogées. La stratégie de recherche était la même dans chaque base de données. Les articles, recommandations et publications scientifiques consultés l'ont été sans limite de temps (depuis la création informatique de chaque base de données jusqu'au 12 avril 2021). La recherche dans chaque base de données a été effectuée selon les mots clés suivants : « randomized controlled trial [Title/Abstract] », AND « orthopedic » OR « orthopaedic ». Les mots-clés ont été choisis volontairement larges afin de rendre la recherche exhaustive.

Seuls les articles publiés et français et en anglais ont été inclus. Toutes les revues répertoriées dans les bases de données utilisées ont été considérées comme pertinentes ; l'impact factor n'était pas un critère de tri. Les publications apparaissant dans les références bibliographiques des articles lus qui n'apparaissaient pas dans la recherche initiale mais dont le titre laissait à penser qu'elles pourraient être pertinentes étaient considérées comme éligibles à l'inclusion.

Ces résultats ont fait l'objet d'une première évaluation par un examinateur selon leur titre. Les articles retenus faisaient l'objet d'une seconde évaluation par lecture du résumé puis du texte intégral, ce qui déterminait leur inclusion ou exclusion de cette étude.

Pour être éligibles à l'inclusion, une publication devait

- Être référencée dans une des bases de données citées précédemment,
- Être publiée en *full text*,
- Être publiée en anglais ou en français,
- Traiter de la méthodologie, des difficultés ou biais rencontrés dans la conception, la réalisation, la rédaction et l'évaluation de qualité d'ECRNP en chirurgie orthopédique.

Dans un premier temps, les données générales de chaque article inclus étaient recueillies selon les modalités suivantes :

- Nom du premier auteur
- Date de publication, l'année 2010 a été retenue comme *cut-off* puisqu'il s'agit de la date de révision des recommandations CONSORT

- Journal de publication
- Type d'étude réalisée : méta-analyse, revue systématique de littérature, ECR, étude transversale ou autre (étude qualitative combinée à un ECR existant, revue de littérature non-systématique, article non-catégorisé)
- Nationalité du premier auteur ou du centre de recherche auquel appartenait l'étude
- La puissance de chaque étude : nombre de patients, d'articles ou d'intervenants évalués, et lorsque l'étude n'était ni un ECR, ni une méta-analyse, ni une revue systématique de littérature, ni une étude transversale, la mesure de la puissance de l'étude était jugée « non-applicable ».

Puis, l'extraction des données jugées pertinentes de chaque publication a été effectuée et les différents articles ont été répartis en fonction des sujets qu'ils traitaient en classant les publications selon le plan suivant, Figure 10. Ce plan a été établi à partir de la lecture de la traduction de la check-list de la déclaration CONSORT 2010 [27], et des recommandations HAS 2013 [15] relatifs aux ECR. Un tableau accompagne chaque sous-section afin de récapituler les caractéristiques des articles qui traitent de la partie en question. Pour chaque publication, deux questions étaient posées afin d'ordonner les résultats :

- 1- Quelles recommandations retenir de cet article ?
- 2- Quelles difficultés pratiques sont mises en évidence par la publication ?

Les articles inclus avaient des questions d'étude sensiblement différentes. Une méta-analyse n'était pas justifiée devant la grande hétérogénéité entre les publications.

## CONCEPTION DE L'ESSAI

1. La question à traiter
  - 1.1. *Pertinence*
  - 1.2. *Ethique*
  - 1.3. *Faisabilité : une étude pilote est-elle nécessaire ?*
2. La logistique
  - 2.1. *Financement*
  - 2.2. *Centralisation des données*
  - 2.3. *Optimiser le recrutement*
    - 2.3.1. *Au travers de l'équipe soignante*
    - 2.3.2. *Au travers des patients*

## RÉALISATION DE L'ESSAI

1. Type d'ECR à réaliser
2. Critère de jugement
3. Nombre de Sujets Nécessaires et taille de l'échantillon
4. Randomisation
5. Gestion de l'insu
6. Gestion des complications
7. Gestion du suivi et des PDV

## RÉDACTION ET QUALITÉ DE L'ESSAI

1. Évaluation de la qualité des ECR en orthopédie
  - 1.1. *Par la mesure de l'indice de fragilité*
  - 1.2. *Qualité globale des ECR en orthopédie*
2. Rédaction selon les recommandations CONSORT
3. Impact scientifique des ECR en orthopédie

*Figure 10. Plan des résultats de ce travail, rédigé à partir des recommandations de la checklist CONSORT 2010 et des recommandations HAS 2013.*

## Résultats

### Généralités

La recherche initiale dans les trois bases de données a donné lieu à 17 998 titres. Après exclusion des doublons, 11 222 articles nécessitaient d'être évalués sur le titre et le résumé. Soixante-douze publications ont été jugées éligibles sur leur titre. Seize ne portaient pas sur la chirurgie orthopédique et n'étaient finalement pas éligibles. Parmi les 56 articles inclus, 9 ont été exclus à la lecture du texte intégral puisqu'ils ne traitaient pas strictement du sujet, amenant finalement le nombre de publications incluses à 47.

Le diagramme de flux est représenté par la Figure 11.

Les données générales concernant les 47 articles étudiés sont répertoriées dans le tableau II.

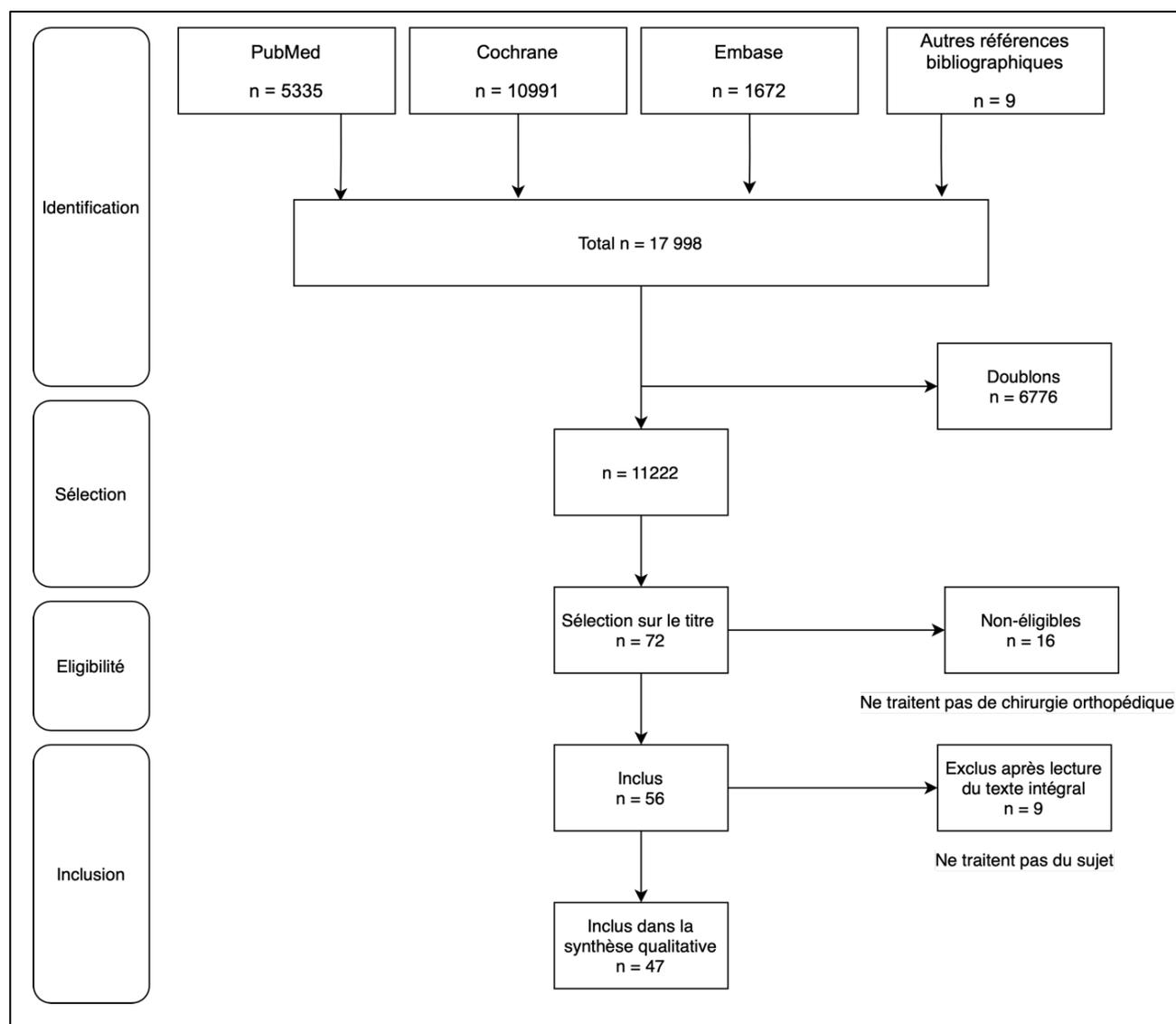


Figure 11. Diagramme de flux des articles étudiés.

Tableau II. Données générales des articles étudiés.

Caractéristiques	Nombre d'études (%)	
Année de publication		
2000-2010	11	(23%)
2011-2021	36	(77%)
Revue de publication		
Journal of Bone and Joint Surgery	13	(28%)
Journal of Shoulder and Elbow Surgery	3	(6%)
Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic and Related Surgery	3	(6%)
Acta orthopaedica	2	(4%)
Trials	2	(4%)
Journal of orthopaedic Trauma	2	(4%)
BMC Medical Research Methodology	2	(4%)
Autres	20	(43%)
Type d'étude		
Revue systématique de littérature	26	(55%)
Etude transversale	7	(15%)
Essai Clinique Randomisé	2	(4%)
Autre	12	(26%)
Pays		
Canada	16	(34%)
Etats-Unis	15	(32%)
Royaume-Uni	4	(9%)
Europe	9	(19%)
Autres	3	(6%)

La figure 12 illustre le pourcentage de sujets traités parmi les trois moments clés d'un ECR (la conception, la réalisation et la rédaction et évaluation de la qualité) en fonction du type d'article publié. Les revues systématiques de littérature sont les études qui ont le plus largement étudié la qualité et la rédaction des ECR.

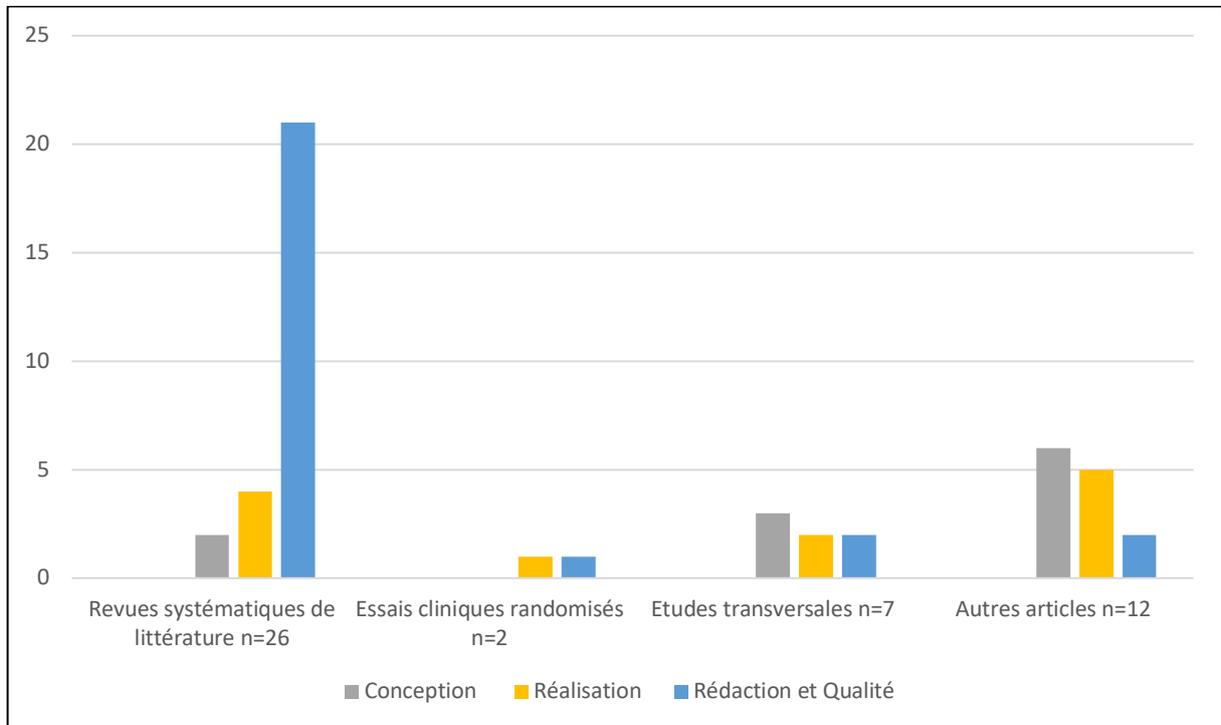


Figure 12. Répartition des thèmes abordés par les articles.

## CONCEPTION DE L'ESSAI

### 1. La question à traiter

#### 1.1. Pertinence

Tableau III. Caractéristiques des articles relatifs à la pertinence de la question d'un ECR.

Auteur	Date de publication	Revue	Type d'étude	Puissance de l'étude
Brox	2009	European Spine Journal	Revue systématique de littérature	130 ECR
Slobogean	2012	JBJS	Autre	NA
Johnson	2020	Injury	Etude transversale	128 articles
Rangan	2012	JBJS	Autre	NA
Stengel	2012	JBJS	Autre	NA

NA : Non-applicable ; ECR : Essai clinique randomisé

Faut-il réaliser un essai clinique pour traiter toutes les questions ou évaluer tous les dispositifs médicaux nouveaux en orthopédie ?

#### 1- QUELLES RECOMMANDATIONS RETENIR ?

Brox rappelle que lorsque l'effet attendu dépend du bon sens ou que son effet est flagrant, il n'est pas nécessaire de soumettre la question à l'évaluation par un ECR ; en prenant comme exemples la transfusion pour les chocs hémorragiques, la suture pour les plaies profondes ou le drainage des abcès douloureux[28] .

Selon, Slobogean et al. il est nécessaire de réaliser une revue de la littérature sur le sujet que l'on souhaite traiter avant la conception d'un ECR et donc éviter de mener un ECR coûteux pour traiter une question à laquelle une revue de littérature ou méta-analyse pourrait déjà répondre [29]. De même, Johnson et al. recommandent de justifier la conduite d'un ECR par l'utilisation d'une revue de littérature [30].

Rangan et al. promeuvent l'idée de soumettre la question initiale avec le projet de recherche aux sociétés savantes d'orthopédie afin de développer une stratégie de recherche collaborative claire et consensuelle sans dupliquer les efforts d'équipes différentes qui traiteraient d'un même sujet à plus petite échelle [31].

Stengel propose un arbre décisionnel permettant de classer et évaluer les développements des DM en orthopédie selon le niveau d'innovation suggéré, en amont de la réalisation de l'étude

[32], figure 13. Ceci permet d'anticiper le type d'étude à réaliser et s'il est nécessaire de pratiquer une étude pilote.

## 2- QUELLES DIFFICULTES PRATIQUES SONT MISES EN EVIDENCE PAR CES PUBLICATIONS ?

Aucune difficulté particulière n'est soulevée par ces auteurs.

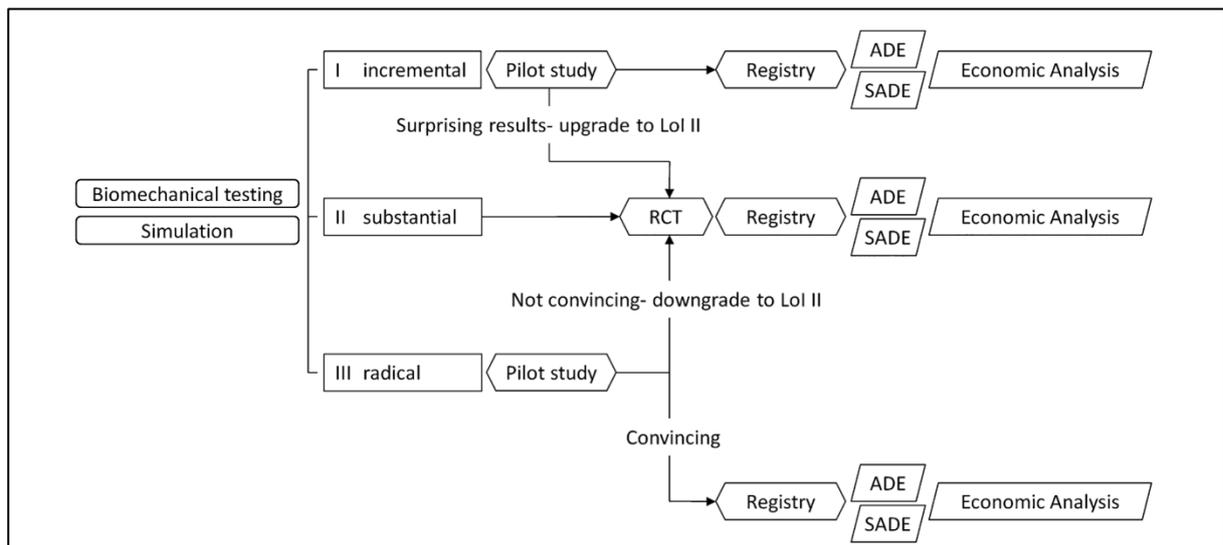


Figure 13. Proposition de gestion des études de développement de DM en orthopédie selon Stengel, 2012 [32].

### 1.2. Ethique

Tableau IV. Caractéristiques des articles relatifs à l'éthique l'ECR.

Auteur	Date de publication	Revue	Type d'étude	Puissance de l'étude
Dowrick et Bhandari	2012	JBJS	Autre	NA
Hare	2014	Trials	Etude transversale	40 patients

NA : Non-applicable

### 1- QUELLES RECOMMANDATIONS RETENIR ?

Il est possible d'envisager la réalisation d'un ECR avec un bras contrôle placebo en chirurgie orthopédique (chirurgie fictive) sous certaines conditions selon Dowrick et Bhandari [33].

L'ECR, dont l'étude transversale menée par Hare et al. est tirée, va également en ce sens [34].

## 2- QUELLES DIFFICULTES PRATIQUES SONT MISES EN EVIDENCE PAR CETTE PUBLICATION ?

Les difficultés d'un bras-placebo dans un ECR en chirurgie orthopédique repose surtout sur la question éthique de la réalisation d'une intervention fictive. Les principes fondamentaux à respecter étant la balance bénéfice-risque, la minimisation du risque quel qu'il soit, et le respect du consentement éclairé du patient. Ces conditions-là sont donc particulièrement difficiles à remplir au quotidien puisque les patients et les praticiens sont réticents à la réalisation d'un geste invasif fictif [33].

### 1.3. Faisabilité : une étude pilote est-elle nécessaire ?

Tableau V. Caractéristiques des articles relatifs à la faisabilité de l'ECR.

Auteur	Date de publication	Revue	Type d'étude	Puissance de l'étude
Desai	2018	BMC musculoskeletal disorder	Revue systématique de littérature	49 ECR
Slobogean	2012	JBJS	Autre	NA

NA : Non-applicable ; ECR : Essai clinique randomisé

## 1- QUELLES RECOMMANDATIONS RETENIR ?

Ces deux publications recommandent la réalisation d'une étude pilote avant la mise en place d'un ECR de grande envergure. Cela permet d'en étudier la faisabilité, d'identifier les contraintes imposées aux patients et aux praticiens et de rectifier des points de difficulté dans sa conception avant son déploiement [29,35].

## 2- QUELLES DIFFICULTES PRATIQUES SONT MISES EN EVIDENCE PAR CES PUBLICATIONS ?

Desai et al. constatent une diminution du nombre d'études pilotes publiées entre 2016 et 2018. L'explication suggérée a été celle d'économiser le temps et l'argent dédiée à la publication d'une étude pilote pour finalement intégrer les résultats de cette dernière à un ECR de grande échelle d'emblée, sans réaliser de publication intermédiaire [35].

## 2. La logistique

### 2.1. Financement

Tableau VI. Caractéristiques des articles relatifs au financement de l'ECR.

Auteur	Date de publication	Revue	Type d'étude	Puissance de l'étude
Slobogean	2012	JBJS	Autre	NA
NA : Non-applicable				

#### 1- QUELLES RECOMMANDATIONS RETENIR ?

Le financement et la mise en place d'essais randomisés « solides » scientifiquement parlant nécessite le support financier et organisationnel de réseaux et programmes de recherche appropriés.

#### 2- QUELLES DIFFICULTES PRATIQUES SONT MISES EN EVIDENCE PAR CES PUBLICATIONS ?

Slobogean et al. détaillent les difficultés d'obtention d'un financement spécifiquement en Amérique du Nord et le bénéfice à réaliser de solides études pilotes pour finalement obtenir le support financier de grands organismes [29].

### 2.2. Centralisation des données

Tableau VII. Caractéristiques des articles relatifs à la centralisation des données de l'ECR.

Auteur	Date de publication	Revue	Type d'étude	Puissance de l'étude
Slobogean	2012	JBJS	Autre	NA
Stengel	2012	JBJS	Autre	NA
NA : Non-applicable				

#### 1- QUELLES RECOMMANDATIONS RETENIR ?

La centralisation des données d'un ECR de grande envergure permet de superviser et simplifier les procédures puisqu'il standardise tous les problèmes logistiques pour chaque centre [29,32].

#### 2- QUELLES DIFFICULTES PRATIQUES SONT MISES EN EVIDENCE PAR CES PUBLICATIONS ?

Aucune difficulté particulière n'est soulevée par ces auteurs.

### 2.3. Optimiser le recrutement

Tableau VIII. Caractéristiques des articles relatifs à l'optimisation du recrutement de l'ECR.

Auteur	Date de publication	Revue	Type d'étude	Puissance de l'étude
Mittal	2016	Contemporary Clinical Trials Communications	Etude transversale	312 patients
Kooistra	2011	Journal of Clinical Epidemiology	Autre	87 centres

Comment optimiser le recrutement et éviter les périodes de recrutement prolongées ?

#### 1- QUELLES RECOMMANDATIONS RETENIR ?

Kooistra et al. recommandent la pratique d'une étude d'estimation du recrutement rétrospective afin de prédire de manière fiable le recrutement prévisible de l'ECR à venir.

Mittal et al. recommandent l'augmentation du nombre de sites d'étude et s'assurer que le personnel impliqué est formé pour fournir une vue équilibrée des deux bras de traitement.

#### 2- QUELLES DIFFICULTES PRATIQUES SONT MISES EN EVIDENCE PAR CES PUBLICATIONS ?

Mittal et al. ont publié en 2016 les résultats d'une étude transversale issu d'un ECR de grande échelle en Australie et Nouvelle-Zélande qui comparait un traitement chirurgical et orthopédique des fractures de malléole externe. Il s'agissait de rapporter les facteurs qui influençaient la participation des patients à cet ECR. La non-participation des patients à la randomisation de leur essai était liée à la  Crainte de recevoir un traitement au hasard, à la présence d'une forte préférence pour un traitement particulier, notamment non chirurgical et une majorité des patients ayant refusé la randomisation avaient révélé que  l'avis d'un des professionnels de santé avait influencé leur choix  [36].

### 2.3.1. Au travers de l'équipe soignante

Tableau IX. Caractéristiques des articles relatifs à l'optimisation du recrutement d'un ECR au travers de l'équipe soignante.

Auteur	Date de publication	Revue	Type d'étude	Puissance de l'étude
Rangan	2012	JBJS	Autre	NA
Horwood	2016	International Journal of Orthopaedic and Trauma Nursing	Autre	NA
NA : Non-applicable				

#### 1- QUELLES RECOMMANDATIONS RETENIR ?

La formation des investigateurs et l'éducation des médecins à la réalisation d'un ECR au travers des recommandations de Bonne Pratique Clinique [37] est un pré-requis selon Rangan et al. afin de sensibiliser à la nécessité de réalisation des ECR en chirurgie orthopédique malgré les réticences des praticiens à randomiser le traitement reçu par leurs patients [31].

Le déploiement d'une équipe de soutien, dédiée au bon déroulement de l'essai clinique, fait partie des recommandations de Rangan et al. et Horwood et al. [31,38]

Rangan et al. rappellent l'importance d'impliquer les sociétés savantes au niveau national pour assurer la visibilité de l'étude menée et favoriser la participation des centres impliqués [31].

#### 2- QUELLES DIFFICULTES PRATIQUES SONT MISES EN EVIDENCE PAR CES PUBLICATIONS ?

La difficulté principale soulevée par Rangan et al. est la difficulté des praticiens à accepter le fait de randomiser le traitement qu'ils pratiqueront [31]. Ceci rejoint la constatation que Mittal et al. ont faite : les praticiens influent probablement sur l'acceptation de la randomisation par les patients au travers de leur propre avis sur la question [36].

### 2.3.2. Au travers des patients

Tableau X. Caractéristiques des articles relatifs à l'optimisation de recrutement d'un ECR au travers des patients.

Auteur	Date de publication	Revue	Type d'étude	Puissance de l'étude
Hare	2014	Trials	Etude transversale	40 patients
Horwood	2016	International Journal of Orthopaedic and Trauma Nursing	Autre	NA
NA : Non-applicable ; ECR : Essai clinique randomisé				

#### 1- QUELLES RECOMMANDATIONS RETENIR ?

L'information orale donnée par le chirurgien est un des facteurs influençant le plus la participation des patients à un ECR selon le travail de Hare et al [34].

Horwood et al. recommandent de centrer les explications au moment du recrutement d'un ECR en orthopédie sur les intérêts patient. Une question pertinente, centrée sur l'intérêt que ce dernier peut en tirer et prodiguer une information claire et accessible aux participants, tout en développant les contraintes qu'un ECR pourrait engendrer sont autant d'éléments qui favorisent le recrutement [38].

#### 2- QUELLES DIFFICULTES PRATIQUES SONT MISES EN EVIDENCE PAR CES PUBLICATIONS ?

Le recrutement pour un essai clinique randomisé contre placebo est difficile et peu de patients acceptent que leur traitement soit tiré au hasard [34].

## RÉALISATION DE L'ESSAI

### 1. Type d'ECR à réaliser

*Tableau XI. Caractéristiques des articles relatifs au type d'ECR à réaliser.*

<b>Auteur</b>	<b>Date de publication</b>	<b>Revue</b>	<b>Type d'étude</b>	<b>Puissance de l'étude (% de participation)</b>
Bednarska	2008	Clinical Orthopaedics and Related Research	Etude transversale	276 chirurgiens (37,5%)
Hughes	2020	Clin Spine Surg	Autre	NA
NA : Non-applicable				

#### 1- QUELLES RECOMMANDATIONS RETENIR ?

L'essai clinique basé sur l'expertise est un type d'ECR intéressant puisqu'il inspire plus confiance aux chirurgiens orthopédistes qu'un ECR conventionnel selon Bednarska et al [39].

L'ECR d'équivalence ou de non-infériorité ne doit pas être sous-estimé par rapport à un essai de supériorité. D'après Hughes et al., la comparaison de techniques chirurgicales sûres et cliniquement reconnues permet de mettre en évidence les avantages de paramètres ou de résultats secondaires importants dans la prise en charge des patients [40].

#### 2- QUELLES DIFFICULTES PRATIQUES SONT MISES EN EVIDENCE PAR CES PUBLICATIONS ?

Les difficultés principales soulevées sont celle de convaincre les orthopédistes de participer à des ECR de manière générale. Le tirage au sort du traitement qu'ils doivent opérer sur leurs patients est une des réticences principales avouée par les chirurgiens interrogés par Bednarska et al.

Ensuite, il est difficile pour les chirurgiens d'accorder autant de crédit aux résultats d'un essai d'équivalence ou de non-infériorité qu'à un essai de supériorité, et ce sont pourtant les types d'essais qui deviennent les plus courants actuellement [40].

## 2. Critère de jugement

Tableau XII. Caractéristiques des articles relatifs au choix du critère de jugement.

Auteur	Date de publication	Revue	Type d'étude	Puissance de l'étude
Slobogean	2012	JBJS	Autre	NA
NA : Non-applicable				

### 1- QUELLES RECOMMANDATIONS RETENIR ?

Slobogean et al. recommandent l'utilisation de critères de jugement (CDJ) uniquement objectifs et fiables de manière à ce qu'ils soient reproductibles dans les essais de grande envergure, faisant appels à plusieurs praticiens. Ils conseillent l'utilisation de résultats primaires dichotomiques qui impliquent des événements majeurs tels que la réopération, le décès ou les complications dont la définition serait donnée a priori [29]

### 2- QUELLES DIFFICULTES PRATIQUES SONT MISES EN EVIDENCE PAR CES PUBLICATIONS ?

La balance entre l'utilisation d'un CDJ fiable, objectif et reproductible et un CDJ reflétant les résultats propres au patient est particulièrement difficile. Ce choix entre fiabilité/reproductibilité scientifique et meilleur reflet de l'évaluation fonctionnelle pour le patient est loin d'être tranché [29].

## 3. Nombre de Sujets Nécessaires et taille de l'échantillon

Tableau XIII. Caractéristiques des articles relatifs au calcul du nombre de sujets nécessaires.

Auteur	Date de publication	Revue	Type d'étude	Puissance de l'étude
Slobogean	2012	JBJS	Autre	NA
Lurati Buse	2012	JBJS	Autre	NA
NA : Non-applicable				

### 1- QUELLES RECOMMANDATIONS RETENIR ?

Le calcul du NSN est une étape indispensable et particulièrement importante dans la mise en place d'un ECR. C'est de lui dont dépend la puissance statistique de l'étude.

Slobogean et al. insistent sur ce point en reprenant l'exemple de l'essai clinique SPRINT[41] en rappelant que les conclusions de l'étude changeaient du tout au tout après le seuil de recrutement de 800 patients sur 1200, un large échantillon était donc nécessaire et indispensable [29].

De même, en s'appuyant sur les résultats et le succès de l'essai SPRINT, Lurati Buse et al. concluent que les ECR orthopédiques sont fréquemment affectés par la petite taille des échantillons. Par conséquent, l'imprécision rend les preuves existantes peu fiables [42].

## 2- QUELLES DIFFICULTES PRATIQUES SONT MISES EN EVIDENCE PAR CES PUBLICATIONS ?

Aucune difficulté particulière n'est soulevée par ces auteurs au sujet du calcul du NSN.

### 4. Randomisation

*Tableau XIV. Caractéristiques des articles relatifs à la randomisation.*

Auteur	Date de publication	Revue	Type d'étude	Puissance de l'étude
Kearney	2011	BMC Medical Research Methodology	ECR	49 patients
Lubowitz	2006	Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic and Related Surgery	Autre	NA
Randelli	2008	Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic and Related Surgery	Autre	NA
NA : Non-applicable ; ECR : Essai clinique randomisé				

## 1- QUELLES RECOMMANDATIONS RETENIR ?

De même que selon les recommandations HAS citées précédemment, Randelli et al. recommandent l'utilisation systématique d'une table de nombre aléatoire.

La randomisation conventionnelle est adaptée aux ECR à grande échelle, mais lorsqu'il s'agit de plus petits échantillons, Randelli et al. recommandent la randomisation en bloc et la stratification qui améliorent la validité interne de l'essai en équilibrant le nombre de patients dans chaque groupe de traitement (randomisation par bloc) ou en réduisant les biais de sélection (stratification) [43].

La question du moment auquel la randomisation est effectuée est traitée par Lubowitz, en 2006. Randomiser avant le recueil du consentement des patients permettrait d'améliorer leur

compréhension du traitement qui leur est proposé spécifiquement et augmente l'adhésion des patients à un essai clinique puisque les explications fournies font référence à un seul bras de traitement [44].

## 2- QUELLES DIFFICULTES PRATIQUES SONT MISES EN EVIDENCE PAR CES PUBLICATIONS ?

Kearney et al. ont utilisé dans leur ECR le scénario numéro 3 de la méthode de randomisation selon Zelen (cf supra). L'utilisation de cette randomisation a permis d'augmenter la taille de l'échantillon, mais Kearney et al. reconnaissent des implications en termes de coûts et de ressources humaines non-négligeables [45].

## 5. Gestion de l'insu

*Tableau XV. Caractéristiques des articles relatifs à la gestion de l'insu d'un ECR.*

<b>Auteur</b>	<b>Date de publication</b>	<b>Revue</b>	<b>Type d'étude</b>	<b>Puissance de l'étude</b>
Slobogean	2012	JBJS	Autre	NA
Karanicolas	2008	JBJS	Revue systématique de littérature	171 ECR
Malmivaara	2018	BMC Medical Research Methodology	Revue systématique de littérature	6 ECR
NA : Non-applicable ; ECR : Essai clinique randomisé				

## 1- QUELLES RECOMMANDATIONS RETENIR ?

Slobogean et al. rappellent la nécessité « d'aveugler » les intervenant autant que possible, même si cela est rendu difficile par la conception-même d'un ECR en chirurgie [29].

Poolman et al. identifient 4 parties à mettre en aveugle lors d'un ECR. Les responsables du traitement évalué, les patients, les évaluateurs des résultats et les analystes de données. [46]

Choisir 3 évaluateurs de résultats indépendants du chirurgien réalisant le geste fait partie des recommandations proposées par Karanicolas et al. Un évaluateur clinique (cicatrice et radiographies masquées), un radiologique (avec anonymisation des examens) et un pour l'évaluation fonctionnelle et recueillir les résultats auprès des patients (sans réaliser ni d'examen clinique, ni d'examen paraclinique).

Cependant, d'après Malmivaara, le respect de l'insu ne doit pas être considéré comme un critère de validité lorsque la question de l'étude porte sur l'efficacité dans les soins de santé de routine.

Lors de l'information des patients, il faut tenir compte de la possibilité d'autres effets que l'effet pur de l'intervention, figure 14 [47]. Et ce, d'autant plus que la description de la réalisation de l'insu ne laisse pas préjuger de la qualité d'un ECR avec aveugle.

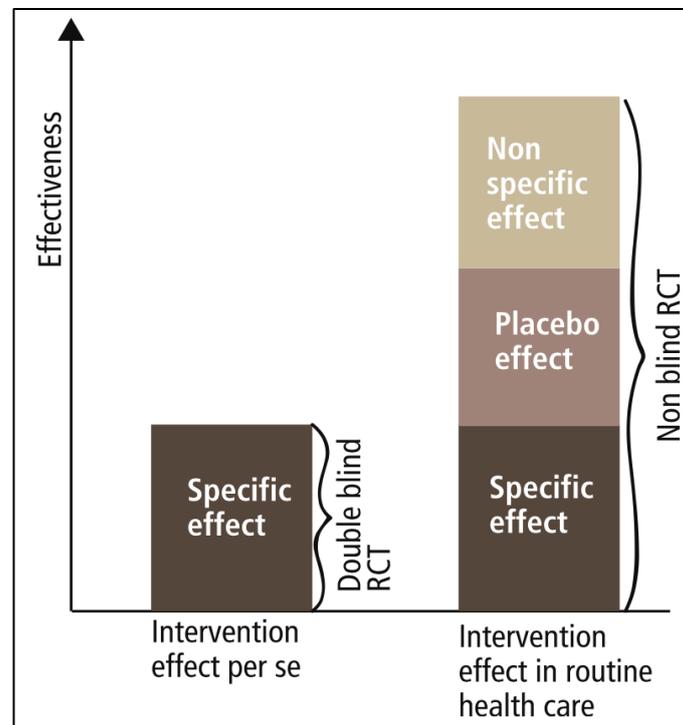


Figure 14. L'efficacité des ECR sans aveugle reflètent le plus la pratique des soins courants. [47]

## 2- QUELLES DIFFICULTES PRATIQUES SONT MISES EN EVIDENCE PAR CES PUBLICATIONS ?

Karanicolas et al. estimaient que 85% des résultats des ECR étudiés par leur revue systématique de littérature auraient pu être évalués sous couvert de l'insu. Seulement 10% d'entre eux, en réalité, avaient respecté ce critère. Le problème de la lourdeur administrative et du temps passé à faire respecter l'insu pendant la charge de soin courante a été identifié [48].

Chan et Bhandari ont mis en évidence que dans 84% des ECR analysés dans leur travail ne décrivaient pas la manière dont la dissimulation de l'allocation du traitement était réalisée [49]. Le respect de l'insu ne laisse donc pas présager de la qualité de sa réalisation.

## 6. Gestion des complications

*Tableau XVI. Caractéristiques des articles relatifs à la gestion des complications lors d'un ECR.*

<b>Auteur</b>	<b>Date de publication</b>	<b>Revue</b>	<b>Type d'étude</b>	<b>Puissance de l'étude</b>
Goldhahn	2009	JBJS	Revue systématique de littérature	112 ECR
ECR : Essai clinique randomisé				

### 1- QUELLES RECOMMANDATIONS RETENIR ?

Il est nécessaire de bien décrire quel est l'investigateur chargé de faire l'état des lieux des complications. Est-il indépendant ? Ou s'agit-il du chirurgien qui effectue cette évaluation lors de ses contrôles post-opératoire au cours du suivi ? [50].

### 2- QUELLES DIFFICULTES PRATIQUES SONT MISES EN EVIDENCE PAR CETTE PUBLICATION ?

Dans la revue systématique de littérature menée par Goldhahn et al., les complications chirurgicales sont décrites mais de manière peu précise et ordonnée puisque tous les praticiens n'ont pas la même définition d'une complication et ne classeront pas les mêmes événements dans les mêmes catégories de complications. La définition d'une « complication » et catégorisation de chaque événement assimilable à une « complication » permet de standardiser leur rapport par n'importe quel praticien [50].

## 7. Gestion du suivi et des PDV

*Tableau XVII. Caractéristiques des articles relatifs à la gestion du suivi et des perdus de vue lors d'un ECR.*

<b>Auteur</b>	<b>Date de publication</b>	<b>Revue</b>	<b>Type d'étude</b>	<b>Puissance de l'étude</b>
Slobogean	2012	JBJS	Autre	NA
Somerson	2016	International Orthopaedics (SICOT)	Revue systématique de littérature	559 ECR
Sprague	2003	Controlled Clinical Trials	Etude transversale	440 patients
NA : Non-applicable ; ECR : Essai clinique randomisé				

## 1- QUELLES RECOMMANDATIONS RETENIR ?

Une gestion contrôlée et organisée du suivi des patients inclus est indispensable puisque le nombre de PDV d'un ECR est un critère de qualité majeur selon Sprague et al. [51].

Une durée de suivi la plus courte possible est recommandée par Somerson et al [52].

Solbogean et al. conseillent la réalisation d'une étude pilote avant la réalisation d'un ECR de grande ampleur pour identifier les problèmes et défauts dans le suivi à petite échelle dans un premier temps et ainsi proposer des solutions pour lutter contre les PDV lors de la réalisation de l'ECR définitif [29].

## 2- QUELLES DIFFICULTES PRATIQUES SONT MISES EN EVIDENCE PAR CES PUBLICATIONS ?

Somerson et al. objectivent qu'une durée de suivi de plus 3 ans était le cut-off à partir duquel le nombre de PDV augmentait significativement [52].

Les essais portant sur la traumatologie peuvent rapporter jusqu'à 28% de PDV [51], alors que le taux de PDV moyen de 10,4% sans différence entre les sous-spécialités orthopédiques selon Somerson et al [52].

## RÉDACTION ET QUALITÉ DE L'ESSAI

### 1. Évaluation de la qualité des ECR en orthopédie

#### 1.1. Par la mesure de l'indice de fragilité

Tableau XVIII. Caractéristiques des articles relatifs à la mesure de l'indice de fragilité d'un ECR.

Auteur	Date de publication	Revue	Type d'étude	Puissance de l'étude
Checketts	2018	JBJS	Revue systématique de littérature	72 ECR
Ekhtiari	2020	The Journal of Arthroplasty	Revue systématique de littérature	34 ECR
Evaniew	2015	The Spine Journal	Revue systématique de littérature	40 ECR
Khan	2017	The American Journal of Sports Medicine	Revue systématique de littérature	48 ECR
McCormick	2020	JSES	Revue systématique de littérature	13 ECR
Parisien	2019	Journal of orthopaedic trauma	Autre	118 ECR
Ruzbarsky	2019	The Journal of Hand Surgery	Revue systématique de littérature	5 ECR
Ruzbarsky	2019	JSES	Revue systématique de littérature	15 ECR
Ruzbarsky	2019	JSES	Revue systématique de littérature	30 ECR

ECR : Essai clinique randomisé

#### 1- QUELLES RECOMMANDATIONS RETENIR ?

L'indice de fragilité (IF) est un outil reproductible et d'utilisation simple pour l'évaluation de la qualité des ECR lors d'une revue systématique de littérature. On notera que l'augmentation de l'IF est corrélée à la diminution de la valeur p dans plusieurs études, Figure 15 [25,53].

L'adoption généralisée de l'indice de fragilité pourrait donc compléter les valeurs p et les IC à 95 % pour permettre d'identifier facilement les essais dont les résultats sont moins robustes [25].

Parisien et al. recommandent l'utilisation du quotient de fragilité (QF) en plus de l'IF pour faciliter l'évaluation et l'interprétation de la stabilité statistique et de la signification quantitative des résultats des ECR [54].

## 2- QUELLES DIFFICULTES PRATIQUES SONT MISES EN EVIDENCE PAR CES PUBLICATIONS ?

Dans les articles étudiés ici, l'IF était systématiquement inférieur au nombre de PDV des essais cliniques ; ce qui signifie que les résultats des études en question pourraient être totalement bouleversés si les PDV étaient entrés en ligne de compte et ceci dans toutes les sous-spécialités orthopédiques [25,53–60].

Characteristic	Fragility Index, Median (IQR)
All trials (N = 48)	2 (1-2.8)
<b>Outcome</b>	
Primary (n = 27)	2 (1-6)
Secondary (n = 14)	1 (0.75-2)
Not reported (n = 7)	1 (0-2)
<b>Sample size</b>	
≤100 (n = 43)	2 (1-3)
>100 (n = 5)	0 (0-9)
<b>Outcome events</b>	
≤30 (n = 40)	1 (1-2)
>30 (n = 8)	5 (0.3-9.8)
<b>Industry funding</b>	
Yes (n = 5)	1 (0.5-10)
No/unclear (n = 43)	2 (1-3)
<b>Reported P value</b>	
<.05 to .01 (n = 31)	1 (0-2)
<.01 to .001 (n = 15)	5 (1-9)
<.001 (n = 2)	12 (7-12)

<sup>a</sup>IQR, interquartile range.

Figure 15. Caractéristiques des ECR étudiés par Khan et al. rapportés à l'indice de fragilité [25].

## 1.2. Qualité globale des ECR en orthopédie

Tableau XIX. Caractéristiques des articles relatifs à la qualité globale des ECR en orthopédie.

Auteur	Date de publication	Revue	Type d'étude	Puissance de l'étude
Ekhtiari	2020	The Journal of Arthroplasty	Revue systématique de littérature	34 ECR
Brox	2009	European spine journal	Revue systématique de littérature	130 ECR
Cowan	2007	JBJS	Revue systématique de littérature	54 ECR
Zhang	2016	OTSR	Revue systématique de littérature	222 ECR
Arthur	2020	Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic and Related Surgery	Revue systématique de littérature	250 articles
Barker	2017	JBJS	Revue systématique de littérature	49 articles
Candela	2020	International Journal of Environmental Research and Public Health	Revue systématique de littérature	183 articles
Chan et bhandari	2007	JBJS	Revue systématique de littérature	87 ECR
Lee	2018	JBJS	Revue systématique de littérature	90 ECR
Long	2019	Plastic and reconstructive surgery	Revue systématique de littérature	58 ECR
Pignataro	2013	Rev Braslaeiria Ortop	Revue systématique de littérature	52 articles
Raittio et Reito	2020	Acta orthopaedica	Revue systématique de littérature	160 articles
Smith	2020	JBJS	Revue systématique de littérature	285 ECR
Van Oldenrijk	2013	Spine	Revue systématique de littérature	99 ECR
ECR : Essai clinique randomisé				

### 1- QUELLES RECOMMANDATIONS RETENIR ?

Les essais dont le premier auteur est un épidémiologiste et les essais non chirurgicaux sont significativement associés à un score de qualité globale plus élevé. La participation à des essais de grande ampleur de médecins épidémiologistes pour aider à l'encadrement de l'ECR est recommandée [61], figure 16.

L'utilisation de l'outil Cochrane [12] est recommandée par Smith et al. pour évaluer la qualité des ECR en orthopédie [61]. Pignataro et al. recommandent l'utilisation de l'échelle de Downs et Black [14,62] ; Barker et al. et Van Oldenrijk et al., l'utilisation de la checklist CLEAR NPT ; et Long et al., le score de Jadad [23].

Tous, quel que soit l'échelle ou score utilisé, relèvent un défaut de qualité dans les ECR rapportés en orthopédie.

Raittio et Reito rappellent la nécessité de détailler les calculs de puissance d'un ECR [63].

Par ailleurs, l'enregistrement de l'ECR dans un registre public doit faire partie des pré-requis à la publication d'un ECR selon Lee et al [64]. Ces auteurs insistent sur la nécessité de cohérence entre les critères de jugement enregistrés et ceux rapportés dans la publication finale.

Enfin, une attention particulière doit être portée à la manière dont les résultats sont rapportés dans les résumés des ECR publiés en orthopédie. Arthur et al. mettaient en évidence récemment dans une revue de littérature au sujet de 250 ECR que dans 44,8% des résumés, la tournure des résultats pouvaient laisser à penser que certaines données étaient significative alors que la lecture attentive du corps de texte montrait en réalité une absence de significativité [65].

## 2- QUELLES DIFFICULTES PRATIQUES SONT MISES EN EVIDENCE PAR CES PUBLICATIONS ?

La randomisation, la dissimulation de l'allocation du traitement et l'aveuglement des patients/évaluateurs sont les point méthodologiques pour lesquels les scores de qualité sont les plus faibles [61,66].

La quantité et la qualité des ECR publiés dans le JBJS ont augmenté au cours de la période 2001 à 2013 mais des tendances à des essais plus petits et monocentriques ont également été observées [61].

Une faible puissance en orthopédie peut résulter d'une taille d'effet estimée trop élevée. Une estimation trop optimiste de la différence moyenne entre les groupes d'étude peut en affecter le calcul [63].

Van Oldenrijk et al. en 2013 insistent sur l'existence d'un biais d'expertise différentiel dans les ECR en chirurgie rachidienne. En effet, les informations sur le volume de chirurgie, l'expérience des chirurgiens et la courbe d'apprentissage nécessaire aux techniques évaluées sont rarement rapportées et une majorité des articles étudiés rapportait simplement la mention « chirurgien expérimenté » sans autre précision. Ces auteurs ont donc choisi d'intégrer des

questions sur ces derniers éléments, figure 17, en plus de l'utilisation de la check-list en 15 points CLEAR NPT [13] , pour évaluer la qualité des ECR en chirurgie rachidienne publiés entre 2005 et 2010 [67].

Variable	Beta Coefficient*	P Value
Epidemiology affiliation	10.9 (4.8 to 16.9)	0.001
Non-surgeon	3.9 (-0.5 to 8.2)	0.08
Drug	3.2 (-0.6 to 7.0)	0.1
Funding received	2.5 (-0.2 to 5.2)	0.075
Nonsurgical trial	5.8 (2.3 to 9.3)	0.001

\*The values are given as the unstandardized beta coefficient, with the 95% CI in parentheses.

Figure 16. Facteurs prédictifs de la qualité d'un ECR publié dans le JBJS, Smith et al. [61]

Question
1. Number surgeons participating
1-3
4-6
7-10
>10
Unclear
2. Number of years of experience, in spine, for the average participating surgeon
0-2
3-10
11-20
>20
3. Annual number of spine related surgical interventions for the average participating surgeon
0-20
21-50
50-100
100-200
>200
4. Number of spine surgeons in the participating hospital
1
2
3
4
>4
5. Annual number of spine related surgical interventions in the participating hospital
0-20
21-50
50-100
100-200
>200
6. When did you start the surgical trial?
Immediately with the first case
After having performed a predetermined number of cases based on the current literature
After having achieved a general feeling of surgical confidence
After having participated in an educational cadaver or animal session
After achieving an acceptable functional outcome
Immediately with the first case, but with retrospective data correction for the learning curve

Figure 17. Questionnaire utilisé par Van Oldenrijk et al. afin d'évaluer le critère de "chirurgien expérimenté" utilisé dans le rapport des ECR [67].

## 2. Rédaction selon les recommandations CONSORT

*Tableau XX. Caractéristiques des articles relatifs à la rédaction d'un ECR selon les recommandations CONSORT.*

<b>Auteur</b>	<b>Date de publication</b>	<b>Revue</b>	<b>Type d'étude</b>	<b>Puissance de l'étude</b>
Brox	2009	European spine journal	Revue systématique de littérature	130 ECR
Cowan	2007	JBJS	Revue systématique de littérature	54 ECR
Candela	2020	International Journal of Environmental Research and Public Health	Revue systématique de littérature	183 articles
Zhang	2016	OTSR	Revue systématique de littérature	222 ECR
Chan et bhandari	2007	JBJS	Revue systématique de littérature	87 ECR
ECR : Essai clinique randomisé				

### 1- QUELLES RECOMMANDATIONS RETENIR ?

L'utilisation de la checklist CONSORT permet d'assurer la qualité de la rédaction des ECR en orthopédie en standardisant le rapport de chaque item de la checklist selon Brox et Zhang et al. [28,68].

L'utilisation de la mise à jour faite en 2010 a permis d'accroître la qualité des publications des ECR [24].

### 2- QUELLES DIFFICULTES PRATIQUES SONT MISES EN EVIDENCE PAR CES PUBLICATIONS ?

Le respect des critères CONSORT ne laisse pas présager de la qualité de fond de l'étude. Il s'agit d'un guide rédactionnel dont pourraient s'inspirer les investigateurs dans la conception et la réalisation de l'étude afin de ne pas négliger certains aspects [49,69].

### 3. Impact scientifique des ECR en orthopédie

*Tableau XXI. Caractéristiques des articles relatifs à l'impact scientifique des ECR en orthopédie.*

<b>Auteur</b>	<b>Date de publication</b>	<b>Revue</b>	<b>Type d'étude</b>	<b>Puissance de l'étude (% de participation)</b>
Dijkman	2010	Acta orthopaedica	Etude transversale	796 chirurgiens (90%)
Rangan	2012	JBJS	Autre	NA
Emerson	2010	Archives of internal medicine	ECR	210 reviewers (88%)
Khan	2013	Journal of orthopaedic trauma	Etude transversale	178 chirurgiens (12%)

NA : Non-applicable ; ECR : Essai clinique randomisé

#### 1- QUELLES RECOMMANDATIONS RETENIR ?

Les chirurgiens orthopédistes sont prêts à suivre les recommandations démontrées par des ECR de grande ampleur selon Dijkman et al [70].

Rangan et al. recommandent la diffusion des résultats d'ECR bien menés par les sociétés savantes au niveau national et international et ce, quel que soit leur type (ECR de supériorité, équivalence ou non-infériorité) [31].

#### 2- QUELLES DIFFICULTES PRATIQUES SONT MISES EN EVIDENCE PAR CES PUBLICATIONS ?

Le biais de résultats positifs persiste actuellement. C'est-à-dire qu'une étude a plus de chances d'être publiée et ses résultats suivis par la communauté des chirurgiens orthopédistes si les résultats démontrent une différence significative ou des résultats favorables ; alors qu'une étude d'équivalence ou de non-infériorité aura moins de chance d'être soumise à publication dans une revue de haut niveau (Emerson et al.) [71]. Les chirurgiens orthopédistes canadiens admettent dans l'étude de Khan et al. qu'ils accordaient moins de crédit à une étude d'équivalence ou de non-infériorité [72].

De même, Golish a mis en évidence que l'instance de la FDA aux Etats-Unis avait tendance à accepter plus difficilement les demandes d'autorisation de mise sur le marché de DM au travers d'essais de non-infériorité (pourtant à deux bras de randomisation) qu'au travers d'essais de supériorité [73].

## Discussion

### Généralités

La littérature médicale en chirurgie orthopédique est riche. De nombreux essais cliniques randomisés ont été menés dans chaque sous-spécialités pour tenter de répondre des questions de prise en charge. Toutefois, il a été démontré précédemment que la qualité des ECR en chirurgie est perfectible.

Cette revue de littérature tente de cibler les points importants permettant d'optimiser les futurs essais cliniques randomisés en chirurgie orthopédique qui pourraient être menés.

Parmi toutes les publications étudiées, il n'en existe aucune menée par une équipe de chirurgie orthopédique française. Il existe bien évidemment des recommandations de la SOFCOT sur la manière d'effectuer une publication scientifique de qualité, mais aucune spécifiquement dédiée aux ECR.

Les limites de cette revue de littérature résident dans le fait que les articles étudiés ne sont pas tous comparables entre eux et qu'ils traitent d'une grande variété de questions différentes. Ceci rend les conclusions de cette étude très subjectives.

Malgré tout, il s'agit d'un travail voulu aussi exhaustif que possible et permettant de regrouper les recommandations retrouvées au niveau international pour mener au mieux un essai clinique randomisé en chirurgie orthopédique.

Les points suivants consistent en la discussion de chaque sous-partie du plan traité précédemment.

### CONCEPTION DE L'ESSAI

#### 1. La question à traiter

##### *1.1. Pertinence*

Idéalement, l'incertitude des preuves concernant une question de recherche devrait être établie par la littérature existante par le biais d'une revue systématique ou méta-analyse afin de réduire le « gaspillage » de la recherche. En effet, un ECR mobilisant des moyens financiers et humains importants ne devrait avoir lieu qu'après la réalisation d'une revue consciencieuse de la littérature et en prouvant qu'il n'existe aucun autre moyen permettant de répondre clairement à la question posée [29,30].

## 1.2. Ethique

Brox déplorait en 2009 le défaut d'utilisation de chirurgie-placebo pour mener un ECR en chirurgie du rachis [28].

L'essai clinique, dont l'étude transversale menée par Hare et al. est tirée [34], compare chirurgie placebo et ménisectomie partielle en cas de lésion méniscale médiale. Dans ce travail, ils expliquent avoir eu besoin d'examiner presque 12 patients pour espérer en inclure un seul dans l'essai. Malgré le fait d'avoir réussi à mener cet ECR particulier, une question éthique importante se pose. Puisque la validité externe de cet essai est plus que discutable (recruter 1 patient sur 12 remet en cause l'applicabilité des résultats à la population générale), était-il réellement judicieux d'imposer les risques d'une chirurgie fictive aux participants ?

Devant ce défaut de participation des patients (et donc de validité externe manifeste) face à un geste invasif simulant une chirurgie, peut-on encore recommander la réalisation d'ECR contre placebo en chirurgie ? Quelle que soit la conclusion tirée d'un tel essai, si les résultats ont une applicabilité médiocre par défaut de recrutement, ne faudrait-il pas se contenter d'essai cliniques non-randomisés ou contre traitement de référence, voire de séries de cas, si la randomisation contre placebo affecte le recrutement et donc la validité externe de l'étude ? La science médicale servant à l'écriture de recommandations pour la pratique courante, faut-il privilégier l'utilisation des résultats un ECR bien mené, mais dont le recrutement rend les résultats ne garantissant pas leur applicabilité à la population générale ou ceux d'une étude moins stricte scientifiquement parlant mais dont les résultats reflètent mieux la population ? Finalement, dans quelle mesure le bénéfice scientifique surplombe-t-il la sécurité du patient ?

## 1.3. Faisabilité : une étude pilote est-elle nécessaire ?

Les recommandations retrouvées dans les publications étudiées lors de ce travail sont de faire réaliser une étude pilote en amont de la réalisation d'un ECR. Cela permet d'évaluer à plus petite échelle la faisabilité d'un ECR de plus grande envergure et identifier les contraintes qui n'ont pas pu être anticiper dans sa conception. Toutefois, il a été démontré que cette habitude se perd et que de plus en plus d'ECR sont publiés sans étude pilote préalable [35].

Thabane et al. ont rédigé et publié en 2016 des lignes directrices en s'inspirant de la déclaration CONSORT pour donner un cadre précis aux études pilotes [74].

Avant de s'assurer de l'optimisation du recrutement, il s'agit d'avoir une estimation fiable, *a priori*, du potentiel de recrutement de l'étude que l'on souhaite mener. Les études pilotes servent à évaluer la faisabilité d'un ECR dans son ensemble, certaines études sont dédiées

uniquement à l'estimation du recrutement attendu. Elles peuvent avoir lieu de manière prospective ou rétrospective. Kooistra et al. ont conclu qu'une étude prospective d'estimation du recrutement sur 8 semaines ne prédit pas avec plus de précision le recrutement d'un essai contrôlé randomisé multicentrique qu'un examen rétrospectif de dossiers de patients. Par ailleurs une étude rétrospective est moins coûteuse et moins énergivore que la mise en place d'une étude préliminaire prospective [75].

## 2. La logistique

### 2.1. Financement

En France, le problème du financement des essais cliniques se pose au travers de la dichotomie entre un essai financé par les centres de recherche du système public et les essais et autres études financées par les industriels.

Voineskos et al. déploraient en 2016, en chirurgie plastique, une déclaration du financement des essais et des conflits d'intérêts faible. La sous-déclaration au niveau de l'auteur et de la revue reste un obstacle à l'évaluation de la relation entre la source de financement et les résultats des essais. Les auteurs recommandaient alors l'amélioration des rapports et le contrôle des manuscrits devraient être des objectifs que les auteurs et les revues peuvent atteindre activement [76].

Au Royaume-Uni, le Royal College of Surgeons of England est une instance dédiée à la mise en place des ECR en chirurgie pour optimiser la recherche. Les initiatives financées par le Royal College of Surgeons of England ont permis la création de centres d'essais chirurgicaux et la nomination de responsables de recherche dans les spécialités chirurgicales (il s'agit de chirurgiens chargés de promouvoir la réalisation des ECR dans leur domaine de spécialisation). Par ailleurs, l'investissement dans la recherche méthodologique relative aux ECR chirurgicaux a permis d'aborder des questions telles que le recrutement, l'aveuglement, la sélection et la normalisation des interventions [77]. C'est la raison pour laquelle nous retrouvons dans ce travail quasiment 10% des publications sur la méthodologie des ECR en orthopédie publiées par un auteur anglais.

Le financement des études par un collège chirurgical national dédié à la recherche a été initiateur d'une relance de la science en chirurgie depuis 2010 au Royaume-Uni [77].

## *2.2. Centralisation des données*

Une fois le financement obtenu, le défi d'un ECR de grande envergure de qualité se porte sur la logistique et notamment la gestion des données, compliquée lorsqu'il s'agit d'un ECR multicentrique.

Selon Slobogean et al., la centralisation de la gestion des résultats par un comité d'experts permet également de limiter la variabilité des résultats puisqu'en orthopédie, la consolidation osseuse, la cicatrisation cutanée et d'autres événements cliniques fondamentaux sont soumis à la subjectivité du praticien qui évalue le patient [29].

## *2.3. Optimiser le recrutement*

La difficulté du recrutement d'un ECR réside dans deux étapes. D'abord, réussir à convaincre l'équipe soignante du bien-fondé de la question posée par l'ECR et des soins ou interventions étudiées par l'essai en question. Ensuite, donner les moyens logistiques à l'équipe soignante de réussir à recruter tous les patients répondant aux critères d'éligibilité de l'essai. Enfin, réussir à rassurer les patients sur la qualité du soin qu'ils recevront même s'il fait partie d'un protocole de recherche, et savoir leur expliquer que le tirage au sort de leur traitement ne l'en rend pas moins légitime.

### *2.3.1. Au travers de l'équipe soignante*

Une solution qui pourrait faciliter le recrutement des patients est de mettre en place une équipe de soutien à la recherche afin d'aider au recrutement des ECR et qu'il ne repose pas uniquement sur l'équipe pratiquant les soins courants. Une équipe de recherche dédiée et déployée dans le service concerné permet d'assurer un recrutement plus constant que dans les centres ne disposant pas d'équipe médicale et paramédicale d'aide à la recherche. Rangan et al. soulignent que le nombre de patients recrutés lors de l'étude UKUFF (ECR de grande ampleur examinant la rentabilité clinique et économique de trois formes de traitement des déchirures de la coiffe des rotateurs au Royaume-Uni [78]) a été doublé grâce au soutien d'une équipe dédiée à ce travail [31]. Cette manière de soulager les équipes de soins courants par des équipes dédiées à la recherche, déployées lors d'ECR menés dans les services de soins est également soutenue par Horwood et al. [38].

En outre, le rôle des sociétés savantes d'orthopédie n'est pas négligeable, au moins au niveau national, lorsqu'il s'agit de promouvoir des essais multicentriques dont le recrutement dépend de la bonne participation de chaque centre. La visibilité d'un ECR multicentrique, promu par

une des sociétés d'orthopédie permet de s'assurer de la poursuite du recrutement en cours, et parfois, amener d'autres centres à y participer [31].

### 2.3.2. Au travers des patients

L'altruisme n'est pas le principal facteur de participation à une étude. Une étude en particulier s'est portée plus précisément sur la manière dont les patients perçoivent leur participation à un ECR en orthopédie. Horwood et al. en 2016 mettent en évidence la volonté des patients de participer à l'avancée des connaissances scientifiques, mais dans la mesure de leur bénéfice personnel (en l'occurrence dans l'ECR étudié, leur bénéfice à la diminution de la douleur) [38].

Treweek et al. mettent en évidence en 2018 les stratégies permettant d'améliorer le recrutement des participants aux essais randomisés. Le fait que l'essai soit réalisé en ouvert (sans insu) et l'utilisation de rappels téléphoniques pour les patients n'ayant pas répondu à la suite d'un envoi postal premier sont deux stratégies soutenues par des preuves de haut grade. Les brochures d'information n'ont peu ou pas d'effet sur le recrutement d'après leurs conclusions. Enfin, ces auteurs concluent au fait que la communauté des chercheurs en méthodologie devrait améliorer la base de données probantes en reproduisant les évaluations des stratégies existantes, plutôt que de développer et de tester de nouvelles stratégies de recrutement [79].

## RÉALISATION DE L'ESSAI

Un ouvrage généraliste publié en 2016 par Evaniew et al. [80], permet d'aborder plus en détails les questions de randomisation à distance, l'insu, les essais contrôlés par simulacre, les essais à deux bras, les essais basés sur l'expertise et les essais mécanistes par rapport aux essais pratiques. Il traite également de la prise en compte du risque de biais et des questions d'applicabilité aux soins en ce qui concerne les essais cliniques en chirurgie.

### 1. Type d'ECR à réaliser

Déterminer la forme d'ECR la plus adaptée à la recherche en orthopédie repose sur l'hypothèse que l'on souhaite vérifier mais il est important que l'adhésion à la technique de recherche soit importante. Certains essais conventionnels sont biaisés par le manque d'expérience concernant une technique ou une pratique et font face à un biais d'expertise différentielle. Bednarska et al. se sont donc interrogés sur l'intérêt de mener un ECR basé sur l'expertise en orthopédie et quelle serait la proportion d'orthopédistes, canadiens ici, prêts à mener une telle forme d'essai clinique. Une majorité des orthopédistes ayant répondu au questionnaire de cette étude

transversale était plus favorable à participer à un ECR basé sur l'expertise qu'à un ECR conventionnel [39].

Lorsqu'il s'agit de mener un ECR dont la forme est plus conventionnelle, il devient de plus en plus difficile pour les chirurgiens orthopédistes de construire un essai précis et efficace avec un résultat positif. Jusque-là les essais de supériorité étaient la variété la plus couramment utilisée au sein de la communauté de recherche orthopédique, mais nous faisons face à un « effet plafond » en recherche clinique et la conception d'équivalence ajoute de la valeur à l'évaluation des résultats dans la recherche orthopédique.

Selon Hughes et al., les études d'équivalence permettent de comparer les interventions proposées avec des techniques chirurgicales sûres et cliniquement reconnues, indépendamment de cet « effet plafond » perçu. La conception de l'essai d'équivalence permet de concentrer l'attention de l'étude sur des paramètres ou des résultats secondaires qui deviennent de plus en plus importants aux yeux des patients et des médecins (douleur, confort, ressenti au sujet d'une intervention) permettant aux chercheurs et aux cliniciens de compiler une interprétation plus holistique de l'efficacité d'une intervention [40].

L'évolution naturelle de la science médicale veut que pour une pathologie décrite il y a plusieurs décennies, les différences entre deux traitements proposés actuellement ne montrent plus de différences flagrantes.

Stengel expliquait que les tailles d'effet varient selon le concept, la technique ou le type d'implant ou de modification. Les différences les plus importantes, le cas échéant, sont observées entre différents concepts de soins, tels que la stabilisation plâtrée par rapport au traitement chirurgical. Mais chaque fois que l'on descend dans l'ordre des comparaisons possibles (par exemple, fixation externe par rapport à la fixation interne, fixation interne par plaques ou clous, fixation intramédullaire par différents clous ou différentes options de verrouillage), les tailles d'effet prévues diminuent progressivement [32]. C'est la raison pour laquelle il faut savoir accepter actuellement la production d'essais de non-infériorité et ne plus rechercher absolument de différence en supériorité entre deux techniques ou deux DM.

Puisque la recherche en orthopédie atteint actuellement une stagnation inévitable, la chance de démontrer une supériorité évidente entre deux dispositifs ou deux techniques est faible. L'essai clinique randomisé reste pourtant une condition nécessaire à la mise sur le marché d'un DM pour les fabricants. Il est donc indispensable d'accepter que les ECR de non-infériorité ou d'équivalence deviennent les meilleurs résultats que l'on puisse obtenir pour les produits

développés arrivant sur le marché. Cela permet aussi d'élargir l'offre de soin en individualisant les décisions de traitement grâce à des technologies comparables mais qui pour certaines, conviennent mieux à une certaine population plutôt qu'à une autre.

## 2. Critère de jugement

Le choix d'un CDJ principal fiable, reproductible et simple d'utilisation est important. Cela semble évident. Pourtant, une part non-négligeable des CDJ utilisés en orthopédie sont des critères subjectifs ou aléatoires d'utilisation (EVA, scores fonctionnels basés sur la déclaration des patients, mesures radiographiques). De même, lorsque l'on utilise l'évènement de survenue d'une complication comme CDJ dans un essai clinique, la définition-même de « complication », n'est pas la même pour les intervenants.

Slobogean et al. proposent donc d'utiliser uniquement des CDJ objectifs et fiables, notamment dans les ECR de grande envergure faisant appels à plusieurs praticiens. Ils conseillent l'utilisation de résultats primaires dichotomiques qui impliquent des événements majeurs tels que la réopération, le décès ou les complications dont la définition serait donnée a priori [29].

De leur point de vue, Adie et al. recommandaient, en 2017, l'utilisation de CDJ considérés comme « importants pour le patient ». Les auteurs, les revues et les organismes de financement des essais devraient insister pour que les résultats importants pour le patient soient l'objet principal de l'étude. Ceci pourrait également permettre de lutter contre les défauts de recrutement.

Finalement, est-il primordial de permettre une évaluation objective et reproductible d'un DM ou d'un soin, ou faut-il privilégier le fait de rapporter des résultats, même s'ils ne sont pas objectifs et potentiellement biaisés, mais reflétant leur utilisation dans son contexte clinique entier ?

## 3. Nombre de Sujets Nécessaires et taille de l'échantillon

La nécessité de réalisation du calcul du NSN est indéniable. Mais Speich et al. relèvent en 2020, le peu d'adhésion aux recommandations CONSORT dans la manière de déclarer les sous-éléments importants de la taille de l'échantillon dans des ECR réalisés en chirurgie [81].

## 4. Randomisation

Une randomisation réalisée de manière stricte fait partie des critères généraux de qualité d'un ECR. Nous avons vu en première partie que tous les types de randomisation existants ne sont pas applicables aux essais chirurgicaux. Et parmi ceux qui le paraissent, certains sont en réalité

trop coûteux sur le plan financier et logistique pour que leur bénéfice en terme scientifique compense ces contraintes. C'est ce que nous expliquait Kearney et al [45].

Lorsque le type de randomisation choisi est effectué, il s'agit ensuite de le rapporter de manière suffisamment claire et méthodologique afin que la qualité de l'article n'en soit pas impactée. En 2013, la HAS déplorait les défauts méthodologiques et de description de la randomisation dans les ECR publiés dans des journaux à impact factor élevé, quelle que soit la spécialité [15,21].

## 5. Gestion de l'insu

La charge de travail supplémentaire que représente le fait de pratiquer en aveugle un soin, une intervention ou une évaluation clinique et radiologique, est un frein au bon respect de ce critère majeur dans la qualité d'un ECR. En effet, dans une équipe de soins courants, afin de respecter ce critère, il est nécessaire de faire intervenir un soignant supplémentaire pour évaluer le soin réalisé et ne pas biaiser l'évaluation. Ceci s'ajoute aux soins courants à pratiquer dans un service de chirurgie. L'intervention d'une équipe dédiée à la recherche et qui pourrait jouer le rôle d'évaluateurs sollicités au moment de l'évaluation du soin auprès des patients après l'intervention, paraît être une bonne solution [31,38].

En 2003, dans une revue de littérature qui comparait la qualité des articles publiés dans des journaux à haut impact factor, Boutron et al. [21] mettaient en évidence que les articles traitant d'essais non-pharmacologiques étaient de moins bonne qualité que les articles pharmacologiques, notamment dans la gestion de l'insu. Dans cette étude, lorsqu'il s'agissait des ECR non-pharmacologiques, l'insu concernait seulement 25% des patients, 6% des médecins prodiguant le soin et 2/3 des évaluateurs.

Le respect de l'insu est un gage de qualité scientifique, mais est-il la meilleure méthode pour évaluer la qualité d'une intervention, d'un DM ou d'un soin ?

Le travail mené par Malmivaara, en 2018, prend de la question de la gestion de l'aveugle dans les ECR à contre-pied. La question posée par cette étude est de savoir s'il faut évaluer l'effet de l'intervention pure, ou l'effet de l'intervention dans des circonstances de soins de santé de routine. Le premier cas nécessite une conception en double aveugle, le second une conception sans aveugle et ce, malgré les différences en termes de validité des études. Son travail s'est donc basé sur les essais menés sur la méniscectomie arthroscopique du genou. La question de l'étude dans les ECR sur l'effet de l'intervention pure soutient une conception d'étude en

aveugle, tandis que la question de l'effet de l'intervention dans les soins de santé de routine tend vers une conception sans aveugle [82].

## 6. Gestion des complications

Les recommandations s'accordent sur la nécessité de la précision dans la description des complications lors d'un ECR. Toutefois, la définition d'une complication dans les études en orthopédie est variable. Certains événements telles que le décès, ou la récurrence d'une pathologie ne sont pas catégorisés de la même manière selon les auteurs. Faut-il les distinguer du reste des complications chirurgicales « usuelles » telles que le sepsis, l'hématome ou la pseudarthrose ? Ou en font-ils partie ?

La définition *a priori*, lors de la conception de l'étude, des complications pouvant survenir est donc indispensable.

## 7. Gestion du suivi et des PDV

Une durée de suivi courte est indispensable. Le seuil de 3 ans est celui à partir duquel on constate une augmentation significative de perdus de vue selon Somerson et al [52].

Sprague et al. font part de leur expérience dans la réalisation d'un ECR à grande échelle telle que celui de l'essai SPRINT [41] en ce qui concerne la gestion du suivi dans une telle étude et partagent les stratégies mises en place dans cet essai d'envergure pour limiter le nombre de PDV. Des stratégies peu contraignantes dans la conception et l'organisation de l'essai permettent d'amener le patient à trouver un bénéfice à sa participation (par exemple planifier un calendrier de suivi de l'étude qui coïncide avec celui des visites de contrôle post-opératoires, ou planifier un rendez-vous d'explications au sujet des bénéfices pour les futurs patients par le chirurgien référent avant la sortie de l'hôpital). Une attention doit être portée à faciliter l'organisation des rendez-vous de suivi afin de supprimer ou limiter les contraintes imposées au patient par ce suivi [51].

## RÉDACTION ET QUALITÉ DE L'ESSAI

### 1. Évaluation de la qualité des ECR en orthopédie

#### 1.1. Par la mesure de l'indice de fragilité

L'indice de fragilité (IF) est une méthode récente d'évaluation de la robustesse des résultats des ECR, a récemment gagné en popularité dans la littérature de la chirurgie orthopédique,

généralement sous la forme de revues systématiques qui résument l'éventail des IF observés dans les ECR publiés dans le cadre de chaque sous-spécialité.

Lors de la revue systématique des ECR en chirurgie du rachis effectuée par Evaniew et al. en 2015, près de 65% des ECR évalués présentaient un IF inférieur au nombre de PDV de l'essai. Ce qui signifie que les résultats des études en questions pourraient être totalement bouleversés si les PDV étaient entrés en ligne de compte [53]. Les résultats sont comparables dans le domaine de la médecine du sport et de l'arthroscopie selon le travail de Khan et al [25], en chirurgie de la main, de l'épaule, du coude, et dans l'étude du traitement des fractures de clavicule selon Ruzbarsky et al. en 2019 [55,59,60].

Quelle que soit la sous-spécialité orthopédique étudiée, l'IF médian a été rapporté comme ayant des valeurs comprises entre 1 et 5 en moyenne. Les essais inclus dans ces revues systématiques contiennent souvent des groupes de petite taille et, dans de nombreux cas, les pertes au suivi dépassent l'IF dans une proportion substantielle. L'étude d'Ekhtiari et al. en 2020 admet que les ECR portant sur la sous-spécialité de l'arthroplastie de hanche et genou sont plus fragiles statistiquement que les autres sous-spécialités [57].

A plus grande échelle, Checketts et al. et McCormick et al. évaluent la robustesse d'ECR dont certains ont été cités comme ayant des preuves solides dans les directives de pratique clinique de l'American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS). Les essais évalués, qui ont pourtant fourni des preuves solides pour les directives de chirurgie orthopédique aux Etats-Unis, étaient en grande partie fragiles, sous-puissants et à risque de biais puisqu'ils présentaient un IF faible et inférieur au nombre de PDV [56,58].

### *1.2. Qualité globale des ECR en orthopédie*

Pour déterminer l'efficacité des traitements en chirurgie orthopédique et limiter les biais, des essais randomisés de haute qualité avec une taille d'échantillon appropriée et une conception rigoureuse, sont nécessaires. La participation de médecins épidémiologistes à des ECR de grande envergure en orthopédie pourrait permettre d'acquérir une rigueur scientifique supplémentaire [61].

Smith et al. se sont attachés à évaluer les ECR publiés dans le JBJS entre 2001 et 2013 et comparer les résultats à ceux retrouvés par Bhandari et al. en 2002, qui étudiaient les ECR publiés dans le JBJS entre 1988 et 2000 [61,83]. Le pourcentage d'ECR de caractère multicentrique a diminué entre ces deux périodes de 67 % à 31 %. Le pourcentage d'essais positifs a également diminué de 80 % à 50,5 %, tout comme la taille moyenne des échantillons

(212 à 166). L'analyse de régression indique que les essais dont le premier auteur est un épidémiologiste et les essais non chirurgicaux sont significativement associés ( $p = 0,001$ ) à un score de qualité globale plus élevé. Les catégories d'analyse présentant les scores méthodologiques moyens les plus faibles étaient la randomisation et la dissimulation, les critères d'admissibilité et les raisons de l'exclusion des patients, tels qu'identifiés par le score de Detsky [84], et l'aveuglement des patients et des évaluateurs, tel qu'identifié par l'outil d'évaluation du risque de biais de la collaboration Cochrane [12].

A plus grande échelle, le travail de Barker et al. a mis en évidence une variabilité non-négligeable dans la qualité des études utilisées pour l'approbation de mise sur le marché des DM en orthopédie aux Etats-Unis par la FDA. En effet, certains DM ont reçu une approbation sur les résultats d'études rétrospectives monocentriques et peu puissantes. Finalement le travail de Barker et al. conclue à la nécessité de réaliser des ECR de grande puissance en faisant appliquer autant que possible l'insu aux quatre intervenants d'un ECR portant sur l'étude d'un DM (le fournisseur, le patient, l'évaluateur et l'analyste de données) [85].

Enfin, la dissimulation de l'allocation, l'aveuglement de l'évaluateur des résultats et l'aveuglement du patient ont également été identifiés comme des sujets de préoccupation par le travail mené par Voineskos et al. en 2016, lors de l'évaluation de qualité des ECR en chirurgie plastique. Ces critères de qualité des essais cliniques font aussi défaut dans d'autres spécialités chirurgicales [86].

## 2. Rédaction selon les recommandations CONSORT

Les critères CONSORT sont un guide de recommandation rédactionnel permettant de rapporter au mieux les différents critères qui laissent présager de la qualité d'un essai clinique randomisé. Toutefois, le respect de ces critères (majoritairement) de forme, ne garantissent pas la qualité de la conception et de la réalisation effective d'un ECR.

L'étude d'Adie et al. de 2013 s'attachait à évaluer la qualité globale des essais randomisés en chirurgie. La qualité est qualifiée de « moyenne » dans toutes les spécialités chirurgicales, pas seulement en orthopédie puisque seulement 5% des critères CONSORT étaient respectés dans leur analyse [87].

Les précédentes études mettent en lumière les défauts de la science actuelle en orthopédie, mais la publication de Candela et al. de 2020 est encourageante. La revue de littérature effectuée recensait les ECR menés jusqu'en mars 2020 et traitant de la chirurgie de la coiffe des rotateurs et évaluait leur qualité grâce au calcul du score de Coleman et en recherchant le nombre d'items

appliqués de la check-list CONSORT 2010 pour chaque ECR inclus. Il a été retrouvé dans ce travail que la qualité des ECR relatifs à la chirurgie de la coiffe des rotateurs a été améliorée avec l'arrivée de la révision de la checklist CONSORT en 2010 puisque les scores de Coleman et le nombre d'items de la checklist CONSORT étaient significativement plus élevés après 2010 [24].

### 3. Impact scientifique des ECR en orthopédie

L'enquête transversale menée par Dijkman et al. en 2010 [70] est un très bon exemple de l'impact scientifique que peut avoir un ECR de grande qualité. Leur enquête portait sur les pratiques des chirurgiens orthopédiques au sujet des fractures du col fémoral déplacées (Garden IV). Le résultat de leur enquête montrait que, si un essai de grande ampleur montrait un véritable bénéfice au changement de pratique concernant les cols du fémur en implantant une PTH, sans majoration franche du taux de révision, 62% des chirurgiens interrogés qui posent actuellement des PIH seraient prêts à changer de pratique.

Cet exemple complète les conclusions tirées de la publication d'Emerson et al. en 2010 [71] au sujet du biais de résultats positifs. Un essai clinique randomisé en orthopédie, bien conduit, a plus de chance d'être publié dans une revue de haut niveau (telle que le JBJS) s'il démontre une différence significative ou des résultats favorables. Un même ECR dont seules les conclusions des résultats diffèrent (de manière positive dans un cas, dans une version « sans différence » dans l'autre cas) ont été soumis à des relecteurs du JBJS. Les résultats montraient de manière significative que les évaluateurs étaient plus susceptibles de (1) soumettre à publication la version positive du même ECR que la version « sans différence », (2) détecter plus d'erreurs dans la version « sans différence » que dans la version positive (alors que les deux versions ne différaient que sur les résultats), et (3) que les notes attribuées à la qualité de la partie « Méthodes » étaient meilleures dans la version positive que dans la version « sans différence ».

Ces résultats concordent avec ceux de Khan et al. qui s'interrogeaient sur la modification des pratiques chirurgicales au Canada dans les suites de publications d'ECR de grande envergure. La probabilité de changer de pratique était significativement 2,89 fois plus élevée lorsque les études avaient des résultats positifs par rapport aux résultats négatifs [72].

Pourtant, un ECR démontrant l'efficacité d'un dispositif médical n'est que le début de sa mise sur le marché et de son utilisation médicale. Si d'autres études à posteriori montrent des complications élevées, il n'est pas exclu de réviser le jugement de l'utilité et la sécurité du dispositif médical en question [32].

Selon Rangan et al., les sociétés spécialisées au niveau national et autres associations orthopédiques ont donc un rôle à jouer dans la diffusion et l'aide à l'interprétation des résultats des ECR menés à grande échelle (entre autres études, évidemment). Ce sont notamment grâce aux publications dans des revues tenues par des sociétés savantes que les résultats de la recherche se traduisent en mise à jour des pratiques [31].

En ce qui concerne les résumés des essais cliniques publiés, le travail d'Arthur et al. en 2020 [65] au sujet de la qualité des résumés des ECR en orthopédie répond à la publication d'Assem et al. de 2017 [88]. Les données présentées dans les résumés des ECR chirurgicaux sont biaisées par rapport aux résultats statistiquement significatifs. Les valeurs p significatives sont sur-représentées par rapport à celles qui ne le sont pas dans les résumés des ECR chirurgicaux. Ceci illustre encore une fois un exemple de biais de résultats positifs. Les cliniciens et les décideurs ne devraient donc pas se fier uniquement aux informations présentées dans les résumés pour leur prise de décision.

## Conclusion

L'essai clinique randomisé reste un des meilleurs types d'étude permettant l'évaluation des nouveaux dispositifs, techniques, ou soins en chirurgie orthopédique. La rigueur scientifique que nécessite une telle étude est particulièrement pointue, à tous les niveaux de l'étude, depuis sa conception jusqu'à sa rédaction, en passant par la réalisation de l'essai clinique.

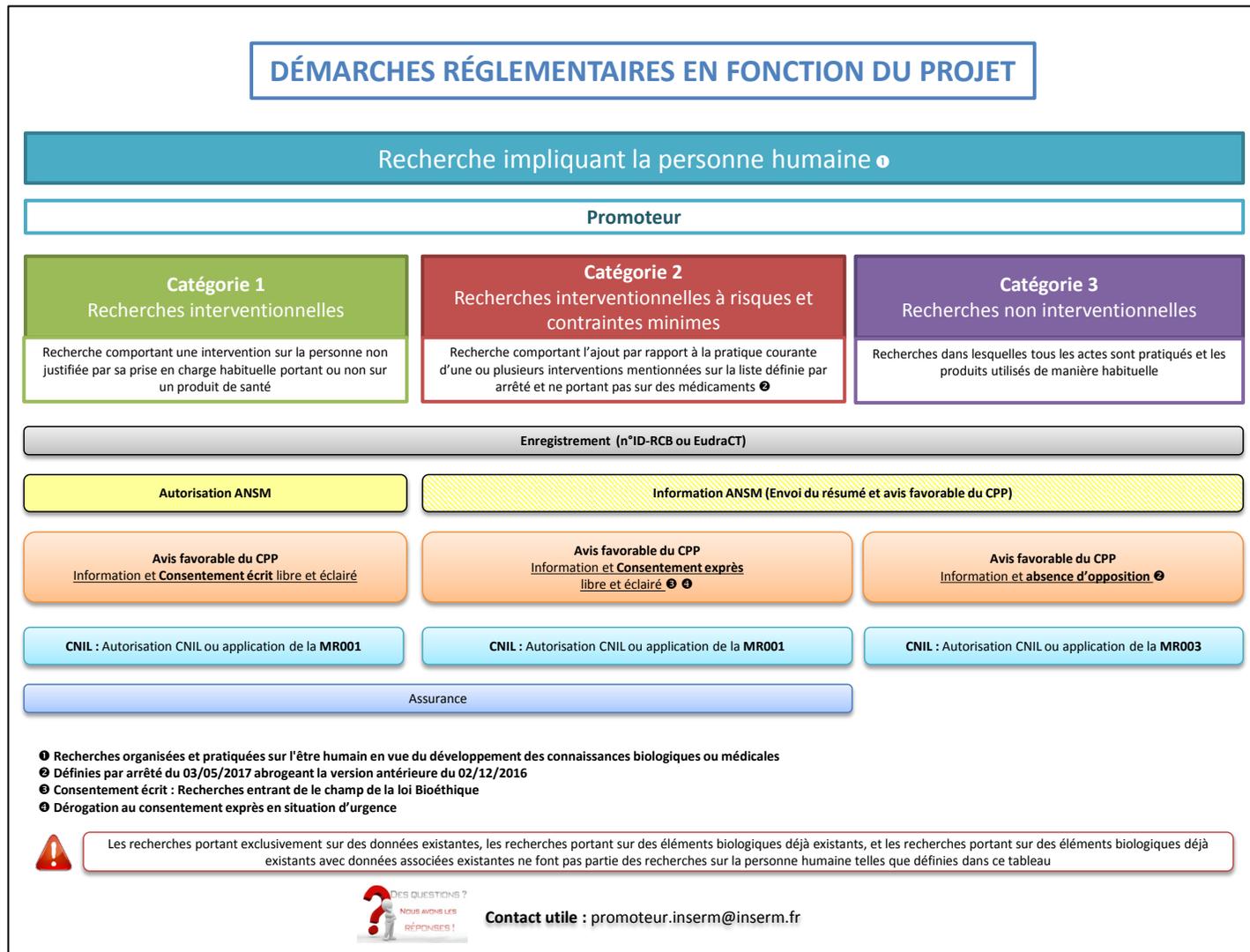
Des recommandations existent et ce travail aura permis de mettre en exergue les points principaux d'attention nécessaire à la bonne réalisation d'une telle étude.

Il en ressort qu'une balance constante entre rigueur scientifique et applicabilité aux soins courants est une difficulté de tous les instants. Une vérité statistique ne rend pas une technique chirurgicale applicable à tous les patients ou entre les mains de tous les chirurgiens. D'une autre manière, une étude trop laxiste et peu contrôlée, risque d'être biaisée et ne peut garantir la fiabilité du soin ou du dispositif évalué.

Afin de remplir l'objectif principal d'un essai clinique, à savoir répondre à une question ne trouvant pas sa réponse dans la littérature actuelle, il est nécessaire d'envisager la conception d'essais cliniques multicentriques, au niveau national si possible. Pour en garantir la réalisation, il est faut anticiper les difficultés et contraintes au travers d'une étude pilote menée *a priori* et à plus petite échelle. Les sociétés savantes orthopédiques ont un rôle important à jouer dans l'aide au financement, dans la centralisation, la gestion des données recueillies et la promotion de ces essais de grande envergure. La formation des intervenants de chaque centre aux bénéfices d'un essai clinique et leur réassurance quant à une randomisation du traitement proposé aux patient est un prérequis nécessaire. Le déploiement d'équipes dédiées à la recherche dans les services participants à une telle étude est indispensable pour atteindre un recrutement optimal et soulager les équipes réalisant les soins courants. L'information des patients et leur suivi rapproché et personnalisé est une manière d'optimiser le recrutement et limiter le nombre de perdus de vue dans les essais d'une telle ampleur. Expliquer aux chirurgiens que réaliser des essais d'équivalence ou de non-infériorité permet d'optimiser les soins même si les résultats ne sont pas spectaculaires est indispensable à la poursuite de futurs essais. Le respect de l'insu est un élément important pour obtenir des résultats fiables scientifiquement, mais n'est pas adapté à certains soins dans lesquels l'effet placebo joue un rôle important dans le confort du patient. Cet élément est donc à discuter au moment de la conception de l'essai. Un élément notable est que l'encadrement par des médecins épidémiologistes des études scientifiques, et en particulier des essais cliniques randomisés, menés en chirurgie orthopédique permettrait probablement l'amélioration de la qualité de ces études.

Le respect des recommandations CONSORT sont une garantie de qualité méthodologique rédactionnelle et l'auto-évaluation d'un essai par l'indice de fragilité permet de donner une idée de la qualité du travail mené. Enfin, la diffusion des résultats d'un essai clinique multicentrique bien mené, à l'échelle nationale et internationale permet l'adaptation des pratiques dans le sens des résultats retrouvés.

## Annexe 1 – Démarches nécessaires à la mise en place d'un ECR en France, source INSERM





Dossier

Kinesither Rev 2015;15(157):28–33

Traduction française de dix lignes directrices pour les articles de recherche



## Traduction française des lignes directrices CONSORT pour l'écriture et la lecture des essais contrôlés randomisés



CrossMark

*French translation of the CONSORT Reporting Guidelines for writing and reading parallel group randomised trials*

Laboratoire ER3S (Atelier SHERPAS), Unité de recherche pluridisciplinaire Sport, Santé, Société - Université d'Artois, France

**Michel Gedda**  
(Directeur général des Instituts de formation en masso-kinésithérapie et ergothérapie de Berck-sur-Mer, Rédacteur en chef de « Kinésithérapie, la Revue »)

### RÉSUMÉ

Cet article présente sommairement les lignes directrices CONSORT 2010 sous forme d'une fiche synthétique.

CONSORT est prévue pour la rédaction des essais contrôlés randomisés.

La traduction française de la liste de contrôle et de son diagramme de flux est reprise.

Niveau de preuve. – non adapté.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Open access under [CC BY-NC-ND license](#).

### SUMMARY

*This article presents guidelines CONSORT 2010 as a summary sheet.*

*CONSORT is provided for reporting parallel group randomised trials.*

*The French translation of the checklist and his flow diagram is included.*

*Level of evidence. – not applicable.*

© 2014 Elsevier Masson SAS. Open access under [CC BY-NC-ND license](#).

### Mots clés

Édition  
Évaluation  
Pratique factuelle  
Qualité  
Lecture  
Recherche  
Rédaction  
Responsabilité  
Standard  
Transparence

### Keywords

*Edition  
Assessment  
Evidence-based practice  
Quality  
Reading  
Research  
Reporting  
Responsibility  
Standard  
Transparency*

DOIs des articles originaux :

<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.006>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.003>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.004>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.009>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.007>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.010>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.005>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.001>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.011>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.008>

Adresse e-mail :  
[direction@a-3pm.org](mailto:direction@a-3pm.org)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.002>

© 2014 Elsevier Masson SAS.  
Open access under [CC BY-NC-ND license](#).

## Traduction française de dix lignes directrices pour les articles de recherche

## Note de la rédaction

Cet article fait partie d'un ensemble indissociable publié dans ce numéro sous forme d'un dossier nommé « Traduction française de dix lignes directrices pour l'écriture et la lecture des articles de recherche. » et composé des articles suivants :

- Gedda M. Traduction française des lignes directrices CONSORT pour l'écriture et la lecture des essais contrôlés randomisés. *Kinesither Rev* 2015;15(157).
- Gedda M. Traduction française des lignes directrices STROBE pour l'écriture et la lecture des études observationnelles. *Kinesither Rev* 2015;15(157).
- Gedda M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. *Kinesither Rev* 2015;15(157).
- Gedda M. Traduction française des lignes directrices STARD pour l'écriture et la lecture des études sur la précision des tests diagnostiques. *Kinesither Rev* 2015;15(157).
- Gedda M. Traduction française des lignes directrices COREQ pour l'écriture et la lecture des rapports de recherche qualitative. *Kinesither Rev* 2015;15(157).
- Gedda M. Traduction française des lignes directrices ENTREQ pour l'écriture et la lecture des synthèses de recherche qualitative. *Kinesither Rev* 2015;15(157).
- Gedda M. Traduction française des lignes directrices SQUIRE pour l'écriture et la lecture des études sur l'amélioration de la qualité des soins. *Kinesither Rev* 2015;15(157).
- Gedda M. Traduction française des lignes directrices CARE pour l'écriture et la lecture des études de cas. *Kinesither Rev* 2015;15(157).
- Gedda M, Riche B. Traduction française des lignes directrices SAMPL pour l'écriture et la lecture des méthodes et analyses statistiques. *Kinesither Rev* 2015;15(157).
- Gedda M. Traduction française des lignes directrices SPIRIT pour l'écriture et la lecture des essais cliniques, des études expérimentales et protocoles divers. *Kinesither Rev* 2015;15(157).

## RÉFÉRENCE ORIGINALE

## Acronyme et intitulé complet :

CONSORT : *CONsolidated Standards Of Reporting Trials*

## Objet des lignes directrices :

Essais contrôlés randomisés, y compris pour les traitements non médicamenteux [1,2].

## Site Internet officiel :

<http://www.consort-statement.org>

## Dates de référence :

- 1996 : première publication de la « déclaration CONSORT » [3] ;
- 2001 : première révision [4] ;
- 2010 : version actuelle [5].

## Langue :

Anglais

## Références bibliographiques de la version en cours :

- Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Ann Int Med* 2010;152(11):726–32. PMID: 20335313  
*BMC Medicine* 2010;8:18. PMID: 20334633  
*BMJ* 2010;340:c332. PMID: 20332509  
*J Clin Epidemiol* 2010;63(8):834–40. PMID: 20346629  
*Lancet* 2010;375(9721):1136 supplementary webappendix  
*Obstet Gynecol* 2010;115(5):1063–70. PMID: 20410783  
*Open Med* 2010;4(1):60–8.  
*PLoS Med* 2010;7(3): e1000251. PMID: 20352064  
*Trials* 2010;11:32. PMID: 20334632

## Contact :

The CONSORT Group  
 c/o The Ottawa Hospita Research Institute (OHRI)  
 501 Smyth Road  
 Ottawa, ON K1H 8L6  
 @CONSORTing

## TRADUCTION FRANÇAISE

## Contenus traduits :

- Liste de contrôle : 37 items composant 25 critères répartis en 7 sections (*Tableau I*) :
  - titre & résumé
  - introduction
  - méthodes
  - randomisation
  - résultats
  - discussion
  - informations supplémentaires
- Diagramme de flux : *Fig. 1*.

## Traduction française originale :

Les traductions ici présentées sont les traductions officielles téléchargeables sur le site CONSORT à la page suivante : <http://www.consort-statement.org/downloads/translations>.

La traduction officielle de la version 2010 de la liste de contrôle, proposée par Cannac *et al.* [6], s'inspire de la traduction originale de la version 2001 réalisée en 2006 par Pauline Brindel, Caroline Tournoux, Jean-Philippe Jais et Paul Landais (Paris 5)<sup>1</sup>, qui a été ensuite publiée en 2009 [7]. Quelques corrections mineures orthographiques et grammaticales ont juste été réalisées (*Tableau I*). La traduction officielle du diagramme de flux (*Fig. 1*) a été proposée en 2010 par Cannac *et al.* [6].

## Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

<sup>1</sup>La version consultable interactive en ligne (<http://eb.medecine.univ-paris5.fr/moodle/course/view.php?id=2>) n'est plus accessible.

Tableau I. Traduction française de la liste de contrôle CONSORT 2010 proposée par Cannac et al. [6].

Section/sujet	Item N°	DESCRIPTION	Page N°
<b>TITRE &amp; RÉSUMÉ</b>			
	1a	Identification en tant qu' "essai randomisé" dans le titre	
	1b	Résumé structuré du plan d'essai, méthodes, résultats et conclusions (pour une aide spécifique voir CONSORT pour <i>Abstract</i> )	
<b>INTRODUCTION</b>			
Contexte et objectifs	2a	Contexte scientifique et explication du bien-fondé	
	2b	Objectifs spécifiques et hypothèses	
<b>MÉTHODES</b>			
Plan de l'essai	3a	Description du plan de l'essai (tel que : groupes parallèles, plan factoriel) en incluant les ratios d'allocation	
	3b	Changements importants de méthode après le début de l'essai (tel que les critères d'éligibilité), en expliquer la raison	
Participants	4a	Critères d'éligibilité des participants	
	4b	Structures et lieux de recueil des données	
Interventions	5	Interventions pour chaque groupe avec suffisamment de détails pour pouvoir reproduire l'étude, en incluant comment et quand elles ont été véritablement conduites	
Critères de jugement	6a	Critères "a priori" de jugement principal et secondaires entièrement définis, en incluant comment et quand ils ont été évalués	
	6b	Changement quelconque de critères de jugement après le début de l'essai, en expliquer la raison	
Taille de l'échantillon	7a	Comment la taille de l'échantillon a-t-elle été déterminée ?	
	7b	Quand cela est applicable, explication des analyses intermédiaires et des règles d'arrêt	
<b>RANDOMISATION</b>			
Production de la séquence	8a	Méthode utilisée pour générer la séquence d'allocation par tirage au sort	
	8b	Type de randomisation, en incluant les détails relatifs à une méthode de restriction (comme par ex. : par blocs, avec la taille des blocs)	
Mécanisme d'assignation secrète	9	Mécanisme utilisé pour mettre en œuvre la séquence d'allocation randomisée (comme par exemple : l'utilisation d'enveloppes numérotées séquentiellement), en décrivant chaque mesure prise pour masquer l'allocation jusqu'à l'assignation des interventions.	
Mise en œuvre	10	Qui a généré la séquence d'allocation, qui a enrôlé les participants et qui a assigné les participants à leurs groupes	
Aveugle	11a	Au cas où, décrire qui a été en aveugle après l'assignation des interventions (par exemple, les participants, les administrateurs de traitement, ceux qui évaluent les résultats) et comment ont-ils été empêchés de savoir	
	11b	Si approprié, description de la similitude des interventions	
Méthodes statistiques	12a	Méthodes statistiques utilisées pour comparer les groupes au regard des critères de jugement principal et secondaires	
	12b	Méthodes utilisées pour des analyses supplémentaires, telles que des analyses de sous-groupes ou des analyses ajustées	
<b>RÉSULTATS</b>			
Flux des participants (un diagramme est fortement conseillé)	13a	Pour chaque groupe, le nombre de participants qui ont été assignés par tirage au sort, qui ont reçu le traitement qui leur était destiné, et qui ont été analysés pour le critère de jugement principal	
	13b	Pour chaque groupe, abandons et exclusions après la randomisation, en donner les raisons	
Recrutement	14a	Dates définissant les périodes de recrutement et de suivi	
	14b	Pourquoi l'essai a-t-il pris fin ou a été interrompu	
Données initiales	15	Une table décrivant les caractéristiques initiales démographiques et cliniques de chaque groupe	
Effectifs analysés	16	Nombre de participants (dénominateur) inclus dans chaque analyse en précisant si l'analyse a été faite avec les groupes d'origine	

## Traduction française de dix lignes directrices pour les articles de recherche

**Tableau I. Traduction française de la liste de contrôle CONSORT 2010 proposée par Cannac et al. [6] (suite).**

Section/sujet	Item N°	DESCRIPTION	Page N°
Critères de jugement et estimations	17a	Pour chaque critère de jugement principal et secondaire, donner les résultats pour chaque groupe, et la taille estimée de l'effet ainsi que sa précision (comme par ex. : intervalle de confiance à 95 %)	
	17b	Pour les variables binaires, une présentation de la taille de l'effet en valeurs absolues et relatives est recommandée	
Analyses accessoires	18	Résultats de toute analyse supplémentaire réalisée, en incluant les analyses en sous-groupes et les analyses ajustées, et en distinguant les analyses spécifiées a priori des analyses exploratoires	
Risques	19	Tous les risques importants ou effets secondaires inattendus dans chaque groupe (pour un conseil détaillé voir 'CONSORT for harms')	
<b>DISCUSSION</b>			
Limitations	20	Limitations de l'essai, en tenant compte des sources de biais potentiels ou d'imprécision, et au cas où, en tenant compte de la multiplicité des analyses	
"Généralisabilité"	21	"Généralisabilité" (validité externe, applicabilité) des résultats de l'essai	
Interprétation	22	Interprétations/conclusions cohérentes avec les résultats, en tenant compte du ratio bénéfices/risques et de possibles autres faits pertinents	
<b>INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES</b>			
Enregistrement	23	Numéro d'enregistrement de l'essai en précisant le registre utilisé	
Protocole	24	Où le protocole complet de l'essai peut-il être consulté, si possible	
Financement	25	Sources de financement et autres ressources (par ex. : fourniture de médicaments), rôle des donateurs	

Il est instamment recommandé de lire cette liste CONSORT 2010 à l'aide du document 'CONSORT 2010 Explanation and Elaboration' pour mieux comprendre les clarifications apportées à cette nouvelle version. Si opportun, il est aussi recommandé de lire les extensions CONSORT pour les essais en grappes randomisées, les essais de non-infériorités et d'équivalence, les traitements non médicamenteux, les interventions à base d'herbes, les essais pragmatiques. D'autres futures extensions sont attendues. Pour ces extensions et pour des références récentes en rapport avec cette liste CONSORT 2010, aller à : <http://www.consort-statement.org/consort-statement/overview/>

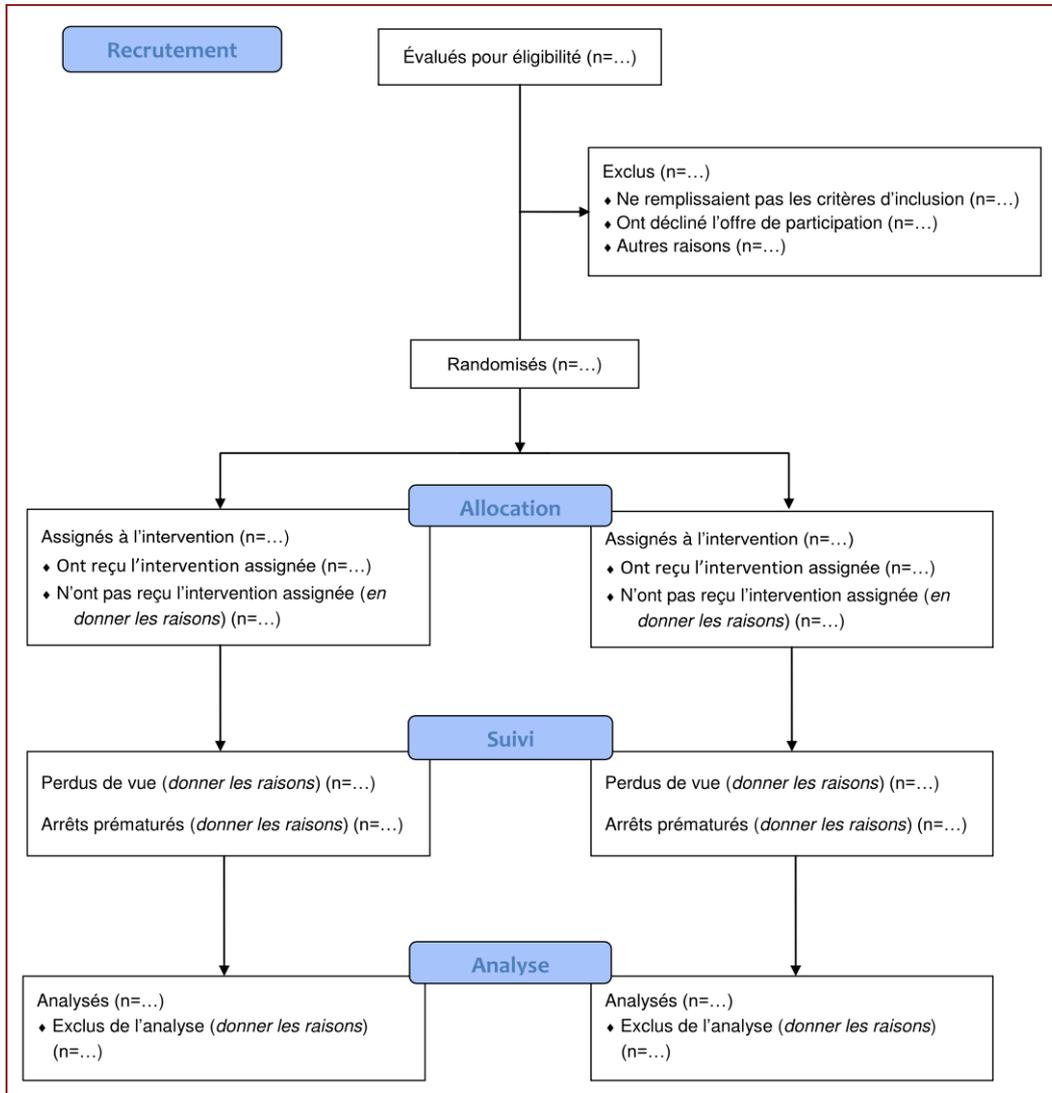


Figure 1. Traduction française du diagramme de flux CONSORT 2010 proposée par Cannac *et al.* [6].

## Traduction française de dix lignes directrices pour les articles de recherche

## RÉFÉRENCES

- [1] Boutron I, Moher D, Altman DG, Schulz K, Ravaud P, for the CONSORT group. Methods and processes of the CONSORT Group: example of an extension for trials assessing nonpharmacologic treatments. *Ann Intern Med* 2008;148(4):295–309 [PMID: 18283201].
- [2] Boutron I, Moher D, Altman DG, Schulz KF, Ravaud P. Extending the CONSORT statement to randomized trials of nonpharmacologic treatment: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2008;148(4):295–309 [PMID: 18283207].
- [3] Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA* 1996 Aug 28;276(8):637–9.
- [4] Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, et al. (Consolidated Standards of Reporting Trials). The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001;134:663–94.
- [5] Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Ann Int Med* 2010;152(11):726–32 [PMID: 20335313]. *BMC Medicine* 2010;8:18 [PMID: 20334633]. *BMJ* 2010;340:c332 [PMID: 20332509]. *J Clin Epidemiol* 2010;63(8):834–40 [PMID: 20346629]. *Lancet* 2010;375(9721):1136 [supplementary webappendix]. *Obstet Gynecol* 2010;115(5):1063–70 [PMID: 20410783]. *Open Med* 2010;4(1):60–8. *PLoS Med* 2010;7(3): e1000251 [PMID: 20352064]. *Trials* 2010;11:32 [PMID: 20334632].
- [6] Cannac C, Viargues P, Dot D. L'écriture scientifique : approche et discussion. <http://refhub.elsevier.com/S1779->
- [7] Tournoulet C. Normes de rédaction des articles de revue. *La Presse Médicale* 2009;4(38):591–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2008.05.021>.

## Annexe 4 – Niveaux de preuve des études scientifiques selon la classification d’Oxford

### Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence

Question	Step 1 (Level 1*)	Step 2 (Level 2*)	Step 3 (Level 3*)	Step 4 (Level 4*)	Step 5 (Level 5)
<b>How common is the problem?</b>	Local and current random sample surveys (or censuses)	Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances**	Local non-random sample**	Case-series**	n/a
<b>Is this diagnostic or monitoring test accurate?</b> (Diagnosis)	Systematic review of cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Individual cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Non-consecutive studies, or studies without consistently applied reference standards**	Case-control studies, or "poor or non-independent reference standard**"	Mechanism-based reasoning
<b>What will happen if we do not add a therapy?</b> (Prognosis)	Systematic review of inception cohort studies	Inception cohort studies	Cohort study or control arm of randomized trial*	Case-series or case-control studies, or poor quality prognostic cohort study**	n/a
<b>Does this intervention help?</b> (Treatment Benefits)	Systematic review of randomized trials or <i>n</i> -of-1 trials	Randomized trial or observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
<b>What are the COMMON harms?</b> (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials, systematic review of nested case-control studies, <i>n</i> -of-1 trial with the patient you are raising the question about, or observational study with dramatic effect	Individual randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study (post-marketing surveillance) provided there are sufficient numbers to rule out a common harm. (For long-term harms the duration of follow-up must be sufficient.)**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
<b>What are the RARE harms?</b> (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials or <i>n</i> -of-1 trial	Randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect			
<b>Is this (early detection) test worthwhile?</b> (Screening)	Systematic review of randomized trials	Randomized trial	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning

\* Level may be graded down on the basis of study quality, imprecision, indirectness (study PICO does not match questions PICO), because of inconsistency between studies, or because the absolute effect size is very small; Level may be graded up if there is a large or very large effect size.

\*\* As always, a systematic review is generally better than an individual study.

#### How to cite the Levels of Evidence Table

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

## Bibliographie

- [1] Kaptchuk TJ. Intentional Ignorance: A History of Blind Assessment and Placebo Controls in Medicine. *Bulletin of the History of Medicine* 1998;72:389–433.
- [2] Green SA. The Origins of Modern Clinical Research: Clinical Orthopaedics and Related Research 2002;405:311–9, 325.
- [3] Fisher, R. A. The design of experiments. Oliver&Boyd, Edinburgh&London. 1935.
- [4] HERON M. La loi Jardé en 4 minutes. *SoEpidemio* 2020.
- [5] Vanseymortier M, Thery J, Penel N. Évolution du cadre réglementaire de la recherche clinique. *Bulletin du Cancer* 2019;106:389–94.
- [6] Collège national des enseignants de thérapeutique (France), Durocher A, Association pédagogique nationale pour l'enseignement de la thérapeutique (France). Lecture critique d'un article médical méthodologie de l'épreuve + corrigés LCA 2009 à 2012. Paris: Med-Line éd.; 2012.
- [7] Pezel T, Bourrillon A. Réussite à la LCA en français-anglais: pour le concours ECNi. 2020.
- [8] Salmond SS. Randomized Controlled Trials: Methodological Concepts and Critique. *Orthopaedic Nursing* 2008;27:116–22.
- [9] Walsh M, Srinathan SK, McAuley DF, Mrkobrada M, Levine O, Ribic C, et al. The statistical significance of randomized controlled trial results is frequently fragile: a case for a Fragility Index. *Journal of Clinical Epidemiology* 2014;67:622–8.
- [10] Ahmed W, Fowler RA, McCredie VA. Does Sample Size Matter When Interpreting the Fragility Index?: *Critical Care Medicine* 2016;44:e1142–3.
- [11] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials* 1996;17:1–12.
- [12] Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928–d5928.
- [13] Boutron I, Moher D, Tugwell P, Giraudeau B, Poiraudeau S, Nizard R, et al. A checklist to evaluate a report of a nonpharmacological trial (CLEAR NPT) was developed using consensus. *Journal of Clinical Epidemiology* 2005;58:1233–40.
- [14] Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *Journal of Epidemiology & Community Health* 1998;52:377–84.
- [15] Haute Autorité de Santé HAS. Choix méthodologiques pour le développement clinique des dispositifs médicaux. Saint-Denis La Plaine: 2013.
- [16] Vinck I, Neyt M, Thiry N, Louagie M, Ghinet D, Cleemput I, et al. Procédure d'évaluation des dispositifs médicaux émergents. Bruxelles: centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE): Health Technology Assessment (HTA); 2006.
- [17] Zelen M. A New Design for Randomized Clinical Trials. *N Engl J Med* 1979;300:1242–5.
- [18] Kinnaert P. [Placebo and placebo effects (second part) : ethical aspects]. *Rev Med Brux* 2007;28:39–44.
- [19] Boutron I, Guittet L, Estellat C, Moher D, Hróbjartsson A, Ravaud P. Reporting Methods of Blinding in Randomized Trials Assessing Nonpharmacological Treatments. *PLoS Med* 2007;4:e61.
- [20] Juni P. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ* 2001;323:42–6.

- [21] Boutron I. Methodological Differences in Clinical Trials Evaluating Nonpharmacological and Pharmacological Treatments of Hip and Knee Osteoarthritis. *JAMA* 2003;290:1062.
- [22] Somford MP, van Deurzen DFP, Ostendorf M, Eygendaal D, van den Bekerom MPJ. Quality of research and quality of reporting in elbow surgery trials. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery* 2015;24:1619–26.
- [23] Long C, Azad AD, desJardins-Park HE, Fox PM. Quality of Randomized Controlled Trials for Surgical Treatment of Carpal Tunnel Syndrome: A Systematic Review. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2019;143:791–9.
- [24] Candela V, Longo UG, Di Naro C, Facchinetti G, Marchetti A, Sciotti G, et al. A Historical Analysis of Randomized Controlled Trials in Rotator Cuff Tears. *IJERPH* 2020;17:6863.
- [25] Khan M, Evaniew N, Gichuru M, Habib A, Ayeni OR, Bedi A, et al. The Fragility of Statistically Significant Findings From Randomized Trials in Sports Surgery: A Systematic Survey. *Am J Sports Med* 2017;45:2164–70.
- [26] Long C, desJardins-Park HE, Popat R, Fox PM. Quality of surgical randomized controlled trials in hand surgery: a systematic review. *J Hand Surg Eur Vol* 2018;43:801–7.
- [27] Gedda M. Traduction française des lignes directrices CONSORT pour l'écriture et la lecture des essais contrôlés randomisés. *Kinésithérapie, la Revue* 2015;15:28–33.
- [28] Brox JI. The contribution of RCTs to quality management and their feasibility in practice. *Eur Spine J* 2009;18:279–93.
- [29] Slobogean GP, Sprague S, Bhandari M. The Tactics of Large Randomized Trials. *Journal of Bone and Joint Surgery* 2012;94:19–23.
- [30] Johnson AL, Walters C, Gray H, Torgerson T, Checketts JX, Boose M, et al. The use of systematic reviews to justify orthopaedic trauma randomized controlled trials: A cross-sectional analysis. *Injury* 2020;51:212–7.
- [31] Rangan A, Brealey S, Carr A. Orthopaedic Trial Networks. *Journal of Bone and Joint Surgery* 2012;94:97–100.
- [32] Stengel D. The Changing Landscape of Product Development and Randomized Trials. *Journal of Bone and Joint Surgery* 2012;94:85–91.
- [33] Dowrick AS, Bhandari M. Ethical Issues in the Design of Randomized Trials: To Sham or Not to Sham. *Journal of Bone and Joint Surgery* 2012;94:7–10.
- [34] Hare KB, Lohmander LS, Roos EM. The challenge of recruiting patients into a placebo-controlled surgical trial. *Trials* 2014;15:167.
- [35] Desai B, Desai V, Shah S, Srinath A, Saleh A, Simunovic N, et al. Pilot randomized controlled trials in the orthopaedic surgery literature: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord* 2018;19:412.
- [36] Mittal R, Harris IA, Adie S, Naylor JM. Factors affecting patient participation in orthopaedic trials comparing surgery to non-surgical interventions. *Contemporary Clinical Trials Communications* 2016;3:153–7.
- [37] Good Clinical Practice Network. ICH harmonised guideline integrated addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice ICH E6(R2) ICH Consensus Guideline 2011.
- [38] Horwood J, Johnson E, Goberman-Hill R. Understanding involvement in surgical orthopaedic randomized controlled trials: A qualitative study of patient and health professional views and experiences. *International Journal of Orthopaedic and Trauma Nursing* 2016;20:3–12.
- [39] Bednarska E, Bryant D, Devereaux PJ. Orthopaedic Surgeons Prefer to Participate in Expertise-based Randomized Trials. *Clinical Orthopaedics & Related Research* 2008;466:1734–44.

- [40] Hughes AJ, Temperley HC, Ahern DP, McDonnell J, Butler JS. Do Equivalence Trials Display Superiority Over the Traditional Comparative Study Methods in Orthopedic Surgery?: *Clinical Spine Surgery* 2020;1.
- [41] Bhandari M, Guyatt G, Walter SD, Tornetta P, Schemitsch EH, Swiontkowski M, et al. Randomized Trial of Reamed and Unreamed Intramedullary Nailing of Tibial Shaft Fractures: By the Study to Prospectively Evaluate Reamed Intramedullary Nails in Patients with Tibial Fractures (SPRINT) Investigators\*. *The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume* 2008;90:2567–78.
- [42] Lurati Buse GAL, Botto F, Devereaux PJ. Revisiting Sample Size: Are Big Trials the Answer? *Journal of Bone and Joint Surgery* 2012;94:75–9.
- [43] Randelli P, Arrigoni P, Lubowitz JH, Cabitza P, Denti M. Randomization Procedures in Orthopaedic Trials. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery* 2008;24:834–8.
- [44] Lubowitz JH. Randomize, Then Consent: A Strategy for Improving Patient Acceptance of Participation in Randomized Controlled Trials. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery* 2006;22:1007–8.
- [45] Kearney RS, Achten J, Parsons NR, Costa ML. The comprehensive cohort model in a pilot trial in orthopaedic trauma. *BMC Med Res Methodol* 2011;11:39.
- [46] Poolman RW, Struijs PAA, Krips R, Sierevelt IN, Marti RK, Farrokhyar F, et al. Reporting of Outcomes in Orthopaedic Randomized Trials: Does Blinding of Outcome Assessors Matter? *The Journal of Bone & Joint Surgery* 2007;89:550–8.
- [47] Malmivaara A. Pure intervention effect or effect in routine health care - blinded or non-blinded randomized controlled trial. *BMC Med Res Methodol* 2018;18:91.
- [48] Karanicolas PJ, Bhandari M, Taromi B, Akl EA, Bassler D, Alonso-Coello P, et al. Blinding of Outcomes in Trials of Orthopaedic Trauma: An Opportunity to Enhance the Validity of Clinical Trials: *The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume* 2008;90:1026–33.
- [49] Chan S, Bhandari M. The Quality of Reporting of Orthopaedic Randomized Trials with Use of a Checklist for Nonpharmacological Therapies: *The Journal of Bone & Joint Surgery* 2007;89:1970–8.
- [50] Goldhahn S, Sawaguchi T, Audigé L, Mundi R, Hanson B, Bhandari M, et al. Complication Reporting in Orthopaedic Trials: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume* 2009;91:1847–53.
- [51] Sprague S, Leece P, Bhandari M, Tornetta P, Schemitsch E, Swiontkowski M, et al. Limiting loss to follow-up in a multicenter randomized trial in orthopedic surgery. *Controlled Clinical Trials* 2003;24:719–25.
- [52] Somerson JS, Bartush KC, Shroff JB, Bhandari M, Zelle BA. Loss to follow-up in orthopaedic clinical trials: a systematic review. *International Orthopaedics (SICOT)* 2016;40:2213–9.
- [53] Evaniew N, Files C, Smith C, Bhandari M, Ghert M, Walsh M, et al. The fragility of statistically significant findings from randomized trials in spine surgery: a systematic survey. *The Spine Journal* 2015;15:2188–97.
- [54] Parisien RL, Dashe J, Cronin PK, Bhandari M, Tornetta P. Statistical Significance in Trauma Research: Too Unstable to Trust? *Journal of Orthopaedic Trauma* 2019;33:e466–70.
- [55] Ruzbarsky JJ, Khormae S, Rauck RC, Warren RF. Fragility of randomized clinical trials of treatment of clavicular fractures. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery* 2019;28:415–22.
- [56] Checketts JX, Scott JT, Meyer C, Horn J, Jones J, Vassar M. The Robustness of Trials That Guide Evidence-Based Orthopaedic Surgery. *The Journal of Bone and Joint Surgery*

2018;100:e85.

- [57] Ekhtiari S, Gazendam AM, Nucci NW, Kruse CC, Bhandari M. The Fragility of Statistically Significant Findings From Randomized Controlled Trials in Hip and Knee Arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty* 2020;S0883540320312547.
- [58] McCormick KL, Tedesco LJ, Swindell HW, Forrester LA, Jobin CM, Levine WN. Statistical Fragility of Randomized Clinical Trials in Shoulder Arthroplasty. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery* 2020;S1058274620309022.
- [59] Ruzbarsky JJ, Khormae S, Daluiski A. The Fragility Index in Hand Surgery Randomized Controlled Trials. *The Journal of Hand Surgery* 2019;44:698.e1-698.e7.
- [60] Ruzbarsky JJ, Rauck RC, Manzi J, Khormae S, Jivanelli B, Warren RF. The fragility of findings of randomized controlled trials in shoulder and elbow surgery. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery* 2019;28:2409–17.
- [61] Smith CS, Mollon B, Vannabouathong C, Fu JM, Sales B, Bhandari M, et al. An Assessment of Randomized Controlled Trial Quality in The Journal of Bone & Joint Surgery: Update from 2001 to 2013. *Journal of Bone and Joint Surgery* 2020;102:e116.
- [62] Pignataro GS, Lins TÁ, Oliveira JRALM de, Moraes VY de, Okamura A, Belloti JC, et al. Prospective Non-randomized Studies in Orthopaedics and Traumatology: Systematic Assessment of its Methodological Quality. *Revista Brasileira de Ortopedia (English Edition)* 2013;48:126–30.
- [63] Raittio L, Reito A. Assessing variability and uncertainty in orthopedic randomized controlled trials. *Acta Orthopaedica* 2020;91:479–84.
- [64] Lee S, Khan T, Grindlay D, Karantana A. Registration and Outcome-Reporting Bias in Randomized Controlled Trials of Distal Radial Fracture Treatment: *JBJS Open Access* 2018;3:e0065.
- [65] Arthur W, Zaaza Z, Checketts JX, Johnson AL, Middlemist K, Basener C, et al. Analyzing Spin in Abstracts of Orthopaedic Randomized Controlled Trials With Statistically Insignificant Primary Endpoints. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery* 2020;36:1443-1450.e1.
- [66] Bhandari M, Richards RR, Sprague S, Schemitsch EH. THE QUALITY OF REPORTING OF RANDOMIZED TRIALS IN THE JOURNAL OF BONE AND JOINT SURGERY FROM 1988 THROUGH 2000: *The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume* 2002;84:388–96.
- [67] van Oldenrijk J, van Berkel Y, Kerkhoffs GMMJ, Bhandari M, Poolman RW. Do Authors Report Surgical Expertise in Open Spine Surgery Related Randomized Controlled Trials? A Systematic Review on Quality of Reporting: *Spine* 2013;38:857–64.
- [68] Zhang J, Chen X, Zhu Q, Cui J, Cao L, Su J. Methodological reporting quality of randomized controlled trials: A survey of seven core journals of orthopaedics from Mainland China over 5 years following the CONSORT statement. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research* 2016;102:933–8.
- [69] Cowan J, Lozano-Calderón S, Ring D. Quality of Prospective Controlled Randomized Trials: Analysis of Trials of Treatment for Lateral Epicondylitis as an Example. *The Journal of Bone & Joint Surgery* 2007;89:1693–9.
- [70] Dijkman BG, Kooistra BW, Pemberton J, Sprague S, Hanson BP, Bhandari M. Can orthopedic trials change practice?: A survey of 796 orthopedic surgeons on the possible findings of a hip fracture trial. *Acta Orthopaedica* 2010;81:122–5.
- [71] Emerson GB, Warne WJ, Wolf FM, Heckman JD, Brand RA, Leopold SS. Testing for the Presence of Positive-Outcome Bias in Peer Review: A Randomized Controlled Trial. *Arch Intern Med* 2010;170.
- [72] Khan H, Hussain N, Bhandari M. The Influence of Large Clinical Trials in Orthopedic Trauma: Do They Change Practice? *Journal of Orthopaedic Trauma* 2013;27:e268–74.

- [73] Golish SR. Pivotal trials of orthopedic surgical devices in the United States: predominance of two-arm non-inferiority designs. *Trials* 2017;18:348.
- [74] Thabane L, Hopewell S, Lancaster GA, Bond CM, Coleman CL, Campbell MJ, et al. Methods and processes for development of a CONSORT extension for reporting pilot randomized controlled trials. *Pilot Feasibility Stud* 2016;2:25.
- [75] Kooistra BW, Dijkman BG, Guyatt GH, Sprague S, Tornetta P, Bhandari M. Prospectively screening for eligible patients was inaccurate in predicting patient recruitment of orthopedic randomized trials. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011;64:537–42.
- [76] Voineskos SH, Coroneos CJ, Ziolkowski NI, Kaur MN, Banfield L, Meade MO, et al. A Systematic Review of Surgical Randomized Controlled Trials: Part 2. Funding Source, Conflict of Interest, and Sample Size in Plastic Surgery. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2016;137:453e–61e.
- [77] Blencowe NS, Cook JA, Pinkney T, Rogers C, Reeves BC, Blazeby JM. Delivering successful randomized controlled trials in surgery: Methods to optimize collaboration and study design. *Clinical Trials* 2017;14:211–8.
- [78] Carr A, Cooper C. The UKUFF Trial and the NIHR Comprehensive Local Research Networks. *Shoulder & Elbow* 2009;1:63–4.
- [79] Treweek S, Pitkethly M, Cook J, Fraser C, Mitchell E, Sullivan F, et al. Strategies to improve recruitment to randomised trials. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018.
- [80] Evaniew N, Carrasco-Labra A, Devereaux PJ, Tikkinen KAO, Fei Y, Bhandari M, et al. How to Use a Randomized Clinical Trial Addressing a Surgical Procedure: Users' Guide to the Medical Literature. *JAMA Surg* 2016;151:657.
- [81] Speich B. Adequate reporting of the sample size calculation in surgical randomized controlled trials. *Surgery* 2020;167:812–4.
- [82] Malmivaara A. Validity and generalizability of findings of randomized controlled trials on arthroscopic partial meniscectomy of the knee. *Scand J Med Sci Sports* 2018;28:1970–81.
- [83] Bhandari M, Richards RR, Sprague S, Schemitsch EH. THE QUALITY OF REPORTING OF RANDOMIZED TRIALS IN THE JOURNAL OF BONE AND JOINT SURGERY FROM 1988 THROUGH 2000: The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume 2002;84:388–96.
- [84] Detsky AS, Naylor CD, O'Rourke K, McGeer AJ, L'Abbé KA. Incorporating variations in the quality of individual randomized trials into meta-analysis. *Journal of Clinical Epidemiology* 1992;45:255–65.
- [85] Barker JP, Simon SD, Dubin J. The Methodology of Clinical Studies Used by the FDA for Approval of High-Risk Orthopaedic Devices. *J Bone Joint Surg Am* 2017;99:711–9.
- [86] Voineskos SH, Coroneos CJ, Ziolkowski NI, Kaur MN, Banfield L, Meade MO, et al. A Systematic Review of Surgical Randomized Controlled Trials: Part I. Risk of Bias and Outcomes. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2016;137:696–706.
- [87] Adie S, Harris IA, Naylor JM, Mittal R. CONSORT Compliance in Surgical Randomized Trials: Are We There Yet? A Systematic Review. *Annals of Surgery* 2013;258:872–8.
- [88] Assem Y, Adie S, Tang J, Harris IA. The over-representation of significant p values in abstracts compared to corresponding full texts: A systematic review of surgical randomized trials. *Contemporary Clinical Trials Communications* 2017;7:194–9.

## Résumé

**Introduction.** L'essai clinique randomisé (ECR) en double aveugle contre placebo est considéré comme la référence pour évaluer l'efficacité des dispositifs non-pharmacologiques (soins, dispositifs médicaux et interventions chirurgicales). En chirurgie orthopédique, plusieurs revues de littérature conviennent du fait des lacunes persistent dans la conception, la réalisation et la rédaction de ce genre d'études. L'objectif de ce travail est de rapporter l'état des connaissances et des recommandations permettant la bonne conduite d'un essai clinique randomisé spécifiquement en chirurgie orthopédique, de sa conception, en passant par sa réalisation et jusqu'à sa rédaction puis l'évaluation de la qualité du travail mené.

**Méthodes.** Une revue systématique de littérature a été menée en interrogeant les bases de données PubMed, Cochrane et Embase. Un plan a été rédigé à partir des recommandations CONSORT 2010 et des recommandations HAS 2013. Les données générales des articles inclus ont d'abord été recueillies puis chaque article a fait l'objet d'une lecture permettant de l'attribuer à une sous-section du plan établi selon le/les sujet(s) abordés par l'auteur. Pour chaque sujet traité, deux questions étaient posées afin d'ordonner les résultats :

- 1- Quelles recommandations retenir de cet article ?
- 2- Quelles difficultés pratiques sont mises en évidence par la publication ?

**Résultats.** Quarante-sept publications ont été incluses sur les 11 222 résultats retrouvés. Soixante-dix-sept pourcents des articles étaient publiés après 2010. Deux-tiers des articles étaient publiés par un auteur d'Amérique du Nord. Cinquante-cinq pourcents étaient des revues de littérature d'essais cliniques randomisés et la majorité d'entre elles traitaient de la qualité des ECR ou de leur qualité de rédaction.

**Discussion et conclusion.** Il existe des recommandations afin de mener de manière stricte, au sens scientifique, chaque étape d'un essai clinique randomisé. Mais une balance constante entre rigueur scientifique et applicabilité aux soins courants est une difficulté de tous les instants. Une vérité statistique ne rend pas une technique chirurgicale applicable à tous les patients ou entre les mains de tous les chirurgiens.

**Mots-clés** : Essai clinique randomisé ; chirurgie orthopédique ; recommandations ; placebo ; insu ; randomisation ; indice de fragilité ; qualité ; CONSORT