



Répenser la recherche clinique en chirurgie oncologique. De l'opéra-comique au contrôle qualité

Serge Evrard

Reçu le 2 octobre 2015
Accepté le 12 octobre 2015
Disponible sur internet le :
21 novembre 2015

Université de Bordeaux, institut Bergonié, Inserm U1029, 229, cours de l'Argonne,
33076 Bordeaux, France

s.evrard@bordeaux.unicancer.fr

Mots clés

Essai randomisé
Recherche clinique
Chirurgie oncologique
Essai pragmatique
Essai prospectif non
randomisé

■ Résumé

Les interventions chirurgicales ont une légitimité scientifique faible s'appuyant sur un nombre restreint d'essais randomisés, très souvent de mauvaise qualité. Beaucoup d'efforts ont été faits pour accroître la qualité des essais randomisés en chirurgie avec de nombreuses propositions théoriques induisant finalement très peu d'implémentations pratiques. Les conséquences de cette politique ne sont pas anodines ; très peu de patients sont inclus dans les essais cliniques en chirurgie oncologique aboutissant à un gâchis en termes de recherche clinique. Cette revue analyse les difficultés inhérentes à la recherche clinique en chirurgie comme le contrôle de la qualité, l'ambivalence, le recrutement et le financement et promeut une alternative à la randomisation sur une base prospective. L'essai randomisé peut être réalisé en chirurgie mais sous conditions et seulement dans un nombre limité de situations. La relance attendue repose sur des designs alternatifs qui sont développés. La réussite de ce défi implique non seulement les chirurgiens mais aussi les comités de rédactions, les jurys d'appel d'offre et les tutelles confrontées au vide méthodologique de l'évaluation de l'innovation chirurgicale.

Keywords

Randomised control trial
Clinical research
Surgical oncology
Pragmatic trial
Non-randomised
prospective study

■ Summary

Rethinking clinical research in surgical oncology. From comic opera to quality control

The evidence base for the effectiveness of surgical interventions is relatively poor and data from large, randomized prospective studies are rare with often a poor quality. Many efforts have been made to increase the number of high quality randomized trials in surgery and theoretical proposals have been put forward to improve the situation, but practical implementation of these proposals is seriously lacking. The consequences of this policy are not trivial; with very few patients included in surgical oncology trials, this represents wasted opportunity for advances in cancer treatment. In this review, we cover the difficulties inherent to clinical research in surgical oncology, such as quality control, equipoise, accrual, and funding and promote alternative designs to the randomized controlled trial. Although the classic randomized controlled trial has a valid but limited place in surgical oncology, other prospective designs need to be promoted as a new deal. This new deal not only implicates surgeons but also journal editors, tender jury, as well as regulatory bodies to cover legal gaps currently surrounding surgical innovation.

Introduction

La recherche clinique en chirurgie oncologique est en souffrance. En souffrance chronique. Depuis près d'un siècle, la recherche chirurgicale est régulièrement dénoncée pour la pauvreté de ses résultats et ses piètres qualités. En 1926, un biostatisticien, Major Greenwood écrivait [1] : « ... *I should like to blame (surgeons) out of the comics opera performances which they suppose are statistics of operations* ». En 1996, Richard Horton, éditeur du *Lancet* écrivait [1] : « *Only when the quality of publications in the surgical literature has improved will surgeons reasonably be able to rebut the charge that as much as half of the research they undertake is misconceived* ». En 1997, H. Buchwald de l'université du Minnesota exprimant à la fois un reproche et une lassitude assénait avec le mérite de la clarté [2] : « *Surgical procedures and devices should be evaluated in the same way as medical therapies, namely, by randomized clinical trials* ». En 2014, Potter et al. [3] écrivaient encore une dernière provocation vis-à-vis des vieux chirurgiens dont nous sommes : « *Education of the next generation of surgeons by changing the culture of surgical research may be key to unlocking the potential of randomized controlled trials in surgery* ».

Ainsi les chirurgiens sont-ils responsables de leur propre incurie, se débattant depuis près d'un siècle dans un marasme scientifique, incapables qu'ils sont de comprendre, maîtriser et appliquer les règles de l'essai randomisé (ER) à leur discipline. Dans ce concert méthodologiquement correct où l'on assène en permanence et sur tous les tons qu'en dehors de l'ER, point de salut, des voix s'élèvent toutefois et depuis peu pour tenter d'en finir avec cette dictature. Neuman et Greenberg de l'université Madison écrivaient en 2014 [4] : « *These challenges to conducting surgical randomized controlled trials contribute directly to the observed gap between outcomes within a clinical trial and outcomes in "the real world"* ». Ainsi donc les chirurgiens pourraient-ils ne pas être les responsables obtus de leurs malheurs scientifiques mais plutôt les victimes d'une politique au fond inadaptée, imposée par un outil d'étude finalement peu compatible avec les sciences chirurgicales. Aux armes, chirurgiens ! Et rajoutons-y les radiothérapeutes et les radiologues interventionnels, tous les collègues qui produisant des actes, partagent la même problématique que les chirurgiens. Commettre un acte thérapeutique auquel s'attache une problématique de reproductibilité et de contrôle de qualité n'a pas la même signification épistémologique qu'administrer un médicament qui est un produit fini au moment de son administration.

Le résultat factuel et donc non contestable de la politique méthodologique que nous imposent les comités éditoriaux des grandes revues, les comités d'experts pour l'attribution des fonds pour la recherche depuis des décennies est face à nous : très peu de patients traités par chirurgie de leurs tumeurs sont inclus dans des essais en Europe, un essai

chirurgical sur cinq est abandonné [5] et 44 % des essais chirurgicaux ne sont tout simplement jamais publiés [6,7]. Moins de la moitié des ER en chirurgie atteignent la barre pourtant spécialement aménagée pour eux des critères CONSORT NPT [8]. Dans le même temps, il apparaît clairement qu'une nouvelle donne de la recherche clinique en chirurgie oncologique qui serait basée sur des designs prospectifs, le contrôle de qualité et la recherche translationnelle seraient à même de produire à la fois des données de qualité mais aussi d'impacter les résultats en survies. Il est donc urgent et légitime de débloquer une situation engluée dans des concepts théoriques pour aller enfin vers une attitude pragmatique et productive.

Pourquoi l'essai randomisé n'est-il qu'infréquemment adapté à la chirurgie ?

Précisons d'emblée que nous nous intéressons à l'essai chirurgical, c'est-à-dire celui qui randomise une procédure contre une autre et non à tous les essais en chirurgie, c'est-à-dire toutes les interventions possibles autour d'une même procédure et qui, elles, peuvent bien entendu être randomisées comme un traitement néo-adjuvant ou adjuvant, l'administration d'une antibiothérapie ou d'un dispositif anti-adhérenciel [9]. Signalons toutefois que même dans ces essais en chirurgie, le problème du contrôle de la qualité de la chirurgie a une action critique et primordiale sur la pertinence de l'essai. Standardiser la chirurgie est un challenge technique, méthodologique et humain. En effet, si la chirurgie n'est pas réalisée par tous les investigateurs avec le même soin ou les mêmes spécifications techniques, l'efficacité d'un traitement néo-adjuvant ou adjuvant peut parfaitement être affirmée à tort comme dans l'essai Mac Donald [10] pour la radiothérapie postopératoire du cancer de l'estomac ou à propos de l'effet soi-disant délétère du cetuximab dans l'essai New EPOC [11]. En effet, les traitements périopératoires apportent potentiellement un bénéfice relativement faible qui peut être totalement balayé voir inversé par une différence importante de qualité chirurgicale [12].

L'essai chirurgical qui randomise une chirurgie contre une autre est grevé par différentes difficultés qui génèrent autant de biais dont les effets s'additionnent et dégradent sa pertinence quand ils n'épuisent pas avant ses acteurs.

Biais de qualité

Dans l'essai en chirurgie (chirurgie plus ou moins un cofacteur), la difficulté est de valider la standardisation de l'acte chirurgical – c'est-à-dire sa qualité – auquel on va ou pas, par randomisation, attribuer un traitement annexe dont on souhaite évaluer l'efficacité. Dans l'ER chirurgical (chirurgie x contre chirurgie y), la difficulté est double ; il faut à la fois garantir la standardisation du traitement chirurgical de référence mais également celle du traitement expérimental. Ce biais qualitatif qui est à l'origine de l'impérative nécessité d'un contrôle de qualité des deux

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3978337>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3978337>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)