

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2014

N° 147

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de CHIRURGIE

par

Anne-Sophie DIDNEE

née le 4 juillet 1984 à Brive-la-gaillarde

Présentée et soutenue publiquement le 17 octobre 2014

Résultats de l'essai multicentrique randomisé comparant la ligature élective des artères hémorroïdales sous contrôle avec mucopexie à l'hémorroïdopexie par agrafage circulaire – technique de Longo

Président : Monsieur le Professeur Paul-Antoine LEHUR

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Guillaume MEURETTE

« Le bonheur n'est réel que lorsqu'il est partagé »

« J'ai appris que l'essentiel dans la vie, ce n'est non pas d'être fort, mais de se sentir fort. Et l'important n'est pas d'aller le plus loin, mais c'est le chemin pour y arriver »

Voyage au bout de la solitude

Jon Krakauer

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Paul-Antoine LEHUR

Vous me faites l'honneur de présider ce jury

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance pour m'avoir permis de réaliser ce travail.

Je vous remercie pour votre disponibilité et vos corrections tout au long de la rédaction de cette thèse.

A Monsieur le Docteur Guillaume MEURETTE

Tu me fais l'honneur d'être mon directeur de thèse.

Je te remercie pour ton regard bienveillant.

A Monsieur le Professeur Laurent SIPROUDHIS

Vous me faites l'honneur de juger ce travail

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect

A Monsieur le Professeur Stanislas BRULEY DES VARANNES

Vous me faites l'honneur de juger ce travail

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect

A Madame le Docteur Juliette PODEVIN

Tu me fais l'honneur de juger ce travail.

Trouve ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

Je te remercie d'avoir apporté cette douceur dans mon internat de chirurgie, et de m'avoir prouvé, que, oui, c'est possible.

A Madame le Docteur Hélène BOUTOILLE

Vous me faites l'honneur de juger ce travail

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect

A Cécile Dert, Jean-Benoît Hardouin, à toutes et tous les ARC

A tous les investigateurs des 22 centres ayant participé à l'étude

A Monsieur Le Professeur Monneuse qui m'accueille pour ma première année de clinicat dans son service

A Monsieur Le Professeur Hutten et Monsieur Le Professeur De Calan qui m'ont accueilli 6 mois en novembre 2012, aux praticiens hospitaliers et chefs de clinique du service de chirurgie digestive du CHU de Tours

Aux praticiens hospitaliers de Chirurgie Digestive de La Roche-sur-Yon : Monsieur Comy, Benoît, Fabrice, Emeric, Marc-Henri et Anne-Géraldine

Au personnel du bloc opératoire de La Roche-sur-Yon Christiane, Maud, Laurent, Viviane, Anne, Céline, Angélique, Anthony, Florence, Alexandra, Olivier, Virginie, Mélanie, Marcel, Olivier

A mes parents, Lydie et Daniel, pour leur soutien inconditionnel, leur amour, leur discernement

A ma sœur Maud, pour sa confiance en moi et sa manière de me faire relativiser, les petites virées à l'étranger, les fous rires partagés

A François, pour son aide très précieuse et son expérience, notre complicité, les références suisses, l'instant zotero du mardi soir, ses encouragements

A Salomé et mes filleuls Elise, Florian qui m'encouragent à leur manière

A mes grands-parents Eveline, Alain qui ont toujours cru en moi

A mes amies des bancs de la faculté de Bordeaux, Lucie, Amandine, Laurine, Claire, Laure, Aurore, Tiphaine et leurs conjoints, je ne sais toujours pas dire non, mais votre amitié et votre présence des premiers instants m'ont conforté dans mon choix de profession et ma façon d'être.
Merci pour votre amitié

A mes amis rencontrés au Mans, au moment du premier semestre d'internat, Betty, Dorothée, Mélanie, Elodie, Michael, Raphael, ce semestre où tout a tant d'importance, vous m'avez aidé et m'aidez à me construire. Vous comptez beaucoup pour moi

A mes amis nantais, Romain, Yvonne, Erwan, Cécile, Tiphaine, Marc, pour ces soirées autour de bons vins et ces séances d'escalade, ces vacances inoubliables à la montagne

Un grand merci à ceux présents en ce jour particulier, qui ont parfois parcouru de longues distances pour venir

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS.....	3
SOMMAIRE.....	11
INTRODUCTION.....	13
PATIENS ET METHODES.....	19
I-1 Patients	20
I-1-1 Critères d'inclusion	20
I-1-2 Critères d'exclusion	21
I-2 Déroulement de l'essai	22
I-3 Procédures de randomisation	23
I-4 Procédures chirurgicales	23
I-4-1 Modalités d'anesthésie	23
I-4-2 Examen proctologique initial au cours de l'intervention	23
I-4-3 Procédures opératoires dans le cadre de l'essai LigaLongo	24
I-5 Organisation du suivi post-opératoire	28
I-5-1 Concernant l'intervention	28
I-5-2 Concernant l'hospitalisation	28
I-5-3 Enregistrement et gestion des complications	29
I-5-4 Journal patient	29
I-5-5 Questionnaire patient	30
I-5-6 Suivi dans l'essai	30
I-5-7 Détails des visites	30
I-6 Critères de jugement principal	32
I-6-1 Le critère de jugement principal	32
I-6-2 Les critères de jugements secondaires	33

I-7 Analyse statistique	34
RESULTATS.....	36
II-1 Résultats analytiques en fonction des différentes visites	37
II-1-1 Visite 1 (V1) : Données démographiques	37
II-1-2 Visite 2 (V2) : Données recueillies à la randomisation	40
II-1-3 Visite 3 (V3) : Données péri-opératoires	40
II-1-4 Visite 4 (V4) : La visite à 15 jours post-opératoires	46
II-1-5 Visite 5 (V5) : La visite à 2 mois post-opératoires	50
II-2 Résultats globaux	57
II-2-1 Données administratives	57
II-2-2 Données recueillies à l’interrogatoire et via les questionnaires	58
II-2-3 Données de l’examen clinique	60
II-2-4 Complications – Critère de jugement principal	62
DISCUSSION.....	66
CONCLUSION.....	81
BIBLIOGRAPHIE.....	84
LISTE DES ABREVIATIONS.....	88
ANNEXES.....	90
RESUME.....	98

INTRODUCTION

La maladie hémorroïdaire

La maladie hémorroïdaire (MH) est une pathologie d'une grande fréquence à presque tous les âges de la vie adulte (I). La MH se développe à partir des hémorroïdes, structures vasculaires normales de l'anus, retrouvées chez tous les individus, participant à la continence.

Une grande partie de la population déclare en avoir souffert à un moment ou à une autre de son existence. Chez les plus de 50 ans, une personne sur deux a des symptômes de MH. Ainsi, la prévalence de la MH varie de 4,4 à 86% selon les populations étudiées, équivalente dans les deux sexes. Elle apparaît le plus souvent vers la troisième décennie. Elle touche toutes les ethnies. C'est une pathologie bénigne dont la répercussion en termes de handicap social peut être importante.

Sur le plan anatomique, on distingue les *hémorroïdes internes*, localisées dans l'espace sous-muqueux de la partie haute du canal anal, au-dessus de la ligne pectinée sous forme de coussinets vasculaires, et les *hémorroïdes externes*, développées dans le tissu sous-cutané de la marge anale.

Le diagnostic de MH s'établit au cours de l'examen proctologique. La classification anatomo-clinique de la MH selon Goligher (1) est très largement consensuelle. Elle relie les symptômes de prolapsus des hémorroïdes internes à leur situation anatomique comme montré dans le Tableau I. Cette classification très utile en pratique clinique exclut cependant les autres manifestations de la MH : thromboses, saignements, prurit, suintement, inconfort et douleurs, dont il faut également tenir compte.

Grade	Clinique
I	Absence de prolapsus
II	Prolapsus spontanément réductible
III	Prolapsus réductible manuellement
IV	Prolapsus permanent et irréductible

Tableau 1 : Classification de Goligher (1)

Deux théories sont avancées pour expliquer la physiopathologie de la MH (I) :

- la théorie vasculaire qui mettrait en jeu des shunts artério-veineux par augmentation du débit artériel. Elle explique tout particulièrement les symptômes « thrombose et saignement ».

- la théorie mécanique qui par altération du tissu fibro-élastique de soutien engendre les signes cliniques de prolapsus. Ainsi la muqueuse anale fragilisée par la dégénérescence du tissu de soutien devient le siège d'érosions superficielles à l'origine des saignements lors de l'exonération.

Les différents facteurs pré-disposants identifiés sont la sédentarité, les troubles du transit, une alimentation riche en graisses, en alcool ou en épices, l'usage répété de laxatifs irritants, et chez la femme, la période pré-menstruelle, mais surtout la grossesse et l'accouchement. Certaines professions sont aussi exposées comme les chauffeurs routiers.

En fonction de la sévérité de la MH, trois modalités thérapeutiques sont proposées. Les conseils hygiéno-diététiques sont à rappeler quelle que soit l'option thérapeutique choisie. Dans les formes mineures, le traitement médical basé sur la régularisation du transit intestinal est souvent suffisant. Les méthodes instrumentales sont utiles en cas de saignement hémorroïdaires et/ou de prolapsus hémorroïdaire limité. Elles sont souvent utilisées en premier recours avant d'orienter le patient vers la chirurgie en cas de MH évoluée et symptomatique. La prise en charge chirurgicale, objet de ce travail de thèse est loin d'être systématique et ne concernerait que 10% des patients (I). Cela représente cependant un nombre important d'actes compte tenu de la grande fréquence de la MH telle que nous l'avons mentionnée.

Le traitement chirurgical de la maladie hémorroïdaire

Le traitement chirurgical de la MH fait régulièrement l'objet de recommandations. Ainsi, la Société Nationale Française de ColoProctologie (SNFCP) a proposé, au cours de ces dernières années, dans ses recommandations pour la pratique clinique (RPC), des stratégies thérapeutiques moins invasives en alternative à l'hémorroïdectomie pédiculaire, notamment pour une MH de grade II ou III résistantes au traitement médical.

Deux approches chirurgicales sont proposées à la recherche d'une agressivité moindre de cette chirurgie réputée douloureuse et à risque de séquelles : l'hémorroïdopexie ou anopexie par agrafage circulaire (technique de Longo) et la ligature des artères hémorroïdales sous contrôle doppler (Liga).

Ces deux techniques dont l'intérêt a été conforté par des études cliniques de niveaux de preuve A pour Longo et B pour Liga (II), ont été mises au point vers la fin des années 1990 :

- La Liga a été décrite initialement au Japon par Morinaga (2). Cette technique est considérée comme sûre, facile à exécuter, ne générant que très peu de douleur et de complications pendant la période post-opératoire, et est ainsi possible à réaliser en ambulatoire. Elle paraît efficace pour les maladies hémorroïdaires de grades II et III. (3)

- Le Longo, intervention mise au point par Antonio Longo, chirurgien italien, s'est développé rapidement et s'est imposé comme une alternative positive à la chirurgie dite conventionnelle, se traduisant par une diminution de la consommation des antalgiques, une hospitalisation plus brève et un retour plus rapide à une activité normale, en réduisant le temps d'arrêt de travail (4). A l'inverse de la précédente, cette procédure chirurgicale a obtenu son remboursement dès 2005.

En effet, la Liga n'a que très récemment attiré l'attention, d'autant qu'il a fallu attendre la mise au point d'un matériel performant que proposent actuellement deux sociétés (AMI[®] et THD[®]), afin qu'elle se développe à travers le monde, avec notamment des améliorations techniques dans les années 2000, à savoir l'association à la ligature doppler-guidée d'une mucopexie à la demande.

Malgré une littérature abondante et convaincante, la Liga ne s'est développée que récemment en France. Elle n'est d'ailleurs pas inscrite sur les listes de la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) et, à ce titre, n'est donc pas remboursable à l'heure actuelle, bien qu'utilisée avec une cotation assimilée que tolèrent les Caisses Primaires d'Assurance Maladie (CPAM).

Il apparaît, dès lors, licite d'évaluer cette technique innovante (Liga), de définir de façon objective sa place dans le traitement de la MH au stade chirurgical, son efficacité, son bénéfice en terme de coût en comparaison de la technique considérée de référence : Longo.

Nombre d'études ont déjà comparé l'une ou l'autre de ces deux procédures à l'hémorroïdectomie de Milligan-Morgan (5–9), et leur reconnaissent un avantage significatif en termes de douleur post-opératoire, de durée d'hospitalisation, de récupération post-opératoire.

Sur 3603 publications comparant les approches chirurgicales de la MH, seules quatre études randomisées ont, à ce jour, comparé la technique de Longo et la ligature des artères hémorroïdales sous contrôle doppler. (10–13) .

Elles concluent à une non-infériorité de Liga sur Longo, avec de bons résultats à court terme concernant la douleur post-opératoire, la durée d'hospitalisation, l'amélioration des symptômes pour les deux techniques. En revanche, le taux de récurrence de la pathologie hémorroïdaire est supérieur lorsqu'est réalisée une ligature (25% dans la série de Lucarelli (11) pour un suivi moyen de 40 mois, 14% dans celle d'Infantino (10) pour un suivi moyen de 17 mois).

Néanmoins, des données cliniques portant sur de grands effectifs, proches de la pratique quotidienne, abordant des considérations économiques manquent. Les différents auteurs des travaux mentionnés ci-dessus soulignent la nécessité d'études multicentriques.

Ces réflexions ont conduit à la mise en place de ce travail national français, qui a reçu le soutien de la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) dans le cadre des appels d'offres consacrés au Soutien aux Technologies Innovantes Coûteuses (STIC).

L'objectif de ce travail

L'objectif de ce travail, qui fait l'objet de la présente thèse a été d'évaluer, sur la base d'un essai contrôlé multicentrique randomisé, de grande ampleur, la place que pourrait prendre Liga dans la prise en charge de la pathologie hémorroïdaire de grades II et III.

Cette étude menée selon les règles de bonne pratique des essais cliniques a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes (CPP). Elle a été inscrite au registre international *Clinical trials.gov* sous le numéro NCT01240772.

Cherchant à démontrer la moindre agressivité de Liga sur Longo, l'hypothèse de travail principale supportant les calculs d'effectif a été la suivante : Liga a une moindre morbidité que celle de Longo à 60-90 jours de l'intervention. L'analyse de la littérature conduisait à estimer la morbidité post-opératoire du Longo à environ 20%, toutes complications confondues. Une réduction de moitié avec Liga était espérée.

L'essai a également eu pour objectifs de détailler les aspects cliniques et économiques importants de la prise en charge de la maladie hémorroïdaire. Ces objectifs concernaient l'évaluation médico-économique de ces deux techniques chirurgicales, le taux de succès à un an de la chirurgie réalisée sur la correction de la MH, le taux de séquelles anatomiques et fonctionnelles observés au même terme.

Ce travail de thèse s'est focalisé sur les résultats de l'essai sur le *critère de jugement principal de l'essai*, c'est-à-dire la morbidité comparée de ces deux techniques chirurgicales considérées comme mini-invasives à 60-90 jours, appréciée selon la classification de Clavien-Dindo (14), à l'exclusion des résultats à plus long terme et des résultats de l'analyse médico-économique qui font l'objet de travaux annexes.

PATIENTS ET METHODES

Les centres participants étaient au nombre de 22 (Annexe I). Dans leur ensemble, il s'agissait d'hôpitaux appartenant au système public en raison des exigences liées au financement de l'essai dans le cadre du STIC. Ils se répartissent en 4 catégories :

- Hôpitaux universitaires
- Hôpitaux généraux
- Etablissements mutualistes
- Hôpitaux des Armées

Les inclusions dans l'essai ont eu lieu de septembre 2010 à décembre 2012. Le recrutement n'atteignant l'objectif fixé, l'essai a été prolongé jusqu'à fin janvier 2013, avec l'accord du CPP.

I-1 Patients

Les patients inclus dans l'étude répondaient aux critères d'inclusion suivants : ils présentaient tous une MH symptomatique, s'exprimant soit par des saignements itératifs, soit par un prolapsus, portant sur au moins deux paquets hémorroïdaires, de grades II ou III, considéré par le clinicien comme relevant d'une intervention chirurgicale, acceptée par le patient informé.

I-1-1 Critères d'inclusion

L'essai était proposé à des patients âgés de 18 à 75 ans, des deux sexes, assurés sociaux, aptes à remplir les questionnaires proposés et comprenant de ce fait le français. Les patients inclus devaient, par ailleurs, s'engager à participer aux modalités de l'étude et acceptaient un suivi d'une année dans le cadre du protocole.

Les patients sous anti-vitamines K et anti-agrégants plaquettaires pouvaient être inclus.

Il n'a pas été possible, comme demandé dans le « CONSORT diagram » (Annexe II), de recueillir le nombre de patients éligibles non inclus dans l'essai, ni de connaître les raisons pour lesquelles ces patients n'ont pas été sélectionnés pour l'essai (refus de consentement par ex.).

Le consentement éclairé du patient était recueilli 3 jours avant l'intervention sur un formulaire spécifique (Annexe III). Le patient était informé de son groupe de randomisation le matin de l'intervention, le plus souvent lors de l'admission en hospitalisation.

I-1-2 Critères d'exclusion

- *les antécédents de pathologies colo-rectales et proctologiques :*
 - complications aiguës de la pathologie hémorroïdaire en cours
 - antécédents de chirurgie proctologique pour maladie hémorroïdaire,
 - sténose anale d'origine congénitale ou acquise
 - fissure anale chronique
 - suppuration péri-anale
 - MICI
 - antécédents de cancer colo-rectal
 - antécédents de résection rectale et/ou sigmoïdienne
 - prolapsus rectal
- *certaines comorbidités :*
 - hypertension portale,
 - trouble objectif de l'hémostase
 - affection rendant impossible le consentement éclairé ou le suivi post-opératoire
 - maladie neurologique impliquant la motricité sphinctérienne
 - état général précaire
 - corticothérapie
 - prise d'immunosuppresseurs

- *le contexte :*
 - grossesse
 - allaitement
 - patients mineurs
 - majeurs sous tutelle
 - patients ne parlant pas français
 - patients refusant ou inaptes au suivi

I-2 Déroulement de l'essai

L'observation clinique initiale de la MH était faite par un médecin investigateur d'un centre incluant des patients, 10 à 30 jours avant l'inclusion. La visite **V1** correspondait à la visite de sélection et permettait d'informer les patients.

Celle-ci comportait un interrogatoire, un recueil des antécédents et des différents traitements pris par le patient.

L'investigateur devait mentionner si l'examen proctologique était facile, difficile, impossible. Il devait noter la présence d'hémorroïdes externes, de marisques. Une évaluation clinique du tonus sphinctérien était réalisée au repos et en contraction. Un examen à l'anuscopie était effectué. La MH interne était gradée selon la classification anatomique de Goligher (1).

Les différents questionnaires remplis par le patient étaient :

- échelle visuelle analogique (EVA) appréciant la douleur ressentie (annexe IV)
- échelle de satisfaction de l'intervention de 0 à 15 (annexe IV)
- scores de sévérité des symptômes de Thaha (6) et de sévérité de la maladie (annexe IV)
- Bristol Stool Chart (annexe V)
- questionnaire de qualité de vie SF 36

I-3 Procédures de randomisation

L'instant **V2** correspondait au recueil du consentement et à la randomisation 3 jours avant la chirurgie.

L'affectation dans les deux groupes de traitement : groupe Longo ou groupe Liga, était réalisée via une randomisation centralisée, gérée par la Direction de la Recherche Clinique du CHU de Nantes, grâce au logiciel TenAlea.

Le praticien investigateur ou l'attaché de recherche clinique (ARC) du centre concerné se connectait sur le site internet <https://fr.tenalea.net/CHUNANTES>, et y saisissait les initiales du nom et du premier prénom du patient, le mois et l'année de naissance, et la variable de stratification : le stade de la MH, afin d'assurer une répartition équitable des stades II et III entre les deux bras. Une deuxième variable de randomisation était retenue selon la présence ou non d'un traitement anti-coagulant ou anti-agrégant plaquettaire.

Le bras de randomisation et le numéro d'identification du patient étaient attribués par mail.

I-4 Procédures chirurgicales

I-4-1 Modalités d'anesthésie

Les procédures anesthésiques possibles, laissés au choix des équipes locales étaient l'anesthésie générale (AG) et l'anesthésie péridurale ou rachi-anesthésie (ALR). Un bloc périnéal pouvait être réalisé en complément selon les habitudes des investigateurs (15).

I-4-2 Examen proctologique initial au cours de l'intervention

Quel que soit le type de procédure programmée, le premier temps opératoire consistait toujours en une exploration du canal anal et du bas rectum par un toucher rectal et une anoscopie, afin d'éliminer une contre-indication au geste opératoire ou une impossibilité de réaliser le geste opératoire retenu

I-4-3 Procédures opératoires dans le cadre de l'essai LigaLongo

- La ligature des artères hémorroïdales sous contrôle doppler, associée ou non à des mucopexies (Liga)

Elle était réalisée chez un patient en position de la taille.

Cette technique mini-invasive a été mise au point en 1995 par Morinaga (2). Elle a été améliorée par Sohn en 2001 (16), puis par Dal Monte en 2002 (17), qui y ont associé une mucopexie, réalisée à la demande dans le but de corriger la procidence hémorroïdaire.

Deux types de matériel étaient utilisés, au choix de l'opérateur selon ses propres pratiques et la formation qu'il avait reçue préalablement à la mise en place de l'essai : le dispositif Slide one de THD Lab[®] et le dispositif RAR Flexi probe de la société AMI[®]. Tous les opérateurs débutants avaient été formés à cette nouvelle technique avant le début de l'essai.

▶ L'anuscopie équipée d'une sonde doppler est introduit dans le canal anal. Les différentes branches artérielles étaient repérées une par une par un signal doppler typique de flux artériel, environ à 6 cm de la marge anale. Elles sont généralement localisées à 1, 3, 5, 7, 9, 11 heures.

▶ La ligature est réalisée au fil résorbable 2/0 à aiguille courbe 5/8^{ème}, à travers une fenêtre aménagée dans l'anuscopie, lorsque la branche artérielle est identifiée par le signal doppler. Une mucopexie pouvait être associée au geste de ligature en cas de prolapsus identifié. Elle est réalisée avec le fil ayant servi à la ligature de haut en bas en s'arrêtant avant la zone sensible du canal anal.

▶ Des points d'hémostase complétaient le geste en cas de saignement.



Photographie 1 : Matériel THD®



Photographie 2 : Matériel AMI®

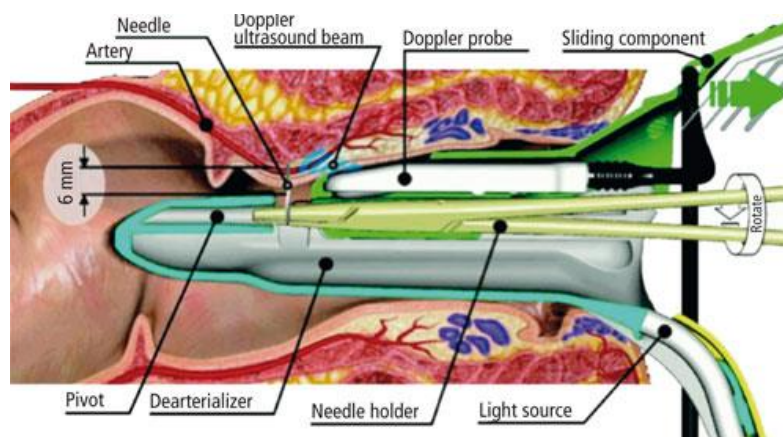


Figure 2 : Procédure de ligature

- La technique de Longo ou anopexie circulaire par agrafage (Longo)

Cette intervention est décrite par Antonio Longo au cours des années 90 (III). Ses deux principaux objectifs sont de ligaturer les pédicules vasculaires muqueux et sous-muqueux des hémorroïdes internes, et de réséquer la procidence de muqueuse afin de corriger le prolapsus.

Elle réalise un « lifting » de la zone transitionnelle du canal anal. Cette résection doit être effectuée au-dessus de la zone sensible du canal anal, sensée être peu douloureuse.

Le patient est installé en position de la taille.

Deux types de matériel étaient utilisés dans l'étude : l'agrafeuse PPH03 fournie par la société ETHICON® et l'agrafeuse HEM de la société COVIDIEN®. Le matériel CHEIX® a été utilisé dans des cas exceptionnels par certains opérateurs.

On réalisait au préalable une dilatation du canal anal à l'aide du dilatateur fourni. Après positionnement de l'anuscope dédié, la ligne pectinée était repérée et une bourse circulaire sous-muqueuse était confectionnée 5 cm au-dessus de celle-ci. Le fil le plus souvent utilisé est du fil monobrin non résorbable d'assez gros calibre, par exemple un prolène® 2/0.

La réalisation de la bourse se fait quadrant par quadrant, sans intervalle de muqueuse libre, prenant essentiellement la muqueuse et la sous-muqueuse.

L'agrafeuse était mise en place à travers le canal anal, en respectant son axe, ouverte au maximum. Chaque brin de la bourse est passé dans les ouvertures de la pince, puis réunis pour être noués sur l'axe de façon lâche, et mis en traction, tout en vérifiant que l'enclume était placée au-dessus de la bourse. Le serrage de l'agrafeuse se fait sans traction, progressivement dans l'axe du canal anal, jusqu'à fermeture vasculaire, au maximum de fermeture possible indiqué sur la graduation localisée sur la poignée de l'instrument. Celle-ci était actionnée réalisant la section et l'agrafage. La pince était desserrée et retirée. On procédait à la vérification de la collerette de muqueuse. Les critères de qualité de la procédure étaient le caractère complet circulaire de la collerette, régulier, d'une largeur d'au moins 2 cm, excluant l'incorporation de structure musculaire. La ligne d'agrafes était attentivement contrôlée par l'opérateur à la recherche de

saignement entre les agrafes : des points d'hémostase étaient réalisés au besoin et autant que nécessaire.

- Gestes complémentaires

Si cela est nécessaire, un geste complémentaire (exérèse de marisques par exemple) pouvait être réalisé dans le même temps opératoire et devait être enregistré dans le CRF.



Photographie 3 : Matériel pour Longo

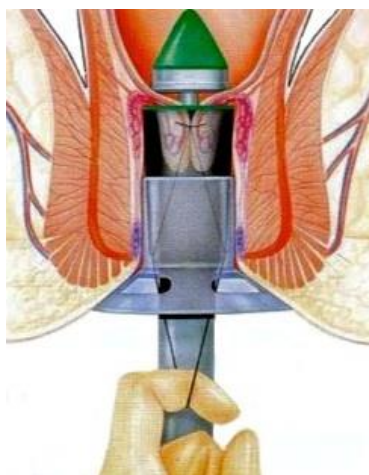


Figure 3 : Procédure d'hémorroïdopexie par agrafage circulaire

I-5 Organisation du suivi post-opératoire (Annexe VI)

L'hospitalisation correspondait au moment **V3** de l'essai. La prise en charge était possible en ambulatoire. Cette option était laissée à l'appréciation des investigateurs de chaque centre.

Etaient colligés :

I-5-1 Concernant l'intervention :

- date d'intervention et le nom du chirurgien l'ayant réalisée
- type de procédure anesthésique
- renseignements sur la procédure opératoire : la durée de l'intervention et le temps d'occupation de la salle
- type de technique chirurgicale
- gestes associées
- éventuelles complications per-opératoires : dysfonction du matériel, impossibilité de réaliser l'intervention prévue, conséquences iatrogènes pour le patient

I-5-2 Concernant l'hospitalisation :

- date de sortie d'hospitalisation
- prescriptions à la sortie : traitements antalgiques, arrêt de travail (en précisant la durée)
- éventuelles complications pendant l'hospitalisation
- évaluation de la douleur par l'EVA, recueillie 2 heures avant la sortie par l'infirmière

A la sortie de l'hôpital, on procédait à la remise du journal patient. Par ailleurs, des données médico-économiques étaient recueillies par le groupe de l'URC ECO à partir du compte-rendu de sortie.

Les visites de suivi avaient lieu après l'intervention : à 15 jours (**V4**), à 2 mois (**V5**), à 6 (**V6**) et 12 (**V7**) mois, reproduisant le suivi habituel des patients opérés pour MH.

Un recueil systématique des éléments suivants était réalisé :

- un interrogatoire du patient : besoin d'antalgiques (topiques, paliers 1, 2 ou 3, corticoïdes) dans l'intervalle de 2 consultations, nécessité d'un arrêt de travail, complications nécessitant ou non une hospitalisation.
- un examen proctologique, réalisé par le chirurgien en consultation, avec anoscopie et l'évaluation du tonus sphinctérien : existence d'hémorroïdes externes et de thrombose, d'un prolapsus hémorroïdaire résiduel avec évaluation de stade, de marisques, ou toute autre observation complémentaire traduisant une complication de l'intervention (fissure, sténose, remaniements inflammatoires sur les zones de ligature, de mucopexie ou d'agrafage).

Bien que prévu initialement, il n'a pas été possible de mettre en place un examen et une évaluation indépendante par un autre observateur appartenant au même centre, mais n'ayant pas été impliqué dans la procédure chirurgicale (observateur extérieur).

I-5-3 Enregistrement et gestion des complications – Evènements indésirables (EI) et évènements indésirables graves (EIG)

Le rapport des complications survenues était effectué sur des feuilles d'événement indésirable. (EI et EIG) selon les règles de bonnes pratiques cliniques (BPC).

I-5-4 Journal patient

Le journal-patient était rapporté à la visite **V6** pour les 3^{ème}, 4^{ème}, 5^{ème} mois, ainsi qu'à la visite **V7** pour le recueil des évènements survenant entre le 6^{ème} et le 12^{ème} mois. Il recensait les visites éventuelles qu'aura pu effectuer le patient chez son médecin généraliste ou chez tout autre

spécialiste, ainsi que l'utilisation de transport sanitaire, et ceci dans le cadre de l'évaluation des coûts de la prise en charge jusqu'à un an du traitement de la MH.

I-5-5 Questionnaire patient

Les questionnaires remplis par le patient de façon individuelle comportaient :

- le score de sévérité des symptômes
- le score de sévérité de la maladie
- l'évaluation de la douleur par l'EVA
- l'échelle de satisfaction de l'intervention
- l'évaluation subjective de l'évacuation

Ils étaient remis à chaque visite. En revanche, le SF36 n'était évalué qu'aux visites **V5** et **V7**

I-5-6 Suivi dans l'essai

Le suivi complet était d'un an et un mois pour chaque patient inclus.

I-5-7 Détails des visites

V4

La visite **V4**, à 15 jours de l'intervention chirurgicale, comportait :

- l'interrogatoire du patient
- un examen proctologique complet lors de la consultation
- la recherche et le rapport des éventuelles complications et hospitalisations
- l'évaluation de la douleur par l'EVA.

V5

La visite **V5**, à 2 mois de l'intervention, comportait :

- l'interrogatoire du patient
- un examen proctologique complet réalisé en consultation

- la recherche et le rapport des éventuelles complications et réhospitalisations
- le recueil des différents questionnaires : score de sévérité des symptômes, score de sévérité de la maladie, l'évaluation de la douleur par l'EVA, échelle de satisfaction de l'intervention, évaluation subjective de l'évacuation, SF 36.

V6

La visite **V6**, à *6 mois de l'intervention*, comportait :

- l'interrogatoire du patient
- un examen proctologique complet réalisé en consultation
- la recherche et le rapport des éventuelles complications et réhospitalisations
- le recueil des différents questionnaires : score de sévérité des symptômes, score de sévérité de la maladie, l'évaluation de la douleur par l'EVA, échelle de satisfaction de l'intervention, évaluation subjective de l'évacuation

Le premier journal-patient était rapporté à cette visite.

V7

La visite **V7**, à *12 mois de l'intervention*, comportait

- l'interrogatoire du patient
- un examen proctologique complet réalisé en consultation
- la recherche et le rapport des éventuelles complications et hospitalisations
- le recueil des différents questionnaires : score de sévérité des symptômes, score de sévérité de la maladie, l'évaluation de la douleur par l'EVA, échelle de satisfaction, évaluation subjective de l'évacuation, SF 36

Le deuxième journal-patient était rapporté à cette visite. La visite **V7** était celle de fin de l'étude.

I-6 Critères de jugement de l'essai

I-6-1 Le critère de jugement principal (CJP)

Le CJP choisi a été la *morbidité à 2 mois post-opératoire comparée des deux techniques* Liga et Longo.

L'évaluation de la morbidité s'est faite en utilisant une classification universellement reconnue pour l'évaluation des suites opératoires en chirurgie digestive, décrite par Clavien et Dindo (14). Elle a été en partie adaptée à la chirurgie proctologique pour certains de ses aspects, signalés ci-dessous.

La classification de Clavien-Dindo comporte cinq stades de gravité croissante :

- Le **grade 1** représente les complications ne nécessitant pas de traitement médicamenteux autre que des anti-émétiques, antalgiques, diurétiques, électrolytes. Les complications suivantes sont recueillies dans ce grade 1 :

- rétention aiguë d'urines
- thrombose hémorroïdaire externe ou interne ayant un retentissement clinique et nécessitant un traitement médical et/ou chirurgical à type d'excision
- fécalome invalidant nécessitant des lavements évacuateurs ou des manœuvres d'extraction à l'exclusion d'un geste sous anesthésie
- surinfection des sutures nécessitant un nettoyage ou un débridement au lit du patient ou lors d'une consultation de suivi
- perte de contrôle des gaz ou des selles, impériosité invalidante survenant au décours de l'hospitalisation, jugée sur l'incapacité à reprendre une activité normale

- Le **grade 2** représentait les complications nécessitant des traitements médicamenteux autres que ceux sus-cités. Les complications suivantes relevées dans ce grade 2 :

- hémorragie ou hématome pelvien important nécessitant des explorations complémentaires et/ou une transfusion sanguine à l'exclusion d'un geste d'hémostase sous anesthésie

- sepsis sévère, abcès

- douleur nécessitant une poursuite de l'hospitalisation au-delà de 3 jours ou une réhospitalisation.

- Le **grade 3** correspond aux complications conduisant à une ré-intervention quelque soit son indication, son type et à la date à laquelle elle était programmée.

- Le **grade 4** correspond aux complications induisant une défaillance viscérale avec pronostic vital engagé et nécessitant une prise en charge en unité de soins intensifs ou en réanimation.

- Le **grade 5** correspond à la survenue du décès du patient.

- Nous avons également colligé des complications de **grade 0**, définies comme des complications ne répondant pas aux critères de la classification

1-6-2 Les critères de jugement secondaires (CJS)

Leurs analyses avaient pour but l'évaluation médicale et économique des deux traitements à l'étude, le Liga et le Longo. Ils estimaient leurs taux de succès sur la correction des symptômes à un an, ainsi que le taux de séquelles anatomiques et fonctionnelles qui pouvaient en résulter.

Les CJS étaient au nombre de cinq :

- évaluation médico-économique.

- évaluation clinique à 2 mois.

- évaluation clinique à un an sur l'efficacité des techniques chirurgicales sur les symptômes ayant motivé l'intervention.

- évaluation clinique à un an sur l'apparition de nouveaux symptômes ou des séquelles de chirurgie.

- évaluation clinique à 2 mois et à 1 an en fonction du grade de la maladie hémorroïdaire et du traitement anticoagulant/antiagrégant.

Ils avaient pour objectifs d'identifier les avantages individuels et collectifs, physiques et économiques induits par l'utilisation de Liga avec mucopexie, en comparaison avec celle lors de Longo, et de déterminer les coûts de la prise en charge du point de vue de l'hôpital et de la collectivité, le cas échéant le coût-efficacité de Liga en comparaison avec celui de Longo.

Les intérêts identifiés au préalable pour le système de soins étaient :

- de favoriser un consensus sur les indications respectives des 2 techniques selon le stade de la maladie et la présence d'un traitement anti-coagulant ou anti-agrégant concomitants,
- de mettre en place les conditions d'une inscription de la Liga à la CCAM avec en corollaire la mise en place du remboursement de ce nouvel acte par les CPAM,
- en démontrant son intérêt thérapeutique et médico-économique sur des bases scientifiques.

I-7 Analyse statistique

- Le nombre de sujets nécessaires a été calculé pour un risque de première espèce α de 5% et une puissance de 80%. Il était de 219 patients par groupe de randomisation, l'hypothèse de travail retenue basée sur l'analyse de la littérature estimant un taux de morbidité globale, à deux mois de traitement chirurgical de la MH de 10 % après Liga et de 20% après Longo.
- Les tests utilisés ont été le test de Khi^2 pour comparer les différents taux (morbidité, complications, séquelles) entre les deux bras de traitement, le test de Student pour comparer les différentes moyennes entre les deux bras de traitement.
- L'intervalle de confiance était de 95%. Une valeur de p était considérée comme significative si inférieure à 0,05.
- Une stratification était réalisée selon le stade de la maladie (grades II et III) et la prise de traitements anti agrégant plaquettaire et/ou anti vitamine K.

Une régression logistique a été utilisée afin de pouvoir comparer les différents taux entre les deux bras de traitement ajustés sur le stade de la maladie et la prise d'un traitement antiagrégant plaquettaire et/ou anticoagulant.

- Une régression logistique binaire a été utilisée afin de pouvoir dégager des facteurs de risque de complication, stratifiés en fonction du grade de Clavien-Dindo de la complication. Les variables retenues pour ces analyses multivariées ont été celles avec $p < 0,20$ en analyse univariée, afin de ne pas négliger de variable d'intérêt.

RESULTATS

II-1 Résultats analytiques en fonction des différentes visites

II-1-1 Visite 1 (VI) : Données démographiques

Le nombre total de patients inclus dans l'essai a été de 407 pour un nombre théorique prévu d'inclusion de 438.

Les inclusions se sont déroulées sur une période de 29 mois, de septembre 2010 au 31 janvier 2013. La fin de l'essai, dont le suivi a été d'un an et un mois (Annexe VI), a eu lieu le 28 février 2014, date correspondant à la dernière visite du dernier patient inclus.

Parmi les 407 patients inclus dans l'essai, 203 et 204 l'ont été respectivement dans les groupes Liga et Longo.

Exclusions

Dans le groupe Liga (n=203), 6 patients ont été exclus de l'analyse en intention de traiter dont 4 ayant été randomisés (décès avant randomisation = 1, randomisation sans consentement = 1, suivi hors protocole = 1, opéré avant randomisation = 1) et 2 pour lesquels les critères d'inclusion n'ont pas été respectés.

Dans le groupe Longo (n=204), 8 patients ont été exclus de l'analyse en intention de traiter (randomisation à tort = 2, non respect des critères d'inclusion = 2, indisponibilité du matériel = 1, retrait de consentement = 3).

Ces informations sont résumées dans le diagramme du déroulement de l'étude « flow chart » selon CONSORT est présenté en annexe II.

Population à l'étude – Données pré-opératoires

Les caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau 2. Les deux groupes étaient comparables en terme de sexe, d'âge, d'activité professionnelle, de prise d'un traitement anti-agrégant ou anti-coagulant, de représentation du grade II et du grade III de la MH sur la base de l'examen clinique.

	LIGA	LONGO	<i>p value</i>
N	197	196	
Sexe masculin n (%)	121 (61,4)	126 (64,1)	0,58
Âge (ans)	50,0 [21;74]	50,5 [18;75]	0,69
En activité n (%)	133 (67,4)	120 (61,3)	0,22
Traitement anti-agrégant/anti-coagulant n (%)	15 (7,7)	12 (6,1)	0,55
Grade II n (%)	45 (22,6)	46 (23,5)	0,17
Grade III n (%)	152 (77,4)	150 (76,5)	0,17

Tableau 2 : Données démographiques des populations – sont mentionnés, pour l'âge, la moyenne et entre crochets, les extrêmes

Données recueillies à l'interrogatoire et via les questionnaires

Cent cinquante patients (76,4%) avaient eu un traitement médical antérieur de leur MH dans le groupe Liga, et 136 dans le groupe Longo (69,2%) ($p=0,11$). Soixante patients du groupe Liga (30,6%) avaient eu un traitement instrumental pour leur MH, 60 dans le groupe Longo (30,6%) ($p=1,00$).

Les résultats du score de sévérité des symptômes ou score de Thaha et al (6) rempli par les patients, sont illustrés dans le tableau 3. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes de patients.

La douleur pré-opératoire évaluée par l'EVA, le score de sévérité de la maladie sont rapportés dans le tableau 4 et ne montraient de différence significative entre les 2 groupes.

Les résultats du questionnaire de qualité de vie SF 36 ne montraient qu'une différence significative concernant les données du score agrégé psychique : Groupe Liga = $47,1 \pm 11,2$ [16,6 ; 69,8] ; Groupe Longo = $44,6 \pm 11,2$ [12,7 ; 66,7] ; $p=0,0375$, sans que nous ayons d'explications pour ce fait.

	LIGA (n=197)	LONGO (n=196)	<i>p value</i>
Gène/Irritation /3	1,6 [0;3]	1,6 [0;3]	0,83
Douleur /3	1,2 [0;3]	1,2 [0;3]	0,56
Prolapsus /3	1,4 [0;3]	1,2 [0;3]	0,072
Saignement /4	1,7 [0;4]	1,7 [0;4]	0,54
Incontinence aux selles /3	0,3 [0;3]	0,3 [0;3]	0,61
Incontinence aux gaz /3	0,5 [0;3]	0,5 [0;3]	0,90

Tableau 3 : Résultats du score de sévérité des symptômes en pré-opératoire - sont mentionnés la moyenne et entre crochets, les extrêmes

	LIGA (n=197)	LONGO (n=196)	<i>p value</i>
Score global de Thaha /19	6,6 [1;15]	6,5 [1;16]	0,92
Sévérité de la maladie /4	2,5 [0;4]	2,4 [0;4]	0,86
Douleur EVA /10	4,2 [0;9]	3,9 [1;6]	0,32

Tableau 4 : Données pré-opératoires - sont mentionnés, pour l'âge, la moyenne et entre crochets, les extrêmes

Données de l'examen clinique

L'analyse des données de l'examen clinique : évaluation de la difficulté de la réalisation de l'examen proctologique et de l'anuscopie, présence d'hémorroïdes externes et de marisques, évaluation du tonus sphinctérien, ne montraient aucune différence significative entre les 2 groupes.

II-1-2 Visite 2 (V2) : Données recueillies à la randomisation

Parmi les 197 patients (50,1%) randomisés dans le groupe Liga, le matériel de la société THD[®] a été utilisé pour 105 patients, celui de la société AMI[®] pour 90. Parmi les 196 patients (49,9%) randomisés dans le groupe Longo, respectivement pour 106, 79 et 3 patients ont été utilisés le matériel de la société Ethicon[®], Covidien[®] et autres.

La répartition des différents matériels utilisés pour chacune des deux interventions est illustrée dans la figure 2.

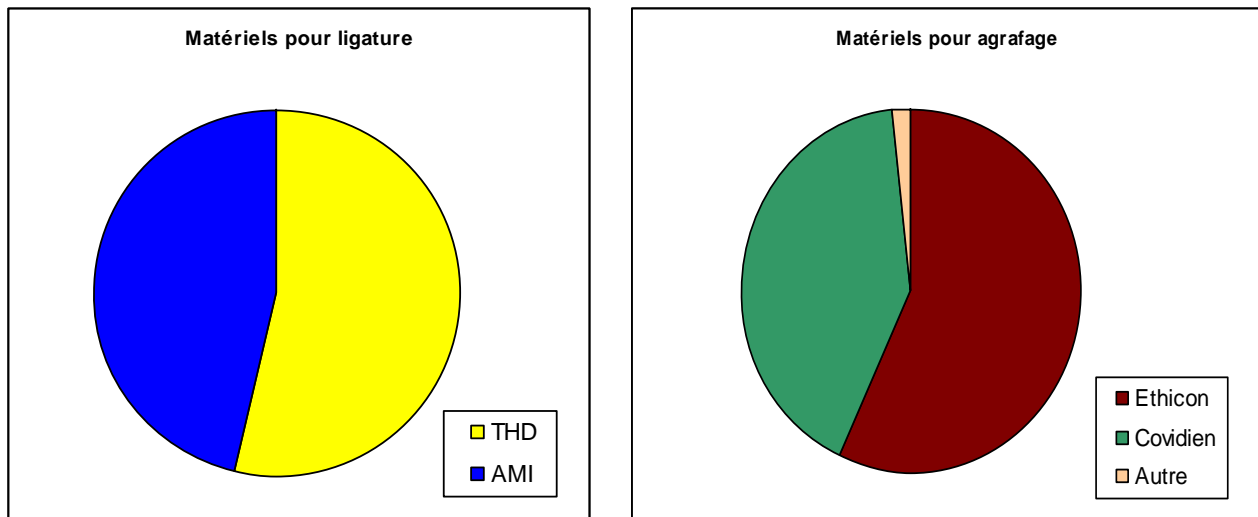


Figure 2 : Répartition des différents matériels utilisés pour les 2 groupes

II-1-3 Visite 3 (V3) : Données péri-opératoires recueillies

Les résultats des données opératoires sont présentés dans le tableau 5.

Le temps opératoire et le temps d'occupation de salle étaient des données pour lesquelles il existait une différence significative entre les deux groupes ($p < 0,001$), en défaveur du groupe Liga.

L'analyse des données concernant un geste associé à l'intervention prévue, montrait également une différence significative entre le groupe Liga et le groupe Longo ($p=0,047$).

Le nombre de ligatures variait de 1 à 15, en moyenne $7,3 \pm 2,4$, et le nombre de mucopexies variait de 1 à 11, en moyenne $3,6 \pm 1,9$.

Dans le même temps opératoire, une exérèse de marisques était réalisée pour, respectivement, 22 (11,2%) et 18 (9,3%) des groupes Liga et Longo. Dans la majorité des cas, les opérateurs ont privilégié l'absence de plaies de la marge anale afin de conserver le caractère peu agressif de l'approche des ces deux techniques au détriment de l'amélioration « esthétique » locale.

	LIGA (n=197)	LONGO (n=196)	<i>p value</i>
Anesthésie			
Générale n (%)	181 (92,4)	187 (94,9)	<i>0,31</i>
Rachi-anesthésie n (%)	16 (8,2)	9 (4,6)	<i>0,16</i>
Bloc périnéal associé n (%)			
	98 (49,7)	100 (51,3)	<i>0,76</i>
Temps opératoire (min)			
	44 [15;94]	30,8 [9;83]	<0,001
Durée d'occupation de salle (min)			
	81,7 [35;175]	68,3 [22;190]	<0,001
Complications per-opératoires n (%)			
	13 (6,6)	5 (2,6)	<i>0,058</i>
Gestes associés n (%)			
	25 (12,8)	39 (20,2)	0,047

Tableau 5 : Données opératoires - sont mentionnés la moyenne et entre crochets, les extrêmes

Complications per-opératoires

Pour 14 patients, un dysfonctionnement de matériel est survenu

- *Concernant le groupe Liga* (12 patients) :
 - sonde doppler émettant des bruits parasites et empêchant la réalisation du geste (1)
 - sonde doppler présentant un dysfonctionnement, nécessitant un nouveau matériel (1)
 - sonde doppler non fonctionnelle (2) et inactive en fin d'intervention (1)
 - mauvais contact entre la sonde et l'anuscopie (2)
 - pédale enclenchant le signal doppler non fonctionnelle (2)
 - problème de transducteur (1)
 - rupture d'un fil lors d'une ligature pour un patient (1)
 - motif de dysfonctionnement non mentionné (1)
- *Concernant le groupe Longo* (2 patients) :
 - dysfonctionnement de l'agrafage qui n'a pas eu lieu (1)
 - rupture du fil réalisant la bourse (1)

Il existait une impossibilité de réaliser l'intervention pour 4 patients.

- *Concernant le groupe Liga* (1 patient) :
 - réalisation d'un Longo devant un prolapsus trop important (1)
- *Concernant le groupe Longo* (3 patients) :
 - impossible d'introduire l'écarteur (2) dont la cause était une hypertonie sphinctérienne pour un des 2 patients (intervention de Milligan – Morgan réalisée).
 - échec de procédure (1)

Les différences constatées pour les complications survenues pendant les interventions n'étaient pas significatives.

Aucune conséquence iatrogène pour les patients n'a été constatée.

Hospitalisation (recueil à la V3)

Les données colligées lors de l'hospitalisation ont été : la douleur lors de la sortie, la durée d'hospitalisation, la survenue de complications lors de l'hospitalisation la nécessité d'un arrêt de travail pour les patients en activité, le nombre prescrit de jours d'arrêt de travail.

La différence de douleur, évaluée par les patients via l'EVA à la sortie de l'hospitalisation, était significative entre les 2 groupes en faveur du groupe Liga ($p=0,003$).

	LIGA (n=197)	LONGO (n=196)	<i>p value</i>
Douleur EVA /10	2,2 [0;10]	2,8 [0;10]	0,003
Durée d'hospitalisation (jours)	1,2 [0;8]	1,2 [0;7]	0,5
Hospitalisation ambulatoire (jours) n (%)	74 (37,6)	55 (28,1)	0,058
Complications pendant l'hospitalisation n (%)	42 (21,3)	37 (18,9)	0,546

Tableau 6 : Données cliniques pendant l'hospitalisation - sont mentionnés la moyenne et entre crochets, les extrêmes

	LIGA (n=197)	LONGO (n=196)	<i>p value</i>
En arrêt de travail n (%)	109 (81,8)	90 (74,8)	0,176
Durée d'arrêt de travail (jours)	11,4 [1;33]	12,9 [3;30]	0,062

Tableau 7 : Données administratives pendant l'hospitalisation - sont mentionnés la moyenne et entre crochets, les extrêmes

Une prise en charge ambulatoire a été réalisée pour 129 patients au total, avec respectivement 74 (37,6%) et 55 (28,1%) dans les groupes Liga et Longo. La différence était à la limite de la significativité entre les 2 bras de traitement ($p=0,058$).

Complications pendant l'hospitalisation

Soixante-dix-neuf patients (20,1%) ont présenté des complications durant l'hospitalisation, hors celles constatées en per-opératoire, dont respectivement 42 et 37 dans les groupes Liga et Longo. Les plus notables sont rassemblées dans le tableau 8. La différence n'était pas significative pour aucune d'entre elles et pour leur total.

	LIGA (n=42)	LONGO (n=37)
douleur anale	14	13
rétenion aiguë d'urines	8	7
rectorragies	2	2
thrombose hémorroïdaire	1	1
constipation	2	1
perte de contrôle des gaz	0	2
urgences fécales	1	0

Tableau 8 : Principales complications survenues pendant l'hospitalisation et recueillies à V3

Les complications retenues, selon la classification de Clavien-Dindo, étaient :

- Pour le *grade 1* :

Le nombre de complications, toute intervention confondue, était de 20, respectivement 10 patients dans chaque groupe (NS). Elles sont présentées dans le tableau 9.

	LIGA (n=10)	LONGO (n=10)
rétenion aiguë d'urines	8	7
thrombose hémorroïdaire	1	1
perte de contrôle des gaz	0	2
urgences fécales	1	0

Tableau 9 : Complications survenues pendant l'hospitalisation – Clavien-Dindo 1

- Pour le *grade 2* :

Le nombre de complications, toute intervention confondue, était de 5, respectivement 2 et 3 pour les groupes Liga et Longo (NS). Elles sont présentées dans le tableau 10.

	LIGA (n=2)	LONGO (n=3)
rectorragies	2	2
douleur anale	0	1

Tableau 10 : Complications survenues pendant l'hospitalisation – Clavien-Dindo 2

Les autres complications recueillies étaient :

- *Pour le groupe Liga (14)*

Asthénie (1), dysurie (1), émission de glaires (1), grippe (1), hypotension artérielle (1), malaise vagal (1), rash cutané (1), vomissements (1), douleurs abdominales (1), prurit (1), hyperferritinémie (1), nausées (2) troubles de l'hémostase (1).

- Pour le groupe Longo (8)

Angoisse (1), réaction anaphylactique lors de l'anesthésie (1), choc au curare (1), diarrhée (1), dyschésie (1), éventration (1), douleur hypogastrique (1), vomissements (1), douleur (1), fissure anale (1).

II-1-4 Visite 4 (V4) : La visite à 15 jours post-opératoires

L'analyse a été réalisée chez 393 patients en Full Analysis Set (intention de traiter) : respectivement, 197 et 196 patients dans les groupes Liga et Longo.

Il y a eu un patient perdu de vue dans chaque bras de traitement.

Données recueillies à l'interrogatoire et via les questionnaires

L'évaluation de la douleur par l'EVA, le recours à des antalgiques la semaine précédant la visite de J15, la nécessité d'une nouvelle hospitalisation, la proportion de patients en arrêt d'activité professionnelle et sa durée, le taux de complications à J15 ont été rapportés dans le tableau 11.

Une différence significative entre les 2 groupes était rapportée au niveau de la consommation d'antalgiques de palier 2 ($p=0,02$) et de topiques locaux ($p=0,023$), celle-ci étant moins importante dans le groupe Liga.

Une différence significative a été mise en évidence pour la douleur ($p=0,013$) et la durée d'arrêt de travail ($p=0,045$) entre les deux groupes (tableau 12).

Données cliniques

Lors de l'examen proctologique, 18 patients présentaient un prolapsus hémorroïdaire dont respectivement 9 (4,8%) et 9 (4,8%) dans les groupes Liga et Longo ($p=1,00$).

La présence de marisques a été constatée chez respectivement 76 (40,2%) et 58 (31,2%) patients des groupes Liga et Longo ($p=0,072$) (initialement, 78 dans le groupe Liga, 91 dans le groupe Longo). L'examen proctologique était jugé difficile pour 17 patients du groupe Liga (8,6%) et

pour 30 patients du groupe Longo (15,1%). La différence était significative ($p=0,004$). L'anuscopie était jugée difficile chez 16 patients du groupe Liga (8,1%) et 33 patients du groupe Longo (16,7%). La différence était significative ($p < 0,001$).

Le grade le plus représenté lors de l'examen clinique était le grade I (73,8% tout traitement confondu). Les différences n'étaient pas significatives ($p=0,41$) tous grades confondus, entre chaque bras de traitement.

	LIGA (n=197)	LONGO (n=196)	<i>p value</i>
Douleur EVA /10	1,3 [0;9]	1,9 [0;9]	0,013
Antalgiques pris dans la semaine n (%)	70 (37)	83 (44,4)	0,17
Complications à J15 n (%)	39 (19,8)	46 (23,5)	0,377

Tableau 11 : Données cliniques à J15 (V4) - sont mentionnés la moyenne et entre crochets, les extrêmes

	LIGA (n=197)	LONGO (n=196)	<i>p value</i>
Arrêt de travail à J15 (chez ceux qui travaillent) n (%)	82 (66,1)	82 (73,2)	0,44
En activité professionnelle n (%)	133 (67,4)	120 (61,3)	0,22
Durée d'arrêt de travail (jours)	12,3 [2;65]	14,8 [0;45]	0,045
Réhospitalisation n (%)	10 (5,3)	9 (4,8)	0,81

Tableau 12 : Données administratives à J15 (V4) - sont mentionnés la moyenne et entre crochets, les extrêmes

Complications

Quatre-vingt-cinq patients (21,6%) ont présenté des complications entre la sortie d'hospitalisation (V3) et la visite à J15 (V4), dont respectivement 39 et 46 patients dans les groupes Liga et Longo (NS). Les complications les plus notables sont rassemblées dans le tableau 13.

	LIGA (n=39)	LONGO (n=46)
rectorragies	7	7
thrombose hémorroïdaire	7	4
douleur anale	6	3
rétenion aiguë d'urines	2	4
abcès	1	1
faux besoins	0	3
fissure	0	3

Tableau 13 : Complications au 15^{ème} jour (V4)

Les complications retenues, selon la classification de Clavien-Dindo, étaient :

- Pour le *grade 1* :

Le nombre de complications, toute intervention confondue, était de 22, de 14 patients pour le groupe Liga et de 8 pour groupe Longo. Elles sont présentées dans le tableau 14.

- Pour le *grade 2* :

Le nombre de complications, toute intervention confondue, était de 16, respectivement de 7 et 9 patients pour les groupes Liga et Longo. Elles sont présentées dans le tableau 15.

	LIGA (n=14)	LONGO (n=8)
rétenion aiguë d'urines	2	3
thrombose hémorroïdaire	8	4
perte de contrôle des gaz	1	0
urgences fécales	2	0
fécalome	0	1
Infection sur désunion de cicatrice	1	0

Tableau 14 : Complications survenues à J15 (V4) – Clavien-Dindo 1

	LIGA (n=7)	LONGO (n=9)
abcès	1	1
sepsis sévère	0	1
hématome	0	1
rectorragies	6	6

Tableau 15 : Complications survenues à J15 (V4) – Clavien-Dindo 2

- Pour le *grade 3* :

Le nombre de complications, toute intervention confondue, était de 3, respectivement d'aucun et 3 patients pour les groupes Liga et Longo. Elles sont présentées dans le tableau 16.

	LIGA (n=0)	LONGO (n=3)
hémorragie	0	2
marisque	0	1

Tableau 16 : Complications survenues à J15 (V4) – Clavien-Dindo 3

Les 2 patients du groupe Longo ayant présenté une hémorragie de grade 3 de Clavien-Dindo ont eu respectivement à J4 et J7, un examen sous anesthésie générale pour hémostase complémentaire.

Les autres complications recueillies étaient :

- *Pour le groupe Liga (9)*

Prolapsus (1), prostatite (1), réaction allergique (1), cystite (2), œdème local (2), soiling (1), dysurie (1).

- *Pour le groupe Longo (18)*

Brûlures anales (1), anite inflammatoire (1), thrombose veineuse profonde (1), épilepsie (1), cystite (1), douleur abdominale (1), engourdissement de la main gauche (1), hypotension artérielle (1), malaise vagal (2), hémorroïdes de grade III sur le paquet antérieur (1), prurit anal (2), fissure anale (3), diarrhée (1), mauvaise tolérance au paracétamol (1).

II-1-5 Visite 5 (V5) : La visite à 2 mois post-opératoires

L'analyse a été réalisée chez 393 patients en Full Analysis Set (intention de traiter), respectivement, 197 et 196 patients pour les groupes Liga et Longo.

Douze patients ont été perdus de vue : 10 dans le bras Liga et 2 dans le bras Longo.

Données recueillies à l'interrogatoire et via les questionnaires

L'évaluation de la douleur par l'EVA, le recours à des antalgiques la semaine précédant la visite **V5**, la nécessité d'une nouvelle hospitalisation depuis J15, le taux de complications depuis J15, la proportion de patients en arrêt d'activité professionnelle depuis J15 et sa durée ont été reportés dans les tableaux 17 et 18.

La consommation en antalgiques per os et en topiques locaux ne différaient pas significativement selon le bras de traitement.

Les résultats du score de sévérité des symptômes ou score de Thaha et al (6) rempli par les patients, sont illustrés dans le tableau 19. En ce qui concerne l'item « prolapsus », une différence significative était mise en évidence. Pour les autres items, aucune différence significative n'a été objectivée.

	LIGA (n=197)	LONGO (n=196)	<i>p value</i>
Douleur EVA /10	1,1 [0;8]	1,2 [0;8]	<i>0,57</i>
Antalgiques pris dans la semaine n (%)	5 (2,7)	10 (5,5)	<i>0,18</i>
Score global de Thaha /19	2,0 [0;13]	2,3 [0;16]	<i>0,30</i>
Score de sévérité de la maladie /4	0,7 [0;4]	0,7 [0;4]	<i>0,41</i>
Réhospitalisation n (%)	0 (0)	1 (0,6)	<i>1,00</i>
Complications depuis J15 n (%)	50 (25,4)	65 (33,2)	<i>0,089</i>

Tableau 17 : Données cliniques (V5) - sont mentionnés la moyenne et entre crochets, les extrêmes

	LIGA (n=197)	LONGO (n=196)	<i>p value</i>
Arrêt de travail depuis J15 (chez ceux qui travaillent) n (%)	14 (11,9)	7 (5,7)	0,096
En activité professionnelle n (%)	133 (67,4)	120 (61,3)	0,220
Durée d'arrêt de travail (jours)	24,9 [4;78]	17,6 [0;65]	0,37

Tableau 18 : Données administratives (V5) - sont mentionnés la moyenne et entre crochets, les extrêmes

La fréquence de la difficulté d'évacuation était considérée comme rare ou absente par 60,7% des patients, soit chez respectivement 117 et 122 patients dans les groupes Liga et Longo ($p=0,061$).

La satisfaction (sur une échelle de 0 à 100) en moyenne des patients était de 82,9 [0 ; 100], avec une médiane de 95,7. Elle était de 82,9 [5 ; 100] avec une médiane de 93,3 si le patient avait eu une intervention de Longo, et de 85,4 [0 ; 100] avec une médiane de 97,3 s'il avait eu une ligature des artères hémorroïdales sous contrôle doppler associée ou non à des mucopexies. La différence n'était pas significative ($p=0,34$).

Il n'y avait aucune différence significative dans l'analyse des résultats du questionnaire de qualité de vie SF 36 entre les deux groupes de patients étudiés.

Enfin, respectivement 93,6% et 96,0% des patients des groupes Liga et Longo recommanderaient cette intervention (*NS*, $p=0,69$).

	LIGA (n=197)	LONGO (n=196)	<i>p value</i>
Gène/Irritation /3	0,5 [0;3]	0,7 [0;3]	0,095
Douleur /3	0,3 [0;3]	0,3 [0;3]	0,25
Prolapsus /3	0,4 [0;3]	0,2 [0;3]	0,024
Saignement /4	0,3 [0;4]	0,4 [0;4]	0,32
Incontinence aux selles /3	0,2 [0;3]	0,3 [0;3]	0,071
Incontinence aux gaz /3	0,4 [0;3]	0,5 [0;3]	0,26

Tableau 19 : Résultats du score de sévérité des symptômes (V5) - sont mentionnés la moyenne et entre crochets, les extrêmes

Données cliniques

Lors de l'examen proctologique, il était porté un diagnostic de prolapsus hémorroïdaire chez 22 patients, dont respectivement, 18 (10,0%) et 4 (2,3%) patients pour les groupes Liga et Longo ($p=0,002$). La différence était significative pour la présence d'hémorroïdes externes hypertrophiques : 34 patients dans le groupe Liga (18,9%) et 14 pour le groupe Longo (7,8%) ($p=0,002$). Pour 72 (39,8%) patients du groupe Liga et 63 (35,2%) patients du groupe Longo, la présence de marisques a été constatée ($p=0,37$).

Les résultats de l'examen clinique utilisant la classification de Goligher (1) sont reportés dans le tableau 20. Le but était de constater une récurrence ou une persistance de la MH à 2 mois de l'intervention. Lors de l'examen proctologique, les 2 groupes Liga et Longo étaient différents de manière significative, les données manquantes étant comptées ($p=0,007$). Pour un grade strictement supérieur à 1, on notait une différence significative entre les 2 groupes de traitement en défaveur de Liga ($p=0,001$).

	LIGA (n=197)	LONGO (n=196)	<i>p value</i>
Grade I n (%)	105 (64,4)	129 (81,1)	
Grade II n (%)	49 (30,1)	27 (17)	
Grade III n (%)	11 (5,5)	3 (1,9)	
ND n (%)	34 (17,3)	37 (18,9)	0,007
Grade > I n (%)			0,001

Tableau 20 : Examen proctologique (V5) – évaluation de la maladie hémorroïdaire

La fréquence de la difficulté d'évacuation était considérée comme rare ou absente par 61,1% des patients : 109 patients dans le groupe Longo, 113 patients dans le groupe Liga.

Complications

Cent-quinze patients (29,3%) ont présenté des complications entre la visite à J15 (V4) et la visite V5, dont 50 dans le groupe Liga et 65 dans le groupe Longo. La différence n'était pas significative ($p=0089$).

	LIGA (n=50)	LONGO (n=65)
douleur anale	6	5
fissure	0	5
rectorragies	9	11
thrombose hémorroïdaire	5	2
constipation	3	0
prurit anal	3	5
prolapsus	4	2

Tableau 21 : Complications principales (V5)

Les complications retenues, selon la classification de Clavien-Dindo, étaient :

- Pour le *grade 1* :

Le nombre de complications, toute intervention confondue, était de 18, 8 pour le groupe Liga et 10 pour le groupe Longo. Elles sont présentées dans le tableau 22.

- Pour le *grade 2* :

Le nombre de complications, toute intervention confondue, était de 8, 4 pour chaque bras de traitement. Elles sont présentées dans le tableau 23.

- Pour le *grade 3* :

Le nombre de complications, toute intervention confondue, était de 9, 3 patients pour le groupe Liga et 6 pour le groupe Longo. Elles sont présentées dans le tableau 24.

	LIGA (n=8)	LONGO (n=10)
fécalome	1	1
incontinence aux gaz	1	5
incontinence aux selles	0	2
incontinence anale	0	1
selles impérieuses	0	1
surinfection de plaie opératoire	2	0
thrombose hémorroïdaire	4	0

Tableau 22 : Complications survenues (V5) – Clavien-Dindo 1

	LIGA (n=4)	LONGO (n=4)
douleur anale	0	1
rectorragies	4	3

Tableau 23 : Complications survenues (V5) – Clavien-Dindo 2

	LIGA (n=3)	LONGO (n=6)
fissure	0	2
hémorragie pelvienne	0	1
marisque	0	1
rectorragies	0	2
thrombose hémorroïdaire	1	0
sténose anale	1	0
récidive de prolapsus	1	0

Tableau 24 : Complications survenues (V5) – Clavien-Dindo 3

Les autres complications recueillies, mais non reliées à l'acte opératoire étaient :

- *Pour le groupe Liga (18)*

Anite inflammatoire (4), appendicite (1), AVC (1), bronchospasme (1), brûlures anales (1), condylomes (1), diarrhées aux antibiotiques (1), infection anale (1), œdème (1), météorisme abdominal (1), diarrhée (3), douleur abdominale (1), congestion anale (1).

- *Pour le groupe Longo (19)*

Anite inflammatoire (2), ballonnement (1), brûlures mictionnelles (1), carcinome épidermoïde du pharynx (1), diarrhée (2), difficulté d'évacuation (1), douleur abdominale (3), endométriose (1), exonération incomplète (1), hémorragie pelvienne (1), pollakiurie (1), sensation de corps étranger intra-rectal (1), spasme rectal (1), suintements anaux (1), syndrome (1).

II-2 Résultats globaux de l'étude

Cette deuxième partie présente les résultats pour lesquels une différence significative a été relevée. Sont mentionnés ceux qui sont référencés dans la littérature afin qu'ils puissent être comparés.

II-2-1 Données administratives

Hospitalisation / Réhospitalisation

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les 2 bras de traitement en termes de durée d'hospitalisation initiale et de nombre de réhospitalisation aux visites **V4** et **V5**.

Arrêt de travail

Dans l'essai, le nombre de patients, en activité professionnelle, était respectivement de 133 (67,4%) et de 120 (61,3%) dans les groupes Liga et Longo.

La seule différence significative, concernant l'arrêt des activités professionnelles, résidait dans le nombre de jours d'arrêt de travail à la visite **V4** ($p=0,045$). Elle était respectivement pour le groupe Liga et le groupe Longo en moyenne de 12,4 et 14,8 jours (médianes : 12 et 15), et les extrêmes [2 ; 65] et [0 ; 45].

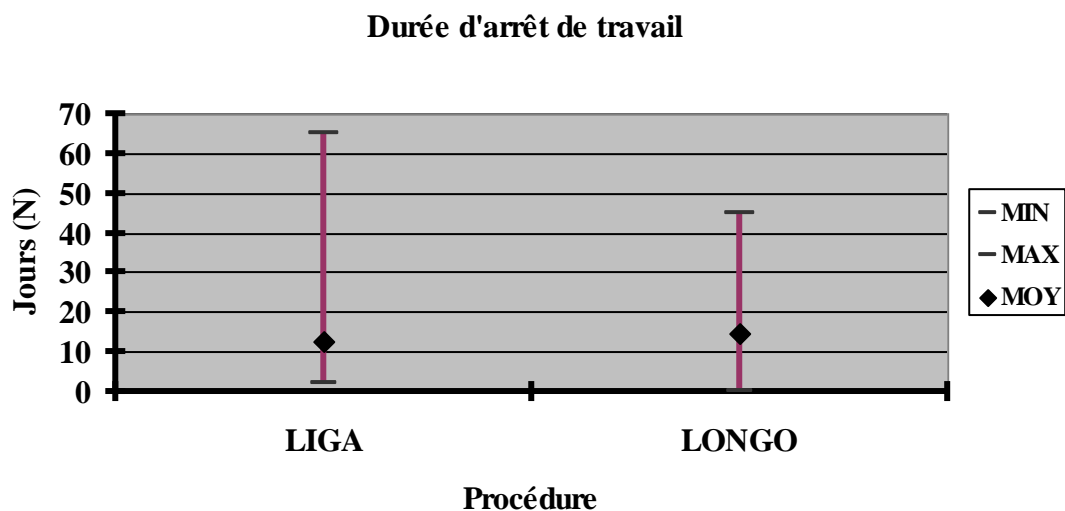


Figure 3 : Evaluation de durée d'arrêt de travail selon les deux types de procédure

II-2-2 Données recueillies à l'interrogatoire et via les questionnaires

Douleur évaluée par l'EVA

Entre les deux bras de traitement, initialement (**V1**), la différence n'était pas significative ($p=0,32$). Elle le devenait à **V3**, c'est-à-dire à la sortie d'hospitalisation ($p=0,003$) ainsi qu'à **V4** au 15^{ème} jour post-opératoire ($p=0,013$). Lors de la **V5**, la différence statistique sur le niveau de douleur disparaissait.

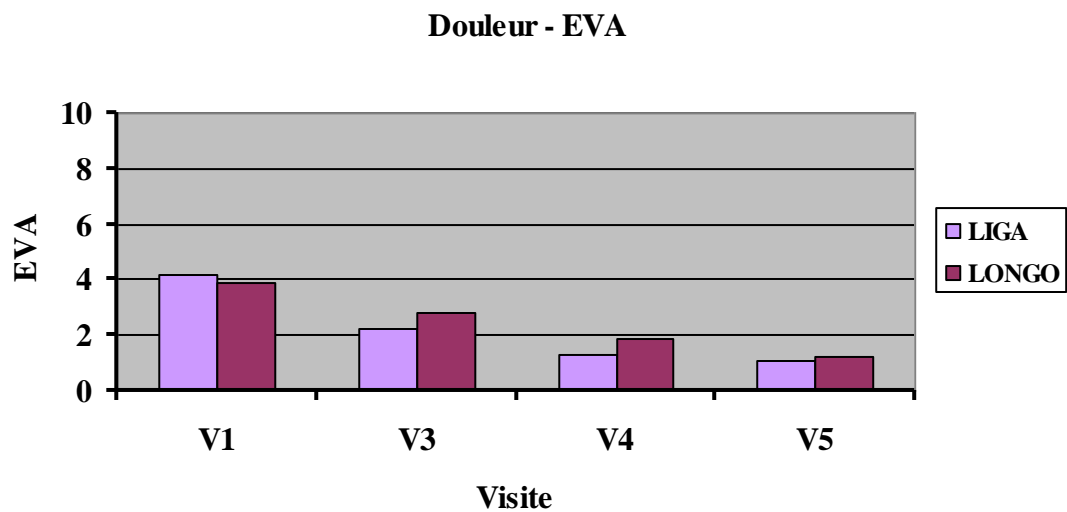


Figure 4 : Evaluation de la douleur selon l'EVA selon les deux types de procédure aux différentes visites

Prolapsus évalué par le score de Thaha et al (6)

L'item « prolapsus » était coté par le patient entre 0 et 3 (Annexe IV).

La comparaison entre les deux bras de traitement a été établie en pré-opératoire et 2 mois après la procédure chirurgicale.

En ce qui concernait les données pré-opératoires, il n'y avait pas de différence significative ($p=0,072$). A la visite **V5**, la différence était significative en défaveur du groupe Liga ($p=0,024$).

Prolapsus / 3 - Score de Thaha

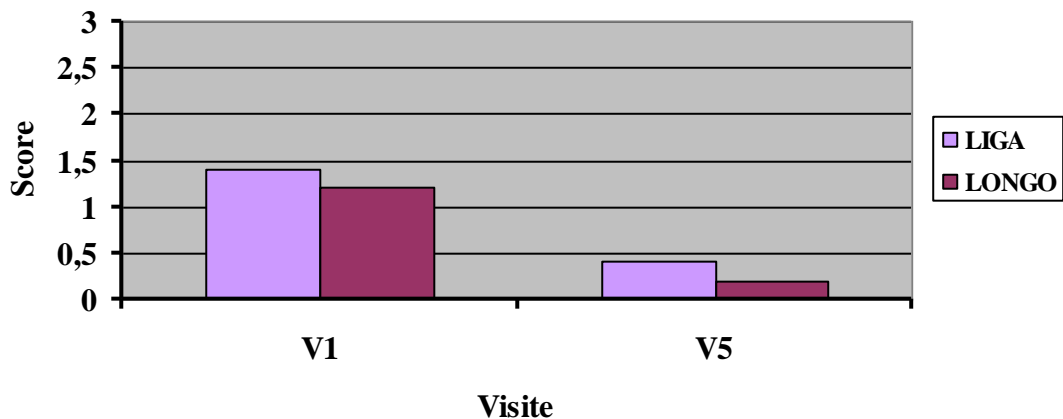


Figure 5 : Evaluation du « prolapsus » selon les deux types de procédure aux différentes visites

Saignements / rectorragies évalués par le score de Thaha et al (6)

L'item « saignements » était coté par le patient entre 0 et 4 (Annexe IV).

La comparaison entre les deux bras de traitement a été établie en pré-opératoire et 2 mois après la procédure chirurgicale.

Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes Liga et Longo ($p=0,54$, $p=0,32$) que ce soit à la V1 et à la V5. La réduction du symptôme « saignement » est similaire dans les 2 groupes à V5.

Saignement / 4 - Score de Thaha

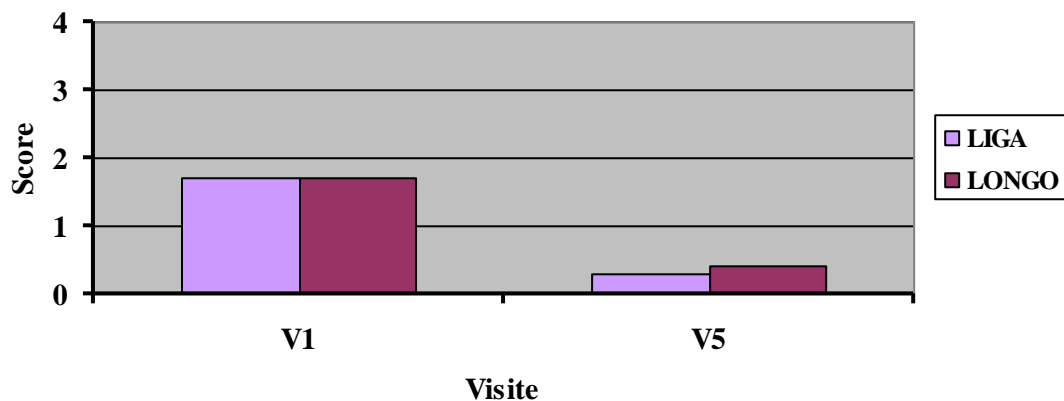


Figure 6 : Evaluation du « saignement » selon les deux types de procédure aux différentes visites

II-2-3 Données de l'examen clinique

Grade II

À la **V1**, la cotation en grade II de la MH était proposée par l'examineur chez respectivement 45 (22,6%) et 46 (23,5%) patients des groupes Liga et Longo (*NS, p=0,83*). À la visite **V4**, respectivement 48 (24,5%) et 37 (19%) patients des groupes Liga et Longo avaient une MH de grade II (*NS p=0,41*). Lors de la visite **V5**, respectivement 59 (30,1%) et 33 (17%) patients des groupes Liga et Longo, avaient une MH de grade II.

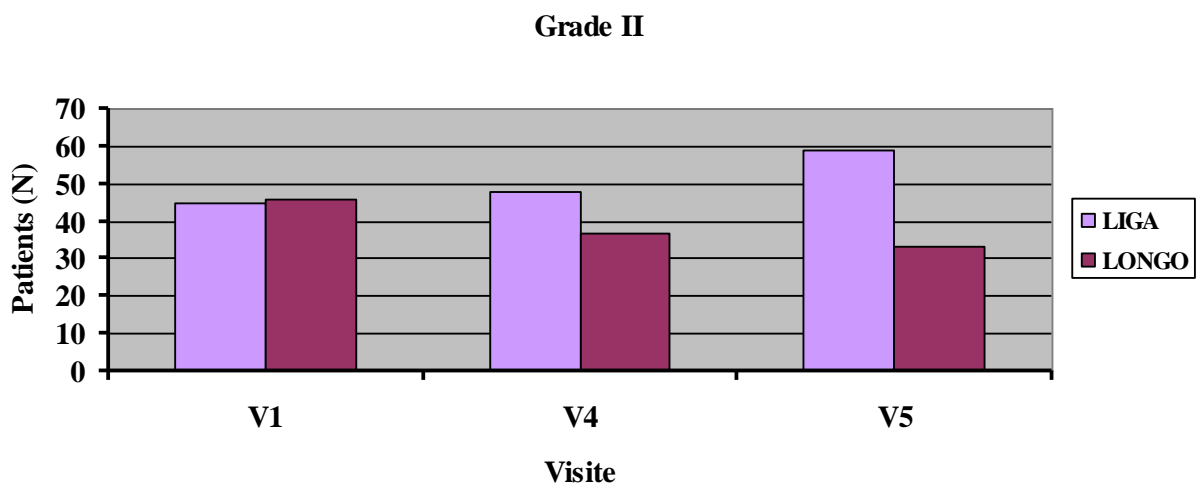


Figure 7 : Evaluation du grade II selon les deux types de procédure aux différentes visites

Grade III

À la **V1**, la cotation en grade III de la MH était proposée par l'examineur chez respectivement 152 (77,4%) et 150 (76,5%) patients des groupes Liga et Longo (*NS, p=0,83*). À la visite **V4**, respectivement 7 (3,7%) et 10 (5,1%) patients des groupes Liga et Longo avaient une MH de grade III (*NS p=0,41*). Lors de la visite **V5**, respectivement 11 (5,5%) et 4 (1,9%) patients des groupes Liga et Longo, avaient une MH de grade III.

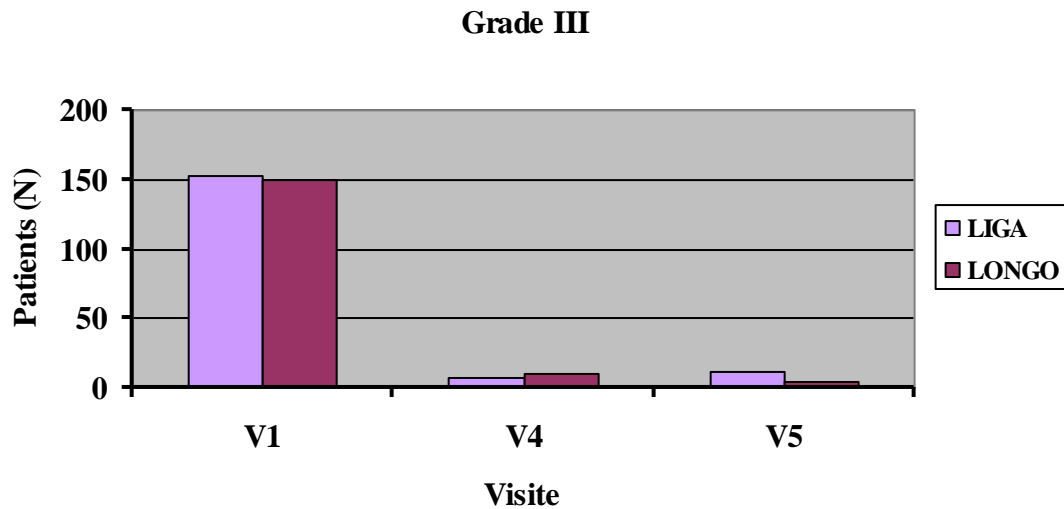


Figure 8 : Evaluation du grade III selon les deux types de procédure aux différentes visites

Grades II et III (tableau 20)

Lors de la **V5**, une différence significative était notée ($p=0,001$) dans les groupes Liga et Longo, en défaveur du groupe Liga.

Données de l'examen proctologique

Le toucher rectal (TR) et l'anuscopie étaient réalisés successivement lors de l'examen clinique initial (**V1**), puis lors des visites **V4** et **V5**.

- Toucher rectal

Un TR chez le patient vigile était impossible, chez respectivement 9 (4,8%) et 25 patients (12,9%) des groupes Liga et Longo. La différence était significative lors de la visite **V4** ($p<0,001$).

- Anuscopie

L'anuscopie était considérée comme impossible, chez respectivement aucun (0%) et 6 patients (3,2%) des groupes Liga et Longo. La différence était significative lors de la visite **V4** ($p=0,004$).

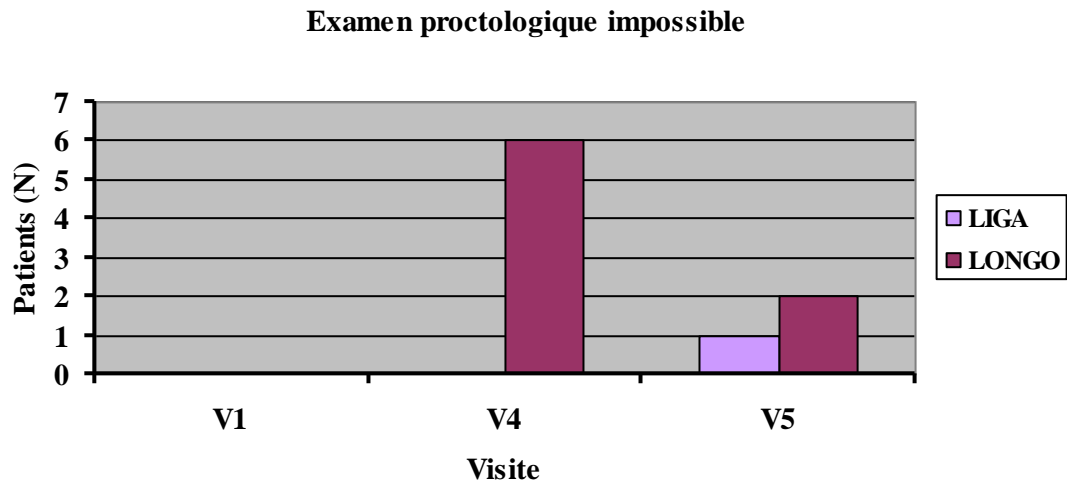


Figure 9 : Evaluation de l'examen proctologique selon les deux types de procédure aux différentes visites

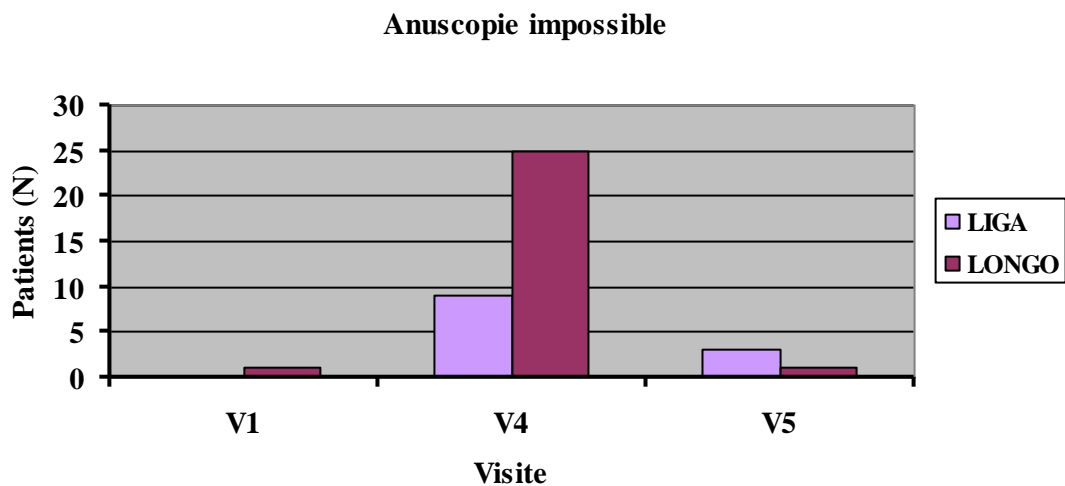


Figure 10 : Evaluation de l'anuscopie selon les deux types de procédure aux différentes visites

II-2-4 Complications – Critère de jugement principal

Le nombre de complications relevées depuis l'hospitalisation (V3) jusqu'à la visite V5 était de 279 au total, respectivement 131 (66,5%) et 148 (75,5%) pour les groupes Liga et Longo.

Lorsque les complications étaient classées selon Clavien-Dindo (hormis le grade 0), il était décompté 87 complications, respectivement 39 (19,8%) et 48 (24,5%) pour les groupes Liga et Longo. La différence n'était pas significative ($p=0,262$).

Au-delà d'un grade 1 selon la classification de Clavien-Dindo, on notait 40 complications, respectivement 16 (8,1%) et 24 (12,2%) dans les groupes Liga et Longo, pour lesquels la différence n'était pas significative ($p=0,176$).

Il n'existait donc pas de différence significative lors de la visite **V5** en termes de morbidité entre les deux procédures chirurgicales.

Analyse univariée

L'analyse univariée, pour les complications dont le grade de Clavien-Dindo était strictement supérieur à 0, a permis d'isoler les facteurs suivants pour une analyse multivariée (Tableau 25) :

- Antécédent de traitement médical de la MH
- Traitement antiagrégant
- Âge plus jeune
- Temps court en salle d'opération

Pour les complications dont le grade de Clavien-Dindo était supérieur à 1, les facteurs isolés par l'analyse univariée ont été (Tableau 26) :

- Antécédent de traitement médical de la MH
- Âge plus jeune
- Score de sévérité de la MH plus important
- Temps court en salle d'opération

Analyse multivariée

En analyse multivariée, certains facteurs ont pu être identifiés comme à risque de complications lorsque le grade était strictement supérieur à 0 (Tableau 25) :

- Traitement antiagrégant ($p=0,012$)
- Âge plus jeune ($p=0,004$)
- Temps en salle plus court ($p=0,019$).

Etaient considérés comme facteurs de risque de complications lorsque le grade était strictement supérieur à 1 (Tableau 26) :

- Âge plus jeune ($p=0,004$)
- Temps en salle plus court ($p=0,044$)

Complications Clavien>0	Oui (98)	Non (270)	<i>p</i>	<i>p multivarié</i>
Liga	46 (46,9)	142 (52,6)		
Longo	52 (53,1)	128 (47,4)	0,338	
Sexe masculin n (%)	62 (63,3)	165 (60,7)	0,707	
Antécédents Traitement médical n (%)	78 (79,6)	188 (69,9)	0,066	NS
Antécédents Traitement instrumental n (%)	32 (32,7)	80 (29,7)	0,592	
Traitement Anticoagulant n (%)	1 (1)	3 (1,1)	1	
Traitement Antiagrégant n (%)	9 (9,2)	12 (4,5)	0,124	0,012
Anesthésie générale n (%)	92 (93,9)	252 (93,3)	1	
Rachi anesthésie n (%)	7 (7,3)	17 (6,3)	0,81	
Bloc périaneal n (%)	49 (50,5)	139 (51,9)	0,723	
Age (ans)	47,96 (12,24)	51,64 (12,09)	0,010	0,004
Score de Thaha & al	6,41 (2,58)	6,42 (2,46)	0,971	
Score de sévérité de MH	2,51 (0,85)	2,44 (0,82)	0,257	
Douleur - EVA	3,88 (2,76)	4,00 (2,46)	0,674	
Temps opératoire (min)	36,21 (15,83)	37,51 (16,25)	0,453	
Temps d'occupation de salle (min)	70,09 (23,32)	76,65 (26,03)	0,031	0,019

Tableau 25 : Analyses uni et multivariées pour les complications classées Clavien-Dindo > 0

Complications Clavien>1	Oui (57)	Non (310)	<i>p</i>	<i>p multivarié</i>
Liga	31 (54,4)	156 (50,3)		
Longo	26 (45,6)	154 (49,7)	0,588	
Sexe masculin n (%)	35 (61,4)	192 (61,6)	0,962	
Antécédents Traitement médical n (%)	49 (86)	217 (70)	0,013	0,067
Antécédents Traitement instrumental n (%)	22 (37,9)	90 (29,1)	0,214	
Traitement Anticoagulant n (%)	1 (1,7)	3 (1)	0,499	
Traitement Antiagrégant n (%)	4 (6,9)	17 (5,5)	0,756	
Anesthésie générale n (%)	53 (93)	291 (93,6)	0,869	
Rachi anesthésie n (%)	5 (8,9)	19 (6,1)	0,39	
Bloc périanal n (%)	28 (49,1)	160 (51,6)	0,774	
Age (ans)	45,58 (9,53)	51,59 (12,44)	<0,0001	0,004
Score de Thaha & al	6,61 (2,39)	6,39 (2,51)	0,529	
Score de sévérité de MH	2,61 (0,85)	2,39 (0,82)	0,071	NS
Douleur - EVA	4,16 (2,74)	3,93 (2,51)	0,54	
Durée chirurgie	36,43 (15,92)	37,3 (16,19)	0,71	
Temps d'occupation de salle (min)	68,39 (21,39)	76,08 (25,99)	0,041	0,044

Tableau 26 : Analyses uni et multivariées pour les complications classées Clavien-Dindo > 1

DISCUSSION

L'étude LigaLongo est un essai multi-centrique, randomisé, prospectif, en ouvert, de grande ampleur. A ce jour, seules 4 études comparant la Liga au Longo (10–13), ont été publiées. Aucune n'a eu l'importance de notre travail que ce soit en nombre d'inclusions ou en qualité d'analyse de résultats.

Cet essai s'inscrit dans un continuum de recherche évaluant le traitement chirurgical de la MH comme nous l'avons indiqué dans une lettre publiée récemment (18). Elle vient s'insérer entre 2 travaux anglais, actuellement en cours et non achevés à l'heure actuelle :

- l'essai « eTHoS » pour les MH avancées comparant les résultats cliniques et le coût d'un Longo et d'une hémorroïdectomie pédiculaire type Milligan-Morgan
- l'essai multi-centrique randomisé « Hub BLe » comparant la ligature élastique et Liga

Ce travail a eu pour objectif, sur la base d'un essai randomisé, de clarifier les choix thérapeutiques en comparant la morbidité appréciée par la classification de Clavien-Dindo (14) entre Liga et Longo dans les 60 à 90 jours post-opératoires.

Selon les recommandations actuelles de la SNFCP (II), la ligature des artères hémorroïdales contrôlée par doppler, associée ou non à une mucopexie et l'hémorroïdopexie par agrafage circulaire sont indiquées pour la pathologie hémorroïdaire de grades II et III (niveau de preuve A pour l'intervention de Longo, B pour Liga). Dans cette étude, le grade de la maladie hémorroïdaire, établi selon la classification anatomique de Goligher (1), le plus représenté a été le grade III, avec trois quarts des cas inclus dans l'étude, ce qui correspond bien à l'indication classique d'une chirurgie pour la MH. On notera cependant que ce grade est sujet régulièrement à révision, l'examen clinique en consultation ne correspondant pas toujours à ce que l'opérateur constate sous anesthésie au bloc opératoire.

Population

A l'entrée dans l'étude, lors de l'évaluation pré-opératoire, nous avons pu démontrer que les 2 populations Liga et Longo étaient parfaitement comparables. La seule différence significative,

entre les deux populations a été le score agrégé psychique dans le questionnaire SF 36 sans que nous expliquions ce fait. Les deux groupes de patients ont pu être considérés comme homogènes en pré-opératoire ce qui rend valide la comparaison post-opératoire.

Le type de chirurgie n'a été révélé au patient que le matin même de son intervention, et ce pour maintenir au minimum le risque de voir le patient refuser son bras de randomisation. Le choix pour une chirurgie hémorroïdaire est actuellement largement guidé par les informations glanées sur internet ou sur la recommandation de proches. Certaines équipes ont vu de nombreux patients refuser l'essai, car ceux-ci souhaitaient fortement éviter la douleur post-opératoire et bénéficier de la technique Liga, bien que non validée et non remboursée par la CPAM.

Centres investigateurs

L'intérêt du travail a été d'évaluer les 2 techniques de traitement de la MH dans des conditions proches de la pratique quotidienne à l'échelon national avec des centres de différente nature qui faisaient cependant tous partie du système de santé publique, les conditions d'attribution du financement de l'essai par la DGOS, excluant d'emblée la participation de centres de soins privés. Ils couvraient ainsi les différents champs de la pratique proctologique avec, 6 centres de proctologie et 16 centres de chirurgie viscérale à orientation colo-rectale. On sait en effet que la prise en charge de la proctologie en France se répartit entre ces 2 spécialités.

Tous les opérateurs ont été formés à la technique de ligatures des artères hémorroïdales sous contrôle doppler associées ou non à une mucopexie avant le début de l'essai. Dans certains centres, on peut considérer qu'il existait encore un certain degré d'appropriation de la Liga, notamment pour ceux dont les opérateurs avaient récemment débuté cette technique. Mais un des objectifs de l'étude était également d'offrir, à un maximum d'opérateurs, la possibilité d'observer les résultats de cette nouvelle approche thérapeutique de la MH.

Scores utilisés

La volonté d'évaluer de façon objective et scientifique les 2 techniques opératoires de la MH ont conduit à l'utilisation de nombreux scores discutés ci-dessus. Ils démontrent la qualité du travail entrepris, mais ont nécessité également une grosse charge de travail pour les investigateurs et leurs équipes. La base de données sur laquelle a porté l'analyse finale comporte ainsi 140 items et 40 points d'analyse différents.

- Evaluation de la douleur par l'EVA

Cette échelle est un outil d'évaluation de la douleur reconnu et utilisé dans la pratique clinique au quotidien et dans les publications. Elle est utilisable par et pour tous.

- Score de sévérité de la maladie

Il était établi par le patient via un questionnaire concernant la gêne occasionnée par la MH, de 0 à 4 en fonction de la gravité ressentie.

- Score de sévérité des symptômes de Thaha et al (6)

Il était établi par le patient via un questionnaire, dont les différents items correspondaient aux symptômes de la MH, de 0 à 19.

Ce score utilisé dans la publication de Thaha et al en 2009 (6), de même que pour le score de sévérité, n'étaient pas des scores évalués ou reconnus par la communauté scientifique.

Cet article rapportait les résultats d'une étude randomisée, multicentrique, prospective, comparant l'efficacité de l'hémorroïdopexie par agrafage circulaire versus l'hémorroïdectomie diathermique fermée dans le cadre d'une MH de grades II, III et IV. Les deux items « incontinence aux gaz » et « incontinence aux selles », en évaluation pré-opératoire, paraissaient peu adaptés, et pouvaient induire une sous-évaluation du total du score de sévérité des symptômes.

Dans notre étude, la sévérité de la MH était basée sur une évaluation effectuée par le patient et par un examen proctologique réalisé par l'investigateur utilisant la classification de Goligher (1), ne tenant compte d'un seul aspect de la MH, le prolapsus hémorroïdaire.

Infantino et al utilisaient dans son essai prospectif randomisé le PATE score 2000, nouveau système de classification de la MH, reconnu par la société italienne de colo-proctologie (10,19). Les items regroupaient la présence d'un prolapsus, de symptômes aigus, d'hémorroïdes externes, l'appréciation du tonus anal. Ce score était jugé par ses auteurs comme un outil utile pour choisir le meilleur traitement pour la MH, mais il n'est actuellement pas reconnu, non plus, par les autres sociétés scientifiques de colo-proctologie.

- SF 36

Le Medical Outcome Study Short Form 36, instrument générique de mesure de qualité de vie, liée à l'état de santé, dans le domaine de la santé physique, mentale et sociale, a été choisi pour évaluer la qualité de vie avant et après l'une ou l'autre des procédures chirurgicales, malgré le caractère indépendant de la pathologie causale. Il n'a pas été identifié d'outil d'auto-évaluation spécifique à la pathologie hémorroïdaire concernant la qualité de vie lors de la mise en place de l'étude, et c'est toujours le cas aujourd'hui.

Le SF 36 a l'avantage d'être reconnu et utilisé universellement.

- Choix de la classification de Clavien-Dindo (14)

Elle est utilisée pour classer les complications post-opératoires et est adaptable à tout type de chirurgie.

Son système est basé sur, non pas la sévérité de la complication, mais sur la gravité due son traitement. Cette classification aboutit généralement à un taux de complications plus élevé que ceux publiés dans la littérature, car elle recense précisément les complications mineures généralement passées sous silence dans d'autres travaux. Cette classification nous a paru justifiée pour essayer de faire émerger une différence entre Liga et Longo sur un point essentiel de la discussion avec le patient en pré-opératoire : celui du risque chirurgical dans une pathologie invalidante, mais bénigne.

Comparaison avec les données de la littérature

- Données opératoires

Dans la revue de la littérature de Sajid et al comparant les résultats d'efficacité après Liga et Longo, la durée opératoire d'une procédure de Liga était, en moyenne, 2,2 fois plus longue que celle d'une procédure Longo, sans atteindre un seuil significatif ($p=NS$) (20). Dans la méta-analyse de Pucher et al, rapportant les résultats cliniques post-procédure de ligatures de 23 études, le temps opératoire était compris entre 19 et 35 minutes (5 à 10,7 ligatures) (21). Dans notre étude, la durée (15 à 94 minutes) et le nombre de ligatures (1 à 12) étaient moins homogènes.

Dans notre étude, le temps opératoire et le temps d'occupation de la salle étaient plus courts dans le groupe Longo ($p<0,001$), alors qu'un nombre plus important de gestes associés étaient réalisés dans ce même groupe. Aucune autre étude n'a rapporté cette constatation avec une différence significative. Ceci a sans aucun doute un impact sur le coût de la procédure en défaveur de Liga. Il existe des explications à cette différence de temps opératoire, donnée importante à l'heure de planifications tendues des temps d'occupation de salles d'opération : temps nécessaire au repérage des artères, réalisation successive de ligatures par un orifice assez étroit quelque soit le matériel utilisé, associations à un nombre variable de mucopexies pour Liga, alors que la procédure de Longo est plus standardisée avec une ou 2 bourses circulaires, suivi du positionnement de la pince circulaire et de l'agrafage, le temps pouvant éventuellement être prolongé par la réalisation d'une ou 2 sutures sur les points hémorragiques de la ligne d'agrafes.

- Douleur en période post-opératoire

Ces deux techniques mini-invasives sont reconnues pour être moins pourvoyeuses de douleurs post-opératoires que dans les suites d'une hémorroïdectomie pédiculaire ouverte selon Milligan et Morgan ou l'une de ses variantes (7,9).

Dans les études randomisées déjà publiées qui ont comparé Liga à Longo, la différence en termes de douleur post-opératoire recueillie le jour de la sortie n'était pas significative (10,11).

Pour cette donnée, il existait cependant une différence significative en faveur de la procédure de Liga dans d'autres études (12,13,22) tout comme dans notre étude ($p=0,003$). On peut toutefois noter que la différence, si elle est statistique, reste cliniquement modérée.

Alors que cette différence tendait à devenir non significative à J21 dans une étude, elle restait toujours significative à J15 dans notre étude ($p=0,013$), dans les mêmes limites que nous avons mentionné précédemment (13).

Il n'en reste pas moins que la consommation d'antalgiques de palier 2 et l'utilisation de topiques locaux ont été significativement plus importantes dans le groupe Longo ($p=0,002 - p=0,023$), contrairement, ce qui n'était pas le cas dans l'étude d'Infantino et al (10).

- Données de l'examen clinique

-Hémorroïdes externes et prolapsus hémorroïdaire

Il est intéressant de noter qu'il existait une différence significative ($p=0,002$) pour la présence d'hémorroïdes externes hypertrophiques entre le groupe Liga ($n=34, 18,9\%$) et le groupe Longo ($n=14, 7,8\%$) lors de la visite **V5**, à 2 mois post-opératoire, suggérant un meilleur contrôle de la composante externe de la MH lorsque le Longo est choisi. Une étude plus fine croisant les données pré et post-opératoires des MH décrites par les investigateurs permettrait de mieux confirmer cette donnée et son implication : en cas de MH externe importante, le choix du Longo pour une MH interne de grade II ou III serait préférable.

Dans une réflexion similaire sur le « prolapsus hémorroïdaire », il existait une différence significative en défaveur du Liga ($p=0,002 - p=0,024$) à la visite **V5** de notre étude. Cette donnée était doublement évaluée 1) en tant que signe clinique, par l'examen réalisé par l'investigateur et 2) en tant que symptôme par l'item « prolapsus » dans le score de sévérité des symptômes de Thaha et al (6) rempli par le patient. Dans la littérature, pour 2 patients sur 18 ayant eu une Liga, un prolapsus hémorroïdaire était observé à 6 semaines (13). A l'opposé, Labbé et al observaient une différence significative en défaveur du Longo pour la présence d'un

prolapsus à la sortie d'hospitalisation (12). En revanche, ils n'observaient pas de différence significative à distance.

-Examen proctologique et anoscopie

Au quinzième jour, lors de la première consultation de contrôle, la difficulté ou l'impossibilité de réaliser l'examen proctologique et l'anoscopie se présentaient plus fréquemment chez les patients du groupe Longo, et ce de manière significative ($p=0,004 - p<0,001$).

Les différentes hypothèses pouvant être émises étaient l'existence d'une douleur post-opératoire plus importante, celle d'une sténose anale inflammatoire ou encore la crainte de l'investigateur de traumatiser la ligne d'agrafage et le sentiment de réaliser cet examen en l'absence de symptomatologie inquiétante. Ceci n'était cependant pas mentionné par les investigateurs dans les cahiers de suivi.

Dans l'étude randomisée de Yik-Hong et al comparant l'intervention de Longo avec celle de Milligan-Morgan, à la deuxième semaine post-opératoire, 5 patients sur 57 ayant eu une hémorroïdopexie par agrafage circulaire présentaient une sténose anale (23). La différence n'était pas significative, par rapport aux suites opératoires de l'hémorroïdectomie pédiculaire. Cette observation a été appuyée par l'importante revue de la littérature, ayant pour objet l'intervention de Longo (7).

-Grades II et III

Les 4 études prospectives randomisées retrouvées dans la littérature ne font pas état de nouvel examen clinique permettant une évaluation précise de la MH selon la classification de Goligher à distance de l'intervention. Notre travail, en ce sens, est beaucoup plus approfondi, et il permet ainsi de donner les éléments d'un examen clinique précis, d'évaluer sa faisabilité et d'apprécier la qualité anatomique de la MH aux différentes étapes du suivi post-opératoire.

Ainsi dans notre étude, on notait une différence significative pour les grades II et III entre le groupe Liga et le groupe Longo, en défaveur du groupe Liga lors de la 5^{ème} visite ($p=0,003 - p=0,007$).

- Données administratives

-Durée de l'hospitalisation initiale

En termes de durée d'hospitalisation, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le groupe Liga et le groupe Longo ($p=0,50$). En revanche, l'étude italienne mettait en évidence une différence significative, en faveur de Liga ($1,14 \pm 0,5$ vs $1,36 \pm 0,6$) (10).

-Nouvelle hospitalisation (ou réhospitalisation pour complications)

Dans notre étude, il n'y avait pas de différence significative aux visites **V4** et **V5**. Les autres études sus-citées ne donnaient aucune indication sur la survenue de réhospitalisation.

-Arrêt de travail

Cette donnée est évidemment d'importance en termes médico-économiques. Elle a été spécifiquement analysée et fera partie de l'étude coût-efficacité, ancillaire de l'essai LigaLongo, très attendue de nos tutelles.

La différence significative identifiée dans notre étude, réside dans la durée de l'arrêt de travail ($p=0,045$) évaluée à J15 (**V4**), et non pas dans le nombre de patients à en bénéficier. La durée d'arrêt de travail était moins importante dans le groupe Liga ($12,4 \pm 8,2$) que dans le groupe Longo ($14,8 \pm 7,3$). Pour une autre équipe française, la différence était également significativement en faveur de Liga (12). Le nombre de jours d'arrêt était en moyenne de $4,35 \pm 6,6$ pour Liga et $18,6 \pm 13,7$ pour Longo. De façon similaire, mais moins marquée, une étude rétrospective chinoise mettait en évidence une différence significative, en faveur du Liga, avec un nombre moindre de jours d'arrêt de travail ($3,13 \pm 3,6$ pour Liga et $6,78 \pm 5,85$ pour Longo) (22). En revanche, une équipe italienne ne retrouvait pas de différence significative entre les 2 traitements : 14 jours pour Liga, 12 jours pour Longo (11).

Complications (tableau 25)

Aucune des études récentes portant sur la MH et ses différentes procédures chirurgicales, et notamment aucune des 4 études randomisées prospectives comparant Liga à Longo n'a utilisé la

classification de Clavien-Dindo (14). Notre travail unique en ce sens se conforme aux recommandations faites récemment par des auteurs suisses, ce score devant faire partie intégrante des critères de qualité de Martin-Donat pour l'amélioration de la qualité de recensement des complications (24,25). Notre étude dénombre de ce fait un plus grand nombre de problèmes post-opératoires quand on le compare à ce qui est habituellement rapporté et ainsi apporte une plus grande objectivité dans l'appréciation des résultats des 2 interventions peut-être faussement appelées « mini-invasives » de la MH au stade chirurgical.

- Complications per-opératoires des 2 techniques

Dans cette étude, nous avons tout d'abord objectivé une différence entre le nombre de complications per-opératoires liées à un dysfonctionnement du matériel utilisé : 12 pour le groupe Liga et 2 pour le groupe Longo. Certes, la différence n'est pas significative, mais reste néanmoins importante. Une des 2 complications du groupe Longo a été le non-agrafage de la pince lors de la procédure chirurgicale malgré le fonctionnement de la fonction « coupe », complication connue, heureusement sans conséquence dans ce cas mais prolongeant l'intervention du fait de la nécessité d'une suture complète au fil résorbable de la zone d'anopexie. Les complications rapportées pour le groupe Liga pouvaient être considérées comme mineures et sont clairement liées à un défaut de fonctionnement, le plus souvent, du doppler par faute du matériel ou de la mauvaise utilisation de celui-ci par l'équipe soignante du bloc opératoire.

- Complications post-opératoires du Liga

Dans la revue de la littérature déjà citée, concernant Liga, les complications les plus représentées étaient la douleur anale de 0 à 38%, le saignement de 0 à 8 %, la thrombose hémorroïdaire de 1,5 à 6,7%, la fissure anale 0,8 à 10,3%, le ténésme jusqu'à 24,1% et le prurit anal jusqu'à 15,0% (21). Le rapport effectué par le NICE rapportait de possibles infections, de perforations rectales, d'abcès pelvien, de sténose anale, d'incontinence anale (réf). Dans une revue de 2009, rapportant des résultats à plus long terme et intégrant plus le registre des récurrences que celui des

complications proprement dites, 10,8% patients présentaient un prolapsus dans les suites opératoires, pour un suivi moyen de plus de 12 mois (5).

A contrario, dans une étude randomisée, prospective portant sur 50 patients et comparant Liga à l'hémorroïdectomie conventionnelle pour une MH de grade III, aucune complication n'était rapportée pour Liga (8).

- Complications post-opératoires du Longo

Dans la littérature, le taux de complications après anopexie agrafée est estimé entre 20 et 36%. Les thromboses externes, la persistance de douleur anale, parfois mal caractérisée, l'hématome rectal, la rétention aiguë d'urines, l'abcès anal, la sténose anale, les urgences fécales sont recensées comme « mineures », ce qui est probablement sous-estimé en termes de gravité et de conséquences pour le patient qui en souffre. Un saignement rectal sévère nécessitant transfusion et/ou réintervention, la douleur chronique sévère, l'oblitération rectale, la fistule rectale ont été aussi rapportées et entraînent dans le groupe des complications majeures du Longo (26).

Dans l'étude de Singapour publiée en 2011, portant sur 7302 procédures d'hémorroïdopexie par agrafage circulaire, 90% des patients n'avaient eu aucune complications, un peu moins de 10% des complications étaient considérées comme mineures : rétention aiguë d'urines, saignement, douleur nécessitant une hospitalisation, et 0,1% des complications étaient considérées comme majeures : sténose anale, désunion anastomotique, sepsis périanal (27).

En 2012, l'équipe de Grenoble rapportait tous les cas publiés de sepsis mettant en jeu le pronostic vital après opération de Longo. Le taux de complications septiques était entre 0 et 1%, avec dans ce contexte de complications majeures, un taux de mortalité évalué à 10% (26).

- Etude LigaLongo en comparaison avec les 4 études prospectives, randomisées (10–13).

Dans notre étude, les complications classées selon Clavien-Dindo, comparées des deux procédures, Liga et Longo, ne montraient aucune différence significative, à aucun moment de l'étude : per-opératoire (6,6% vs 2,6%), lors de l'hospitalisation (15,2% vs 16,8%), aux visites **V4** (13,2% vs 20,4%) et **V5** (depuis J15, 20,8% vs 29,1%).

Il n'y a pas, non plus, de différence significative rapportée dans les 4 études mentionnées de la littérature (10–13).

L'étude italienne rapportait un taux de complications précoces de 30,6% pour Liga et 32,1% pour Longo (10). En termes de complications dites tardives, la différence entre les deux bras de traitement n'était pas significative pour ces 2 groupes. Dans l'étude bi-centrique française, dont certaines faiblesses méthodologiques ont été relevées (28), aucune complication n'était rapportée après Liga, mais, en revanche, une complication majeure à type de fistule recto-vaginale était survenue à J15, après intervention de Longo (12).

Dans notre étude, en respectant la classification de Clavien-Dindo et les critères de Martin-Donat, les différents taux de complications étaient, concernant le CJP, de 25% pour le groupe Liga, de 28,3% pour le groupe Longo. La différence n'était pas significative ($p=0,47$).

Nous n'avons rapporté aucune complication majeure, hormis :

- 2 patients ayant présenté un saignement après Longo, à J4 et J7, ayant nécessité un examen sous AG pour hémostase complémentaire
- 3 patients réopérés pour rectorragies à J72, J83 et J85 dans le groupe Longo dans un contexte de récurrence, et non pas de complication post-opératoire

	<i>Infantino</i> 2011		<i>Lucarelli</i> 2013		<i>LigaLongo</i> 2014	
	LIGA (n=85)	LONGO (n=84)	LIGA (n=71)	LONGO (n=66)	LIGA (n=197)	LONGO (n=196)
rétenion aiguë d'urines	5	12	1	1	10	9
rectorragies	5	3	5	8	11	11
dysurie	5	4	3	4	2	0
douleur anale	0	0	8	4	20	17
urgences fécales	0	0	3	2	3	1
hématome	5	4	4	2	0	1
thrombose	2	3	0	0	11	5
autres	6	1	0	0	29	46

Tableau 25 : Complications post-opératoires précoces dans les études d'Infantino, Lucarelli, LigaLongo

Facteurs prédictifs de complications

Dans aucune étude citée précédemment n'ont été identifiés de facteurs de risque pouvant favoriser la survenue de complications liées aux procédures chirurgicales de prise en charge de la MH.

En considérant dans notre étude, les complications survenues et qui ont été classées avec un grade de Clavien-Dindo supérieur à 1, le facteur de risque « âge plus jeune » a été identifié : l'hypothèse d'un MH initiale plus sévère ou moins bien supportée du fait d'une population active, peut être émise.

Quant au facteur de risque « temps de salle plus court » que nous avons identifié, on peut émettre l'hypothèse d'une installation plus rapide, éventuellement moins soignée et précise, amenant à un résultat moins favorable et dégradé par rapport à ce qui serait attendu.

Limites de l'étude

Notre étude, par le nombre de centres impliquées et par celui des patients recrutés sur une période prolongée, n'est pas exempte de faiblesses méthodologiques et de limites que nous avons facilement identifiées.

Parmi celles-ci, on peut retenir par exemple, l'information donnée au patient sur les résultats de la randomisation, faite le matin même de l'intervention, mais parfois plus tôt dans certains centres, et ayant conduit à un refus de l'intervention tirée au sort comme nous l'avons déjà évoqué. Certains centres ont présenté des difficultés pour inclure dans l'étude, les patients arrivant en consultation pour une technique donnée, le plus souvent Liga, réputée pour être moins douloureuse, et refusant de ce fait d'entrer dans l'étude.

Parmi les autres limites relevées, l'une est importante et n'a malheureusement pas pu être évitée alors qu'elle avait initialement été évoquée dans le design de l'étude. C'est celle de l'absence d'un examinateur indépendant lors des différentes visites de suivi, le chirurgien co-investigateur étant également le médecin effectuant le suivi lors des différentes visites. Seule l'évaluation de la

douleur par l'EVA lors de la sortie effectuée par l'infirmière du service était plus « objective », car celle-ci ne connaissait habituellement pas le type d'intervention réalisé. Plusieurs obstacles facilement compréhensibles expliquent cet état de fait : insuffisance du nombre de praticiens capables d'effectuer le suivi, difficulté pour les patients d'accepter un nouvel examinateur lors du suivi, difficulté d'organiser un tel suivi dans la majorité des centres impliqués, déjà largement mis à contribution dans ce type d'essai...

On retiendra également dans les limites de l'étude que nous présentons, l'ignorance que nous avons du nombre de patients non inclus dans l'essai pendant la période de recrutement considéré. Ce chiffre est indispensable à connaître pour constituer le Consort Diagram que notre étude s'était engagée à fournir. Nous ignorons de ce fait le nombre de patients ayant soit refusés l'essai, soit considérés par l'investigateur comme non incluables pour une raison ou une autre. Il existe également une certaine discordance dans le nombre de patients inclus par centre et par spécialité. Ceci méritera une analyse plus fine comme celle qui pourra comparer au sein des 2 groupes de randomisation, le type de matériel utilisé, pour définir si sur ce plan, une différence de résultats a pu apparaître.

Malgré un nombre de sujets nécessaires non atteint et les aléas de l'étude, que l'on connaît pour une pathologie bénigne qui touche, de plus, une population active et mobile, moins accessible à un suivi prolongé, nous avons réuni une population de plus de 350 patients, ce qui a permis une étude statistique valide dont nous pouvons tirer des conclusions d'un grade élevé d'évidence scientifique.

Il est aussi important de noter que cette étude, inscrite dans un continuum de recherche sur le meilleur traitement de la MH, a été bâtie à une date où la ligature des artères hémorroïdaires était recommandée en association avec la réalisation d'un doppler guidant la ligature. Ces exigences qui ont un sens sur le plan technique augmentent significativement le coût de la procédure en raison des différents matériels et consommables requis. Certaines équipes ont montré, pendant le temps de la réalisation de notre essai LigaLongo, que, du fait de la position constante à 1, 3, 5, 7,

9, 11 heures en position proctologique, des 6 branches des l'artère rectale supérieure, chez plus de trois-quarts des patients, il était probablement possible de se passer de l'étude doppler en peropératoire. Il s'agit pour ces auteurs de réaliser dans les 6 positions mentionnées une ligature \pm mucopexies en quelque sorte à l'aveugle. Les résultats qu'ils obtiennent sont très proches de ceux obtenus par la technique associée à la détection doppler (29). Le coût de la procédure s'en trouve nettement diminué. Néanmoins, un tiers de la population présente une ou 2 artères supplémentaires, et le doppler, dans ces cas, pourrait garder son indication.

Il y a probablement pour ce sujet nouveau, une place pour de nouvelles études conduites comme nous l'avons fait pour LigaLongo.

CONCLUSION

La MH, pathologie touchant une population jeune et active, concerne les chirurgiens et les proctologues lorsque celle-ci atteint un stade où les symptômes gênent au quotidien, pouvant devenir invalidants.

Le but de ce travail de thèse a été de reprendre certains résultats d'un essai contrôlé randomisé multicentrique comparant 2 techniques chirurgicales reconnues : la ligature des artères hémorroïdales sous contrôle doppler et l'intervention de Longo, pour des patients présentant une MH symptomatique de grades II ou III.

L'originalité de cette étude réside, principalement, dans le fait qu'elle compare ces deux techniques pour des effectifs de grande ampleur, en termes de morbidité à 60-90 jours post-opératoires, appréciée par la classification de Clavien-Dindo.

Malgré quelques limites, ce travail réunit tous les critères de qualité d'études rapportant des complications (critères de Martin/Donat).

L'étude du critère de jugement principal de l'essai, c'est-à-dire la morbidité comparée à 60-90 jours post-opératoires, est l'objet principal de cette thèse. L'analyse statistique n'a pas permis de mettre en évidence une différence statistiquement significative entre les 2 groupes sur ce critère principal. Des différences significatives apparaissent sur certains critères secondaires (douleur post-opératoire, durée d'arrêt de travail), mais ces écarts restent assez marginaux et d'importance clinique limitée. On note également, qu'aucune complication grave n'a été rapportée hormis 2 reprises chirurgicales pour saignement pour 2 patients du groupe Longo.

Sur la base de ce travail, certaines recommandations peuvent être émises et seront confortées par les résultats à plus long terme :

- Pour les stades III, sauf demande expresse du patient ou comorbidités : un Longo est à recommander, car il n'est pas plus morbide, et seulement marginalement plus douloureux qu'un Liga

- Pour les stades II, le Liga reste intéressant pour sa simplicité et son risque faible : une information au patient sur les risques de douleur et de complications locales potentielles, ainsi que sur le résultat probablement temporaire de la méthode, doit probablement être délivrée

Le suivi d'un an et un mois prévu dans le protocole va donc permettre, dans un futur article, d'évaluer le taux de récurrence et de réintervention, le taux de séquelles fonctionnelles et anatomiques, ainsi qu'une analyse médico-économique.

Cette étude de grande ampleur permettra probablement, en s'appuyant sur des preuves scientifiques de grade conséquent, d'émettre de nouvelles recommandations dans la prise en charge chirurgicale de la MH, en permettant à cette nouvelle approche ciblée qu'est la ligature de trouver une place appropriée.

Tout comme pour l'intervention de Longo en 2005, l'étude médico-économique donnera la possibilité de pouvoir mettre la ligature au cœur d'une discussion avec l'HAS en vue d'un remboursement par les CPAM.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE INDEXEE DANS PUBMED

1. Clark CG, Giles GR, Goligher JC. Results of conservative management of internal haemorrhoids. *Br Med J.* 1 avr 1967;2(5543):12-14.
2. Morinaga K, Hasuda K, Ikeda T. A novel therapy for internal hemorrhoids: ligation of the hemorrhoidal artery with a newly devised instrument (Moricorn) in conjunction with a Doppler flowmeter. *Am J Gastroenterol.* avr 1995;90(4):610-613.
3. Faucheron J-L, Poncet G, Voirin D, Badic B, Gangner Y. Doppler-guided hemorrhoidal artery ligation and rectoanal repair (HAL-RAR) for the treatment of grade IV hemorrhoids: long-term results in 100 consecutive patients. *Dis Colon Rectum.* févr 2011;54(2):226-231.
4. Gravié JF, Lehur P-A, Hutten N, Papillon M, Fantoli M, Descottes B, et al. Stapled hemorrhoidopexy versus milligan-morgan hemorrhoidectomy: a prospective, randomized, multicenter trial with 2-year postoperative follow up. *Ann Surg.* juill 2005;242(1):29-35.
5. Giordano P, Overton J, Madeddu F, Zaman S, Gravante G. Transanal hemorrhoidal dearterialization: a systematic review. *Dis Colon Rectum.* sept 2009;52(9):1665-1671.
6. Thaha MA, Campbell KL, Kazmi SA, Irvine LA, Khalil A, Binnie NR, et al. Prospective randomised multi-centre trial comparing the clinical efficacy, safety and patient acceptability of circular stapled anopexy with closed diathermy haemorrhoidectomy. *Gut.* mai 2009;58(5):668-678.
7. Burch J, Epstein D, Baba-Akbari A, Weatherly H, Fox D, Golder S, et al. Stapled haemorrhoidectomy (haemorrhoidopexy) for the treatment of haemorrhoids: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess Winch Engl.* avr 2008;12(8):iii-iv, ix-x, 1-193.
8. De Nardi P, Capretti G, Corsaro A, Staudacher C. A prospective, randomized trial comparing the short- and long-term results of doppler-guided transanal hemorrhoid dearterialization with mucopexy versus excision hemorrhoidectomy for grade III hemorrhoids. *Dis Colon Rectum.* mars 2014;57(3):348-353.
9. Elmér SE, Nygren JO, Lenander CE. A randomized trial of transanal hemorrhoidal dearterialization with anopexy compared with open hemorrhoidectomy in the treatment of hemorrhoids. *Dis Colon Rectum.* avr 2013;56(4):484-490.
10. Infantino A, Altomare DF, Bottini C, Bonanno M, Mancini S, THD group of the SICCR (Italian Society of Colorectal Surgery), et al. Prospective randomized multicentre study comparing stapler haemorrhoidopexy with Doppler-guided transanal haemorrhoid dearterialization for third-degree haemorrhoids. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel.* févr 2012;14(2):205-211.
11. Lucarelli P, Picchio M, Caporossi M, De Angelis F, Di Filippo A, Stipa F, et al. Transanal haemorrhoidal dearterialisation with mucopexy versus stapler haemorrhoidopexy: a randomised trial with long-term follow-up. *Ann R Coll Surg Engl.* mai 2013;95(4):246-251.

12. Béliard A, Labbé F, de Faucal D, Fabreguette J-M, Pouderoux P, Borie F. A prospective and comparative study between stapled hemorrhoidopexy and hemorrhoidal artery ligation with mucopexy. *J Visc Surg.* 13 avr 2014;
13. Festen S, van Hoogstraten MJ, van Geloven A a. W, Gerhards MF. Treatment of grade III and IV haemorrhoidal disease with PPH or THD. A randomized trial on postoperative complications and short-term results. *Int J Colorectal Dis.* déc 2009;24(12):1401-1405.
14. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* août 2009;250(2):187-196.
15. Gerjy R, Derwinger K, Nyström P-O. Perianal local block for stapled anopexy. *Dis Colon Rectum.* déc 2006;49(12):1914-1921.
16. Sohn N, Aronoff JS, Cohen FS, Weinstein MA. Transanal hemorrhoidal dearterialization is an alternative to operative hemorrhoidectomy. *Am J Surg.* nov 2001;182(5):515-519.
17. Dal Monte PP, Tagariello C, Sarago M, Giordano P, Shafi A, Cudazzo E, et al. Transanal haemorrhoidal dearterialisation: nonexcisional surgery for the treatment of haemorrhoidal disease. *Tech Coloproctology.* déc 2007;11(4):333-338; discussion 338-339.
18. Lehur PA, Pierres C, Dert C, 'LigaLongo' investigational group. Haemorrhoids: 21st-century management. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel.* avr 2013;15(4):501.
19. Gaj F, Trecca A. [PATE 2000 Sorrento: a modern, effective instrument for defining haemorrhoids. A multicentre observational study conducted in 930 symptomatic patients]. *Chir Ital.* août 2004;56(4):509-515.
20. Sajid MS, Parampalli U, Whitehouse P, Sains P, McFall MR, Baig MK. A systematic review comparing transanal haemorrhoidal de-arterialisation to stapled haemorrhoidopexy in the management of haemorrhoidal disease. *Tech Coloproctology.* févr 2012;16(1):1-8.
21. Pucher PH, Sodergren MH, Lord AC, Darzi A, Ziprin P. Clinical outcome following Doppler-guided haemorrhoidal artery ligation: a systematic review. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel.* juin 2013;15(6):e284-294.
22. Tsang YP, Fok KLB, Cheung YSH, Li KWM, Tang CN. Comparison of transanal haemorrhoidal dearterialisation and stapled haemorrhoidopexy in management of haemorrhoidal disease: a retrospective study and literature review. *Tech Coloproctology.* 7 juin 2014;
23. Ho YH, Cheong WK, Tsang C, Ho J, Eu KW, Tang CL, et al. Stapled hemorrhoidectomy--cost and effectiveness. Randomized, controlled trial including incontinence scoring, anorectal manometry, and endoanal ultrasound assessments at up to three months. *Dis Colon Rectum.* déc 2000;43(12):1666-1675.
24. Martin RCG, Brennan MF, Jaques DP. Quality of complication reporting in the surgical literature. *Ann Surg.* juin 2002;235(6):803-813.

25. Donat SM. Standards for surgical complication reporting in urologic oncology: time for a change. *Urology*. févr 2007;69(2):221-225.
26. Faucheron J-L, Voirin D, Abba J. Rectal perforation with life-threatening peritonitis following stapled haemorrhoidopexy. *Br J Surg*. juin 2012;99(6):746-753.
27. Kam M-H, Ng K-H, Lim J-F, Ho K-S, Ooi B-S, Tang C-L, et al. Results of 7302 stapled haemorrhoidectomy operations in a single centre: a seven-year review and follow-up questionnaire survey. *ANZ J Surg*. avr 2011;81(4):253-256.
28. Meurette G, Lehur P-A. The future of hemorrhoidal surgery: Towards an « à la carte » choice of minimally invasive techniques? *J Visc Surg*. sept 2014;151(4):255-256.
29. Avital S, Inbar R, Karin E, Greenberg R. Is Doppler ultrasonography essential for hemorrhoidal artery ligation? *Tech Coloproctology*. août 2012;16(4):291-294.

BIBLIOGRAPHIE NON INDEXEE DANS PUBMED

- I. Siprouhis L, Panis Y, Bigard M.A *Traité des maladies de l'anūs et du rectum* éd. MASSON
- II. Higuero T *Prise en charge de la maladie hémorroïdaire - À l'heure des recommandations pour la pratique clinique 2013 – JFHOD 2014*
- III. Longo A *Treatment of hemorrhoids disease by reduction of mucosa and hemorrhoidal prolapsed with circular suturing device : a new procedure. 6th World Congress of endoscopic surgery – Rome Italy 3-6 June 1998*

LISTE DES ABREVIATIONS

ARC : attaché(e) de recherche clinique

ALR : anesthésie loco-régionale

BPC : bonnes pratiques cliniques

CCAM : classification commune des actes médicaux

CJP : critère de jugement principal

CJS : critère(s) de jugement secondaire

CPAM : caisse(s) primaire(s) d'assurance maladie

CPP : comité de protection primaire

DGOS : direction générale de l'offre de soins

EI : évènement indésirable

EIG : évènement indésirable grave

EVA : évaluation visuelle analogique

Liga : ligature des artères hémorroïdales sous contrôle doppler

Longo : intervention de Longo : hémorroïdopexie par agrafage circulaire

MH : maladie hémorroïdaire

MICI : maladies inflammatoires de l'intestin

NICE : National Institut for Health and Care Excellence

NS : non significatif

RPC : recommandations pour la pratique clinique

SNFCP : société nationale française de coloproctologie

TR : toucher rectal

URC ECO : unité de recherche clinique en économie de la santé

ANNEXES

ANNEXE I

Répartition par centre (investigateur principal) et par type d'intervention

N°		LIGA	LONGO	N
1	CHU Nantes - Pr P-A. Lehur	36	35	71
2	CHU Angers - Dr C.Casa	13	7	19
3	CHU Nîmes - Pr F. Borie	2	7	9
4	Paris - Val de Grâce	0	0	0
5	CHD La Roche sur Yon - Dr M. Comy	10	7	17
6	CH Vichy - Dr A. Dubois	8	17	25
7	Clinique Ollioules - Pr P. Farthouat	0	3	3
8	CHU Grenoble - Pr J-L. Faucheron	37	41	78
9	CH Niort - Dr Y. Gangner	6	0	6
10	CHU Tours - Pr N. Hutten	8	2	10
11	CHU Marseille Nord - Dr P. Orsoni	0	2	2
12	Hôpital Talence - Dr F. Pigot	5	2	7
13	CHU Saint-Etienne - Dr J. Porcheron	1	0	1
14	CHU Toulouse - Pr G. Portier	8	2	10
15	CHRU Strasbourg - Pr S. Rohr	3	2	5
16	Hôpital Saint Joseph - Dr A. Sénéjoux	3	4	7
17	CHU Marseille Timone - Pr I. Sielezneff	5	6	11
18	CHU Rennes - Pr L. Siproudhis	10	16	26
19	CHU Clermont-Ferrand	0	0	0
20	Hôpital Foch - Dr A-L. Tarrerias	2	1	3
21	CH Poissy - Dr B. Vinson Bonnet	16	10	26
22	CHU Lille - Pr P. Zerbib	13	20	33
23	IMM - Dr P. Godeberge	9	10	19
24	Clinique mutualiste Saint Nazaire - Dr Y. Redon	8	10	18
		203	204	

Equipe de chirurgiens (16)



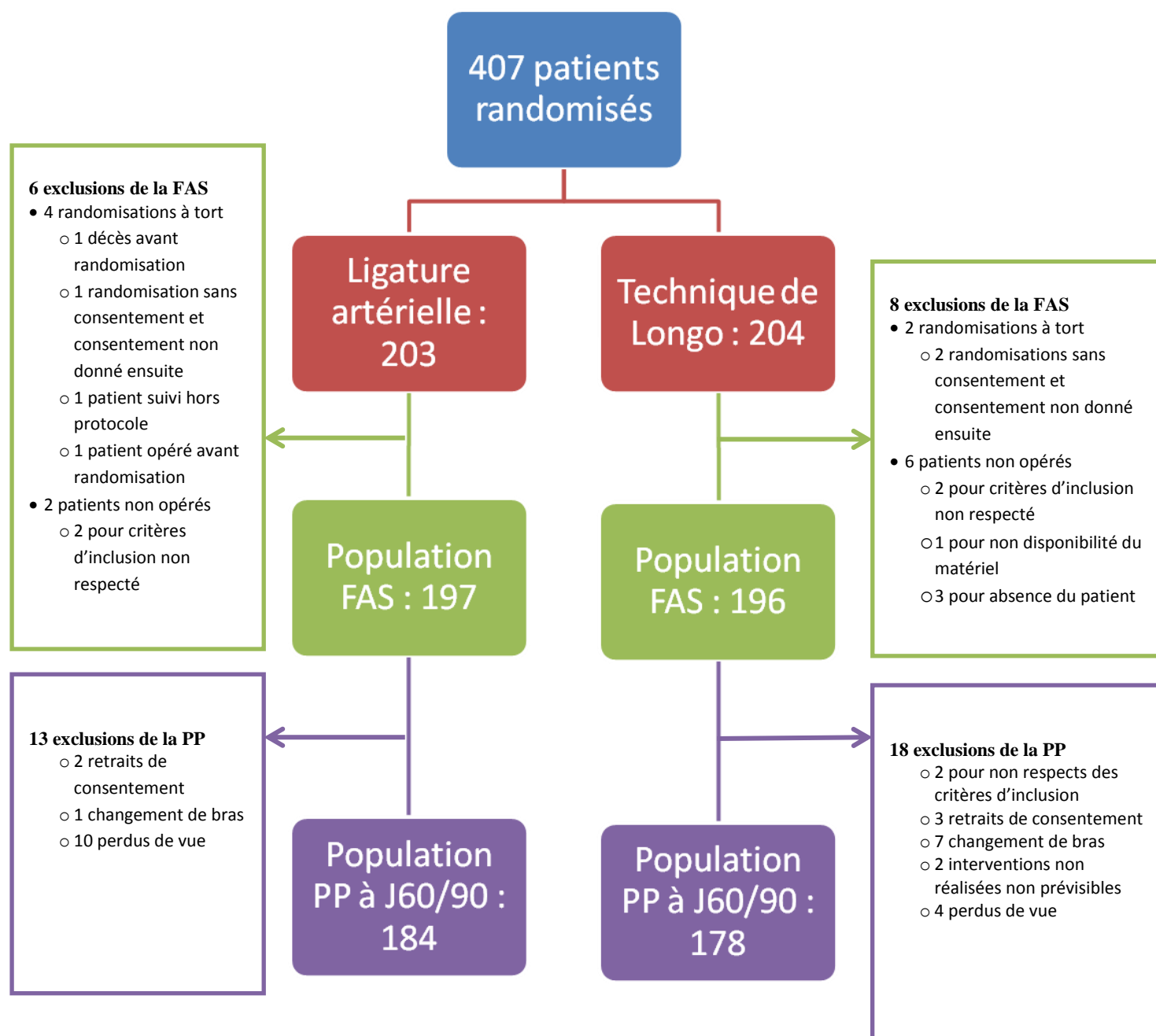
Liga = 166 / Longo = 154

Equipe de proctologues (6)



Liga = 37 / Longo = 50

ANNEXE II

*Consort Diagram**FAS : Full Analysis Set : en intention de traiter**PP : Per Protocol*

ANNEXE III

LIGALONGO

STIC/10/01

CONSENTEMENT ECLAIRE

TITRE DE L'ETUDE CLINIQUE :

**Protocole LIGALONGO : « Evaluation médico-économique
des nouveaux traitements chirurgicaux de la maladie hémorroïdaire :
Essai randomisé multicentrique français comparant la ligature élastique des artères
hémorroïdales sous contrôle doppler avec mucopexie par voie trans-anales à l'hémorroïdopexie
circulaire par agrafage selon la technique de Longo »**
Titre « Grand Public » :
Essai randomisé comparant 2 techniques chirurgicales modernes dans la maladie hémorroïdaire symptomatique

Promoteur : CHU Nantes n°ID RCB: 2010-A00642-37

Je soussigné(e)

M^r, M^{lle}, M. (rayer les mentions inutiles) (prénom, nom)

Date de naissance :/...../.....

accepte librement et volontairement de participer à la recherche référencée ci-dessus, coordonnée par le
Professeur/Docteur et organisée par le CHU de Nantes, promoteur de la recherche.

Etant entendu que :

- Le médecin qui m'a informé(e) et a répondu clairement à toutes mes questions, m'a précisé que ma participation est libre et que je peux me retirer de la recherche à tout moment.
 - Il m'a été préalablement remis une note d'information sur cette recherche précisant son but, sa méthodologie, ses bénéfices attendus et ses risques prévisibles.
 - Je pourrai avoir communication par le médecin, au cours ou à l'issue de la recherche, des informations qu'il détient concernant ma santé.
 - J'ai bien compris dans la note d'information qui m'a été remise que pour pouvoir participer à cette recherche je dois être affilié(e) ou bénéficier d'un régime de sécurité sociale. Je confirme que c'est bien le cas.
 - Je suis parfaitement consent(e) que je peux retirer à tout moment mon consentement à ma participation à cette recherche et cela quelles que soient mes raisons et sans supporter aucune responsabilité, mais je m'engage dans ce cas à en informer le médecin. Le fait de ne plus participer à cette recherche ne portera pas atteinte à mes relations avec ce médecin, ni à la qualité des soins qui me seront donnés.
 - Je pourrai à tout moment demander des informations complémentaires au médecin.
 - Si je le souhaite, à son terme, je serai informé(e) par le médecin des résultats globaux de cette recherche.
 - Mon consentement ne décharge en rien le médecin et le promoteur de l'ensemble de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi.
- Je ne pourrai pas participer à une autre recherche biomédicale pendant toute ma participation à cette recherche.
 - J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur ou pour son compte. J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la CNIL (loi du 6 Janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (art. 39)) s'exerce à tout moment auprès du médecin qui me suit dans le cadre de la recherche et qui connaît mon identité. Je pourrai exercer mon droit de rectification et d'opposition auprès de ce même médecin, qui en informera le promoteur de la recherche.
 - J'accepte que les personnes en charge du suivi de la recherche aient accès aux données de mon dossier médical

Date : Signature du patient :	Si recours à un témoin Date : Signature du témoin :
--------------------------------------	--

Signature du médecin qui atteste avoir pleinement expliqué à la personne signataire le but, les modalités ainsi que les risques potentiels de la recherche.

Date : Nom et Signature :

Ce document est à réaliser en 2 exemplaires originaux : le premier doit être conservé par l'investigateur et le deuxième est remis à la personne donnant son consentement. En cas de duplicata, l'original est conservé par l'investigateur et une copie est remise à la personne ayant donné son consentement.

ANNEXE IV

Echelle Visuelle Analogique pour évaluer la douleur



0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

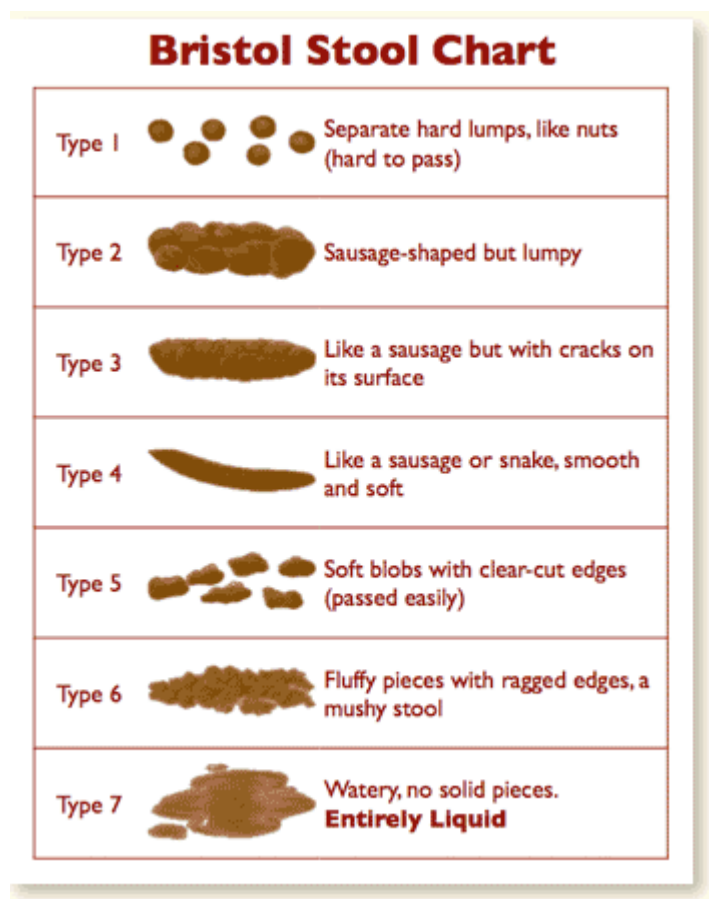
Score de sévérité des symptômes selon Thaha& al

Score de sévérité des symptômes [23]						
Score	Gène/Irritation	Douleur	Prolapsus	Saignements	Pertes anales	Incontinence aux gaz
0	Non	Non	Non	Non	Non	Non
1	Parfois	A la défécation	A l'effort	Traces	Mucus	Occasionnelle <1/semaine
2	Souvent	Régulière	Réductible	à la défécation	Parfois	Fréquente >1/semaine
3	Constamment	Importante	Permanent	Sans défécation	Incontinence	Constamment
4				Taches/pertes importantes		
Score de sévérité de la maladie (gène occasionnée par vos hémorroïdes)						
Aucune gêne		Légère	Modérée	Importante	Très importante	

Echelle de satisfaction

<u>ECHELLE DE SATISFACTION</u>
<p>➤ <u>Êtes-vous satisfait de l'intervention ?</u></p> <p style="text-align: center;"><i>Faire une croix au niveau correspondant</i></p> <p><i>Pas satisfait</i> <i>Très satisfait</i></p> <p style="text-align: center;"> ----- </p>

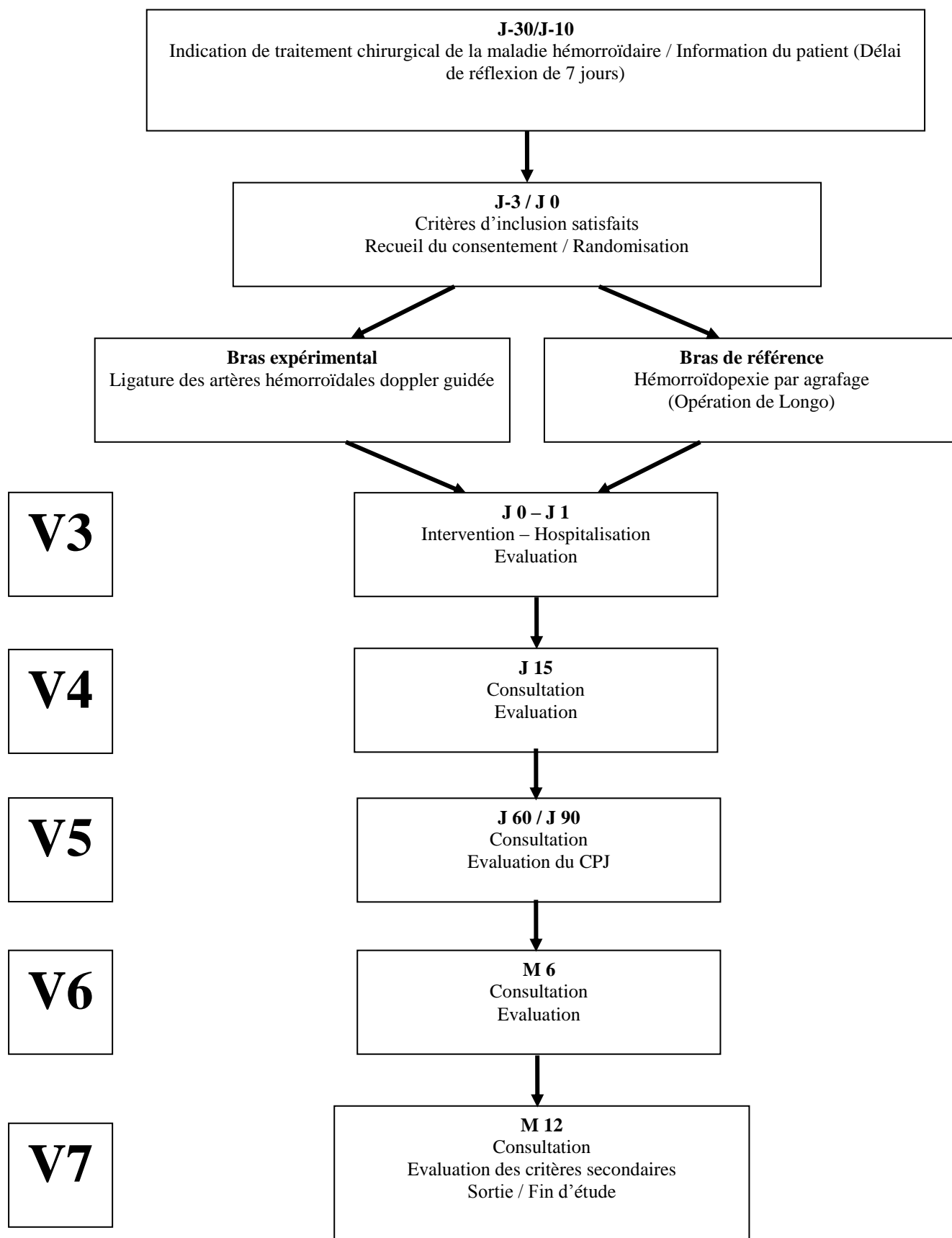
ANNEXE V



Echelle utilisée lors de l'interrogatoire pré-opératoire du patient. Elle permettra l'évaluation des résultats fonctionnels et de la douleur en fonction du transit post-opératoire.

ANNEXE VI

Schéma de l'étude



Titre de la thèse : Résultats de l'essai multicentrique randomisé comparant la ligature élective des artères hémorroïdales sous contrôle avec mucopexie à l'hémorroïdopexie par agrafage circulaire – technique de Longo

RESUME

Introduction : Le traitement chirurgical de la maladie hémorroïdaire (MH) fait régulièrement l'objet de recommandations. L'objectif de la présente thèse a été d'évaluer, sur la base d'un essai contrôlé multicentrique randomisé, de grande ampleur, les éventuels avantages de la ligature des artères doppler guidé (Liga) dans la prise en charge de la MH de grades II et III, en comparaison à l'hémorroïdopexie par agrafage circulaire (Longo).

Patients et Méthodes : Dans 22 centres hospitaliers français, 393 patients ayant tous une MH symptomatique de grades II ou III ont été randomisés pour être traités par Liga (197) ou Longo (196) avec un suivi d'un an et un mois, comprenant au total 7 visites. Le critère de jugement principal était la morbidité comparée de ces 2 techniques chirurgicales à 60-90 jours post-opératoires, appréciée selon la classification de Clavien-Dindo. Nous rapportons ici les résultats des 5 premières visites.

Résultats : La durée d'intervention était significativement plus importante lors d'un Liga, de 13,4 minutes en moyenne ($p < 0,001$). La douleur post-opératoire (EVA à la sortie et à J15) était significativement moindre après Liga (2,2 vs 2,8 ; 1,3 vs 1,9) ($p = 0,03$; $p = 0,013$). La durée de l'arrêt de travail était significativement moins longue après Liga (12,3 vs 14,8 jours) ($p = 0,045$). Le taux global de complications de J0 à J60-90 (Clavien-Dindo > 0) n'a pas été significativement différent entre Liga (28,9%) et Longo (31,1%) ($p = 0,636$). Parmi les critères de jugement secondaire, on peut observer que l'item « prolapsus » a été scoré de manière plus importante par le patient (score de Thaha & al), à J60-90 par le groupe Liga ($p = 0,024$), laissant penser que la correction anatomique de la MH était moins favorable après Liga.

Conclusion : Cette étude originale de grande ampleur montre qu'il n'y a pas, pour le taux de complication à J60-90, de différence significative entre les 2 techniques chirurgicales, notre hypothèse de départ ne se trouvant pas démontrée. L'analyse des données à 6 et 12 mois, non encore disponibles, donnera des informations supplémentaires sur le taux de récurrence et rapportera les aspects médico-économiques qu'a analysé cet essai.

MOTS CLES

Hémorroïdes . Ligatures des artères hémorroïdales sous contrôle doppler avec mucopexie . Hémorroïdopexie par agrafage circulaire . Etude contrôlée randomisée