

**PROBLÉMATIQUE DU CHOIX THÉRAPEUTIQUE : APPLICATION
MULTICRITÈRE AU CAS DE LA FIBRILLATION AURICULAIRE (FA)**

M. EMMANUEL KABURA

**Thèse soumise à la Faculté des études supérieures et postdoctorales dans le
cadre des exigences du programme de maîtrise ès sciences en systèmes de
santé**

École de Gestion Telfer

Université d'Ottawa

© Emmanuel KABURA, Ottawa, Canada, 2012

Remerciements

A Mme le professeur Sarah Ben Amor : merci d’avoir accepté d’être ma directrice de thèse pour ce sujet qui me tenait à cœur. Je ne serais pas arrivé jusque-là sans son aide. Je la remercie pour la qualité de ses conseils, pour sa disponibilité et pour son investissement constant.

A Mr Craig Kuziemy qui derrière son rôle de directeur du programme de maîtrise en science des systèmes de santé m’a soutenu dans mon travail. Je le remercie pour ses conseils et également de m’avoir facilité l’inscription.

A Mr Lane Daniel : merci pour son apprentissage et ses conseils judicieux qui m’ont permis de m’épanouir aussi bien dans mes recherches que dans mes enseignements.

A Mr Benyoucef Morad qui a accepté de participer à ce jury, sans me connaître auparavant.

A Mr Chamoun Chamoun qui au-delà de son rôle de directeur de l’unité de cardiologie de l’Hôpital Montfort a accepté de partager ses expertises en jugeant ce travail.

Je ne manque pas de remercier le personnel administratif de l’École de Gestion Telfer, et particulièrement celui du **bureau des études supérieures**. Mes remerciements vont également au **personnel du comité d’éthique de recherche de l’Hôpital Montfort**.

A ma famille : normalement, c’est fini.

Résumé

Trois essais cliniques ARISTOTLE, RE-LY et ROCKET-AF, sont réalisés sur les quatre nouveaux anticoagulants oraux qui sont l'Apixaban, le Dabigatran 110mg, Dabigatran 150mg et le Rivaroxaban, afin d'améliorer la prise en charge de la fibrillation auriculaire (FA). Ils ne permettent pas de déterminer la meilleure option thérapeutique. L'objectif de cette thèse est de développer une approche d'aide multicritère à la décision pour la problématique du choix thérapeutique appliquée au cas de la FA afin d'évaluer ces quatre options thérapeutiques médicamenteuses. La méthodologie d'aide multicritère développée, PROMETHEE-GAIA appliquée à la FA permet de comparer ces quatre nouveaux anticoagulants (l'Apixaban, le Dabigatran 110mg, Dabigatran 150mg et le Rivaroxaban) en se basant sur les cinq critères essentiels élaborés selon un processus de concertation cadrée, qui sont l'efficacité, la sécurité, la fonction rénale, l'observance et le prix. Les résultats de l'évaluation de ces quatre nouveaux anticoagulants est un classement de ces options thérapeutiques par leur ordre de performance dans la prise en charge des patients de la FA selon ces cinq critères en considération.

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION.....	12
1.1 Contexte et motivation.....	12
1.2 Définition du problème	13
1.2.1 <i>Conception du modèle du choix thérapeutique</i>	14
1.2.1.1 Complexité de la conception du modèle de choix thérapeutique.....	16
Étude sur le perfectionnement du comportement du prescripteur	16
Étude sur l'explication du comportement du prescripteur	17
1.2.2 <i>Importance fondamentale de la question du choix thérapeutique et la fibrillation auriculaire</i>	18
1.2.2.1 Enjeux de la fibrillation auriculaire	19
1.3 Questions de recherche et objectifs.....	21
1.3.1 <i>Questions de recherche</i>	21
1.3.2 <i>Objectifs de recherche</i>	23
1.4 Organisation de la thèse	24
1.5 Synthèse / Conclusion.....	25

CHAPITRE 2 : LA REVUE DE LITTÉRATURE ET LA MÉTHODOLOGIE D'AIDE MULTICRITÈRE À LA DÉCISION POUR LE CHOIX THÉRAPEUTIQUE 26

2.1. La revue de littérature des principaux modèles de choix thérapeutique.....	26
2.1.1 <i>Acteurs clés et leur implication lors du choix thérapeutique</i>	26
2.1.1.1 Médecin.....	27
2.1.1.2 Patient	28
2.1.1.3 Pharmacien.....	29
2.1.1.4 Infirmières et infirmiers	29
2.1.1.5 Établissements sanitaires	30
2.1.1.6 L'industrie pharmaceutique.....	31
2.1.1.7 Gouvernement fédéral et les gouvernements provinciaux et territoriaux	32
2.1.2 <i>Méthodes utilisées pour résoudre le problème du choix thérapeutique</i>	33
2.1.2.1 Analyse risque-bénéfices.....	33
Modèle de prise de décision thérapeutique	33
Approche de résolution active du choix thérapeutique	34
Approche prédictive du choix thérapeutique	34
2.1.2.2 Modèles descriptifs	35
Approche centrée sur le patient.....	35
Règles thérapeutiques	36
Prise de décision thérapeutique collective	37
Décision thérapeutique basé sur les résultats de traitement	39
2.1.2.3 Modèles de choix thérapeutique utilisant une méthodologie multicritère	40
Analyse scholastique d'accessibilité multicritère (ASAM)	41
Preference Ranking Organization Method for Enrichment of Evaluations - Geometrical Analysis for Interactive Aid (PROMETHEE-GAIA)	42
Analyse hiérarchique multicritère (AHP)	43
Programme évolutif multicritère.....	43
2.2. Méthodologie d'aide multicritère à la décision et choix thérapeutique.....	45
2.2.1 <i>Méthodologies d'aide multicritère à la décision</i>	46
2.2.1.1 Aide à la décision	46
2.2.1.2 Subjectivité et Objectivité	48
2.2.1.3 Problématiques sans solutions optimales	48
2.2.1.4 Le but des méthodes d'analyse multicritère	49
2.2.1.5 Les bases méthodologiques.....	49
Le dressage des actions potentielles.....	50
Le dressage de la liste des critères à prendre en considération	50
L'établissement du tableau des performances.....	51
L'agrégation des performances.....	51

2.2.1.6	Bref aperçu sur quelques différentes méthodes d'analyse multicritère.....	51
	Méthodes sans compensations	52
	Méthodes d'agrégation	53
	Agrégation complète.....	53
	Agrégation partielle	54
	Agrégation locale.....	55
2.2.1.7	La méthode d'analyse hiérarchique ou AHP (Analytic Hierarchy Process).....	56
2.2.1.8	La méthode PROMETHEE-GAIA (Brans et al., 1986).	58
2.2.2	<i>Aide multicritère à la décision et choix thérapeutique</i>	63
2.2.2.1	Les bénéfices de l'utilisation d'une méthode d'analyse multicritère lors du choix thérapeutique.....	63
	Économie des ressources	63
	Qualité des soins et la sécurité des patients	64
	Justification de la prescription	64
2.2.2.2	Méthode d'aide multicritère appropriée pour le meilleur choix thérapeutique de la fibrillation auriculaire: PROMETHEE-GAIA	65
2.3	Synthèse / Conclusion.....	68

CHAPITRE 3: LA FIBRILLATION AURICULAIRE ET ESSAIS THERAPEUTIQUES 70

3.1	La fibrillation auriculaire	70
3.1.1	<i>Définition de la fibrillation auriculaire</i>	71
3.1.2	<i>Étiologie de la fibrillation auriculaire</i>	71
3.1.3	<i>Fibrillation auriculaire et risque d'accident vasculaire cérébral</i>	72
3.1.4	<i>Prise en charge de la fibrillation auriculaire</i>	75
3.1.4.1	Diagnostic	75
3.1.4.2	Examens complémentaires et évaluation clinique comprenant la stratification du risque thromboembolique	76
3.1.4.3	Caractérisation de la fibrillation auriculaire	77
3.1.4.4	Traitement de la fibrillation auriculaire.....	77
	Traitement de la FA en fonction de l'estimation du risque embolique	77
	Traitement des troubles du rythme cardiaque	79
	Contrôle de la fréquence cardiaque	79
	Contrôle du rythme cardiaque	79
3.1.4.5	Difficultés de gestion de la fibrillation auriculaire	80
	La comorbidité.....	80
	Le vieillissement.....	80
	La polyopathie	80
	Une multitude de traitements médicamenteux.....	81
3.2	Essais thérapeutiques	84
3.2.1	<i>Les principes méthodologiques de l'essai thérapeutique</i>	85
3.2.1.1	Biais et autres facteurs d'interférence	87
3.2.2	<i>Les essais thérapeutiques couramment utilisés</i>	89
3.2.2.1	Essais thérapeutiques de supériorité.....	90
3.2.2.2	Essais thérapeutiques de non-infériorité.....	92
	Principe de base des essais thérapeutiques de non-infériorité.....	92
	Mesure de la différence d'effet entre les traitements	92
	Intervalle de confiance	92
	Marge de non-infériorité.....	93
	Démonstration de non-infériorité.....	93
	Importance du comparateur	94
	Qualité des résultats d'essais de non-infériorité.....	94
	Limite des essais de non-infériorité	94
3.2.2.3	Essais thérapeutiques d'équivalence	95
3.2.3	<i>Lecture critique des essais thérapeutiques</i>	97
3.2.4	<i>Études comparatives des antithrombotiques en cas de la fibrillation auriculaire non vulvaire</i>	98
3.2.4.1	Raison d'être des essais thérapeutiques sur les nouveaux antithrombotiques en cas de la fibrillation auriculaire (RE-LY, ROCKET-AF, et ARISTOTLE).....	99
3.2.4.2	Essais thérapeutiques : ROCKET-AF, RE-LY et ARISTOTLE	101
	RE-LY: Randomized Evaluation of Long term anticoagulation therapY in patients with Atrial Fibrillation	102

Question clinique pour RE-LY	102
Méthodologie de l'étude.....	102
Les caractéristiques de base de l'étude	103
Résultats de RE-LY	104
ARISTOTLE (Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events)	105
Objectif de l'étude thérapeutique.....	105
Description et méthodologie d'étude.....	105
Les caractéristiques de base de l'étude	105
Résultats d'ARISTOTLE	106
ROCKET AF (Rivaroxaban Once daily oral direct Factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation)	107
Question clinique pour ROCKET AF:.....	107
Méthodologie d'étude.....	107
Les caractéristiques de base de l'étude	108
Résultats d'étude de ROCKET-AF	109
3.2.4.3 Analyse des résultats de ROCKET-AF, de RE-LY et d'ARISTOTLE	109
3.2.4.4 Principales constatations en rapport avec les trois essais thérapeutiques (ROCKET, RE-LY et ARISTOTLE)	112
3.3 Synthèse / Conclusion.....	113
 CHAPITRE 4 : APPLICATION DE L'APPROCHE PROMETHEE-GAIA DANS LA GESTION DE LA FIBRILLATION AURICULAIRE.....	
114	
4.1 Objectifs de l'application de la PROMETHEE-GAIA dans la gestion de la fibrillation auriculaire	115
4.2 Données en considération dans l'application de la méthode PROMETHEE-GAIA dans la prise en charge de la fibrillation atriale.....	116
4.2.1 Actions	117
4.2.2 Critères	118
4.2.2.1 Efficacité	118
4.2.2.2 Sécurité	118
4.2.2.3 Fonction rénale.....	119
4.2.2.4 Observance ou « Compliance »	120
4.2.2.5 Coût.....	121
4.3 Matrice des performances	123
4.3.1 Efficacité (Qualitatif).....	124
4.3.2 Sécurité(Qualitatif)	126
4.3.3 Fonction rénale (Qualitatif).....	127
4.3.4 Observance ou « Compliance »(Qualitatif).....	128
4.3.5 Coût (Quantitatif)	129
4.4 Résultats et Analyses	130
4.4.1 Exploitation des flux	133
4.4.1.1 PROMETHEE I : classement partiel $\Phi^+ \Phi^-$	133
4.4.1.2 PROMETHEE II : classement complet Φ	135
4.4.1.3 PROMETHEE Diamond	136
4.4.1.4 PROMETHEE Rainbow	138
4.4.1.5 Le plan GAIA.....	139
4.5 Analyse de sensibilité	141
4.6 Synthèse / Conclusion.....	144
 CHAPITRE 5 : CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	

5.6 Contribution	148
5.1.1 Analyse des essais cliniques RE-LY, ARISTOTLE et ROCKET-AF.....	148
5.1.2 Intégration des critères non pris en compte dans les essais cliniques RELY, ARISTOTLE, ROCKET-AF	148
5.1.3 Outil d'aide à la décision clinique sur le choix entre quatre nouveaux anticoagulants	149
5.1.4 Amélioration de la qualité des soins et de la sécurité des patients.....	149
5.1.5 Économie des ressources	150
5.1.6 Justification de la prescription	150
5.2 Limites	150
5.3 Perspectives.....	151

REFERENCES..... 153

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 2.1 : Terminologie spécifique aux méthodes d'aide multicritère à la décision.....	46
Tableau 2.2: Définition de l'indifférence, de la préférence faible, de la préférence stricte et de l'incomparabilité (Ben Mena, 2000)	51
Tableau 2.3: Les quatre problématiques de référence (Roy, 1985)	52
Tableau 2.4: Procédure de la résolution d'un problème par la méthode AHP.....	56
Tableau 2.5: L'échelle de valeurs de la méthode AHP (Guesdon, 2011)	57
Tableau 2.6: Avantages et inconvénients de certaines méthodes d'aide multicritère	67
Tableau 3.7 : Différentes formes de FA (Has, 2012)	71
Tableau 3.8: Principales cause de la FA (Schonfelder et al., 2006)	72
Tableau 3.9: Fibrillation auriculaire et risque d'AVC (Goldstein et al., 2011)	72
Tableau 3.10:Prévision d'AVC chez les sujets de la FA (Gage et al. 2001)	73
Tableau 3.11:CHA2DS2-VASC Score (Lip et al. 2010).....	74
Tableau 3.12:HAS-BLED score (Pisters et al., 2010).....	74
Tableau 3.13 : Catégorie de risque d'accident thromboembolique	77
Tableau 3.14 : Les grands principes de méthode de l'essai thérapeutique (adapté de Cucherat, 2002)	86
Tableau 3.15 : Grands types de biais (Laporte et al., 2007).....	88
Tableau 3.16 : Principaux facteurs de confusion	89
Tableau 3.17: Dix principes de base pour la validité des essais thérapeutiques d'équivalence et de non-infériorité (Adapté à partir de Kleist, 2006)	96
Tableau 3.18 : Principales composantes de vérification pendant le processus d'évaluation des résultats d'essai clinique (Adapté d'après Cucherat, 2002.).....	98
Tableau 3.19: Résultats de BAFTA (Mant J et al., 2007).....	99
Tableau 3.20 : Description de l'anticoagulant de référence et des anticoagulants comparés	101
Tableau 3.21: Résumé des résultats de RE-LY.....	104
Tableau 3.22: Design de RE-LY, ROCKET-AF et ARISTOTLE considérées dans leur ensemble.....	110
Tableau 3.23: Résultats des essais thérapeutiques RE-LY, ROCKET-AF et ARISTOTLE dans leur ensemble	110
Tableau 3.24 : Conclusions de ROCKET-AF, RE-LY et ARISTOTLE	111
Tableau 4.25: Les frais médicaux (\$ / année par patient) de nouveaux antithrombotiques (Rivaroxaban, Dabigatran et Apixaban) contre la Warfarine chez les patients de la FA (Deitelzweig et al., 2012)	122
Tableau 4.26: Matrice d'évaluation.....	124
Tableau 4.27: Voie d'élimination d'Apixaban, Dabigatran et Rivaroxaban (Adapté de Santé Canada, 2012).....	127
Tableau 4.28: Flux multicritère	133

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1 : Problème décisionnel du choix thérapeutique pour la FA.....	22
Figure 3.2 : Arbre décisionnel de prise en charge de la fibrillation auriculaire (ajustement de HAS, 2007).....	75
Figure 3.3 : Traitement de la FA en fonction du CHADS2 (Camm et al. 2010)	78

Figure 3.4: Schéma 1+2+3 (Source : Bouchon 1984).....	82
Figure 3.5: Exemples de résultats possibles d'étude d'équivalence, non-infériorité et Supériorité (Kleist, 2006)	97
Figure 4.6 : Échelle qualitative d'évaluation pour le critère d'Efficacité (PROMETHEE-GAIA).....	125
Figure 4.7 : Échelle qualitative d'évaluation pour le critère de Sécurité (PROMETHEE-GAIA).....	126
Figure 4.8 : Échelle qualitative « Fonction rénale » (PROMETHEE-GAIA).....	128
Figure 4.9: Échelle qualitative « Observance » (PROMETHEE-GAIA).....	129
Figure 4.10 : Opinions des cardiologues dans PROMETHEE-GAIA appliquée à la FA.....	131
Figure 4.11 : PROMETHEE I(classement partiel).....	134
Figure 4.12 : PROMETHEE II (classement complet).....	136
Figure 4.13 : PROMETHEE Diamond	137
Figure 4.14 : PROMETHEE Rainbow.....	138
Figure 4.15 : Plan GAIA	139
Figure 4.16 : Poids du critère Efficacité à 60% (Walking Weights PROMETHEE-GAIA)	142
Figure 4.17: Poids du critère Sécurité à 30% (Walking Weights PROMETHEE-GAIA)	143
Figure 4.18 : Poids du critère Fonction rénale à 20% (Walking Weights PROMETHEE-GAIA)	143

LISTE DES ABBRÉVEATIONS

ACSP: l'Association Canadienne de Santé Publique du Canada

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

AIT: Accident ischémique transitoire

AHP: Analytic Hierarchy Process

APhC: l'Association des Pharmaciens du Canada

ARISTOTLE: Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events

ATCG : anticoagulant

AVC : accidents vasculaires cérébraux

AVK: Anti-vitamine K

BAFTA: Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged

CCP: concertation pluridisciplinaire

CCSC: Congrès canadien sur la santé cardiovasculaire

DM: Decision Maker

DR: Différence de risqué

ECG: Électrocardiogramme

EMI : événements médicamenteux iatrogènes

ETO: Échocardiographie transoesophagienne

ETT: Échocardiographie transthoracique

FA: Fibrillation auriculaire

FC : Fréquence cardiaque

FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche

FMCœur : Fondation des maladies du cœur du Canada

GAIA: Geometrical Analysis for Interactive Aid

HAS: Haute Autorité de Santé

HE: Homme d'étude

HTA : hypertension artérielle

IC: Intervalle de confiance

ICIS: l'institut canadien de l'information

INR: International Normalized Ratio (contrôle biologique)

ITT: intent-to-treat

MFP: médecine fondée sur les preuves

OHERIC : Observation Hypothèse Expérience Résultats Interprétations Conclusions

PALLAS: Permanent Atrial Fibrillation Outcome Study Using Dronedrone on Top of Standard Therapy

PDE: Phosphodiesteras

PP: Analyse per protocol

PROMETHEE: la Preference Ranking Organisation METHod for Enrichment Evaluations - Geometrical Analysis

RE-LY: Randomized Evaluation of Long term anticoagulation therapy in patients with Atrial Fibrillation

ROCKET-AF: Rivaroxaban Once daily oral direct Factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation

REALISE-AF: Real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation

RR : Risque relatif

RS: Rythme sinusal

SCC: société canadienne de cardiologie

SSP: soins de santé primaires

Chapitre 1 : Introduction

Ce premier chapitre expose dans un premier temps le contexte et les raisons qui nous ont poussées d'entreprendre cette thèse. Dans un deuxième temps, la définition de notre problématique est donnée tout en mentionnant son importance. De même, les enjeux de la fibrillation auriculaire (FA), le cas malade en considération pour cette thèse, ont été présentés dans le contexte canadien. Dans un troisième temps, la question et les objectifs de thèse sont dévoilés. Pour finir, l'organisation de la thèse est donnée.

1.1 Contexte et motivation

Trois essais cliniques ARISTOTLE, RE-LY et ROCKET-AF, sont réalisés sur les quatre nouveaux anticoagulants oraux qui sont l'Apixaban, le Dabigatran 110mg, Dabigatran 150mg et le Rivaroxaban, afin d'améliorer la prise en charge de la fibrillation auriculaire (FA). Ils ne permettent pas de déterminer la meilleure option thérapeutique. L'objectif de cette thèse est de développer une approche d'aide multicritère à la décision pour la problématique du choix thérapeutique appliquée au cas de la FA afin d'évaluer ces quatre options thérapeutiques médicamenteuses. La méthodologie d'aide multicritère développée, PROMETHEE-GAIA appliquée à la FA permet de comparer ces quatre nouveaux anticoagulants (l'Apixaban, le Dabigatran 110mg, Dabigatran 150mg et le Rivaroxaban) en se basant sur les cinq critères essentiels élaborés selon un processus de concertation cadrée, qui sont l'efficacité, la sécurité, la fonction rénale, l'observance et le prix. Les résultats de l'évaluation de ces quatre nouveaux anticoagulants est un classement de ces options thérapeutiques par leur ordre de performance dans la prise en charge des patients de la FA selon ces cinq critères en considération.

Cette étude couvre le domaine scientifique d'informatique médicale dans sa composante « systèmes d'aide à la décision clinique ».

L'informatique médicale se définit comme une science appliquant les techniques issues de l'informatique au domaine médical. Cette science possède de nombreuses branches par l'étendue des types de données à traiter en médecine et des solutions qu'elles peuvent apporter au domaine médical pour la gestion de données et de connaissance complexes et pour l'aide à la décision (Frédéric, 2008).

La composante « système d'aide à la décision clinique » couvre des applications informatiques dont le but est de fournir aux médecins traitants en temps et lieux utiles les informations décrivant la situation clinique d'un patient ainsi que les connaissances appropriées à cette situation, correctement filtrées et présentées afin d'améliorer la qualité des soins et la santé des patients (HAS, 2010).

Ils sont inclus dans le périmètre de l'étude des « systèmes d'aide à la décision clinique », les applications informatiques (HAS, 2010):

- ayant pour objectifs l'amélioration de la sécurité, de la qualité et de l'efficacité des soins;
- reposant sur des bases de connaissances constituées de recommandations de pratiques cliniques ou de bon usage des soins élaborées selon les principes de la médecine fondée sur les faits probants;
- couvrant tout ou partie des activités cliniques (prévention, diagnostic, prescription médicamenteuse, prescription d'actes diagnostiques ou de suivi des soins, gestion de la prise en charge de maladies chroniques...).

La validation des résultats de notre approche d'aide multicritère a été faite par les cardiologues du département de cardiologie de l'Hôpital Montfort avec brio.

1.2 Définition du problème

La médecine clinique est une profession qui représente des complexités énormes pour les médecins. Un des grands défis est celui du choix thérapeutique approprié. Les praticiens se trouvent souvent devant une situation où ils connaissent le diagnostic de la maladie, mais avec une multitude de choix thérapeutiques acceptables et efficaces pour le cas malade en considération (Mancuso & Rose, 1987). Par une évaluation des avantages et des inconvénients de chacune des options thérapeutiques à sa disposition, le médecin doit opter pour le meilleur médicament, celui qui a la capacité d'anticiper la quasi-totalité des risques (erreurs médicales). Cependant, étant donné la complexité des connaissances médicales, l'incertitude des prédictions médicales, la pression du temps, et le besoin de vouloir prendre des décisions importantes avec des limites de connaissances, les erreurs semblent inévitables (Wu et al, 1991).

Cette section expose les enjeux de la conception du modèle du choix thérapeutique dans la pratique

de la médecine fondée sur les faits, l'importance fondamentale de la question du choix thérapeutique et les enjeux de la fibrillation auriculaire (FA) dans le contexte canadien.

1.2.1 Conception du modèle du choix thérapeutique

Il n'existe pas de règles universelles pour concevoir un modèle de choix thérapeutique. Sa conception dépend de plusieurs facteurs de sources diverses. Ces facteurs peuvent être les antécédents académiques du médecin et du patient, la pression des compagnies pharmaceutiques, les mesures de contrôle et de régulation, l'expertise médicale, la mise à jour des connaissances médicales, le comportement du médecin et du patient (Hemmenki, 1975; Magzoub et al., 2011). De plus, sa conception requiert l'expertise scientifique de différents professionnels de santé (médecin, pharmacien, infirmier, etc.). Malgré la différence marquée du rôle de chaque acteur, la conception d'un modèle de choix thérapeutique robuste dépend de l'expertise et de la contribution de chacun des acteurs. La robustesse du modèle du choix thérapeutique réside dans sa capacité de donner les résultats escomptés, à savoir l'optimisation du traitement de la maladie, sans causer les effets néfastes à la santé physique du patient (toxicité, effets indésirables et interactions médicamenteuses).

Le rôle et la contribution de tous les acteurs impliqués de près ou de loin dans la conception du modèle de choix thérapeutique seront donnés d'une manière plus détaillée dans les prochains paragraphes.

De tous les acteurs impliqués dans la conception du modèle de choix thérapeutique, deux semblent jouer un rôle déterminant. Il s'agit du médecin qui est l'expert en connaissances médicales, et le patient qui est la personne malade. Ces deux acteurs sont unis par une relation noble et spécifique : la relation thérapeutique. La conception du modèle de choix thérapeutique est le résultat de la rencontre de ces deux individus. Elle est le fruit d'une rencontre d'une souffrance (patient) et d'un savoir médical (praticien). Lors de la rencontre de ces deux acteurs principaux, chacun joue son rôle et apporte sa contribution. Dans la plupart de cas, le modèle de choix thérapeutique construit est le résultat du compromis entre ces deux personnes responsables. Mais, dépendamment des connaissances médicales du patient, le modèle construit peut être le résultat de l'expertise médicale du praticien. Dans la plupart des cas sauf dans certaines situations très graves comme le coma, le patient apporte l'information nécessaire à établir le diagnostic même s'il n'a pas de connaissances médicales.

La conception ou l'établissement du modèle de choix thérapeutique se fait en plusieurs étapes. Parmi ces dernières, la plus cruciale et la plus déterminante est celle du diagnostic. Sa réussite est une condition sine qua non pour la construction du modèle de choix thérapeutique. Le médecin apporte son expertise médicale, ses connaissances théoriques, son expérience, ses aptitudes et son mode de communication, tandis que le patient amène ses perceptions, ses connaissances en rapport avec sa maladie, ainsi que ses préférences par rapport aux médicaments en considérant divers facteurs tels qu'allergies, goût personnel, situation socio-économique, etc.

L'échange (la communication) entre le praticien et le patient peut déboucher sur une relation thérapeutique explicative du modèle paternaliste (Parizeau, 1993). Ce résultat (modèle paternaliste) est causé dans la plupart de cas par le manque de connaissances médicales ou l'ignorance du patient. Pour le modèle paternaliste, le médecin se base sur son expertise médicale, afin de se donner une vision objective du patient et de sa maladie. Pour ce fait, le médecin pose des questions et domine la consultation. Le but principal de l'approche paternaliste est celui de sauver le patient dans la mesure du possible. À titre d'illustration, un médecin peut insister sur l'utilisation d'anesthésie pour l'accouchement alors que la patiente souhaite un accouchement naturel. En agissant ainsi, le médecin respecte ses devoirs comme le précise le code de la déontologie professionnelle des médecins (le devoir de ne pas nuire; le devoir de prévenir le mal ou la souffrance, le devoir de supprimer le mal ou la souffrance; le devoir de faire le bien ou de promouvoir le bien) (Parizeau, 1993). L'ignorance médicale du patient l'oblige d'accepter le modèle de choix thérapeutique choisi par son médecin. Sa liberté se limite seulement au pouvoir de changer de médecin traitant.

Dans un second temps, la communication entre le médecin et son patient peut prendre la forme d'une relation thérapeutique explicative du modèle délibératif (Parizeau, 1993). Ce résultat (du modèle délibératif) est seulement possible si le patient a l'accès à son information médicale, et quand il a des capacités d'évaluer les impacts de toute décision médicale prise par le médecin sur sa santé. Les résultats de diagnostic sont le fruit du dialogue entre le médecin et son patient, de même que le modèle de choix thérapeutique qui en découle.

Dans tous les scénarios possibles, c'est grâce aux résultats de son diagnostic, et en usant de son expertise médicale que le médecin évalue la sévérité de la maladie (légère, modérée, sévère) afin de décider d'un choix thérapeutique plus adéquat.

De tout temps, la conception du modèle de choix thérapeutique représente un défi de taille pour les médecins. La complexité des connaissances médicales, l'incertitude des prédictions médicales, la pression du temps, et le besoin de vouloir prendre des décisions importantes avec des limites de connaissance, sont des facteurs susceptibles d'induire le praticien en erreur (Wu et al, 1991).

1.2.1.1 Complexité de la conception du modèle de choix thérapeutique

La complexité de la médecine clinique pose de grands défis. Le secret qui se cache derrière cette fonction fait que différents thérapeutes qui partagent les mêmes facteurs de prise de décision, soumis aux mêmes normes professionnelles, travaillant dans une même institution sanitaire, donnent des réponses différentes quand ils ont demandé de produire un modèle de choix thérapeutique pour un même patient. Dans une telle situation, il est très probable que l'un de ces thérapeutes a réussi son modèle de choix thérapeutique au détriment des autres. Cette ambiguïté a motivé certains scientifiques à s'intéresser aux fondements du processus décisionnel médical sur le choix thérapeutique approprié. Dans cette perspective, deux approches ont été utilisées pour apprendre sur le comportement des praticiens lors de la prescription médicale. La première s'intéressait aux interventions évaluatives avec l'objectif de perfectionner le comportement des prescripteurs, et la seconde avait simplement l'objectif d'expliquer le comportement des thérapeutes lors de la prescription. Ces études ont donné des résultats contradictoires et ainsi échouant à mieux décrire ce mystère. Cette défaillance a poussé les scientifiques à penser à d'autres stratégies. En conséquence, les études sur le processus de prise de décision médicale ont été instaurées. Ce processus est basé sur l'étude sur le perfectionnement du comportement du prescripteur (médecin), ainsi que l'explication du comportement de ce dernier (Dening et al, 1990). Le développement de ce processus sera présenté dans les prochains paragraphes.

Étude sur le perfectionnement du comportement du prescripteur

Horder et al. (1986) ont fait des recherches dans le but d'identifier les différentes stratégies susceptibles d'influencer le comportement des médecins généralistes lors de la prescription, dans une étude intitulée « Ways of influencing the behaviour of general practitioners ». Ils ont seulement considéré cinq méthodes utilisées par une variété d'individus et d'organisations dans le but d'influencer ou de changer la culture des praticiens pendant le processus de prescription. Considérant leur expérimentation sur les méthodes choisies (incitatifs financiers, contact personnel,

auto-évaluation et commentaires spontanés, littérature liée à la prescription, ainsi que la formation professionnelle et l'éducation en continu), ils ont constaté que certains changements de comportement de prescripteur sont indispensables tandis que les autres sont sans importance.

Pour les changements nécessaires, ils ont conclu que le travail d'équipe a des forces extraordinaires d'influencer le comportement des médecins. La collaboration entre le médecin et les infirmières a été donnée comme exemple. L'étude a montré aussi que les contacts personnels du médecin, à savoir ses collègues ou bien les autres professionnels de la santé ont un impact positif sur le changement de la culture du médecin. Ils ont ensuite constaté que l'influence de l'auto-évaluation, des commentaires spontanés et de la littérature sur la prescription est minime. De plus, ils ont remarqué que les incitatifs financiers pourraient influencer le comportement de prescription directement ou indirectement.

Horder et al.(1986) ont enfin parlé d'une autre méthode qui malheureusement n'a pas fait l'objet de leur investigation; les lois et réglementations provinciales, comme un des moyens évident de changer la culture du praticien, parce que malgré les réticences qui peuvent être observées ici et là, toute personne a l'obligation de respecter la loi.

Étude sur l'explication du comportement du prescripteur

Plusieurs recherches ont été faites dans le but de comprendre le comportement des praticiens lors de la prescription. Parmi ces dernières, on peut citer celle effectuée par Hemmenki (1975) dans « Review of literature on the factors affecting drug prescribing », ainsi que Magzoub et al.(2011) dans « Determinants of physicians' medication prescribing behaviour in primary care in Riyadh city, Saudi Arabia » pour ne citer que ceux-là. Pour Magzoub et al.(2011) quatre composants sont perçus comme ayant un impact positif sur le comportement du prescripteur. Ces derniers sont l'expertise médicale du praticien, l'utilisation continue des matériels éducatifs pour la mise à jour des connaissances médicales, l'amélioration des connaissances professionnelles et la volonté d'impliquer les patients dans la prise de décision sur le choix du médicament, ainsi que le travail d'équipe entre le praticien et les autres professionnels de la santé, principalement les pharmaciens (Magzoub et al., 2011).

Hemmenki (1975) a identifié certains des facteurs qui influencent les praticiens dans leur prise de

décision sur le choix thérapeutique, dans les pays d'Europe Occidentale. Les résultats de ses recherches ont dénombré un mélange des facteurs médicaux et autres. Ces facteurs peuvent se résumer en deux grands ensembles. Le premier ensemble regroupe une liste des facteurs facilement modifiables par les législations administratives comme la publicité, la formation académique et les mesures de contrôle et de régulation. Le second ensemble, quant à lui, rassemble les facteurs non modifiables ou difficilement modifiables par les lois administratives, comme le comportement du patient et du médecin, ainsi que le rôle essentiel de ce dernier.

Parmi les facteurs jugés importants lors de la prescription médicale par Hemmenki (1975), les publicités des compagnies pharmaceutiques prennent la première place. Ses recherches ont révélé que la plupart des médecins faisaient confiance à l'information publiée par les compagnies pharmaceutiques. Ces compagnies exagèrent dans leurs publicités et mettent en place des incitatifs dans le but d'influencer le médecin dans son processus de prise de décision. Hemmenki (1975) a aussi montré que l'éducation influe positivement sur la prescription. D'autres facteurs comme l'influence des collègues, les mesures et les lois de contrôle, la demande du patient et de la société, ainsi que l'aptitude du médecin au changement jouent aussi un rôle aussi considérable dans le processus de prise de décision (Hemminki, 1975).

Dans une autre étude intitulée "The role of Prescriptions in Therapy", Hemminki (1975*) a montré que les recherches scientifiques et la pression des firmes pharmaceutiques ont une grande influence sur la prescription médicale dans un modèle simplifié. Elle a aussi montré que ces deux facteurs sont intimement liés, et que ces facteurs influencent les médecins en passant par les autres facteurs qui sont l'éducation, les revues scientifiques et la publicité selon les caractéristiques professionnelles et personnelles du médecin, ses conditions de travail, et ses opportunités thérapeutiques (Hemminki, 1975*).

1.2.2 Importance fondamentale de la question du choix thérapeutique et la fibrillation auriculaire

«Aucun médicament n'exerce que des effets utiles seulement, parce que la sélectivité des actions utiles n'est jamais parfaite, et parce que même les actions utiles peuvent produire des effets indésirables aux doses usuelles, et des effets toxiques en surdosage relatif (lié à une réactivité anormalement grande du patient)» (Blayac et al., 2005).

La problématique du choix thérapeutique revêt une importance capitale à cause de la fréquence des effets indésirables des médicaments. Ces effets sont la troisième cause de mortalité au Canada (Conference, 2010). Selon le rapport de l'Institute of Medicine (2006), un patient admis dans un hôpital est soumis à un effet indésirable de médicament par jour. Or, cet effet le met à risque d'aggraver cet état de santé malade.

Les effets indésirables de médicaments sont amplifiés par un phénomène de vieillissement de la population que connaît le Canada (Rapport StatCan, 2010). Le vieillissement de la population provoque une forte augmentation de la prescription (source potentielle des erreurs médicales), suivie d'une augmentation excessive de la consommation des médicaments, une multiplication des hospitalisations et une hausse vertigineuse des coûts médicaux.

1.2.2.1 Enjeux de la fibrillation auriculaire

La fibrillation auriculaire (FA) dont la description détaillée est donnée au chapitre 3, est le trouble du rythme cardiaque grave chronique le plus fréquent (Singer et al. 2008), qui représente des complexes énormes en ce qui concerne sa prise de décision thérapeutique. FMCœur (2012) estime que la FA affecte environ de 350 000 Canadiens et Canadiennes. La prévalence de la FA est fortement dépendante de l'âge. Le phénomène de vieillissement de la population Canadienne augmente fortement les risques de la FA (FMCœur, 2012). Go et al. (2001) ont estimé à 72 ans l'âge moyen des patients souffrant de FA, et ont conclu que la prévalence de la FA est plus importante chez les hommes, pour tous les groupes d'âge. Selon, Mas et Amarencu (2012), la prévalence de la FA est de moins de 1% aux sujets $\leq$ à 60 ans, 5% $\geq$ à 60 ans, et 10% $\geq$ à 80 ans. De même Mas et Amarencu (2012) dévoilent que l'incidence de la FA doublera d'ici les 50 prochaines années suite au vieillissement de la population et d'une longévité très importante des maladies cardiaques prédisposant à la FA comme l'hypertension, la maladie coronaire, etc.

Pour ce qui est du fardeau économique occasionné par la FA au système de santé Canadien, il est lié principalement aux hospitalisations périodiques et à la prise de médicaments chronique. FMCœur (2012) publie que les hospitalisations pour une FA ont augmenté de 66% au cours de 20 dernières années au Canada, suite au vieillissement de la population et de la prévalence accrue des maladies du cœur chroniques. Environ un tiers des hospitalisations par un trouble du rythme est dû à une FA.

FMCœur (2012) dévoile aussi qu'après 55 ans, l'incidence de la fibrillation auriculaire double avec chaque décennie de vie, et qu'après 60 ans, un tiers de tous les AVC sont causés par une FA. Selon les dernières statistiques de FM Cœur, 3% de la population canadienne dont l'âge est ≥ 45 ans sont affectées par la FA et 6% de cette population dont l'âge est ≥ 65 ans ont la FA.

Les résultats de l'étude REALISE –AF(2010) déplorent que malgré la fréquence de la FA, cette maladie est imparfaitement connue, est que plus de 41% des patients aux prises de la FA sont non contrôlés. La méconnaissance de la FA se manifeste plus souvent quand elle est asymptomatique (Mas et Amarenco, 2012).

Confronté à toutes ces problématiques causées par la FA, le système de santé canadien doit trouver une façon efficace d'améliorer l'efficacité des soins tout en réduisant les dépenses de santé. Le modèle de choix thérapeutique approprié est l'une des solutions intelligentes possibles. Les médecins, à cause de leurs responsabilités, jouent un rôle de premier plan dans toutes les solutions ingénieuses et acceptables, car ce sont eux qui contrôlent la prescription médicale (Denning et al, 1992; Hemminki, 1974). Les praticiens doivent s'assurer de prescrire les médicaments de qualité supérieure à coût raisonnable (Denning et al, 1992).

À l'échelle Canadienne, différentes sources scientifiques mentionnent que la prescription médicale continue d'être la principale cause des événements médicamenteux évitables malgré des efforts et le courage des praticiens dans l'accomplissement de leurs tâches quotidiennes, (Koppel et al, 2005). The Canadian Medical Association, a révélé que les erreurs médicales causent la mort d'environ 24 000 Canadiens à chaque année au Canada (CBC.CA, 2004). Une autre source évalue qu'environ 1,5 million des canadiens sont victimes des erreurs médicales chaque année, et qu'un patient sur dix reçoit le mauvais médicament ou la mauvaise dose une fois qu'il est à l'hôpital (SEARCH Canada, 2011). Ces erreurs médicales sont à l'origine des événements médicamenteux iatrogènes (EMI). Les EMI sont classés en deux catégories différentes. Les événements médicamenteux iatrogènes inévitables (effets indésirables) et les événements médicamenteux évitables (erreur médicamenteuse). Les EMI sont un fardeau énorme sur le système de santé canadien et sur l'économie des patients en général, du fait de son prolongement des délais d'hospitalisation (Ridley et al, 2004).

Toutes les raisons ci-hauts mentionnées justifient le rôle et l'importance d'un modèle de choix thérapeutique adéquat, comme l'une des solutions ingénieuses et acceptables pour surmonter les défis qu'a le système de santé canadien, en matière de sécurité de soins de santé.

1.3 Questions de recherche et objectifs

Cette section discute de la question de recherche aussi que ses objectifs.

1.3.1 Questions de recherche

Notre étude s'intéresse à la problématique du choix thérapeutique appliquée au cas de la fibrillation auriculaire (FA). Trois essais cliniques ARISTOTLE, RE-LY et ROCKET-AF, sont réalisés sur les quatre nouveaux anticoagulants oraux qui sont l'Apixaban, le Dabigatran 110mg, Dabigatran 150mg et le Rivaroxaban. Ces quatre nouveaux anticoagulants confirment tous les progrès spectaculaires dans la prise en charge de la FA qui sont; une réduction considérable des risques d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'embolie systémique, une diminution remarquable des risques d'hémorragies majeures, une bonne observance et une meilleure praticabilité pour ne citer que ceux-là. Étant donné que les trois essais thérapeutiques ne permettent pas de déterminer l'option thérapeutique optimale (anticoagulant oral), les cardiologues (médecins traitants) se trouvent devant un problème décisionnel (voir figure 1.1) où ils doivent choisir le meilleur anticoagulant oral entre l'Apixaban, le Dabigatran 110mg, Dabigatran 150mg et le Rivaroxaban.

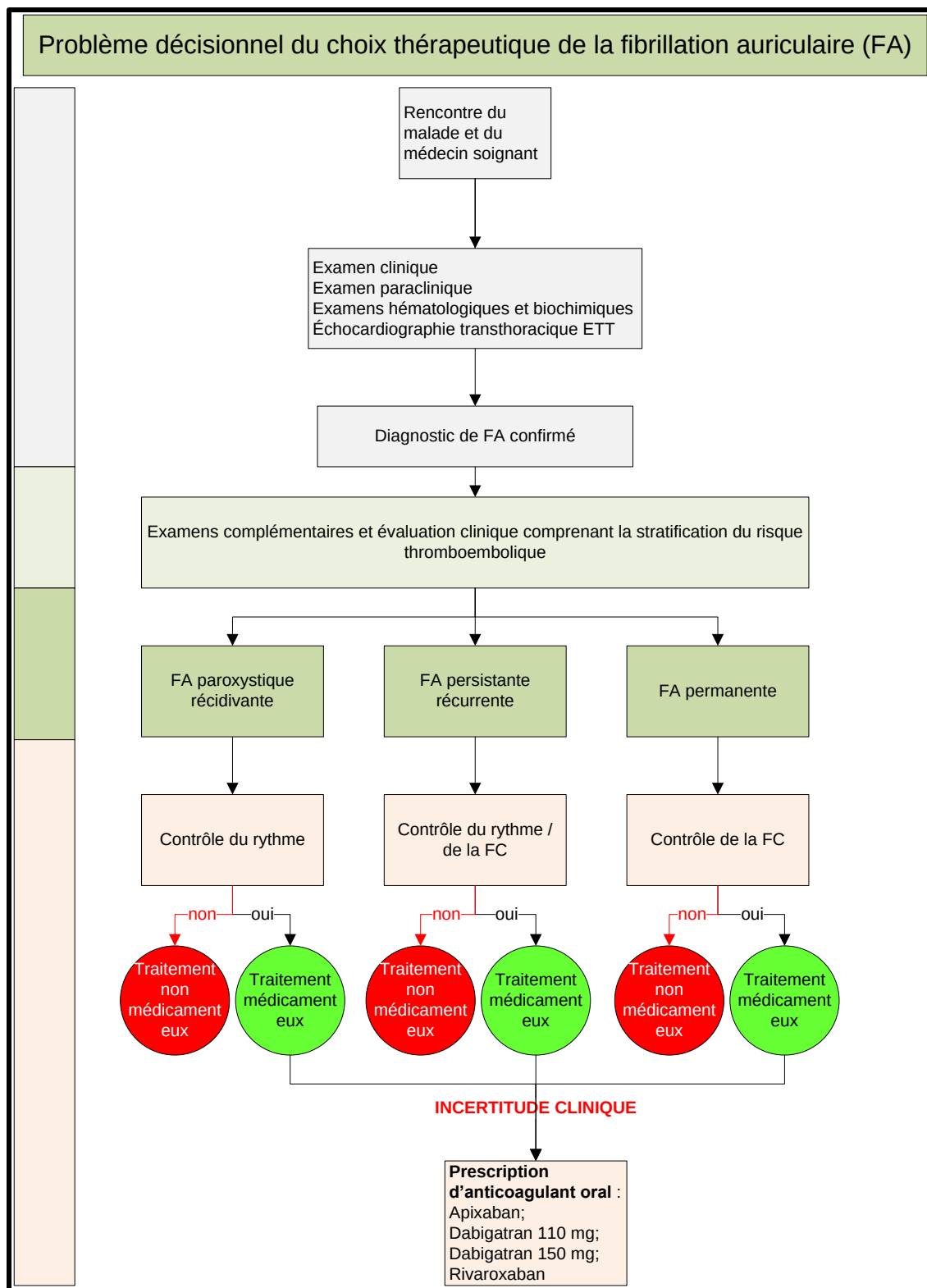


Figure 1.1 : Problème décisionnel du choix thérapeutique pour la FA

Ainsi, la question de recherche principale pour cette thèse est : ***Quel est la meilleure option de choix thérapeutique pour la fibrillation auriculaire (FA) entre les quatre nouveaux anticoagulants qui sont l'Apixaban, le Dabigatran 110mg, Dabigatran 150mg et le Rivaroxaban?***

Pour répondre à cette question, les sous-questions suivantes sont posées :

1. Quels sont les critères pertinents pour effectuer un tel choix et quelle est leur pondération?
2. Quelle est l'évaluation de chacune des options de traitement retenue selon les critères considérés?
3. Comment peut-on agréger les évaluations uni-critères (selon chacun des critères) pour aboutir à une évaluation multicritère?
4. Sur la base d'une analyse multicritère, quelles sont les recommandations qui peuvent être faites aux médecins traitants en vue d'une meilleure prise en charge de la fibrillation auriculaire (FA)?

Afin de résoudre cette problématique de choix thérapeutique, une approche d'aide multicritère à la décision a été élaborée en collaboration avec l'unité de cardiologie de l'Hôpital Montfort en vue d'évaluer ces quatre options de traitement (l'Apixaban, le Dabigatran 110, Dabigatran 150mg et le Rivaroxaban.) et les classer du meilleur au moins bon, dans la prise en charge des patients de la FA.

1.3.2 Objectifs de recherche

L'objectif principal de notre étude est de développer une approche d'aide multicritère à la décision pour la problématique du choix thérapeutique appliquée au cas de la FA.

La réussite de cet objectif essentiel dépend fortement du succès de cinq objectifs secondaires qui sont;

1. *L'analyse du processus de choix thérapeutique pour la FA;*
2. *L'identification des options de choix thérapeutiques médicamenteux pour la FA;*
3. *L'identification des critères pertinents pour l'évaluation de ces options;*
4. *L'évaluation des options thérapeutiques médicamenteuses retenues;*
5. *La production des recommandations pour les cardiologues.*

1.4 Organisation de la thèse

Le chapitre 1 expose dans un premier temps le contexte et la motivation de notre thèse. Dans un second temps, il discute de la question fondamentale du choix thérapeutique ainsi que des enjeux de la fibrillation auriculaire dans le contexte canadien. Dans un troisième temps, il présente la question et les objectifs de la thèse. En dernier temps, il parle de l'organisation de la thèse.

Le chapitre 2 est subdivisé en deux grandes parties. La première partie discute de la revue de littérature. Pour cette partie, le chapitre 2 nous présente d'abord un bref aperçu des acteurs importants impliqués dans le processus décisionnel du choix thérapeutique. Ensuite, il discute les plus grandes familles des méthodes utilisées pour résoudre la problématique du choix thérapeutique par les médecins traitants qui sont: l'analyse risque-bénéfices, le modèle descriptif et l'analyse multicritère. Il nous expose explicitement les avantages et lacunes de ces approches. Toutefois, on constate la rareté des applications utilisant une méthodologie multicritère malgré leur pertinence dans la résolution des problèmes très complexes comme la prise de décision qui implique le choix thérapeutique.

La deuxième partie du chapitre 2 expose la méthodologie d'aide multicritère à la décision. Dans un premier temps, on définit la méthodologie d'aide multicritère à la décision, et on donne sa base méthodologique. Dans un second temps, on fait une revue de quelques différentes méthodes d'analyse multicritère. Deux de ces méthodes sont présentées : la méthode d'analyse hiérarchique (AHP) et la méthode PROMETHEE-GAIA. Ensuite, on discute l'aide multicritère à décision et la question du choix thérapeutique. Enfin, On fait une analyse comparative de toutes les méthodes multicritères discutées dans le but d'identifier celle appropriée pour la résolution de la problématique de cette thèse.

Le chapitre 3 présente le cas malade de notre étude, la fibrillation auriculaire (FA). Dans un premier temps, la définition, l'étiologie, la prise en charge et les difficultés de gestion de la FA sont données. Dans un second temps, ce chapitre discute des principes méthodologiques des essais cliniques, les principales familles de ces essais, et les trois essais thérapeutiques sur la FA qui sont ARISTOTLE, RE-LY et ROCKET-AF. Ces trois essais thérapeutiques ont été réalisés sur les quatre nouveaux anticoagulants oraux qui sont l'Apixaban, le Dabigatran 110mg, Dabigatran 150mg et le Rivaroxaban, afin d'améliorer la prise en charge de la fibrillation auriculaire (FA).

Nous présentons au chapitre 4 la méthode PROMETHEE-GAIA appliquée à la gestion de la FA développée pour solutionner la problématique de la thèse. Premièrement, on explique la pertinence de la méthodologie développée. Deuxièmement, on expose les données prises en considération pour notre modèle. Troisièmement, on donne les principales étapes du développement de notre modèle. En dernier lieu, on présente les résultats et leurs analyses.

Pour finir, on développe dans le chapitre 5 les conclusions et les limites de la thèse. Ce dernier chapitre présente les perspectives de l'étude, aussi bien à court terme (inclusion du critère d'Antidote dans le processus décisionnel) qu'à long terme.

1.5 Synthèse / Conclusion

Le chapitre 1 expose l'importance fondamentale de la question de choix thérapeutique au sein du système de santé Canadien et la complexité de la conception du modèle de choix thérapeutique adéquat.

La question et les objectifs de la thèse montrent que la problématique de la thèse est un problème décisionnel multicritère lié à la recherche du meilleur choix thérapeutique pour la gestion de la fibrillation auriculaire (FA) qui concerne seulement les cardiologues.

Les enjeux de la FA prédisent le pire au système de santé canadien si les tendances actuelles sont maintenues. Afin d'espérer le changement des prédictions sur la FA, l'une des solutions ingénieuses et acceptables est un modèle de choix thérapeutique adéquat. Ce dernier pourrait améliorer la sécurité de soins de santé et la surconsommation de médicaments.

Même si une contribution parfaite de tous les acteurs impliqués est de rigueur dans la réussite du modèle de choix thérapeutique plus adéquate, le rôle du médecin traitant est la base du succès du modèle de choix thérapeutique parce que c'est ce dernier qui contrôle la prescription médicale (la source potentielle des erreurs médicales).

Chapitre 2 : La revue de littérature et la méthodologie d'aide multicritère à la décision pour le choix thérapeutique

Ce second chapitre est subdivisé en deux parties. La première consiste en une revue de littérature sur les principaux modèles de choix thérapeutiques. La seconde, porte sur la méthodologie d'aide multicritère à la décision relativement à la problématique du choix thérapeutique.

2.1. La revue de littérature des principaux modèles de choix thérapeutique

Nous examinons dans un premier temps les principaux acteurs qui sont impliqués de près et de loin dans le processus de prise de décision du choix thérapeutique. Dans un deuxième temps, on introduit les principales familles d'approches utilisées pour résoudre la problématique du choix thérapeutique qui sont l'analyse coût-bénéfices, les modèles descriptifs et l'approche multicritère.

2.1.1 Acteurs clés et leur implication lors du choix thérapeutique

Le processus de prise de décision du choix thérapeutique implique plusieurs professionnels de santé. Dépendamment de leur rôle au sein de la structure organisationnelle du système de santé canadien, ces professionnels influent différemment selon leur unité organisationnelle. Pour notre thèse, seuls les médecins traitants (cardiologues) sont concernés par cette problématique de choix de la meilleure option thérapeutique pour la prise en charge de la fibrillation auriculaire (FA).

Même si les autres professionnels de santé ne sont pas impliqués dans ce processus décisionnel du meilleur choix thérapeutique pour la FA, nous vous présentons un bref aperçu du rôle des acteurs clés dans la démarche de prise de décision des médicaments dans le contexte du système de santé Canadien dans les prochains paragraphes.

Deux principales fonctionnalités expliquent le degré de contribution de différentes équipes interdisciplinaires de santé. La première fonctionnalité concerne l'élaboration des règlements et des lois. Dans le cadre de notre étude, cette propriété est liée à la sélection des médicaments dont l'administration est admise au sein d'une entité géographique donnée (province ou territoire). Au Canada, c'est le ministère de la santé fédérale et les différents départements de santé de différents provinces et territoires qui ont ce mandat dans leur attribution.

La deuxième fonctionnalité quant à elle concerne l'exécution des lois et règlements en provenance

de ministères provinciaux qui ont la santé de la population dans leur attribution et celui de la Santé Canada, par les différentes institutions de santé (les hôpitaux, les centres de santé, les centres communautaires de santé, les cliniques, les pharmacies, etc.) à travers tout le pays. L'application de ces lois et règlements est assurée par les différentes équipes professionnelles pluridisciplinaires de santé (médecins, infirmières, pharmaciens, psychologues, etc.) qui œuvrent dans ces institutions.

Les différents rôles de ces professionnels sont en majeure partie liés au circuit du médicament dans un établissement de santé. Considéré comme le noyau de la pratique médicale, l'objectif principal du circuit de médicament est d'administrer le bon médicament au bon patient au bon moment. Ce circuit se présente comme un système composé d'une succession de tâches (diagnostic, prescription, analyse pharmaceutique, dispensation, administration, et la surveillance thérapeutique du patient) exécutables par les différentes équipes professionnelles de santé, dans un établissement de santé.

Un bref aperçu du rôle de chacune des parties impliquées dans le processus décisionnel du choix thérapeutique (le médecin, le patient, le pharmacien, l'infirmier, l'établissement sanitaire, l'industrie pharmaceutique, ainsi que le gouvernement fédéral et les gouvernements provinciaux et territoriaux) est donné dans ce qui suit.

2.1.1.1 Médecin

Le médecin (cardiologue pour notre thèse) est le seul professionnel de santé qui a les habilités de prescrire un médicament selon les règles du système de santé canadien. Il se trouve en amont du processus décisionnel du choix thérapeutique et ses fonctions font de lui l'acteur indispensable du modèle de choix thérapeutique. Le médecin élabore la prescription en se basant sur les résultats de son diagnostic. Plusieurs facteurs sont analysés par le praticien pour arriver au choix du médicament approprié. Parmi ces facteurs, on peut citer les antécédents et l'historique du patient, la précision du terrain (âge, sexe, allergies, antécédents d'effets indésirables médicamenteux, insuffisance rénale, etc.), l'information adaptée du patient (ou de la personne de confiance) sur le rapport bénéfice-risque du traitement proposé, la traçabilité de l'information dans le dossier et les résultats des examens cliniques au besoin.

Les responsabilités du médecin se résument en quatre grands principes qui sont; la compétence, le dévouement, l'intelligence, et la relation médecin-patients (CFPC, 2011).

Les médecins canadiens sont organésés selon leurs domaines d'expertise dans les colléges dépendamment des entités géographiques où ils exercent leurs fonctions. À titre d'exemple, on remarque la société canadienne de cardiologie (SCC), une société regroupant plus de 2000 cardiologues dont la mission consiste à l'amélioration de la santé et des soins cardiovasculaires par : le transfert de connaissances dans la pratique au moyen de la diffusion de la recherche et de la promotion des meilleures pratiques; et le perfectionnement professionnel et son rôle de premier plan dans les politiques en matière de santé.

La SCC est connue et respectée à l'échelle nationale et internationale par les professionnels en médecine cardiovasculaire grâce au Congrès canadien sur la santé cardiovasculaire (CCSC), le système de classification de l'angine de la SCC, les repères pancanadiens d'accès aux soins pour le continuum complet de soins cardiovasculaires, et la création de recommandations canadiennes pour le diagnostic et le traitement de la fibrillation auriculaire (FA), pour ne nommer que quelques unes de ses réalisations (SCC, 2012).

2.1.1.2 Patient

Depuis plusieurs décennies, le système de santé canadien donne la priorité aux soins centré sur le patient. Le patient joue un rôle capital du fait que c'est lui le noyau du circuit de médicament et de tout le système de santé. Placer le patient au centre des soins de santé permet à ce dernier de se sentir plus à l'aise, non seulement avec les fournisseurs des soins, mais aussi avec ses problèmes de santé. Pour cette raison, le médecin doit savoir comment communiquer efficacement avec son client (patient), afin de s'enquérir des soucis, des troubles, du comportement, de la culture et de la situation socio-économique du patient. De même, le médecin éduque son patient, afin de lui donner toutes les compétences médicales nécessaires dont il a besoin pour une participation équitable lors de la prise des décisions visant l'amélioration de son état de santé.

En plaçant le patient au centre des soins, ce dernier est associé à toutes les étapes du processus de traitement de ses problèmes de santé. Avec son client (patient), le médecin peut aborder d'autres questions relatives au bien-être du patient, comme les habitudes de vie saine et l'éducation scolaire dans le but d'accroître les connaissances médicales de son client. Cette étroite relation permet au médecin de mieux connaître son patient, sa famille et sa communauté.

Ses facilités à communiquer efficacement et d'expliquer au médecin son état de santé permettent au prescripteur de réussir son diagnostic et ainsi de prescrire un médicament approprié à la sévérité de la maladie. De plus, les connaissances exactes sur la maladie aident le patient à accéder à son autonomie (capacités de prendre en charge ses problèmes de santé).

2.1.1.3 Pharmacien

Au Canada, les pharmaciens exercent leur profession dans les secteurs communautaire, hospitalier, universitaire et industriel. Leur compendium des produits et spécialités pharmaceutiques les place au premier rang dans le domaine de la publication d'information sur les médicaments. Dans chaque établissement de santé, ils veillent à ce que des soins et services pharmaceutiques efficaces et sécuritaires soient prodigués aux usagers (patients). Seul le pharmacien est habilité à dispenser les médicaments. La dispensation du médicament associe la délivrance du médicament à l'analyse pharmaceutique et à la validation de la prescription, à la mise à disposition d'informations nécessaires au bon usage du médicament et à la préparation des doses à administrer. Les tâches du pharmacien exigent d'avoir une meilleure connaissance de la prescription de chaque patient hospitalisé et de tous les éléments nécessaires à son analyse. En appréciant les ordonnances, le pharmacien est préoccupé avant tout, par les conséquences des prescriptions pour les malades (Madic, 2001).

2.1.1.4 Infirmières et infirmiers

Au Canada, les infirmières et infirmiers jouent un rôle de premier plan dans l'administration des médicaments dans un centre hospitalier. Ils participent, autant que possible, aux réunions de service au cours desquelles sont discutés les projets thérapeutiques des patients. De plus, ils disposent d'une liste validée des médicaments pouvant faire l'objet de modalités d'administration particulière comme l'usage pédiatrique ou la sonde entérale. Techniquement, les infirmières et infirmiers n'assurent pas l'administration de médicaments prescrits verbalement, sauf en cas d'urgence vitale. Avant l'administration du médicament, ces derniers doivent d'abord s'assurer de la prise de connaissance de la prescription sans la retranscrire. Dans des situations de doute ou de prescription incomplète, ils doivent se référer au médecin. De plus, ils doivent vérifier la concordance entre la prescription et le médicament préparé. Au moment de l'administration, elles doivent bien identifier le patient, et le questionner sur une éventuelle allergie au médicament. Puis, ils doivent apprécier le

niveau d'autonomie du patient pour des fins de gestion de son médicament.

2.1.1.5 Établissements sanitaires

Au Canada, les établissements sanitaires sont des entités sanitaires qui servent de lieux de dispensation des soins aux Canadiens et Canadiennes. Ces établissements sont régis par des lois et règlements établis par le gouvernement fédéral et les gouvernements provinciaux ou territoriaux où ils sont situés. De plus, ces institutions ont leur propre mission, vision et valeurs qui déterminent d'une manière plus précise les lignes directrices et la raison d'être de ces institutions de santé. D'une manière plus globale, la mission de ces institutions de santé est de promouvoir les soins de qualité supérieure, mettre en avant les soins centrés sur le patient, encourager le partage des connaissances et l'éducation continue, ainsi que favoriser la collaboration avec les autres partenaires de santé dans le but de construire un système de santé plus digne. Les valeurs de ces institutions sanitaires sont principalement fondées sur l'écoute pour apprécier la diversité, l'apprentissage à partir des échanges et des dialogues constructifs, la gouvernance transparente basé sur le courage et le pardon, le travail d'équipe, l'esprit de responsabilité dans toutes les actions et décisions, et l'excellence en tout et partout (NYGH, 2011; SAH, 2011).

Toutes les catégories des soins de santé sont administrées dans ces établissements sanitaires. La première catégorie de soins est celle des soins de santé primaires (SSP). Le rapport de l'institut canadien de l'information (ICIS, 2009) révèle que plus de 91% des Canadiens adultes ont reçu des soins de santé primaire pour des raisons variées en 2008. Les soins reçus sont ceux de routine, ceux des problèmes de santé urgents mais mineurs et commun, ceux de santé mentale, ceux dispensés aux mères et aux services psychosociaux. Les SSP sont un outil important de prévention et de gestion des maladies chroniques pour les Canadiens et les Canadiennes.

La seconde catégorie est celle des soins hospitaliers, qui est perçue comme la composante essentielle du système de santé canadien. C'est le gouvernement fédéral, par le biais de son ministère, Santé Canada, qui établit les normes nationales que les provinces et territoires doivent respecter. Néanmoins, les gouvernements de la plupart des provinces et territoires sont responsables de la prestation des soins hospitaliers et des soins de courte durée, ainsi que de la gestion des soins de longue durée, des services de santé publics et communautaires et de certains programmes de santé mentale. De plus, ils sont responsables de la planification, du financement et de l'évaluation de ces

services. Les soins hospitaliers sont subdivisés en quatre autres sous-catégories qui sont : les soins d'urgences et soins ambulatoires; les soins de courte durée, les soins de longue durée et la réadaptation (ICIS, 2011).

La troisième composante est celle des soins communautaires. Cette catégorie regroupe tous les soins de santé qui sont dispensés en dehors des hôpitaux au moyen d'un large éventail de programmes et de services communautaires dans les résidences privées, les collectivités de retraités, les établissements de soins en hébergement ou de soins de longue durée et les cliniques communautaires. Ces programmes sont conçus pour aider les gens à rester en santé et fonctionnels de façon optimale, pour prévenir ou retarder les admissions à l'hôpital et pour favoriser les sorties des hôpitaux et le suivi (ICIS, 2011).

La quatrième catégorie est celle des soins spécialisés. Ces derniers comprennent les traitements des maladies de la santé mentale et toxicomanie, les traumatismes et les blessures, les remplacements articulaires, les transplantations d'organe, et l'imagerie médicale (ICIS, 2011).

Les établissements de santé canadiens assurent les responsabilités d'ordre logistique. Ils doivent fournir le personnel, des outils de pointe à jour, afin de les permettre d'accomplir leur tâche dans les meilleures conditions de travail.

2.1.1.6 L'industrie pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique, par de nombreux moyens dont les délégués médicaux et les publicités, joue un rôle important dans l'information des médecins et du public en matière de médicaments. De même, ces compagnies pharmaceutiques sont à l'origine de la découverte des nouveaux médicaments. Parfois, l'industrie pharmaceutique met un peu trop en avant les avantages de ses produits par rapport à leurs inconvénients. L'information médicale transmise par l'industrie pharmaceutique sera d'autant plus objective que les médecins auront acquis la capacité à l'évaluer (Bras et al., 2007).

Wazana (2000), dans son article intitulé «Physiciens and the Pharmaceutical Industry. Is a Gift Ever Just a Gift?» évalue l'amplitude que les relations entre les médecins et les industries pharmaceutiques ont sur les connaissances médicales, l'attitude et le comportement des médecins.

L'étude a démontré que la plupart des médecins font confiance aux informations sur les médicaments fournies par les compagnies pharmaceutiques. L'étude a révélé que les médecins qui reçoivent des cadeaux, les financements et les autres faveurs de la part des grandes compagnies pharmaceutiques sont susceptibles de changer leur comportement de prescription. Ils auraient tendance à prescrire les médicaments de la compagnie qui les sponsorise. Ce changement de comportement est susceptible d'occasionner des conséquences graves comme la hausse des prix des médicaments et les effets indésirables de médicament sur la santé du patient. L'étude aussi a mentionné les bénéfices de cette relation qui sont l'identification de la meilleure thérapie pour les maladies très complexes, la découverte des plusieurs alternatives de médicaments pour une maladie donnée, et une adoption rapide d'un médicament nouvellement mis sur le marché (Wazana, 2000).

Hemmenki* (1975) qui a étudié les facteurs qui influent sur le processus de prise de décision des praticiens lors du choix thérapeutique approprié a aussi montré que, les publicités et la pression des firmes pharmaceutiques occupent la première place des facteurs qui influencent le comportement de prescription.

2.1.1.7 Gouvernement fédéral et les gouvernements provinciaux et territoriaux

Au niveau national, Santé Canada, qui est le ministère public dont la mission est de « Classer les Canadiens parmi les populations les plus en santé au monde », s'appuie sur plusieurs piliers dont seulement deux sont relatifs à l'étude du choix thérapeutique pour la fibrillation auriculaire (FA). Ces deux piliers sont la recherche scientifique de qualité supérieure et les consultations régulières avec les Canadiens et Canadiennes dans le but de déterminer les soins de santé convenables à leurs besoins à long terme (Santé Canada, 2011).

Pour ses recherches scientifiques de points, Santé Canada élabore des lois et règlements conformément à son mandat. Ces lois sont mises en application dans toutes les provinces et territoires du Canada. De plus, elle finance des projets d'envergure relatifs à sa mission et à sa vision dans ces mêmes provinces et territoires.

Les ministères de santé de chacune des provinces et territoires ont pour mission la promotion de la santé dans leurs provinces respectives. En plus d'élaborer ses propres lois et réglementations pour anticiper ou répondre aux problèmes de santé de leurs populations, ces ministères mettent en

application la mission du ministère de la santé fédéral, dans leurs entités géographiques. Ces ministères décident, autorisent et contrôlent la prescription médicale dans leurs provinces et territoires respectifs. Dans cette dernière fonctionnalité, on remarque une grande disparité de prescription de médicaments dans ces provinces et territoires. Pour le traitement d'une même maladie, certaines provinces optèrent pour un médicament plus onéreux, tandis que d'autres choisirent celui qui est moins dispendieux comme le confirme l'atlas des ventes des médicaments au Canada (Morgan et al., 2008).

2.1.2 Méthodes utilisées pour résoudre le problème du choix thérapeutique

Cette section expose les principales familles d'approches utilisées pour résoudre la problématique du choix thérapeutique, afin de montrer les forces et faiblesses de ces modèles, et ainsi manifester la nécessité et l'intérêt de notre approche, et ses capacités de compenser les lacunes identifiées.

2.1.2.1 Analyse risque-bénéfices

Dans le domaine médical, plus précisément dans la prise de décision thérapeutique, l'analyse risque-bénéfices est une méthode permettant la description et l'agrégation des effets attendus d'une décision. Précisément, l'analyse risque-bénéfices permet de déterminer si les bénéfices du traitement escomptés d'une décision thérapeutique seront supérieurs à ses risques. Tous les modèles utilisant une approche risque-bénéfices sont décrits dans ce qui suit.

Modèle de prise de décision thérapeutique

Mancuso et Rose (1987) ont enquêté sur le processus cognitif utilisé lors de la prise de décision thérapeutique dans l'objectif d'identifier les stratégies utilisées par le médecin dans son choix du médicament approprié.

Les résultats de l'étude auprès des thérapeutes ont montré que le processus de choix du médicament approprié se déroule en trois phases successives qui sont la considération des caractéristiques du patient jugées importantes (son âge, son historique médical, etc.) et l'évaluation de chacune de ces caractéristiques indépendamment par rapport aux options de traitement disponibles (1); l'évaluation des options thérapeutiques dans le respect de la valeur assignée à chacune des caractéristiques (2), et la pondération des résultats (3). L'option thérapeutique qui totalise le maximum des points pour tous

les critères considérés dans leur ensemble, est considérée comme le choix thérapeutique optimal (Mancuso & Rose, 1987).

Approche de résolution active du choix thérapeutique

Dening et Haaijer (1992) ont expliqué le processus de prise de décision médicale à partir d'un modèle qui décrit la démarche des médecins lors du choix thérapeutique qu'ils ont baptisé « la méthode de la résolution active du problème ». Cette méthode consiste en deux phases importantes qui sont: la sélection de plusieurs options thérapeutiques possibles (evoked set), et le choix de la meilleure thérapie parmi plusieurs options (choosing a specific therapy).

La méthode de la résolution active du problème consiste en l'évaluation des avantages et des inconvénients de chacune des options thérapeutiques présélectionnées, en se basant sur les critères pharmaco-médicaux (efficacité du médicament, effets indésirables du médicament, le coût du médicament, l'acceptabilité du médicament par le patient) et sur les critères non pharmaco-médicaux comme l'expérience professionnelle, la demande du patient et l'acceptabilité professionnelle (Dening & Haaijer, 1990).

Les lacunes de la méthode de la résolution active du problème sont : la sélection seulement des choix thérapeutiques connus par le médecin et en ignorant l'existence des autres options de traitement (Williamson 1975; Dening et al. 1991), et la sélection du meilleur choix thérapeutique qui ne suit pas aucune règle scientifique car elle se base seulement sur l'expérience professionnelle du médecin (Helper et al., 1982; Wainwright et al., 2011).

Toutefois, les résultats de cette recherche ont montré que l'utilisation de la méthode de la résolution active du problème, la bonne évaluation des critères de décision et l'usage des connaissances exactes mènent toujours à l'identification du choix thérapeutique optimal (Dening et al, 1992).

Approche prédictive du choix thérapeutique

Partant de l'hypothèse que le comportement de la prescription est perçu comme une action raisonnée par le fait que le médecin évalue les avantages et les inconvénients de chacune des options thérapeutiques à sa disposition et opte pour celle qui maximise les bénéfices et minimise les risques, Dening et al., (1988) ont développé et testé le modèle de choix du médicament optimal sur deux cas

de maladies, à savoir, la colique néphrétique et le côlon irritable. En plus de trois options thérapeutiques qui avaient été mises à la disposition des médecins pour chacune de ces deux maladies, le modèle était basé sur trois critères principaux sur lesquels le médecin devait baser son évaluation, afin de trouver le médicament le plus performant. Le premier de ces trois critères était lié aux attitudes envers le médicament basé sur l'espérance des résultats du médicament (l'efficacité, les EMI, la complaisance et le prix). Le second critère reposait sur les normes subjectives du médicament. Ces normes sont basées sur l'espérance d'acceptabilité professionnelle (collègues, spécialistes, pharmaciens) du médicament et les demandes du patient. Le troisième, et le dernier des critères, était celui de l'expérience personnelle et professionnelle. Comme l'objectif de la recherche était de tester la puissance prédictive du modèle ainsi que le rôle de chaque élément de ce dernier, les résultats émanant de tous les tests d'évaluation ont montré que les médecins sont orientés dans leur prise de décision par l'espérance des résultats du traitement, de l'expérience personnelle et professionnelle, ainsi que de l'acceptabilité professionnelle du médicament. L'influence du patient a été trouvée très négligeable.

L'analyse interne du critère basé sur les attitudes liées au médicament a révélé que l'efficacité du médicament remporte sur les EMI, et que, le prix du médicament ne peut pousser le médecin à changer sa prescription à moins que les normes sur le médicament en question changent (Dening et al, 1988).

2.1.2.2 Modèles descriptifs

Dans le domaine du choix thérapeutique, le modèle descriptif consiste à décrire, nommer ou caractériser une option de choix thérapeutique de sorte qu'il apparaisse familier au thérapeute. Tous les modèles utilisant une approche descriptive sont décrits dans ce qui suit.

Approche centrée sur le patient

Dubertret (2006) a développé une technique médicale basée sur le patient, Patient-based medicine. Cette technique regroupe des connaissances et des savoirs capables d'assister le médecin dans la résolution des problématiques telles que l'évaluation de la sévérité de la maladie du patient et l'ajustement de la médecine fondée sur les preuves ou la médecine factuelle. La méthode consiste en quatre grandes phases, qui sont; le questionnement, l'explication, la négociation et la prescription.

Ces quatre grandes phases permettent au médecin de considérer tous les éléments caractéristiques du patient (son style de vie, la comorbidité, etc.) lors du processus de prise de décision sur le médicament optimal.

Le patient joue un rôle fondamental car c'est à partir de l'information qu'il fournit au médecin que ce dernier est capable de réussir son diagnostic, ainsi que sa prescription. Ce modèle exige qu'au moins le malade soit capable de communiquer efficacement son état de santé, pour bien faire valoir la sévérité de sa maladie. Le bien-fondé de cette technique est l'éducation du patient sur sa maladie; ce qui lui procure les capacités de prendre en charge et de surveiller prudemment l'évolution de son état sanitaire. Théoriquement, cette technique semble être un outil très performant pour la gestion des maladies chroniques, mais elle ne tient pas compte malheureusement de la logique de la pratique de la médecine clinique, du fait qu'elle exige plus de temps pour sa mise en application (Dubertret, 2006).

Règles thérapeutiques

Le livre « Therapeutic Choices » 6^{ème} édition (2011) est un outil fort important dans la pratique de la médecine clinique, surtout dans la phase cruciale du choix du médicament approprié pour une maladie donnée. Ce livre est dans la catégorie des règles thérapeutiques, la source essentielle pour la prise de décision thérapeutique. Cet ouvrage a été publié par l'Association des Pharmaciens du Canada, un organisme bénévole national qui représente près de 10 000 pharmaciens canadiens, qui exercent leur profession dans les secteurs communautaire, hospitalier, universitaire et industriel.

Il contient 120 chapitres et 3 annexes. Chaque chapitre présente l'information thérapeutique essentielle organisée en algorithmes et tableaux facilement lisibles pour chacune des maladies. Chaque chapitre débute par une description de la maladie dans ses différentes formes. Ensuite, les moyens de prévention de la maladie sont dressés d'une manière détaillée. Par la suite, le sous-chapitre de traitement inclut les choix thérapeutiques pharmacologiques et non pharmacologiques tout en précisant l'objectif de la thérapie. De même, les schémas méthodologiques sur la prévention et le traitement de chaque cas malade sont donnés. Puis, des tables des médicaments utilisés pour la prévention et le traitement, avec des précisions sur le dosage, les effets indésirables du médicament, les commentaires et le prix de chaque médicament sont aussi fournis.

Bref, le livre « Therapeutic Choices » est un excellent recueil de règles thérapeutiques pour la gestion des connaissances médicales, la prise de décision, ainsi que la qualité et la sécurité des soins.

Prise de décision thérapeutique collective

Cette étude s'intéresse aux cas maladifs qui ne sont pas traités par la stricte application des règles thérapeutiques bien définies. Son but est d'analyser l'impact du travail d'équipe sur l'activité de la prise de décision thérapeutique individuelle et son rôle dans la formulation des nouvelles règles thérapeutiques plus adaptées à ces cas particuliers. De plus, elle visait la compréhension des effets implicites des confrontations collectives sur l'acquisition et le développement des nouvelles connaissances, à l'échelle individuelle et au sein du groupe de praticiens.

Dans un premier temps, l'article parle de deux outils mis à disposition des praticiens pour les assister dans leur processus de prise de décision thérapeutique. Le premier outil est constitué par une série des directives qui sont des règles thérapeutiques créées par différents experts de divers domaines. Le livre «Therapeutic Choices (CPA. Fifty Edition)» en est l'exemple typique. L'existence de ces règles thérapeutiques a trois avantages importants qui en font les ressources essentielles de la prise de décision thérapeutique. Ces avantages clés sont que ces règles thérapeutiques sont des outils de : gestion des connaissances médicales, de prise de décision, et de gestion de la qualité et de la sécurité de la décision.

Le second outil est le comité de concertation pluridisciplinaire (CCP), qui regroupe différents médecins spécialistes de divers domaines dans le but d'examiner et de solutionner les cas compliqués non résolus par les règles thérapeutiques. Pendant les séances de ce comité, différentes solutions présentées sont confrontées et évaluées.

La situation en considération est celle de la prise de décision thérapeutique pour l'oncologie, une spécialité médicale d'étude, de diagnostic et de traitement de cancers. Pour l'oncologie, les décisions thérapeutiques sont basées sur la médecine fondée sur les faits, appelé aussi la médecine fondée sur les preuves (MFP).

La MFP se définit comme, "l'utilisation consciencieuse, explicite et judicieuse des meilleures données disponibles pour la prise de décision concernant les soins à prodiguer à chaque patient, [...]"

une pratique d'intégration de chaque expertise clinique aux meilleures données cliniques externes issues de recherches systématiques”(Wikipédia, 2011).

Selon les fondateurs de cette pratique, la MFP est un ensemble de trois éléments indispensables intimement liés et dont le résultat est la « décision ». Ces éléments sont l'expérience clinique, les données de la recherche et les préférences du patient (Sackett et al., 1996).

L'objectif principal de la MFP est l'homogénéisation des pratiques médicales dans le but d'améliorer la qualité des soins (Mello & Falzon, 2006).

Les décisions thérapeutiques pour l'oncologie sont prises pendant les réunions du comité de concertation pluridisciplinaire (CCP), un organe qui regroupe différents médecins spécialistes et chirurgiens (oncologues médicaux, oncologues radiothérapeutes, spécialistes d'organes (pneumologues, gastro-entérologues...), chirurgiens, radiologues, anatomo-pathologistes). Le but de ce comité est d'examiner et de solutionner les cas compliqués non résolus par la stricte application des règles thérapeutiques.

Techniquement, le CCP joue un rôle très important dans le processus de prise de décision thérapeutique. Quatre raisons principales justifient son importance. La première raison est que le processus de prise de décision thérapeutique est collectif par l'implication de plusieurs spécialistes différents. La seconde est que le travail d'équipe occupe maintenant une place de plus en plus importante dans les nouvelles formes d'organisation du travail. La troisième raison concerne la complexité de la prise de décision thérapeutique. L'implication du travail d'équipe permet au praticien d'éviter les événements médicamenteux iatrogènes (EMI), car la contribution du groupe guide à la prise de la meilleure décision par la simple raison que la décision prise au sein du groupe est le résultat du consensus de plusieurs experts. La quatrième raison, est que, la décision prise au sein du groupe de travail, a toujours plus de poids que celle prise individuellement.

La robustesse du CCP est basée sur deux fonctions principales. La première fonction intégrale a le pouvoir de coordonner les différentes opinions des spécialistes dans le but d'arriver à une solution qui prenne en considération toutes les opportunités et les contraintes de chacune des options proposées. La seconde fonction est le débat, qui a la fonctionnalité d'échanger les savoirs entre les sujets présentant des opinions identiques ou différentes selon leur champ d'expertise (Schmidt et al,

1991). La fonction de débat permet d'avoir une solution qui considère un plus grand nombre possible de critères (Barthe & Quéinnec, 1999). Cette dernière fonction permet aussi la génération de plusieurs solutions alternatives (Clark & Smith 1993, cité dans Hoc 1996).

En plus d'apporter des solutions claires, concises et bien raisonnées, les séances de concertations pluridisciplinaires permettent la conception de nouvelles idées de réflexion (Falzon et al., 1994); ce qui est à la base de l'adoption des nouvelles règles thérapeutiques conformes aux différents cas de complications, au sein de l'organisation.

En bref, ces séances apportent deux types de résultats. Le premier est le processus d'élicitation interactive qui est fondé sur l'échange et la déconstruction des savoirs. Le second est le processus d'expansion des savoirs, qui consiste au raisonnement de chacune des règles thérapeutiques pour tous les cas qui font l'objet d'étude.

En plus de la méthode CCP, l'approche "Allo-confrontation " a été utilisée. On a demandé aux praticiens de commenter les solutions (les choix thérapeutiques) pour leurs collègues. Cette approche a occasionné des changements sur la prise de décision du choix thérapeutique, car le praticien doit considérer les décisions de ses collaborateurs avant la prise de sa décision finale.

La méthode Allo-confrontation joue un rôle dans l'artefact cognitif, ce qui est à l'origine de la génération de deux fonctions essentielles. La première est l'accélération des capacités de traitement de l'information par la provision au praticien des nouvelles connaissances, poussant ce dernier à reconsidérer la présentation de sa problématique. La seconde est que le praticien est obligé de clarifier ses connaissances en prenant en compte les connaissances de ses pairs.

Les résultats de la recherche montrent que les bénéfices de ces deux approches (confrontations collectives et Allo-confrontations) vont au-delà des outils de l'aide à la décision, car elles permettent la génération des nouvelles connaissances au sein de l'organisation, ainsi que l'élaboration de nouvelles directives thérapeutiques.

Décision thérapeutique basé sur les résultats de traitement

Il existe plusieurs moyens pour justifier l'adoption et l'utilisation d'un nouveau médicament. Parmi ces derniers, le plus populaire est celui des tests de laboratoire. D'autres méthodes consistent à la

considération des résultats du médicament rapportés par le patient, ou ceux rapportés par le médecin.

L'objectif de cette étude est d'évaluer les trois choix thérapeutiques de la famille Phosphodiesterases (PDE) inhibiteur du type 5 disponible pour le traitement de la dysfonction érectile (impuissance sexuelle) en se basant sur les résultats rapportés par le patient. Ces trois options thérapeutiques étaient le Sildenafil, le Vardenafil et le Tadalafil. L'évaluation de ces trois médicaments aux critères liés à l'efficacité et à la sécurité du patient donne des résultats similaires, malgré que les médicaments en question aient des propriétés pharmacocinétiques différentes.

La complexité de la vie sexuelle humaine rend impossible pour le praticien de choisir la meilleure option thérapeutique même après que des tests faits en laboratoire aient donné des résultats satisfaisants pour un médicament donné. La dysfonction érectile est l'unique situation où le patient et son partenaire sont les seuls capables d'évaluer tous les aspects du traitement reçu (conséquences et bénéfices).

L'étude a donné des résultats conflictuels en ce qui concerne l'option thérapeutique la plus performante. Dans leur évaluation, les patients et leurs partenaires se sont limités seulement aux options de médicaments qu'ils ont essayé, et se trouvaient dans l'incapacité de juger l'efficacité et la sécurité du médicament qu'ils n'ont pas utilisé. Pour cette raison, la meilleure solution sera de laisser les partenaires tester toutes les possibilités possibles et de leur demander par la suite, laquelle des possibilités était la meilleure pour eux. Malgré que cette proposition soit la seule possible si on veut réellement avoir les résultats sur la réalité, elle a un obstacle relatif au coût du médicament. Certains patients auront des difficultés financières à essayer toutes les possibilités.

Même si la contribution du praticien semble limitée dans l'application de la méthode qui se base sur les résultats rapportés par le patient, ce dernier joue toujours un grand rôle du fait que c'est grâce à son expertise que le patient reçoit les instructions sur une meilleure administration du médicament (Hedelin & Ströberd, 2005).

2.1.2.3 Modèles de choix thérapeutique utilisant une méthodologie multicritère

Cette section parle de quelques des méthodes d'analyse multicritères utilisées dans le processus de prise de décision du choix thérapeutique approprié. Dans un premier temps, on parle d'analyse

scholastique d'accessibilité multicritère (ASAM). Dans un second temps, on évoque la méthode « Preference Ranking Organization Method for Enrichment of Evaluations - Geometrical Analysis for Interactive Aid (PROMETHEE-GAIA ». Enfin, on discute un cas d'analyse hiérarchique multicritère (AHP).

Analyse scholastique d'accessibilité multicritère (ASAM)

Tervonen et al. (2010) ont développé un modèle de groupe thérapeutique d'antidépresseurs (la Fluoxétine, la Paraxétine, la Sertraline et la Vanlafaxine) de la seconde génération, basé sur l'analyse scholastique d'accessibilité multicritère (ASAM). L'objectif de ces chercheurs était de démontrer la pertinence de l'ASAM dans l'analyse des risques et des bénéfices liés à l'administration de ces antidépresseurs au patient.

Le but principal de l'approche ASAM est tout d'abord de permettre le calcul des valeurs typiques du jugement qui appuient la décision. Ensuite, son rôle est de permettre la quantification de l'incertitude, pour enfin dessiner un profil compréhensible de tous les risques et bénéfices liés à l'utilisation d'un antidépresseur.

Les auteurs ont démontré que la médecine fondée sur les preuves, exige des praticiens de considérer différents aspects comme l'efficacité et la sûreté des résultats du médicament pour chaque patient avant toute prescription. De plus, l'étude montre qu'une bonne analyse des avantages et des inconvénients de chaque médicament guide le praticien au choix du médicament approprié, celui non susceptible d'entraîner des événements médicamenteux iatrogènes chez le malade.

L'approche ASAM représente une grande force en matière d'anticipation des effets liés à l'utilisation d'un antidépresseur, comme la tolérance, la réponse au traitement et les événements indésirables. Elle guide le décideur (praticien) dans son choix de la meilleure solution même si, l'information de la problématique à sa disposition est incomplète, imprécise et incertaine. Un avantage de l'ASAM comparativement aux autres méthodes multicritères d'aide de décision est qu'elle est toujours applicable même si le décideur ne dispose d'aucune information sur ses préférences.

L'analyse de l'efficacité et de la sûreté de ces quatre antidépresseurs a montré que l'approche

scholastique d'accessibilité multicritère est très appropriée pour quantifier les valeurs de compromis et l'incertitude liée à la décision. Grâce à cette méthode, le praticien serait capable d'obtenir une évaluation des risques et des bénéfices liée à l'utilisation de chaque antidépresseur. Nous notons cependant que seuls deux critères sont considérés, à savoir l'efficacité et la sûreté.

***Preference Ranking Organization Method for Enrichment of Evaluations -
Geometrical Analysis for Interactive Aid (PROMETHEE-GAIA)***

Mareschal et al.(1999) ont exploré l'utilité et l'intérêt de l'utilisation des méthodes multicritère d'aide à la décision, PROMETHEE [Preference Ranking Organisation Method for Enrichment Evaluations], comme outil d'assistance et d'aide à la décision lors de la sélection empirique d'antibiotiques pour le traitement de la pneumonie nosocomiale.

Dans cette étude, la recherche de l'antibiotique le plus approprié a été faite en faisant une comparaison entre six différentes sortes d'antibiotiques recommandées et favorables au traitement de la pneumonie nosocomiale en Belgique. Ces médicaments sont : Ceftasidim, Cefepim, Cefrom, Meropenem, Imipenem/Cilastatine et Piperacillin/Tazobactam. Les critères retenus pour effectuer cet exercice étaient : l'efficacité (clinique et bactériologique), la tolérance, la pharmacodynamique, l'impact écologique et le prix.

Les poids assignés à chaque critère dans cette analyse reflétaient la perception d'un panel d'experts. Ces poids ont été assignés au moyen du processus analytique hiérarchique (Saaty, 1986).

Les résultats de l'étude ont classifié les antibiotiques selon leur ordre de pertinence et d'efficacité pour le traitement de la pneumonie nosocomiale. Ainsi, Cefepim et Meropenem ont été choisis par la méthode comme les choix thérapeutiques les plus appropriés pour le traitement de la pneumonie nosocomiale. Cefpirom et Ceftazidine ont été considérés comme les choix moyennement bons pour le traitement, tandis que, Imipenem/Cilastatine et Piperacilline/Tazobactam sont considérés les moins appropriés pour le traitement de la pneumonie nosocomiale.

Avec seulement un minimum d'information sur les préférences du décideur et sur les effets indésirables liés au choix thérapeutique, l'approche PROMETHEE s'avère un outil très performant d'aide à la décision pour les praticiens dans leur choix du médicament approprié.

Analyse hiérarchique multicritère (AHP)

James (1989) a déterminé le choix thérapeutique optimal pour une jeune femme hospitalisée suite à la pyélonéphrite aiguë, durant les deux premiers jours de son traitement. L'auteur de cet article a opté pour l'analyse hiérarchique multicritère (AHP) comme méthode. Les choix thérapeutiques mis à la disposition des médecins pour ce cas malade comprenaient sept antibiotiques à voie intraveineuse. Ces derniers étaient : ampicilline, céfazoline, gentamicine, triméthoprim-sulfaméthoxazole, céfuroxime, ampicilline-gentamicine et céfazoline-gentamicine. Les critères utilisés pour comparer ces options de traitement étaient : l'optimisation de la guérison, la minimisation des effets négatifs du médicament (très grave, grave et limité), la minimisation de la résistance à l'antibiotique et la minimisation du coût (coût total et coût du patient). Les poids appropriés ont été attribués à chaque critère selon le jugement de 61 médecins pratiquants. Une comparaison des sept options thérapeutiques a été faite par rapport aux critères en utilisant les informations publiées sur les fréquences attendues de pathogènes urinaires et la toxicité des médicaments ; les sensibilités locales et les charges des antibiotiques, ainsi que les opinions d'experts quant à la capacité de l'antibiotique d'induire la résistance antimicrobienne.

Lors de cette démarche analytique, l'approche AHP s'est montrée très vigoureuse par son pouvoir d'incorporer une multitude de critères de décision dans un seul modèle, sa capacité de faire l'évaluation comparée de chaque paire de critères, ainsi que sa facilité d'utilisation dans l'évaluation comparée de chaque paire d'options en regard de chaque critère. La simplicité procédurale de la méthode d'analyse hiérarchique multicritère semble proche des lignes directrices de gestion des patients, ce qui fait d'elle un outil technique facilement adaptable par le praticien dans l'analyse des décisions médicales très complexes.

Les résultats de l'analyse ont identifié la combinaison de l'ampicilline et de gentamicine comme l'antibiotique optimal pour le traitement de la pyélonéphrite aiguë chez la jeune femme pendant les deux premiers jours de son hospitalisation.

Programme évolutif multicritère

Grosan et al. (2007) ont développé un programme évolutif multicritère pour évaluer les traitements de la névralgie trijumeau, une affection constituée par une atteinte du nerf trijumeau, cause

fréquente de céphalée (douleurs de la tête) aiguë, paroxystique et récidivante. La névralgie trijumeau entraîne des douleurs majeures, qui peuvent être très handicapantes et la source d'une détresse psychologique majeure dans les cas sévères.

Le programme évolutif multicritère développé par Grosan et al. (2007) fait partie de la famille des algorithmes évolutionnaires, un ensemble d'algorithmes stochastiques qui utilisent les principes de l'évolution naturelle pour résoudre des problèmes divers. Leur fonctionnement repose sur la génération aléatoire de solutions potentielles, puis la sélection des meilleures solutions selon un critère préétabli. La réussite de ces algorithmes résulte principalement dans la sélection des critères pertinents, et leur capacité d'évaluer en un temps raisonnable toute la population à l'étude (actions) (Perdigou, 2011).

Perdigou (2011) explique que le fonctionnement des algorithmes de programmation évolutive suit une démarche itérative qui commence par:

1. Initialisation aléatoire d'une population de départ
2. Évaluation de toute la population (toutes les options thérapeutiques) selon un ou plusieurs critères (objectifs)
3. Boucle jusqu'à un « critère de fin »:
 1. Sélection des meilleurs individus
 2. Mutation/croisement des individus sélectionnés pour recréer une population complète
 3. Évaluation de toute la population selon les objectifs

Le programme développé par Grosan et al. (2007) avait comme objectif d'évaluer les cinq options thérapeutiques (*infiltrations de la streptomycine, thérapie laser de faible niveau, traitement par greffe de la peau, traitement par greffe de nerf sciatique, le traitement par la neurectomie*) sur sept critères pertinents (*période d'hospitalisation, atténuation temporairement des douleurs, soulagement des douleurs, nombre de crises, niveau de douleur, localisation de la douleur, traitement*), afin de ranger ces cinq options de traitement par ordre de leur efficience dans la prise en charge des patients de la névralgie trijumeau. Les données utilisées pour cette étude représentent les résultats des 251 patients de la névralgie trijumeau, et avaient été récolté sur une période de 8 ans.

Les résultats du programme développé pour solutionner cette problématique ont donné comme solution un rangement de cinq options thérapeutiques selon leur ordre d'efficacité. Ainsi, le traitement par greffe de nerf sciatique vient en première position suivi du traitement par greffe de la peau. Les infiltrations de la streptomycine occupent la troisième position, tandis que la thérapie laser de faible niveau prend la quatrième place. C'est le traitement par la neurectomie qui est le traitement qui représente un faible niveau d'efficacité comparativement à ses pairs.

Malgré les résultats satisfaisants pour cette problématique, Perdigou (2011) signale que l'algorithme peut très bien ne jamais converger vers une solution satisfaisante. Soit parce que celle-ci est trop difficile à atteindre (temps de convergence infini), ou soit parce que l'algorithme converge prématurément vers une solution localement optimale, et ne peut plus sortir de ce "cul-de-sac évolutionniste".

2.2.Méthodologie d'aide multicritère à la décision et choix thérapeutique

Ce chapitre décrit le champ de l'aide multicritère à la décision, ses fondements, les principales méthodes auxquelles elle a donné lieu et sa pertinence par rapport à la problématique du choix thérapeutique comme problème de décision. Dans un premier temps les principaux aspects de la méthodologie d'aide multicritère à la décision sont décrits. Dans un second temps, on s'intéresse à l'application de l'aide multicritère à la décision à la problématique du choix thérapeutique. Avant d'aborder ces deux parties essentielles, on présente le Tableau 2.1 qui résume simplement les termes spécifiques propres aux méthodes discrètes d'aide multicritère à la décision.

TERMINOLOGIE	DESCRIPTION
Actions potentielles (alternatives)	Choix disponibles (de quelques-uns à des centaines)
Critères (attributs)	Aspects suivant lesquels les alternatives sont examinées (qualitatifs ou quantitatifs)
Unités	Façon d'exprimer la performance vs les critères (tangibles ou intangibles)
Poids des critères	Importance attribuée aux critères
Le Décideur (Decision maker - DM)	Entité qui apprécie les divers aspects intéressant la décision, exprime les préférences et les fait prévaloir dans l'évolution du processus.
L'homme d'étude (HE) : un spécialiste (chercheur opérationnel, ingénieur, statisticien,...), proche ou non du DM	Rôles de l'HE: 1. expliciter les objectifs du DM en dialoguant avec lui

	2. expliciter le modèle (le DM doit comprendre le modèle pour y adhérer) 3. exploiter le modèle en vue d'éclairer la recherche d'une solution 4. éclairer le DM sur les conséquences de certains choix 5. préconiser, conseiller certains choix
--	--

Tableau 2.1 : Terminologie spécifique aux méthodes d'aide multicritère à la décision

2.2.1 Méthodologies d'aide multicritère à la décision

Cette section discute globalement des méthodologies d'aide multicritère à la décision. Tout d'abord elle parle des principes de base des méthodologies d'aide multicritère à la décision, ensuite elle donne un bref aperçu de quelques méthodes d'analyse multicritère, et enfin elle discute de deux méthodes d'analyse multicritère partout les plus utilisées et pour lesquelles on retrouve des applications par rapport à la problématique du choix thérapeutique qui sont; la méthode d'analyse hiérarchique (AHP), et la Preference Ranking Organisation METHod for Enrichment Evaluations - Geometrical Analysis for Interactive Aid (PROMETHEE-GAIA).

2.2.1.1 Aide à la décision

Selon Roy (1992), "L'aide à la décision est l'activité de celui qui, par des voies dites scientifiques, aide à obtenir des éléments de réponse à des questions que se posent des acteurs impliqués dans un processus de décision, éléments concourant à éclairer la décision en vue de favoriser un comportement des acteurs qui soit de nature à accroître la cohérence entre l'évolution du processus d'une part, les objectifs et ou les systèmes de valeurs au service desquels ces acteurs se trouvent placés d'autre part".

Utilisées pour la première fois dans le domaine militaire pour améliorer l'approvisionnement des troupes dans l'objectif de maximiser l'apport en vivre, et en minutions, en considérant des contraintes comme, le stock en disposition, les moyens de transport, et le temps disponible; les méthodes employées à cette époque appartiennent à la famille des méthodes de la recherche opérationnelle.

Dynamisées par leur succès, elles ont été introduites dans d'autres secteurs d'activités humaines, plus particulièrement en économie où la décision concernait un système ouvert, qui intègre des

dimensions de nature différentes telles qu'économiques (optimisation de coût, de production) et sociale (acceptation d'un groupe, impact sur la santé, etc.). Ces méthodes qui avaient le mérite de déboucher sur des problèmes mathématiquement bien posés, ce qui est le contraire de la réalité, n'ont pas tardé à montrer des faiblesses. Les défaillances de ces approches sont simplement expliquées par le fait que dans l'optimisation d'une unique fonction économique, la comparaison de plusieurs actions possibles se fait rarement en suivant un seul critère. De plus, les préférences sur un critère sont, dans bien des cas, difficilement modélisables par une seule fonction. De même, lorsqu'il y a plusieurs objectifs, il est impossible de les atteindre tous en même temps (Maystre et al, 1994).

Schärling (1985) justifie l'échec de la recherche opérationnelle par son objectif trop ambitieux : “ Designer en toutes circonstances, la meilleure décision, l'optimum...même quand cette notion était vide de sens”

L'optimisation d'une seule fonction économique se base sur trois grandes hypothèses. La première hypothèse, “globale”, stipule que la recherche d'une décision optimale par toutes les actions potentielles, consiste seulement au choix d'une seule action parmi ces dernières comme meilleure. Cette première hypothèse suppose que toutes les actions potentielles comprennent tous les aspects de la question et qu'elles sont mutuellement exclusives. Contrairement à cette hypothèse, toutes les actions potentielles sont souvent complémentaires, partielles et très rarement globales. La seconde hypothèse, la “stabilité”, rejette toute forme de mise en cause de l'ensemble des actions potentielles lors de l'étude. Or pendant l'étude, il est très fréquent que des nouvelles idées surviennent et influencent l'ensemble des actions. La troisième et la dernière hypothèse est celle de “complète comparabilité transitive”. Cette dernière souffre de trois grandes critiques qui sont; l'ignorance de la situation d'incomparabilité, l'oubli que la préférence n'est pas nécessairement transitive, et le fait d'ignorer que l'indifférence peut être intransitive (Ben Mena, 2000).

Suite à cette déception de la recherche opérationnelle, plusieurs chercheurs se sont lancés à la recherche et au développement d'autres méthodes capables d'affronter et de solutionner les problématiques très complexes, celles susceptibles d'intégrer tout type de critère, et de comparer différents scénarios de solution possible, dans le but de trouver un judicieux compromis plutôt qu'un optimum souvent désuet (Roy, 1986; Keeney et al, 1976; Vincke, 1976; Schärling, 1985).

2.2.1.2 Subjectivité et Objectivité

La compréhension de la nature subjective et objective de la prise de décision pour un problème multicritère est difficilement discernable. Elle exige la distinction entre une décision et une détermination. Dans un contexte de la disponibilité d'un seul choix de médicament, parler de décision est abusif. Si le médecin se trouve dans une telle situation, l'utilisation du terme détermination serait le plus approprié.

Belton (1990) a expliqué qu'une décision demande l'existence de la considération de plusieurs critères d'une part, et la contradiction entre ces critères d'une autre part. Or dans un processus de prise de décision, chaque critère est apprécié dépendamment du décideur en charge, du lieu et du moment. Cette dépendance de la décision aux facteurs extérieurs (décideur, temps, lieu) explique la subjectivité des méthodes multicritères. Lors de son exposé à l'École polytechnique de Lausanne, le professeur Slowinsky, a mis au clair, la nature subjectif de toute décision: «Un problème multicritère n'a pas de solution, si on n'apporte pas une information supplémentaire qui est la préférence du décideur » (Joerin, 1997)

Ainsi, il est plus facile de comprendre la nature subjective des méthodes multicritères et la nature objective du problème monocritère.

2.2.1.3 Problématiques sans solutions optimales

Partant de l'affirmation du professeur Slowinsky (Joerin, 1997), qui nie l'existence de la décision sans l'apport d'information supplémentaire, l'existence d'une solution optimale est mise en cause par la simple raison que la décision change avec le décideur.

Roy (1981) explique les trois contraintes qui conditionnent l'existence d'une solution optimale. Les deux premières concernent les solutions possibles (actions). Elles stipulent que toutes les actions considérées doivent être exclusives d'une part, et exhaustives d'autre part. Ces deux conditions signifient que les actions doivent être triées préalablement et définitivement pour être considérées et négligées. Seules les actions considérées et possibles sont maintenues dans le processus d'aide à la décision. L'introduction d'une nouvelle action à l'ensemble des actions de départ implique nécessairement la perte de la validité de l'optimum. La troisième condition de l'existence d'un optimum concerne les préférences du décideur entre les différentes solutions possibles à sa

disposition. Ces actions doivent être nécessairement complètement transitives. De cette condition, seulement deux relations sont possibles entre les actions : la préférence stricte et l'indifférence.

Roy (1981) explique que la transitivité des préférences du décideur est la condition la plus contraignante de l'optimisation parce que les préférences du décideur sont souvent floues, incomplètement formulées et non transitives (paradoxe de Luce). L'évolution ou le jaillissement des nouvelles idées sur les préférences du décideur au cours du processus de décision est un obstacle dans l'atteinte de l'optimum.

2.2.1.4 Le but des méthodes d'analyse multicritère

Belton (1990) a explicitement clarifié le but des méthodes d'analyse multicritère. Elle a tout d'abord rappelé que la recherche en psychologie a montré que le cerveau humain ne peut considérer simultanément qu'un nombre restreint de critères (informations). Ensuite, elle a exprimé l'objectif des méthodes d'analyse multicritère en statuant que ces dernières aident les décideurs à organiser et à synthétiser leurs informations et à comprendre leur systèmes de valeurs et de préférence par rapport à la prise de décision.

“The principal aim is to help decision makers learn about the problem situation, about their own and others values and judgments, and through organization, synthesis and appropriate presentation of information to guide them in identifying, often through extensive discussion, a preferred course of action” (Belton, 1990).

La pertinence des méthodes d'analyse multicritère réside dans leur capacité à intégrer tout type de critères, ce qui dirige le décideur vers un judicieux compromis plutôt qu'un optimum désuet.

2.2.1.5 Les bases méthodologiques

D'une manière générale, la confrontation d'un problème multicritère exige la recherche de la “solution la plus appropriée”, qui prend en considération un certain ensemble de critères. Cette solution pouvant prendre diverses formes (choix, affectation, classement). La recherche de cette solution équitable est faite en quatre étapes. Le dressage de la liste des actions potentielles, le dressage de la liste des critères à prendre en considération, l'établissement du tableau des performances et l'agrégation des performances.

Le dressage des actions potentielles

«Une action potentielle est une action réelle ou fictive, provisoirement jugée réaliste par un acteur au moins ou présumée comme telle par l'homme d'étude en vue de l'aide à la décision. L'ensemble des actions potentielles sur lequel l'aide à la décision prend appui au cours d'une phase d'étude est noté A» (Roy, 1985). L'ensemble des actions A est la représentation d'une éventuelle contribution à la décision globale, susceptible, eu égard à l'état d'avancement du processus de décision, d'être envisagée de façon autonome et de servir de point d'application à l'aide à la décision.

Le terme "autonome" signifie que l'action peut être considérée isolément de toute autre sans pour autant perdre sa portée décisionnelle ou sa valeur de point d'application d'aide à la décision (Roy, 1985).

Le dressage de la liste des critères à prendre en considération

Le choix des critères découle des conséquences des actions, c'est-à-dire de "tout effet ou attribut de l'action susceptible d'interférer avec les objectifs ou avec le système de valeurs d'un acteur du processus de décision, en tant qu'élément primaire à partir duquel il élabore, justifie ou transforme ses préférences" (Roy 1985).

Les critères ont pour rôle d'évaluer la performance d'action tout en quantifiant les conséquences associées à l'action. Cette comparaison des actions donne quatre types de relations possibles : l'indifférence, la préférence stricte, la préférence faible et l'incomparabilité. Ces dernières sont définies au tableau 2.2. L'ensemble des critères en considération est nommé famille F (Ben Mena, 2000).

Situation	Définition	Relation binaire (propriétés)
Indifférence	Elle correspond à l'existence de raisons claires et positives qui justifient une équivalence entre les deux actions	I : relation symétrique et réflexive
Préférence stricte	Elle correspond à l'existence de raisons claires et positives qui justifient une préférence significative en faveur de l'une (identifiée) des deux actions	P : relation asymétrique (irréflexive)
Préférence faible	Elle correspond à l'existence de raisons claires et positives qui infirment une préférence en	Q (comme «quasi») : relation asymétrique

	faveur de l'une (identifiée) des deux actions mais ces raisons sont insuffisantes pour en déduire soit une préférence stricte en faveur de l'autre soit une indifférence entre ces deux actions (ces raisons ne permettent donc pas d'isoler l'une de deux situations précédentes comme étant la seule appropriée)	(irréflexive)
Incomparabilité	Elle correspond à l'absence de raisons claires et positives justifiant l'une des trois situations précédentes	R (comme refus de se prononcer) : relation symétrique irréflexive

Tableau 2.2: Définition de l'indifférence, de la préférence faible, de la préférence stricte et de l'incomparabilité (Ben Mena, 2000)

Les critères choisis doivent respecter les exigences d'exhaustivité, de cohésion et de non-redondance (Roy, 1985).

L'établissement du tableau des performances

Le tableau de performance est constitué en lignes, des actions de A, et en colonnes, des critères de F. La représentation de l'ensemble A des actions et de l'ensemble F des critères permettent de comprendre chaque action comme un vecteur à n dimensions dans l'espace des critères.

L'agrégation des performances

L'agrégation des performances consiste à l'élaboration d'un prototype des préférences globales. Ce modèle est une représentation formalisée de telles préférences relativement à un ensemble A d'actions potentielles, que le décideur juge appropriée au problème d'aide à la décision.

2.2.1.6 Bref aperçu sur quelques différentes méthodes d'analyse multicritère

L'objectif de cette étude n'est pas de faire un examen complet de différentes méthodes d'analyse multicritère. Nous avons opté pour présenter un aperçu sommaire de ces dernières et une biographie pour les intéressés.

Les méthodes d'analyse multicritère comprennent une multitude d'approches différentes. Ce qui peut être vu comme une force ou une faiblesse (Bouyssou et al. 1993).

Les méthodes d'analyse multicritère se distinguent par la nature de la problématique à affronter. (Roy 1993) propose quatre problématiques décisionnelles. La problématique "alpha" qui concerne la

sélection de meilleures actions. La problématique “bêta” qui est traitée par un tri des différentes actions dans des classes prédéfinies (bonnes, moyennes, mauvaises). La problématique “gamma”, dont l’objectif est de ranger les actions de la meilleure à la moins bonne. Et enfin, la problématique “delta” qui a comme tâche de décrire les actions et leurs conséquences. Les différentes sortes de problématiques sont résumées au tableau 2.3.

Problématique	Objectif	Résultat
Alpha	Éclairer la décision pour le choix d’un sous-ensemble aussi restreint que possible en vue d’un choix final d’une seule action, ce sous-ensemble contenant de meilleures actions ou, à défaut, des actions satisfaisantes	Un choix ou une procédure de sélection
Bêta	Éclairer la décision par un tri de résultat d’une affection de chaque action à une catégorie, les catégories étant définies a priori en fonction de normes ayant trait à la suite à donner aux actions qu’elles sont destinées à recevoir	Un tri ou une procédure d’affectation
Gamma	Éclairer la décision par un rangement obtenu en regroupant tout ou partie (les plus «satisfaisantes») des actions en classe d’équivalence, ces classes étant ordonnées, de façon complète ou partielle, conformément aux préférences	Un rangement ou une procédure de rangement
Delta	Éclairer la décision par une description, dans un langage approprié, des actions et de leurs conséquences	Une description ou une procédure cognitive

Tableau 2.3: Les quatre problématiques de référence (Roy, 1985)

Méthodes sans compensations

Comme son nom l’indique, la méthode sans compensation n’autorise pas de compensation entre les critères. C’est-à dire qu’une mauvaise note ne peut nullement être compensée par un ou plusieurs meilleures notes ailleurs. Qualifiée d’hiérarchique, cette méthode consiste à prendre en compte les critères successivement et à éliminer à chaque étape les actions non satisfaisantes au critère considéré. Cette approche est très convenable à des critères techniques et de nature binaire, où l’appréciation de la qualité du critère est réalisée à travers un seuil clairement déterminé (possible/impossible). Le résultat obtenu est, dans ce cas, les solutions techniquement possibles.

Les méthodes sans compensation présentent par contre deux inconvénients quand elles sont appliquées à des problématiques non triviales. Le premier inconvénient consiste en l’élimination des

actions jugée prématurée et inefficace. De ce fait, il est difficile de choisir des filtres qui produisent sûrement un résultat intéressant. La seconde imperfection, jugée principale, est l'effet de seuil (conservé/rejeté) qui risque d'éliminer les bons compromis. L'utilisation de ces méthodes nécessite presque toujours un tâtonnement sur la valeur des seuils. Cette méthode devient difficile à interpréter lorsqu'il y a l'existence de 4 à 5 critères, car certaines différences importantes entre les critères deviennent impossibles à détecter (Carver, 1991).

Méthodes d'agrégation

L'existence dans la nature des choses qu'aucune méthode ne respecte la totalité des exigences qu'un utilisateur pourrait trouver normales dans l'idée du multicritère, est l'une des raisons qui explique la multitude des méthodes multicritères (Schärlig, 1985). Le décideur doit choisir sur quelle exigence il va céder. Face à ce choix, on peut distinguer trois attitudes ou approches opérationnelles, à savoir; l'agrégation complète, l'agrégation partielle et l'agrégation locale (Roy, 1985).

Agrégation complète

Il existe plusieurs appellations données à la méthode d'agrégation complète. Roy (1985) et Maystre et al (1994) la baptisent « approche du critère unique de synthèse évacuant toute incompatibilité » tandis que Vincke (1989) la nomme « théorie de l'utilité multiattribut » (MAUT). Ces méthodes autorisent la compensation totale entre critères. Elles utilisent une fonction mathématique qui produit une valeur unique à partir des notes provenant de différents critères. Cette valeur qualifie globalement l'action. Étant donné que le résultat de cette procédure est une valeur cardinale, ces méthodes sont qualifiées de complètement transitives. La somme ou la moyenne pondérée de notes est l'exemple le plus connu de ces méthodes. Elle présente comme défauts, graves ou non selon la situation, une compensation possible entre critères (notes) et une forte sensibilité aux changements d'échelle. La multiplication de ratios, avec les poids en exposants, est une méthode qui pallie ces défauts mais nécessite que chaque échelle de critère aille dans le même sens. Les autres exemples pour ces méthodes sont : le goal-programming (Ignizio, 1978), les déclassements comparés (Le Boulanger, Roy, 1970), les méthodes "politiques" (dictature, hiérarchie, démocratie parfaite), MAUT (Multiple Attribute Utility Theory) (Keeney, Raiffa, 1976), UTA (Utilités Additives) (Jacquet-Lagrange, Siskos, 1982). MAUT et UTA qui considèrent chaque critère comme une fonction d'utilité à intégrer dans une super-fonction d'utilité.

La complète transitivité est le principal défaut des méthodes d'agrégation complète. Selon Schärling (1985) « Ces méthodes établissent une fonction-critère unique, qui est certes le fruit de jugements posés critère par critère, mais qui n'en revient pas moins à une agrégation finale monocritère. (...) En voulant tout agréger, ces méthodes risquent fort de n'être que des moulinettes écrasant les nuances ». Une autre lacune de ces méthodes réside dans la difficulté de déterminer la fonction d'agrégation du fait qu'à l'exception des poids toutes les nuances dans les préférences des décideurs doivent y être intégrées. Roy (1993) statue que « La construction d'un critère unique de synthèse apparaît, aux yeux de beaucoup, comme la plus naturelle. On la croit généralement aisée parce que simple. La complexité des résultats théoriques (...), jointe à la pauvreté des résultats concernant divers problèmes importants auxquels se trouve confronté le praticien, nous invite à souligner le caractère trompeur de cette apparente facilité ».

Agrégation partielle

Les méthodes d'agrégation partielle, de leur manière de respecter l'incomparabilité et l'intransitivité au prix de la clarté des résultats, ne permettent pas d'obtenir un résultat indiscutable comme tout ce qui est à la base de mathématique (Schärling, 1985). Ces méthodes se contentent d'appréhender partiellement les conséquences des divers jugements, d'où leur attitude dite agrégation partielle.

Les méthodes d'agrégation partielle consistent à la comparaison des actions deux à deux et à la vérification si, selon certaines conditions préétablies, l'une des deux actions surclasse l'autre ou pas et ce, de façon claire et nette. Cette comparaison s'effectue en considérant, critère par critère, les avantages et les inconvénients d'une action vis-à-vis de l'autre. De cette démarche, il est aussi possible de déterminer la relation qui lie deux actions en considération. Cette relation veut se présenter de plusieurs formes à savoir, l'indifférence, l'incompatibilité, la préférence forte ou faible (Voir les définitions au Tableau 2.2). Cette procédure donne comme résultat un graphe des relations d'action à action, qu'il faut analyser pour obtenir, soit la meilleure action, soit un tri des actions, ou un rangement.

L'avantage de ces méthodes réside dans la richesse des relations possibles entre les actions. De plus, ces méthodes n'imposent pas au décideur des contraintes de rationalité mathématique, telle que la transitivité de la préférence ou de l'indifférence. Étant donné que les critères sont considérés séparément, ils peuvent être de natures très différentes. Pour cette raison, il est possible de traiter

simultanément des critères qualitatifs et quantitatifs, tout en respectant les propriétés nominales, ordinales et cardinales des évaluations. Les plus connues et les plus populaires des méthodes d'agrégation partielle sont les méthodes des familles PROMETHEE (Preference Ranking Organisation METHod for Enrichment Evaluations) (Brans et al, 84) et ELECTRE (Elimination ET Choix Traduisant la Réalité) (Roy, 1968).

Les lacunes de ces méthodes résident principalement dans la forme des résultats. Au lieu d'être une action singulière, les résultats de ces méthodes sont pour la plupart des fois un groupe d'actions qui contient sûrement la meilleure action, mais aussi des actions qui ne sont pas forcément très intéressantes, mais qui sont très singulières au point d'être incomparables. De ce fait, ressortir le résultat final demande une analyse du graphe des relations et cette analyse est presque toujours difficile et sensible du fait de sa complexité. Schärting (1985) commente ce manquement en affirmant que «(...) on décide d'emblée qu'on ne dégagera que les éléments sûrs... même s'ils ne sont pas assez nombreux ou assez probants pour permettre de trancher de manière nette et précise». L'autre inconvénient est lié à la comparaison deux à deux des actions, cette manière de procéder limite pour des raisons pratiques, le nombre des actions.

Agrégation locale

Contrairement aux méthodes d'agrégation complète qui utilisent une fonction de synthèse pour comparer entre elles l'ensemble des actions et les méthodes d'agrégation partielle qui comparent directement deux à deux toutes les actions, les méthodes par agrégation locale n'affectent jamais cette opération, car elles ne traitent simultanément qu'un extrait de l'ensemble des actions. Le principe de ces méthodes est l'exploitation interactive et itérative de l'ensemble des actions. Plus concrètement, lors d'une itération, une action, a priori intéressante est tout d'abord sélectionnée. Par la suite, une sélection d'un groupe d'actions relativement proches de l'action initiale est faite. La comparaison des actions appartenant à ce groupe est faite afin de trouver une action qui est préférée à l'action initiale. Cette action devient l'action initiale d'une nouvelle itération. Le processus s'arrête lorsque le décideur se montre satisfait.

Schärting (1985) nomme la méthode d'agrégation locale «technique d'agrégation locale itérative», tandis que Roy (1985) et Maystre et al. (1994) la baptisent «approche du jugement local interactif avec itérations essais-erreur», et pour Vincke (1989), elles sont les «méthodes interactives».

Schäriling (1985) recommande les méthodes d'agrégation locale pour les situations très complexes où il y a l'existence d'un nombre infini d'actions. Il dit : «(...) placé devant un ensemble A (d'actions) très riche, le responsable ne sait plus très bien où il en est, il ne parvient pas à exprimer ses préférences de manière explicite, surtout s'il est sensible à des critères divergents. Mais on peut aussi inverser l'ordre du raisonnement : non pas dire que la méthode d'agrégation locale et itérative est imposée par la richesse de l'ensemble A, mais qu'elle apparaît chaque fois quand le décideur ne connaît pas très bien ses préférences. Et ajouter que cela se produit notamment - mais pas uniquement- lorsque A est grand ou infini».

2.2.1.7 La méthode d'analyse hiérarchique ou AHP (Analytic Hierarchy Process)

La méthode d'analyse hiérarchique ou AHP (Analytic Hierarchy Process) est une méthode multicritère développée par le professeur Thomas L. Saaty de Wharton School of Business de l'Université de Pennsylvanie (Saaty, 1980). La méthode AHP repose sur la comparaison de paires d'options et de critères. La méthode AHP suit trois principes fondamentaux qui sont la structuration hiérarchique, la structuration des priorités et la comparaison binaire, ainsi que la cohérence logique.

La résolution d'une problématique donnée par la méthode AHP doit suivre une série de procédures qui consiste en 5 étapes. Ces dernières sont résumées au tableau 2.4.

Étape 1 : Décomposer le problème complexe en une structure hiérarchique	Étape 4 : Synthétiser les priorités
Étape 2 : Effectuer les combinaisons binaires	Étape 5 : Cohérence des jugements
Étape 3 : Déterminer les priorités	

Tableau 2.4: Procédure de la résolution d'un problème par la méthode AHP

L'échelle de valeurs de la méthode AHP varie entre 1 et 9, où 1 est la plus petite valeur justifiant l'égalité d'importance de deux éléments en considération, tandis que 9 est la plus grande valeur justifiant l'élément qui est absolument important par rapport à l'autre.

L'application d'échelle de valeur est faite pendant l'exécution des combinaisons binaires (étape 2), où une comparaison d'importance relative de tous les éléments appartenant à un même niveau de la hiérarchie pris deux par deux, par rapport à l'élément du niveau immédiatement supérieur est effectuée. Le tableau 2.5 résume l'échelle de valeur de la méthode AHP.

Degrés d'importance	Définitions	Explications
1.0	Importance égale de deux éléments	Deux éléments contribuent autant à la priorité
3.0	Un élément est un peu plus important que l'autre	L'expérience et l'appréciation personnelles favorisent légèrement un élément par rapport à l'autre
5.0	Un élément est plus important que l'autre	L'expérience et l'appréciation personnelles favorisent fortement un élément par rapport à l'autre
7.0	Un élément est beaucoup plus important que l'autre	Un élément est fortement favorisé et sa dominance est attestée dans la pratique
9.0	Un élément est absolument plus important que l'autre	Les preuves favorisant un élément par rapport à un autre sont aussi convaincantes que possible
.2.0, 4.0, 6.0, 8.0	Valeurs intermédiaires entre deux jugements, utilisés pour affiner le jugement	

Tableau 2.5: L'échelle de valeurs de la méthode AHP (Guesdon, 2011)

AHP aide dans la résolution d'un grand nombre de problèmes décisionnels de façon quantitative en élaborant un modèle d'aide à la décision, représenté sous la forme d'une hiérarchie (Ennaouri, 2010). La méthode AHP a un champ d'application très vaste. Fumey (2001) a dénombré plus de 1000 articles de revues scientifiques traitant de l'AHP. De plus, la méthode AHP est implantée dans de nombreux logiciels d'aide à la décision comme la méthode de hiérarchie multicritère (MHM) de Patrimoine Canada, Expert Choice développé par Saaty (1985), et Which&why, pour ne citer que ceux-ci.

Plusieurs raisons expliquent la popularité de la méthode AHP. Sa simplicité en est la première. De plus, la méthode AHP permet la vérification de la cohérence des relations d'importance entre les critères. De même, la méthode AHP donne la possibilité d'ajouter ou de soustraire des critères au cours du processus décisionnel. Puis, elle permet un nombre illimité de critères et de sous-critères, tout en considérant que ces critères aient des importances variables (Ennaouri, 2010).

Ennaouri (2010) identifie deux inconvénients de la méthode AHP. L'augmentation rapide du nombre des comparaisons que celle du nombre des critères, et la manque de justification mathématique du

choix de l'échelle de valeurs de 1 à 9.

Cherqui (2000) a quant à lui mentionné, deux autres lacunes de la méthode AHP. La première était liée aux pondérations qui sont attribuées indépendamment de l'échelle de variation des indicateurs(critères). Cette première lacune occasionne l'octroi d'une même pondération aux deux indicateurs (critères), alors que ces derniers possèdent des amplitudes différentes. La seconde lacune est celle de l'introduction de nouveaux critères au cours du processus décisionnel qui risque de changer l'importance relative de chaque indicateur, causant ainsi, l'inversion du rang.

2.2.1.8 La méthode PROMETHEE-GAIA (Brans et al., 1986).

La méthode« Preference Ranking Organization Method for Enrichment of Evaluations - Geometrical Analysis for Interactive Aid(PROMETHEE-GAIA »est une approche multicritère de la famille des méthodes d'agrégation partielle ou partiellement compensatoire. Les méthodes de cette famille ont plusieurs avantages. Parmi ces derniers, on peut citer celui du surclassement de toutes les options possibles (fonctionnalités) en considérant l'incomparabilité. Ces méthodes donnent comme résultat un graphe des relations d'action à actions, qu'il faut analyser pour obtenir, soit la meilleure action, soit un tri d'actions, ou un rangement.

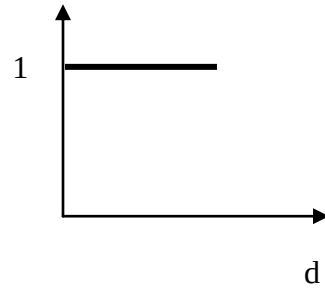
La méthode PROMETHEE-GAIA connaît un succès considérable notamment grâce à la disponibilité d'un logiciel commercial qui comporte une interface réussie (PROMETHEE-GAIA, 2012). Elle a été appliquée dans divers problèmes de décision et connu plusieurs extensions (Behzadiar et al., 2010).

La méthode PROMETHEE permet de construire une relation de surclassement valuée traduisant une intensité de préférence. Elle compare les actions deux à deux et mesure l'intensité de préférence $P(a,b)$ de l'une par rapport à l'autre sur chaque critère au moyen d'une fonction $p(d)$ où d représente la différence des évaluations $g(a)-g(b)$ sur le critère g . Pour un critère donné, une valeur $P(a,b) = 0$ traduit la non préférence de a sur b , une valeur $P(a,b) = 1$ traduit la préférence forte de a sur b , les valeurs intermédiaires croissantes entre 0 et 1 traduisant une préférence d'abord faible puis de plus en plus marquée pour a .

La fonction $p(d)$ peut prendre différentes formes et dépendre de certains paramètres au choix du

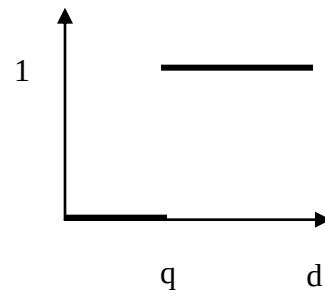
décideur :

1. Vrai critère $p(d) = 0$ si $d \leq 0$ et $p(d) = 1$ sinon



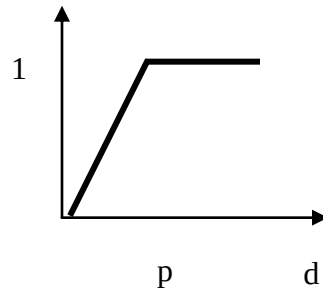
Vrai critère

2. Quasi critère $p(d) = 0$ si $d \leq q$ et $p(d) = 1$ sinon ; q est le seuil d'indifférence



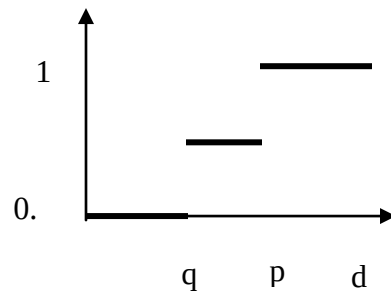
Quasi critère

3. Critère à préférence linéaire $p(d) = 0$ si $d \leq 0$, $p(d) = \min(d/p, 1)$ sinon ; p est le seuil de préférence stricte



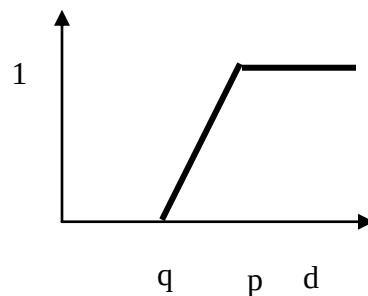
Critère linéaire

4. Critère à niveaux $p(d) = 0$ si $d \leq q$, $p(d) = 1/2$ si $q < d \leq p$ et $p(d) = 1$ sinon ; q et p sont les seuils classiques



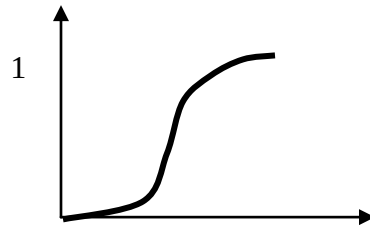
Critère à niveaux

5. Critère mixte $p(d) = 0$ si $d \leq q$, $p(d) = (d-q)/(p-q)$ si $q < d \leq p$ et $p(d) = 1$ sinon ; combine les deux précédents



Critère mixte

6. Critère gaussien $p(d) = 1 - \exp(-d^2/2\sigma^2)$; σ^2 est un paramètre analogue à la variance d'une distribution normale.



Critère gaussien ($q=0$, $p \rightarrow \infty$)

La méthode PROMETHEE-GAIA calcule ensuite un indicateur de préférence $\pi(a,b)$ comme la moyenne des intensités $P_c(a,b)$ éventuellement pondérées par l'importance w_c accordée au critère c par le décideur : $\pi(a,b) = \sum w_c P_c(a,b) / \sum w_c$ (Équation 1).

Il faut noter que le choix des paramètres q et/ou p relève du décideur. Les critères 1, 2 et 4 sont souvent utilisés pour des évaluations au départ qualitatives réparties en échelons. Pour le vrai critère, la préférence est acquise dès qu'un échelon de différence existe. Pour le critère 2, la valeur de q correspond au nombre d'échelons nécessaires pour obtenir une préférence non négligeable, il modélise un quasi-critère. Le critère 4 est du même type mais introduit une nuance entre préférence faible et forte : il modélise un pseudo-critère. Les critères 3 et 5 sont plutôt réservés aux mesures quantitatives et jouent dans ce cas des rôles semblables aux critères 2 et 4 respectivement. Le critère gaussien "lisse" le critère 5 rendant la fonction de préférence dérivable.

Les indicateurs de préférence pour chaque couple sont calculés dans chaque sens ($\pi(a,b)$ et $\pi(b,a)$) et peuvent être représentés dans un graphe valué de surclassement. Ce graphe n'est pas exploité en tant que tel mais au travers des flux sortants $\Phi^+(a)$ et entrants $\Phi^-(a)$ de chaque action a : $\Phi^+(a) = \sum \pi(a,x)$ (Équation 2) et $\Phi^-(a) = \sum \pi(x,a)$ (Équation 3).

Les flux représentent donc l'intensité des avantages et des désavantages qu'une action a possède vis-à-vis de l'ensemble des autres actions candidates.

Les méthodes PROMETHEE I et II se distinguent par le type de relation d'ordre souhaité pour le classement des actions.

Ainsi, l'approche PROMETHEE I construit un pré-ordre partiel et permet l'incomparabilité.

$a P b$ ssi $\Phi^+(a) \geq \Phi^+(b)$ et $\Phi^-(a) \leq \Phi^-(b)$ et au moins une des deux inégalités est stricte
 $b P a$ ssi $\Phi^+(b) \geq \Phi^+(a)$ et $\Phi^-(b) \leq \Phi^-(a)$ et au moins une des deux inégalités est stricte
 $a I b$ ssi $\Phi^+(a) = \Phi^+(b)$ et $\Phi^-(a) = \Phi^-(b)$
 $a R b$ sinon.

L'inconvénient de PROMETHEE I est que l'indifférence est en pratique très rare vu les nombreux calculs pour obtenir les flux. Cet inconvénient est réduit par PROMETHEE III qui introduit des seuils d'indifférence sur les flux mais ces seuils n'ayant pas d'interprétation concrète pour le décideur, ils font l'objet de calculs statistiques qui rendent la méthode moins "accessible".

L'approche PROMETHEE II quant à elle, construit un pré-ordre total excluant l'incomparabilité et réduisant fortement l'indifférence : il s'agit souvent d'un ordre total obtenu sur la base du flux net $\Phi(a) = \Phi^+(a) - \Phi^-(a)$ (Équation 4).

$a P b$ ssi $\Phi(a) - \Phi(b) > 0$
 $a I b$ ssi $\Phi(a) = \Phi(b)$

Dans la variante I, l'approche PROMETHEE est plus proche des méthodes de surclassement, alors que dans sa variante II, la plus utilisée, PROMETHEE apparaît clairement comme une méthode d'utilité, les comparaisons 2 à 2 ne servant qu'à masquer le calcul du score final $\Phi(a)$ de chaque action.

Les auteurs de PROMETHEE se sont beaucoup intéressés aux analyses de sensibilité afin de vérifier la solidité des conclusions de leurs méthodes.

Les méthodes PROMETHEE sont souvent associées à l'utilisation d'une méthode complémentaire GAIA (Geometrical Analysis for Interactive decision Aid). Il s'agit d'une approche descriptive complémentaire permettant de visualiser dans un plan les similitudes et antagonismes entre critères et/ou actions comme le fait une analyse en composantes principales. GAIA est disponible dans un logiciel commercial.

Le but théorique de GAIA est d'aider la méthode PROMETHEE de vérifier si la famille de critères considérés vérifie les hypothèses d'indépendance souhaitées et si les actions considérées sont

pertinentes. En pratique, selon les auteurs, elle fournit une aide précieuse pour les problèmes qui présentent des conflits sérieux entre critères ou groupes de critères.

2.2.2 Aide multicritère à la décision et choix thérapeutique

Cette section discute de l'application des méthodes d'aide multicritère à la décision aux problématiques de choix thérapeutique. Dans un premier temps elle discute des bénéfices de l'application de l'analyse multicritères à la problématique du choix thérapeutique au sein du système de santé (section 4.2.1), et dans un second temps, on explore les avantages et les inconvénients des méthodes d'analyse multicritère identifiées afin de pouvoir choisir celle qui est plus appropriée au processus de prise décisionnel du meilleur choix thérapeutique de la FA (section 4.2.2).

2.2.2.1 Les bénéfices de l'utilisation d'une méthode d'analyse multicritère lors du choix thérapeutique

L'erreur est humaine. Le cerveau humain ne peut considérer simultanément qu'un nombre limité d'informations (alternatives et critères). Ainsi, l'objectif principal d'une méthode d'aide à la décision par l'analyse multicritères est d'aider les décideurs (praticiens) à organiser et à synthétiser leurs informations afin qu'ils se sentent plus confortables avec leur prise de décision (Belton, 1990). Elle permet une prise en compte explicite des facteurs influençant la décision plutôt qu'une simple analyse risque bénéfice. Même si l'analyse risque bénéfice est la méthode la plus utilisée dans la pratique de la médecine pratique, les médecins traitants savent qu'elle ne conduit pas nécessairement à des décisions pertinentes suite à la fréquence des événements indésirables qui contrebalance le bénéfice, et /ou la gravité des événements indésirables qui fait courir un risque disproportionné par rapport à la gravité de la maladie, sans oublier l'interférence des autres facteurs externes qui entre en ligne de compte dans l'appréciation de la balance risque bénéfice (Cucherat, 2001) .

Parmi d'autres avantages de l'analyse multicritère pendant le processus du choix thérapeutique, les plus importants sont; l'économie des ressources, la qualité des soins et la sécurité des patients, ainsi que la justification de la prescription.

Économie des ressources

Un modèle de choix thérapeutique fondé sur une méthode d'aide multicritère à la décision assiste et accompagne le médecin le long du processus de la prise de décision sur le médicament approprié.

Ainsi, le modèle met à la disposition du praticien tout le savoir et les connaissances à jour sur différentes options de choix de médicaments dont il a besoin. La disponibilité de ces connaissances permet à l'institution sanitaire d'économiser ses ressources en matière de temps et d'argent. Le médecin n'aura plus besoin de faire des consultations ici et là sur différentes sources fiables, ce qui coûterait des frais exorbitants à l'organisation.

Qualité des soins et la sécurité des patients

Un modèle de choix thérapeutique fondé sur une méthode d'aide multicritère à la décision contribue à l'amélioration de la qualité des soins et de la sécurité des patients dans la mesure où il sert comme outil d'assistance lors des situations de complexité pharmacologique énorme. De plus, il contribue à la diminution des erreurs de la prescription médicale. Dans la phase d'administration des médicaments, il permet d'anticiper les problèmes liés au surdosage par la prise en compte du critère d'observance pour le personnel soignant ou pour le patient. De ce fait, ce modèle permet une diminution considérable de la fréquence des événements médicamenteux iatrogènes.

Justification de la prescription

Un modèle de choix thérapeutique fondé sur une méthode d'aide multicritère à la décision, résultat du consensus de plusieurs spécialistes médicaux, et ayant l'approbation du comité d'administration de l'institution sanitaire, est la source la plus fiable de l'information sur le choix thérapeutique. De ces qualités, il se classe comme le premier moyen légal de justification du choix du médicament approprié pour le traitement d'une maladie donnée, par le praticien, dans le cas où le médicament prescrit engendre des conséquences néfastes sur la santé du patient (Mollo & Falzon, 2008).

2.2.2.2 Méthode d'aide multicritère appropriée pour le meilleur choix thérapeutique de la fibrillation auriculaire: PROMETHEE-GAIA

Cette recherche d'une méthodologie multicritère appropriée à la problématique du meilleur choix thérapeutique pour l'amélioration de la gestion de la fibrillation auriculaire (FA) est justifiée par la nature multicritère de la problématique. On assume que les cardiologues ont un problème décisionnel où ils ont trois options de traitement jugés pertinents et égaux (le Dabigatran, le Rivarixaban et l'Apixaban) pour le traitement d'une même maladie (la FA). Conscient que chaque option de traitement a ses risques et bénéfices, le praticien prend sa décision du choix thérapeutique approprié après l'évaluation des risques et bénéfices associés à ces derniers traitements, dans le but de maximiser les bénéfices et de diminuer si non éviter dans la mesure du possible tous les risques possibles. En plus des risques majeurs prévisibles qu'occasionnent l'utilisation de ces options thérapeutiques en considération (Dabigatran, la Rivarixaban et l'Apixaban) tels qu'ils ont été évoqués au Chapitre 1, le médecin traitant sait bien qu'« *Aucun médicament n'exerce que des effets utiles seulement, parce que la sélectivité des actions utiles n'est jamais parfaite, et parce que même les actions utiles peuvent produire des effets indésirables aux doses usuelles, et des effets toxiques en surdosage relatif (lié à une réactivité anormalement grande du patient)*» (Blayac et al., 2005). Cette situation très délicate exige l'identification d'une méthodologie très robuste, capable de solutionner ce problème complexe.

Laaribi (1995) a stipulé que le choix de la méthode d'aide à la décision multicritère est lui-même un problème multicritère. Schärli (1985) quant à lui a signalé que l'existence dans la nature des choses qu'aucune méthode ne respecte la totalité des exigences qu'un utilisateur pourrait trouver normales dans l'idée du multicritère, est l'une des raisons qui explique la multitude des méthodes multicritères, tout en reconnaissant que pour sortir de l'imbroglio multicritère, il faut transgresser l'une ou l'autre des règles de base. Le tableau 2.6 présente les avantages et les inconvénients de quelques méthodologies d'aide multicritère présentées aux paragraphes antérieurs, dans le but de justifier le choix de notre méthodologie d'aide multicritère.

Méthode d'aide multicritère	Avantages	Inconvénients
Analytic Hierachy Process (AHP)	• Simplicité; • Vérification de cohérence des	• Manque de justification mathématique du choix d'échelle 1 à 9;

	relations d'importance entre les critères; • Possibilité d'ajouter ou de soustraire des critères au cours du processus décisionnel; • Supporte un nombre illimité de critères et de sous-critères.	• Attribution de pondération indépendamment de l'échelle de variation de l'indicateur.
Méthodes sans compensation	• Bonnes pour les critères techniques et de nature binaire.	• Élimination d'actions prématurées et inefficaces; • Effet de seuil qui élimine les bons compromis.
<i>MÉTHODES D'AGRÉGATION</i>		
Agrégation complète	• Simple d'utilisation; • Compensation totale entre critère.	• Compensation totale, non contrôlables entre les critères; • Perte d'information sur les conflits à résoudre entre les critères et les acteurs; • Poids liés aux échelles de mesure des critères.
Agrégation partielle	• Respect de l'incomparabilité et de l'intransitivité; • Démonstration des relations possibles entre actions; • Considération de critères de natures très différentes;	• Interprétation des résultats

	• Supporte un nombre illimité de critères et de sous-critères.	
Agrégation locale	• Bonnes pour le nombre infini d'actions et dans des situations de manque de préférences du décideur; • Exploitation interactive et itérative de l'ensemble des actions.	• Trop long

Tableau 2.6: *Avantages et inconvénients de certaines méthodes d'aide multicritère*

Après une analyse minutieuse des avantages et inconvénients de toutes les méthodes multicritères ci-haut mentionnées, nous avons opté pour la méthode « Preference Ranking Organization Method for Enrichment of Evaluations - Geometrical Analysis for Interactive Aid (PROMETHEE-GAIA) », une méthode qui fait partie de la famille des méthodes d'agrégation partielle.

On se rappelle que la méthode PROMETHEE-GAIA consiste simplement à la comparaison des actions deux à deux en respectant l'incompatibilité et à la vérification si, selon certaines conditions préétablies (critères), l'une des deux actions surclasse l'autre ou pas et ce, de façon claire et nette. Cette comparaison s'effectue en considérant, critère par critère, les avantages et les inconvénients d'une action vis-à-vis de l'autre. De cette démarche, il est aussi possible de déterminer la relation qui lie deux actions en considération selon tous les critères pris à la fois. Cette relation peut se présenter de plusieurs formes à savoir, l'indifférence, l'incompatibilité ou la préférence forte (tableau 4.21). Cette procédure donne comme résultat un graphe des relations d'action à action, qu'il faut analyser pour obtenir, soit la meilleure action, soit un tri des actions, ou un rangement.

Le choix de PROMETHEE-GAIA est justifié par les privilèges qu'elle fournit. Elle offre tous les avantages de l'analyse multicritère qui sont :

- 1.1 la capacité à pouvoir simplifier des situations complexes;
- 2.1 la simplicité des bases sur lesquelles s'effectue les choix des critères et la notation des performances;
- 3.1 la rationalité du processus conduisant aux choix (PROMETHÉE-GAIA est un outil fort intelligent utile aux débats entre les différents usagers);

4.1 une visualisation graphique qui facilite l'interprétation des résultats.

De tous ces 4 privilèges ci-hauts évoqués, on remarque que la méthode PROMETHEE-GAIA va au-delà des autres méthodes d'aide multicritère de la famille d'agrégation partielle.

2.3 Synthèse / Conclusion

Le second chapitre nous fait remarque que malgré la contribution de plusieurs acteurs dans le processus décisionnel du choix thérapeutique, le rôle du médecin traitant est la base du succès du modèle de choix thérapeutique plus adéquat, du fait que ce dernier contrôle la prescription médicale (la source potentielle des erreurs médicales). En d'autres mots, dans un circuit de médicament, le processus décisionnel du choix thérapeutique est guidé par les jugements professionnels du médecin traitant.

Le chapitre 2 présente également les méthodes n'utilisant pas l'approche multicritère. Même si certains de ces modèles semblent plus décisifs comme c'est le cas pour le choix thérapeutique basé sur la décision collective, ces modèles présentent des lacunes qui ne reflètent pas la réalité de la médecine clinique. L'approche de prise de décision thérapeutique collective et l'approche centrée sur le patient exige beaucoup de ressources (différents médecins spécialistes) et exige plus de temps pour son application. Les règles thérapeutiques sont très statiques pour solutionner toutes les situations malades possibles. Le modèle de prise de décision thérapeutique, la décision thérapeutique basée sur les résultats du traitement, l'approche prédictive du choix thérapeutique et l'approche de résolution active du choix thérapeutique ne prennent pas en compte tous les critères importants dans la prise de décision du choix thérapeutique.

Tous les modèles utilisant une approche multicritère présentés au Chapitre 2 ont démontré une certaine utilité pratique, et une prise en compte de différents critères difficilement réalisables par d'autres méthodes utilisées dans la pratique médicale qui sont l'analyse risque-bénéfices et les modèles descriptifs. L'analyse des modèles utilisant une méthodologie multicritère nous permet de constater les avantages qu'offrent de l'analyse multicritère qui sont; la capacité à pouvoir simplifier des situations complexes, la simplicité des bases sur lesquelles s'effectuent les choix des critères et la notation des performances, ainsi que la rationalité du processus conduisant aux choix. Ces avantages des modèles fondés sur l'analyse multicritère ci-haut évoqués sont une réponse à toutes les

lacunes identifiées dans les modèles d'analyse risque-bénéfices et des modèles descriptifs.

Suite à la robustesse qu'ont démontrée les modèles utilisant une méthodologie multicritère, nous avons exploré certaines différentes méthodologies d'analyse multicritère, dans l'intérêt de trouver celle qui correspond à la résolution de la problématique de cette thèse. Leur exploitation a permis de constater que la méthode PROMETHEE-GAIA de la famille des méthodes multicritères d'agrégation partielle est la plus appropriée à la résolution de la problématique de cette thèse.

Chapitre 3: La fibrillation auriculaire et essais thérapeutiques

Le chapitre 3 est composé de deux sections. La première section introduit le cas malade considéré lors du développement de la méthode multicritère pour cette étude. Il est une description de la fibrillation auriculaire (FA) et elle est basée sur le rapport de la société canadienne de cardiologie, « Focused 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines: Recommendations for Stroke Prevention and Rate/Rhythm Control – Society Guidelines » (Akanes et al. 2012). La seconde section quant à elle est consacrée aux essais thérapeutiques sur les différentes options de traitements (nouveaux anticoagulants) de la FA.

3.1 La fibrillation auriculaire

Akanes et al.,(2012) mettent en évidence les résultats de trois essais thérapeutiques d'envergure sur la (FA) qui sont, le ROCKET-AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct FactorXa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonist for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation); l'ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) et le PALLAS (Permanent Atrial Fibrillation Outcome Study Using Dronedarone on Top of Standard Therapy).

Les deux premiers essais thérapeutiques, le ROCKET-AF et ARISTOTLE seront présentés en détail au chapitre 4 des essais thérapeutiques, tandis que PELLAS n'a pas été discuté parce qu'elle considère le traitement comparateur comme placebo, alors qu'il est recommandé d'utiliser comme comparateur, un traitement qui a déjà confirmé son efficacité dans l'indication en considération (Vicaud et Cucherat, 2007 ; Kleist, 2006).

Akanes et al.,(2012) présentent d'une manière détaillée les nouvelles recommandations, leur fondement et leurs justifications sur la prise en charge de la FA. Ils se focalisent principalement sur la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC), le maintien du rythme et la maîtrise de la fréquence. Les recommandations d'Akanes et al.,(2012) sont le produit d'un groupe d'experts constitué de médecins internes, de cardiologues, de neurologues, d'urgentologues, ainsi que des membres du comité de prévention de maladies vasculaires cérébraux et du contrôle du rythme cardiaque, choisis par leur degré d'expertise. Bref, elles contiennent des connaissances précieuses et à jour sur la gestion de la FA dans le contexte canadien.

Dans ce chapitre, nous allons commencer par définir la maladie de la FA, puis on va présenter l'étiologie de cette dernière maladie, ensuite nous allons discuter de l'accident vasculaire cérébral et la FA, puis, on discutera de la prise en charge de la FA, et enfin le chapitre est terminé par une brève conclusion.

3.1.1 Définition de la fibrillation auriculaire

Singer et al. (2008) définissent la fibrillation auriculaire (FA) ou fibrillation atriale comme le trouble du rythme cardiaque grave chronique le plus fréquent, dont la prévalence augmente de façon régulière avec le vieillissement de la population et qui est associée à une morbi-mortalité importante. La FA est un facteur de risque indépendant important d'embolies artérielles, l'accident vasculaire cérébral (AVC) en étant la complication la plus redoutable.

La FA se manifeste généralement sous trois principales formes. Elles sont résumées dans le tableau 3.7.

Forme de la FA	Principales caractéristiques
FA paroxystique	Forme de la FA récidivante se terminant spontanément en moins de 7 jours, généralement en 48 heures, avec des récurrences entrecoupées d'épisodes en rythme sinusal (RS) ;
FA persistante récurrente	Forme de la FA nécessitant un choc électrique ou un traitement pharmacologique pour être réduite, avec des récurrences (> 7 jours) entrecoupées d'épisodes en RS
FA permanente	Forme de la FA plus sévère où la cardioversion est inefficace ou non envisagée

Tableau 3.7 : Différentes formes de FA (Has, 2012)

3.1.2 Étiologie de la fibrillation auriculaire

La survenue de la FA est d'origine cardiaque dans la majorité de cas. Il arrive par contre que la FA soit d'une autre source comme c'est le cas chez les personnes âgées où la FA est causée par l'usure naturelle du cœur. Le Tableau 3.8 met en évidence les maladies fréquemment à la base de la FA.

Nom de maladie	Fréquence en pourcentage
Hypertension artérielle	45%
Maladie hypertensive	25%
Maladie coronarienne	18%
Cardiomyopathie dilatée	8%
Valvulopathies	1%
Autres causes	30%

Tableau 3.8: Principales causes de la FA (Schonfelder et al., 2006)

Autres causes concernent les cas comme l'hyperthyroïdie ; une embolie pulmonaire ; une alcoolisation aiguë; un choc émotionnel; la prise de certains excitants (cocaïne et crack) et de certains médicaments (tous les neuro-excitants [sympathomimétiques, certains médicaments contre le rhume], théophylline [pour l'asthme], acide zolédronique, etc.). De même, les études faites chez des familles dont plusieurs membres présentent une fibrillation auriculaire ont suggéré l'existence d'un facteur génétique après avoir mis en évidence plusieurs locus sur les gènes (Chen, 2003).

3.1.3 Fibrillation auriculaire et risque d'accident vasculaire cérébral

La fibrillation auriculaire est un puissant facteur de risque d'accident vasculaire cérébral (AVC). Le tableau 3.9 résume la prévalence d'AVC chez les sujets de la FA. Les chiffres sont exprimés en pourcentage.

Age	Prévalence de la FA	Risque d'AVC attribuable
50 à 59	0,5	1,5
60 à 69	1,8	2,8
70 à 79	4,8	9,9
80 à 89	8,8	23,5

Tableau 3.9: Fibrillation auriculaire et risque d'AVC (Goldstein et al., 2011)

Santé Canada (2012) publie que les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont la complication la plus fréquente liée à la FA, que les personnes aux prises avec la FA courent entre 4 et 5 fois plus les risques d'AVC ischémique que les autres, et que la FA serait responsable de 15 à 20% de tous les AVC ischémiques. Wolf, Abbott et Kannel (1991) ont conclu que l'augmentation des risques

d'AVC, indépendamment de l'âge, est de 400 à 500 % chez les patients souffrant de FA qui ne bénéficiaient pas de traitement anticoagulant. Les résultats de l'étude REALISE-AF (2010) montrent que plus de 40% des patients en FA ont une fibrillation auriculaire non contrôlée, au sens où la fréquence cardiaque est supérieure à 80 ou le rythme n'est pas sinusal. Marini et al. (2005) estiment dans leur étude que 50% des patients qui ont les AVC secondaires à la FA sont associés à une mortalité dans un délai d'environ un an.

Goldstein et al. (2011) signalent que la FA occasionne les AVC graves et invalidants. Ils mentionnent ensuite que les sujets de la FA atteints d'AVC graves risquent deux fois une mortalité aiguë comparativement aux autres patients d'AVC d'une autre origine. De même, ils signalent une fréquence de récurrence chez les patients de la FA qui ont AVC avoisinant 10% annuellement. Goldstein et al. (2011) indiquent toutefois que la majorité des AVC chez les patients ayant une FA peuvent être prévenus.

Le risque d'AVC chez les patients ayant une FA peut être prévu grâce aux éléments (critères) du score CHADS2 (Tableau 3.10), qui identifie les patients à faible, moyen et haut risque d'attraper les AVC.

Critère CHADS2	score	CHADS2 score	Risque ajusté d'AVC (%/an) (Intervalle de confiance à 95%)
Insuffisance cardiaque	1	0	1,9(1,2 à 3,0)
		1	2,8(2,0 à 3,8)
Hypertension	1	2	4,0(3,1 à 5,1)
		3	5,9(4,6 à 7,3)
Age	1	4	8,5(6,3 à 11,1)
Diabète	1	5	12,5(8,2 à 17,5)
		6	18,2(10,5 à 27,4)
AVC	2		

Tableau 3.10:Prévision d'AVC chez les sujets de la FA (Gageet al. 2001)

L'estimation du risque embolique est calculée au moyen des autres règles de prédictions cliniques comme CHA₂DS₂-VASC Score (Tableau 3.11) et HAS-BLED Score (Tableau 3.12)

	Caractéristiques cliniques	Scores
C	Insuffisance cardiaque congestive / dysfonction ventriculaire gauche	1
H	Hypertension	1
A	Âge ≥ 75 ans	2
D	Diabète	1
S	Accident Vasculaire cérébral (accident ischémique transitoire / thromboembolie)	2
V	Maladies vasculaires	1
A	Âge comprise entre 65 et 74 ans	1
S	Sexe (femelle)	1

Tableau 3.11:CHA₂DS₂-VASC Score (Lip et al. 2010)

	Caractéristiques cliniques	Scores
H	Hypertension	1
A	Anomalie du fonctionnement rénal ou hépatite (un pour chacun)	1 ou 2
S	Accident Vasculaire cérébral	1
B	Hémorragie	1
L	Labile International Normalized Ratio,	1
E	Age adulte (≥ 65 ans)	1
D	Drogues ou alcool (un pour chacun)	1 ou 2

Tableau 3.12:HAS-BLED score (Pisters et al., 2010)

3.1.4 Prise en charge de la fibrillation auriculaire

Le but de la prise en charge de la fibrillation auriculaire (FA) est d'améliorer la qualité de vie des patients, de prévenir les complications thromboemboliques et d'éviter l'évolution vers une cardiomyopathie ou une insuffisance cardiaque. Bref, l'objectif est d'abaisser la mortalité globale (Akanes et al. 2012). La figure 3.2 ci-contre met en évidence l'arbre décision du cardiologue (médecin traitant) lors du choix thérapeutique personnalisé approprié en cas de la fibrillation auriculaire. Les étapes de cet arbre décisionnel sont décrites dans ce qui suit.

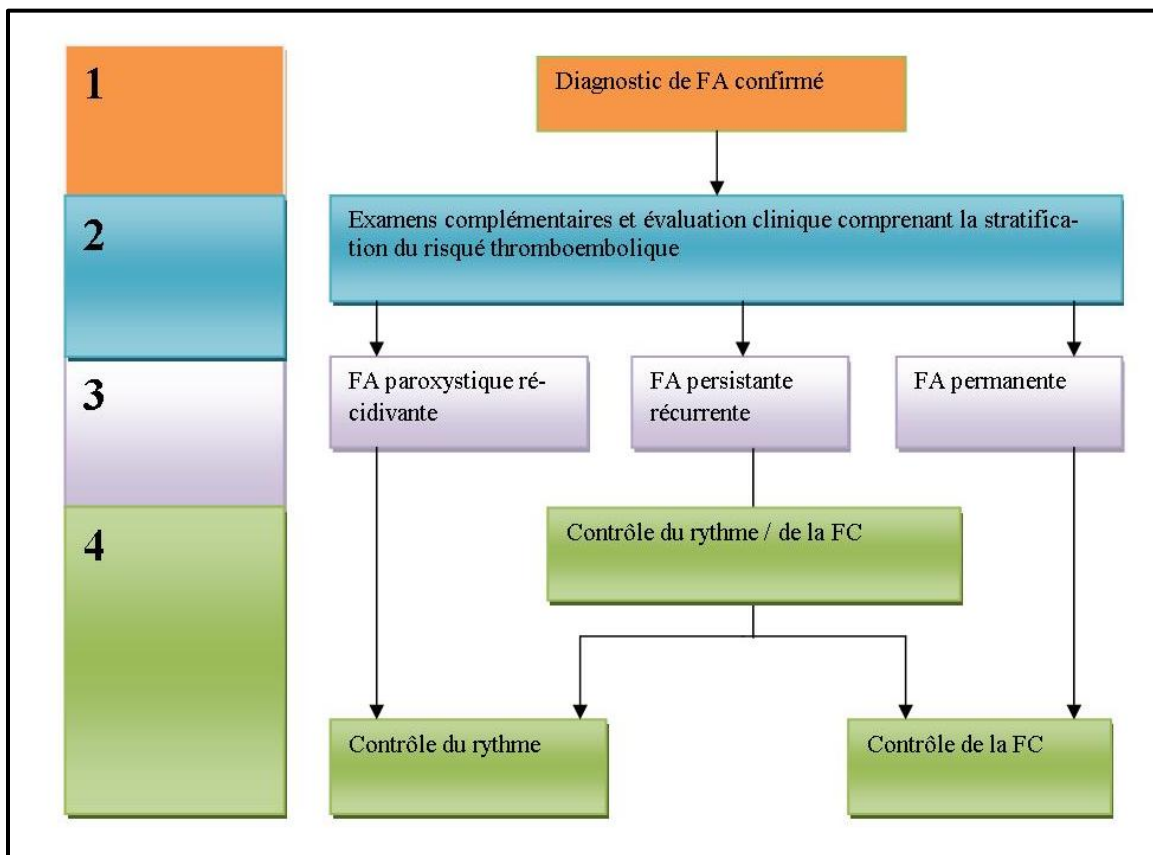


Figure 3.2 : Arbre décisionnel de prise en charge de la fibrillation auriculaire (ajustement de HAS, 2007)

3.1.4.1 Diagnostic

La première étape de l'arbre de décision a comme principal objectif de faire un bilan initial (le diagnostic du patient), afin de confirmer si ce dernier est atteint de la FA. La phase de diagnostic est très cruciale parce que toutes les autres étapes de prise en charge du patient de la FA sont basées sur

ses résultats. Ainsi, pendant le processus du diagnostic, le médecin doit répondre aux objectifs bien fixés qui sont : la confirmation du diagnostic de la FA ; l'assurance d'une stabilité hémodynamique et une fréquence cardiaque (FC) adéquate; l'identification des pathologies associées susceptibles d'augmenter le risque thromboembolique ou d'hémorragique; la recherche des facteurs déclenchant potentiellement réversibles, et la précision du type de FA en fonction de l'anamnèse (paroxystique, premier épisode ou récidivante, persistante ou permanente).

Les avancées de la médecine clinique de l'ère actuelle permettent au médecin traitant d'entreprendre une série d'examens complémentaires, ce qui augmente la précision des résultats du diagnostic, ainsi minimisant les erreurs. Lors du diagnostic de la FA, le médecin conduit les examens cliniques, paracliniques, hématologiques et biochimiques, ainsi que l'échocardiographie transthoracique (ETT). Il faut noter que chacun des examens a ses objectifs bien spécifiques sur la caractérisation de la FA.

3.1.4.2 Examens complémentaires et évaluation clinique comprenant la stratification du risque thromboembolique

Elle consiste dans un premier temps aux examens complémentaires outre ceux de la phase 1 selon toujours la décision du cardiologue (médecin traitant). De même que les examens précédents, chacun des examens complémentaires a son but bien précis sur la caractérisation de la fibrillation auriculaire (FA). Ces examens complémentaires comprennent la radiographie thoracique, l'échocardiographie transoesophagienne (ETO), Holter ECG (électrocardiogramme), l'épreuve d'effort et l'étude électrophysiologique.

Dans un deuxième temps, la phase 2 doit porter sur l'estimation du risque thromboembolique, une obligation pour tous les patients de la FA, peu importe leur rythme cardiaque au moment de l'examen. Cette obligation vient de la prévalence élevée d'accidents thromboemboliques au sein des patients de la FA, notamment d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) qu'il importe de prévenir. De même, plusieurs études cliniques ont démontré que la gravité de la FA est liée aux risques thromboemboliques et à la cardiopathie sous-jacente. Ainsi lors de l'estimation du risque thromboembolique, le médecin traitant considère les facteurs de risque d'accident thromboembolique. Ces derniers sont résumés au tableau 3.13.

Catégorie de risque d'accident thromboembolique	
Facteurs de risque modéré	Facteurs de risque élevé
Âge ≥ 75 ans	Antécédent d'AVC, AIT ou EMBOLIE
Hypertension	Sténose mitrale
Insuffisance cardiaque	Valve cardiaque prothétique
FEVG $< 35\%$	
Diabète	

Tableau 3.13 : Catégorie de risque d'accident thromboembolique

3.1.4.3 Caractérisation de la fibrillation auriculaire

Les examens conduits lors de la première et de la seconde phase permettent au cardiologue de mieux caractériser le type de la FA pour un patient donné. Ainsi, le cardiologue décide s'il s'agit de la FA paroxystique récidivante, ou FA persistante récurrente, ou bien encore de la FA permanente (la définition pour chacune des types de FA a été donnée au tableau 3.7).

3.1.4.4 Traitement de la fibrillation auriculaire

Le traitement de la FA est réalisé en deux étapes. Dans un premier temps, le médecin traitant estime le risque embolique et ajuste son traitement en fonction de ce risque. Dans un second temps, le praticien essaie de maintenir un rythme sinusal par le contrôle du rythme et de la fréquence cardiaque (FC).

Traitement de la FA en fonction de l'estimation du risque embolique

Le traitement de la FA en fonction de l'estimation du risque embolique se fait en se basant sur la règle de prédiction clinique CHADS2 (Gage et al. 2001). La figure 3.3 résume la démarche entreprise par le médecin traitant (cardiologue).

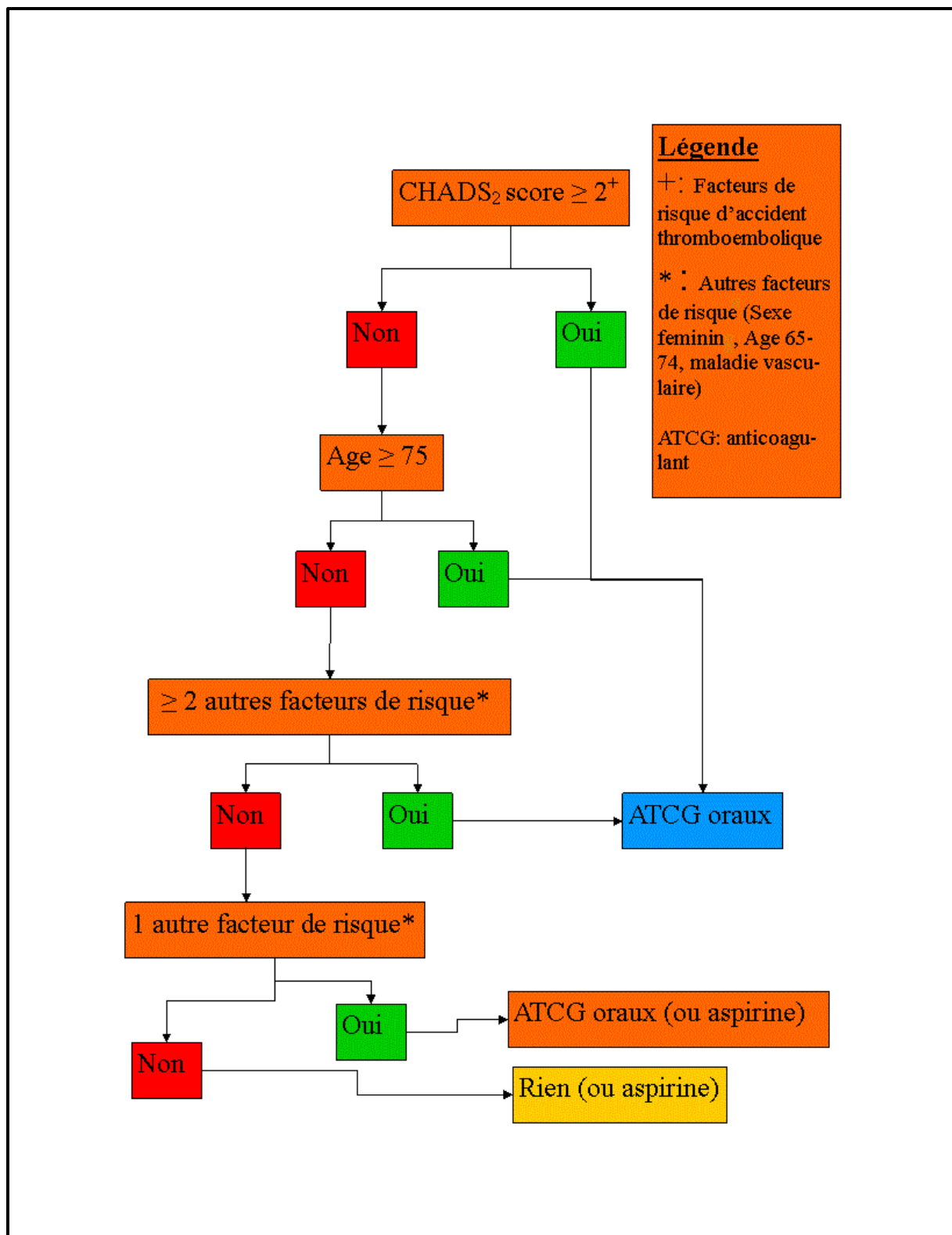


Figure 3.3 : Traitement de la FA en fonction du CHADS2 (Camm et al. 2010)

Traitement des troubles du rythme cardiaque

Le traitement du trouble du rythme cardiaque repose sur deux options non exclusives qui sont ; le contrôle du rythme et le contrôle de la fréquence cardiaque.

Contrôle de la fréquence cardiaque

Presque tous les patients atteints de fibrillation auriculaire se voient prescrire un médicament servant à ralentir la fréquence cardiaque en cas de FA. Pour certains patients, ce type de médicament suffit à contrôler les symptômes reliés à la fibrillation auriculaire. Les agents pharmacologiques per os, dont les bêtabloquants et les inhibiteurs calciques bradycardisants sont les plus utilisés. Dans une situation où le patient présente des signes évidents de l'insuffisance cardiaque, le cardiologue utilise l'association de bêtabloquants et d'inhibiteurs calciques bradycardisants ou digoxine.

Toutefois en cas d'échec de traitement thérapeutique, le cardiologue opte pour l'ablation du nœud atrioventriculaire avec mise en place d'un stimulateur cardiaque. L'application de cette procédure exige le maintien du traitement anticoagulant s'il est indiqué et la mise en place d'un stimulateur cardiaque du fait de la perte définitive de la synchronisation atrioventriculaire.

Contrôle du rythme cardiaque

Le traitement administré pour le contrôle du rythme cardiaque a pour objectif d'empêcher les arythmies en maintenant un rythme cardiaque normal et constant. Ce médicament empêche la manifestation de la FA. À l'occasion, certains patients auront besoin de chocs électriques contrôlés administrés au cœur (la cardioversion électrique) afin de rétablir leur rythme cardiaque normal. La cardioversion électrique ou pharmacologique est le traitement de premier choix dans les situations de la FA d'apparition récente et/ou symptomatique, ainsi que dans le cas de la FA chronique, en présence de symptômes malgré un contrôle adéquat de la réponse ventriculaire.

Toutefois, la cardioversion comporte un haut risque d'accident thromboembolique, ce qui exige l'adoption d'un traitement anticoagulant avant et après la cardioversion en vue de la prévention d'accident thromboembolique. FMCœur (2012) mentionne que plus une fibrillation dure longtemps, plus il devient difficile de rétablir un rythme sinusal durable.

3.1.4.5 Difficultés de gestion de la fibrillation auriculaire

La survenue des accidents vasculaires cérébraux (AVC) est la conséquence plus grave de la fibrillation auriculaire telle qu'on l'a signalé tout le long de ce chapitre 3 et plus concrètement à la sous-section 3.3. Ce risque d'AVC est fortement exacerbé par le phénomène de comorbidité. La comorbidité est discutée dans les prochains paragraphes.

La comorbidité

La comorbidité et la présence d'un ou de plusieurs troubles associés à un trouble ou une maladie primaire. Pour une maladie comme la fibrillation auriculaire dont la prévalence augmente de façon régulière avec le vieillissement de la population et connaissant que la tranche d'âge où on observe une surgescence de la comorbidité est celle de 65 et plus, la comorbidité est une problématique majeure dans la gestion de la fibrillation atriale. REALISE-AF(2010) a dévoilé que 77% des patients en FA avaient au moins une comorbidité (une maladie coronaire, une maladie cérébrovasculaire, ou une maladie valvulaire).

Les principales causes de comorbidité sont le vieillissement, la polypathologie ainsi qu'une multitude de traitements médicaux. Ils sont exposés dans ce qui suit.

Le vieillissement

Le vieillissement est un processus physiologique aboutissant à une diminution des réserves fonctionnelles de l'organisme qui, à l'état de base sont latentes. Il a été constaté que l'avancement en âge réduit les capacités d'adaptation de l'individu âgé. L'expression des maladies chez le sujet âgé s'en trouve souvent modifiée ce qui concourt à l'originalité de la séméiologie gériatrique. Par exemple, une pneumonie chez le sujet âgé peut-être à l'origine d'une décompensation cardiaque, du fait d'une réserve fonctionnelle myocardique insuffisante pour s'adapter à l'augmentation du débit cardiaque requise par l'hypoxémie et/ou la fièvre. Bref, l'avancement en âge réduit la réserve fonctionnelle d'organes vitaux.

La polypathologie

La polypathologie est l'apparition de plusieurs maladies chroniques occasionnant le concept de la fragilité de l'organisme. Les facteurs explicatifs de cette multiplication des maladies chroniques

sont: la durée d'exposition plus longue à certains facteurs de risque environnementaux (tabagisme déclencheur de la maladie coronarienne) ; le vieillissement d'un organe favorise parfois l'apparition de maladie (la fibrillation auriculaire), ainsi que les progrès thérapeutiques réalisés dans la prise en charge des maladies chroniques qui permettent l'accroissement de l'espérance de vie de certains patients.

Une multitude de traitements médicamenteux

Un autre problème est celui de l'interaction des médicaments. Etant donné qu'un bon nombre de patients de la fibrillation auriculaire se trouve dans la catégorie de patient où on trouve la prévalence des maladies chroniques, la prise en charge des patients de la fibrillation auriculaire doit prendre en considération les effets indésirables d'interactions médicamenteuses. Cette prise en charge doit considérer l'interaction des médicaments cardiaques en premier temps, celle des médicaments cardiaques et non-cardiaques en deuxième temps, et enfin les effets cardiaques des médicaments non cardiaques (Khan, 2003).

Pour faire face à leurs problèmes de santé, les personnes en âge avancé doivent prendre plusieurs médicaments en même temps. Cette situation les expose plus aux accidents iatrogènes. Legrain (2008) a mentionné que ces effets indésirables sont dus au manque de données validées pour évaluer précisément chez un sujet en âge avancé le rapport bénéfice / risque d'un traitement.

Pour cette raison évoquée par Legrain (2008), le diagnostic est très compliqué chez une personne âgée suite à sa symptomatologie souvent atypique. Il a été constaté que chez un sujet âgé, une maladie a tendance à s'exprimer par la décompensation fonctionnelle qu'elle induit sur un organisme vieilli, fragilisé que par une symptomatologie d'organe. D'autre part, une affection aiguë d'un organe peut s'exprimer uniquement par des signes de décompensation fonctionnelle d'un autre organe. C'est ainsi qu'un syndrome confusionnel chez un patient âgé peut-être le révélateur d'un globe vésical lié à un adénome prostatique. Aussi, il a été notifié que la FA est asymptomatique chez un bon nombre de patients (FMcœur, 2012).

Bouchon (1984) a proposé un schéma (Figure 4.3) modélisant la décompensation fonctionnelle de la personne âgée, afin d'aider à la compréhension de la performance d'un organe chez un sujet âgé ; sous l'effet du vieillissement (1), des pathologies de l'organe (2) et des affections intercurrentes (3),

avec ou sans traitement spécifiques(?).

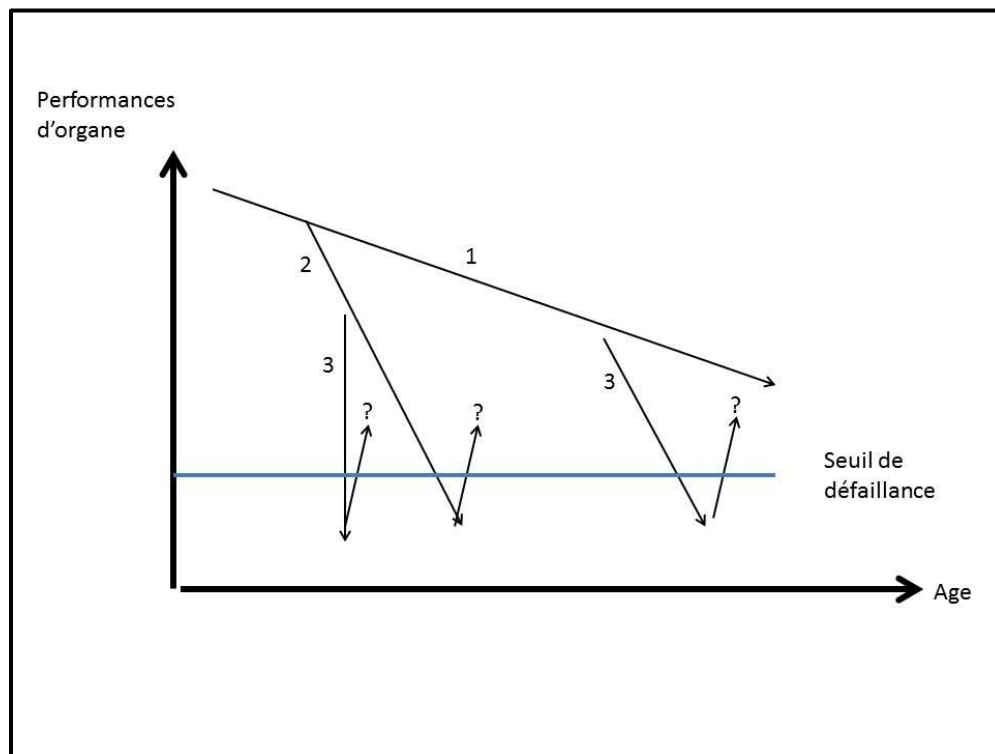


Figure 3.4: Schéma 1+2+3 (Source : Bouchon 1984)

Ce raisonnement gériatrique, ou « 1+2+3 de Bouchon » est particulièrement efficace pour la plupart des situations cliniques en gériatrie (Figure 3.3). Sur ce schéma, l'abscisse donne l'âge du patient. En ordonnée, on représente la fonction d'un organe : au maximum 100% avec un seuil clinique d'insuffisance marquant la décompensation fonctionnelle (confusion, insuffisance cardiaque aiguë, chute, perte de connaissance...). La courbe 1 représente les effets du vieillissement sur la fonction de l'organe (vieillesse cardiaque, vasculaire, rénale, cérébral...). Le vieillissement isolé n'aboutit jamais en lui-même à la décompensation fonctionnelle. La courbe 2, représente l'effet d'une maladie chronique qui vient se greffer sur les effets du vieillissement et altère la fonction de l'organe (cardiopathie ischémique, coronaropathie, syndrome démentiel, hypertension artérielle, ostéoporose...). La maladie chronique si elle évolue peut conduire au stade d'insuffisance (cardiopathie ischémique au stade d'insuffisance cardiaque globale). Cependant, l'effet couplé du traitement et des adaptations fonctionnelles de l'organisme peut maintenir une capacité fonctionnelle suffisante quoique diminuée.

La courbe 3 représente le facteur aigu de décompensation : stress aigu, pathologie iatrogène, affection médicale aiguë (broncho-pneumonie à l'origine d'un œdème pulmonaire aigu, prise d'un alpha-bloquant pour un adénome prostatique à l'origine d'une chute traumatisante au lever secondaire à l'aggravation subite, iatrogène, d'une hypotension orthostatique, jusqu'alors « compensée » chez un patient atteint de diabète compliqué de neuropathie avec dysautonomie).

Même si la comorbidité s'avère un enjeu majeur dans la prise en charge de la FA, cette thèse ne la considère pas dans son processus décisionnel du choix thérapeutique approprié pour les sujets de la FA pour deux raisons très évidentes. La première raison est que la comorbidité n'a pas été prise en compte lors de la définition des objectifs de la thèse. La seconde raison est liée au délai académique alloué à la complétion du grade de maîtrisé.

3.2 Essais thérapeutiques

La médecine clinique est un domaine en perpétuelle évolution et qui exige de ses principaux acteurs de mettre à jour leurs savoirs et d'apprendre des nouvelles connaissances afin de faire face aux défis permanents dans l'exercice de leur métier. Il arrive des fois qu'un pathogène qui était hier maîtrisé, manifeste aujourd'hui une grande résistance aux traitements usuels. Dans des situations pareilles, des nouvelles stratégies doivent être mises en place et des innovations en matière de choix thérapeutiques sont nécessaires. Ces innovations sont l'œuvre des industries pharmaceutiques, dont la principale vocation est la découverte et la mise sur le marché de nouveaux produits pharmaceutiques (médicaments).

Une fois que la découverte de nouveaux médicaments susceptibles de remplacer les traitements en utilité est faite, les compagnies pharmaceutiques financent des essais cliniques d'envergure, pour faire valoir leurs nouveaux produits pharmaceutiques. Ces essais cliniques consistent en des études comparatives entre le nouveau traitement et le traitement de référence ou l'administration du placebo.

Le but essentiel de ces essais thérapeutiques comparatifs est de montrer que le nouveau médicament présente un progrès thérapeutique vis-à-vis de son concurrent (traitement de référence ou placebo). Ce progrès thérapeutique peut être une efficacité supérieure ou efficacité équivalente, mais avec certains avantages sur d'autres plans comme la praticabilité, les effets secondaires et le coût (Bouvenot et Vray, 2006).

La mise en évidence du bénéfice clinique apporté par un nouveau traitement est un parcours plein de biais (un processus qui va conduire à un résultat non conforme à la réalité). Ces biais font courir le risque de conclure à tort à l'efficacité du traitement. S'il arrive que la différence observée à la fin de l'essai entre les deux groupes (molécules en comparaison) soit due à un autre facteur que le traitement étudié, on dira que les résultats de l'essai sont biaisés. Dans cette situation, l'utilisation du nouveau traitement peut entraîner des conséquences désastreuses sur la santé du patient, qu'il était censé guérir. Le cas de Rofécoxib, un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) de la classe des coxibs qui était utilisé dans le traitement de l'ostéoarthrite, des états douloureux aigus, et de la dysménorrhée, qui a été retiré du marché mondial le 30 septembre 2004 suite à la détection de ses effets indésirables, principalement liés à un risque accru d'infarctus du myocarde, est un exemple

typique des résultats d'un essai thérapeutique biaisé (Sibbald, 2004).

Cette section 2 des essais thérapeutiques (cliniques) relève d'une importance capitale pour notre étude (Problématique du choix thérapeutique : Application multicritère au cas de la fibrillation auriculaire [FA]) du fait que la méthodologie développée est une continuation de la juste application de trois essais thérapeutiques qui vous seront dévoilés prochainement. Il présente dans un premier temps les principes à respecter pour des essais thérapeutiques, ainsi que les biais possibles et les subjectivités méthodologiques qui guettent ces essais (Section 3.2.1), et les différents types d'essais thérapeutiques existants (Section 3.2.2). Dans un second temps, la lecture critique des essais thérapeutiques est présentée afin de montrer les grandes lignes de vérification de fiabilité du bénéfice clinique apporté par ces essais thérapeutiques par les médecins traitants. Enfin, nous allons discuter des trois essais cliniques des nouvelles antithrombotiques en cas de la fibrillation auriculaire (FA) non vulvaire.

3.2.1 Les principes méthodologiques de l'essai thérapeutique

Afin d'assurer que les résultats de l'essai thérapeutique sont exemptés de biais, et sont à l'abri d'autres subjectivités méthodologiques, une étude clinique doit respecter certains principes dans la mesure du possible. Ces derniers sont mis en évidence au tableau 3.14.

Principe	Procédure à suivre
Prospectif	Données sont recueillies spécialement pour répondre à la question posée dans l'essai
Comparatif	l'effet du traitement est déterminé par rapport à un groupe contrôle qui prend en compte les facteurs de confusion (explication sur les facteurs de confusion sera donnée à la section 4.1.1)
Randomisé	la randomisation (allocation aléatoire des traitements) produit des groupes de patients initialement comparables en moyenne, soumis de la même manière aux facteurs de confusion et qui ne différeront que par le traitement qui leur sera appliqué dans l'essai. De ce fait, une différence observée à la fin proviendra du traitement étudié. La randomisation (tirage au sort) est la seule méthode permettant de constituer des groupes comparables.
En double aveugle	non connaissance du traitement administré et non connaissance du résultat de la randomisation, afin d'assurer que les groupes comparés sont suivis de la même façon et qu'ils ne différeront durant le suivi que par les traitements appliqués. Tous les participants

	sont en aveugle (le patient, le clinicien en charge du suivi (« care provider »), l'évaluateur (« outcome assessor »), le biostatisticien
Sans donnée manquante et analysé en intention de traiter	Par le principe de l'intention-to-treat (ITT), l'évaluation des données doit porter sur tous les patients randomisés en conservant leur attribution aux différents groupes et indépendamment du déroulement de l'étude. Bref, le devenir de chaque patient inclus dans l'essai est pris en considération dans l'analyse et les patients ne doivent pas être changés de groupe.

Tableau 3.14 : Les grands principes de méthode de l'essai thérapeutique (adapté de Cucherat, 2002)

Les études thérapeutiques font partie des expérimentations scientifiques, définies par Giordan (1978) comme OHERIC : Observation, Hypothèse, Expérience, Résultats, Interprétations, Conclusions. Généralement, les essais thérapeutiques examinent expérimentalement chez les malades l'efficacité, la tolérance et la sécurité des mesures médicales. Les essais thérapeutiques sont particuliers par rapport aux autres expérimentations scientifiques en quelques points importants qui sont; la réaction individuelle de chaque patient à la dose administrée et la non standardisation des facteurs perturbateurs (conditions du mode de vie, les maladies concomitantes et les autres traitements différents, etc.) qui influencent le résultat de l'essai thérapeutique. Ces particularités ci-haut mentionnées exigent que les méthodes expérimentales utilisées soient objectives dans la mesure du possible.

La méthode de l'essai contrôlé randomisé, une étude expérimentale qui permet d'évaluer l'efficacité et/ou la tolérance d'un traitement, est jugée optimale par plusieurs chercheurs dans le processus de comparaison de médicaments (Kleist, 2006). Pour son application, les patients constituant la population à l'étude sont répartis de manière aléatoire par tirage au sort (randomisation) entre deux groupes. Le premier groupe reçoit le traitement évalué (nouveau traitement), et le second reçoit en général un placebo ou le traitement de référence (groupe témoin servant de contrôle). Cette répartition au hasard permet d'aboutir à deux groupes semblables en tous points, à l'exception du traitement reçu. Ainsi, si l'on observe une différence entre ces deux groupes à la fin de l'étude, elle pourra être imputée au seul effet du traitement.

L'avantage précieux de l'essai randomisé est que toute différence observée dans les résultats sera probablement due à l'intervention et non à des facteurs potentiels d'interférence. Le tirage au sort permet d'éviter l'attribution de patients plus malades dans un groupe que dans l'autre.

La limite de l'essai randomisé est qu'il exige une population homogène où la pathologie étudiée est prédominante, voire la seule, afin de mieux tester la valeur de l'intervention. De ce fait, l'essai contrôlé randomisé élimine une grande quantité de patients présentant des comorbidités ou des facteurs de risques particuliers (diminution du nombre de patients considérés comme éligibles). Ce type d'étude est très coûteux et très long et pose quelques fois des problèmes d'éthique.

3.2.1.1 Biais et autres facteurs d'interférence

Le biais est défini comme un processus qui va conduire à un résultat non conforme à la réalité. Le risque que fait courir le biais est de conclure à l'existence de l'efficacité du traitement, qui en réalité, en est dépourvu. La méthodologie utilisée lors de l'essai thérapeutique doit être à l'abri de risque de biais. Le tableau 3.15 résume les principaux types de biais.

Type de biais	Explication
Confusion	Le biais de confusion est la conséquence des différents facteurs de confusion qui sont l'évolution spontanée de la maladie, l'effet placebo, l'effet médecin et le phénomène de régression de la moyenne. Le biais de confusion est entraîné par l'absence de prise en considération des facteurs de confusion. Pour éviter le biais de confusion, l'essai thérapeutique doit être comparatif et doit comporter un groupe contrôle contemporain utilisé comme référence. Les principaux facteurs de confusion ainsi que leurs descriptions sont présentés au tableau 4.10.
Sélection	Le biais de sélection correspond à une attribution subjective des traitements aux malades. Il survient lorsque les deux groupes de l'essai thérapeutique en considération ne sont pas comparables. Une différence entre les deux groupes peut alors apparaître en dehors de tout effet traitement. La randomisation a pour but d'éviter le biais de sélection en créant, en moyenne, deux groupes comparables.
Suivi	Un biais de suivi survient lorsque les deux groupes ne sont pas suivis de la même manière au cours de l'essai. La comparabilité initiale est alors détruite et une différence peut apparaître en dehors de tout effet traitement. Le double aveugle est un élément central pour empêcher l'apparition de ce biais. À côté de l'évaluation de la qualité du

	double aveugle, d'autres points spécifiques du biais de suivi sont à prendre en considération.
Evaluation	Le biais d'évaluation survient quand la mesure du critère de jugement n'est pas réalisée de la même manière dans deux groupes. Autrement dit, le biais d'évaluation revient à enregistrer plus d'échecs au traitement dans un groupe que dans l'autre uniquement par la connaissance de la nature du traitement. Pour éviter le biais d'évaluation, il faut réaliser des études en double aveugle, c'est-à-dire qu'en ignorant la nature du traitement, il est impossible d'avoir des attitudes diagnostiques différentes entre deux groupes de traitement.
Attrition	Le biais d'attrition survient quand des patients randomisés sont écartés de l'analyse. Tous les patients randomisés doivent être inclus dans l'analyse. Les patients inclus mais non analysés correspondent soit à des perdus de vue, soit à des données manquantes, ce qui rend dans les deux cas le critère de jugement principal manquant.

Tableau 3.15 : Grands types de biais (Laporte et al., 2007)

Le tableau 3.16 présente les principaux facteurs de confusion ainsi que leurs descriptions. Il donne plus d'éclaircissement sur le biais de confusion.

Evolution naturelle de la maladie	L'évolution naturelle de la maladie peut faire croire à l'efficacité d'un traitement, alors que la guérison est en réalité due à une amélioration spontanée. De même, l'aggravation spontanée de la maladie peut mener à la conclusion de l'inefficacité du nouveau traitement en expérimentation. Les effets des traitements concomitants peuvent aussi conduire à l'efficacité d'un traitement ou bien son inefficacité.
Effet placebo	Le simple contact du patient et du médecin traitant peut produire un effet favorable en dehors de toute administration d'un traitement actif. Cette amélioration apportée par des facteurs intangibles est appelée effet placebo, et il peut être expliqué par des effets de conditionnement, d'auto et d'hétéro suggestion. Ainsi un traitement sans efficacité peut, par cet effet placebo, produire un apparent effet favorable qui est alors confondu avec un effet propre du traitement.
Régression à la moyenne	La régression à la moyenne est un phénomène purement statistique. Le phénomène de régression à la moyenne est susceptible de survenir lors

	de l'inclusion de patients avec des valeurs très élevées ou très basses dans une étude, ce qui donne l'illusion que la variabilité statistique des mesures ultérieures est une amélioration sous traitement. Le phénomène de régression à la moyenne peut être réduit en sélectionnant les sujets, non plus sur une mesure, mais sur la moyenne de plusieurs. Cette valeur moyenne étant plus proche de la vraie valeur des sujets, de ce fait, il y aura moins de sujets sélectionnés à tort.
--	--

Tableau 3.16 : Principaux facteurs de confusion

Normalement après l'administration du traitement, on observe la survenue de la guérison. Ce rétablissement peut être dû à l'évolution naturelle, un facteur qui produit un effet similaire à celui que l'on attend du traitement et pouvant ainsi être mis sur le compte du nouveau traitement même si celui-ci est dépourvu d'efficacité. Bref, on ne peut pas attribuer avec certitude la guérison au traitement, car elle peut être le produit des facteurs de confusion.

Kleist (2006) recommande les études randomisées contrôlées avec un protocole qui décrit clairement la procédure, comme le meilleur moyen pour éliminer les facteurs de confusion lors de la réalisation des essais cliniques. Tous les essais thérapeutiques réalisés sur les nouveaux traitements de la fibrillation auriculaire que nous évoquons dans ce chapitre, utilisent la méthode randomisée contrôlée.

En plus de ces facteurs d'interférence à l'essai thérapeutique, les risques d'erreurs statistiques alpha et bêta sont susceptibles de survenir lors de la conclusion de résultats. Le risque alpha est de considérer comme efficace un traitement qui ne l'est pas, tandis que le risque bêta est de n'est pas conclure alors que le traitement est efficace. Toutefois, on parle de la puissance d'un essai thérapeutique, lorsque ce dernier montre l'efficacité d'un traitement réellement efficace (Cucherat, 2002).

3.2.2 Les essais thérapeutiques couramment utilisés

Il existe plusieurs types d'études dans les essais thérapeutiques. Malgré cette multitude, les études de non-infériorité, d'équivalence et de supériorité sont les plus utilisées dans la plupart des essais thérapeutiques. Toutefois, le choix de l'étude comparative est fortement influencé par

l'objectif, la portée et l'intérêt de l'essai thérapeutique. Comme le but ultime des essais thérapeutiques comparatifs est de démontrer un avantage thérapeutique du nouveau traitement sur le traitement de référence, les essais de supériorité étaient les premiers à avoir vu le jour, et étaient plus utilisés que les autres au début des expérimentations thérapeutiques. Cependant, depuis la dernière décennie, les essais de non-infériorité qui permettent de montrer que l'efficacité d'un nouveau traitement n'est pas trop inférieure à celle du traitement de référence, mais sans toutefois conclure la stricte équivalence d'efficacité, ont surpassé les essais de supériorité. Une brève description de ces trois types d'essais comparatifs, qui s'attarde plus sur les essais de non-infériorité, est donnée dans les prochains paragraphes.

3.2.2.1 Essais thérapeutiques de supériorité

Les essais thérapeutiques de supériorité ont comme principal objectif d'établir que le nouveau médicament est meilleur (c'est-à-dire plus efficace ou ayant un profil d'effets secondaires plus bénin) que le médicament comparateur (Streiner, 2007). Les études de supériorité considèrent comme comparateur, soit l'administration du placebo comme le traitement témoin ou un traitement de référence (Kleist, 2006). La procédure statistique associée aux essais de supériorité correspond au rejet de l'hypothèse nulle d'égalité.

Dans ses recherches cliniques, Kleist (2006) a montré explicitement les trois lacunes des essais de supériorité thérapeutique, qui justifient la venue des essais d'équivalence et/ou de non-infériorité. La première lacune est celle de l'utilisation du placebo alors qu'il existe un traitement très efficace capable de servir de référence. L'omission d'utiliser le traitement de référence est perçue comme une violation de l'éthique médicale. Le second défi est celui de l'échec de découvrir des résultats concluants pour les essais de supériorité pour la simple raison que l'examen de paramètres cliniques solides recherché dans de nombreux domaines thérapeutiques rend plus difficile la preuve de différences entre deux traitements efficaces, car les standards thérapeutiques du moment sont encore très élevés et les paramètres comme des accidents cardiovasculaires après infarctus du myocarde sont plus rares. Le dernier défi quant à lui, est lié au manque de percée thérapeutique remarquable dans de nombreuses maladies justifié par la simple raison que les différences entre un traitement nouveau et un établi se limitent

éventuellement à une meilleure tolérance, une plus grande sécurité, une plus grande simplicité d'emploi ou des coûts inférieurs.

En plus de ces défis, plusieurs auteurs avaient souligné qu'en cas d'absence de preuve d'une différence très remarquable entre le nouveau traitement et le traitement de référence (l'acceptation de l'hypothèse nulle), certains chercheurs concluaient l'équivalence de ces deux traitements, alors que l'objectif de leur essai de supériorité thérapeutique était de démontrer la supériorité (Chevalier, 2009; Kleist, 2006; Altman et al., 1995). Il est strictement inadmissible de tirer la conclusion d'équivalence d'une étude conçue pour démontrer une supériorité dont le résultat est négatif.

Si on n'arrive pas à démontrer un progrès thérapeutique remarquable du nouveau traitement sur le traitement de référence, il faut faire des études plus importantes, c'est-à-dire l'augmentation de la population à l'étude, afin de démontrer clairement le progrès thérapeutique du nouveau traitement (Bouvenot et Vray, 2006).

Cucherat et al. (2004) a souligné trois circonstances susceptibles d'influencer que les essais de supériorité aboutissent aux résultats non-concluants (résultats négatifs). La première circonstance est liée au manque de puissance statistique. On sait que la puissance statistique d'un essai thérapeutique mesure son aptitude à mettre en évidence l'effet d'un traitement si celui-ci existe réellement. Un essai de supériorité manque de puissance statistique quand son effectif (population à l'étude) est insuffisant par rapport à la taille de l'effet à mettre en évidence.

L'essai thérapeutique trop conservateur est la seconde circonstance évoquée. Un essai trop conservateur est un essai qui, par construction ou par défaut, limite l'importance de la différence entre les groupes, et sous-estime ainsi la taille de l'effet. Ainsi, lorsqu'un essai est trop conservateur, les circonstances de l'essai ne sont pas propices à la pleine et entière manifestation de l'efficacité du traitement.

La dernière circonstance évoquée est celle de l'absence d'efficacité du traitement testé. Cette situation arrive quand les résultats concluants de l'essai démontrent clairement l'inefficacité du nouveau traitement par rapport au traitement de référence.

3.2.2.2 Essais thérapeutiques de non-infériorité

Un traitement A sera dit non inférieur à un traitement B si l'efficacité de A est au moins équivalente à celle de B, c'est-à-dire si l'efficacité de A est soit équivalente à celle de B, soit non équivalente et supérieure à celle de B. Deux traitements A et B seront dits équivalents si la différence delta entre ces deux traitements est inférieure à une borne clinique (Chevalier, 2009).

Les essais de non-infériorité, parfois appelés par abus de langage les essais d'équivalence, permettent de montrer que l'efficacité d'un nouveau traitement n'est pas trop inférieure à celle du traitement de référence, mais ces essais ne permettent pas de conclure la stricte équivalence d'efficacité de deux molécules en comparaison. Même si l'essai de non-infériorité est concluant, il reste la possibilité que le nouveau traitement soit inférieur au traitement de référence (dans la limite fixée par le seuil de non-infériorité utilisé de manière arbitraire a priori, c'est-à-dire avant de connaître les résultats) (Vicaud et Cucherat, 2007).

Principe de base des essais thérapeutiques de non-infériorité

Vicaud et Cucherat (2007) évoquent les trois outils statistiques essentiels considérés comme la base d'essais thérapeutiques de non-infériorité. Ces derniers sont: la mesure de la différence d'effet entre les traitements, l'intervalle de confiance (IC) et la marge de non-infériorité.

Mesure de la différence d'effet entre les traitements

La mesure de la différence d'effet entre les traitements s'exprime par des paramètres tels que le risque relatif (RR) ou la différence de risque (DR) dans le cas où le critère est la survenue d'un événement, et lorsque le critère est quantitatif par le rapport des moyennes, ou la différence des moyennes (ou des médianes).

Intervalle de confiance

Pour chaque mesure de différence d'effet il est possible de calculer l'intervalle de confiance associé. Ce calcul permet à partir d'une mesure de différence d'effet estimée sur l'échantillon de l'essai, de déterminer un intervalle dans lequel la différence d'effet réelle se trouvera avec une très forte probabilité. En pratique, l'intervalle de confiance bilatéral utilisé est de 95 % (IC 95 %).

Marge de non-infériorité

La marge de non-infériorité est la définition, a priori, de la différence cliniquement acceptable entre la molécule testée et la molécule de référence. Elle permet de s'assurer que le produit testé n'a pas une efficacité qui serait trop inférieure au produit de référence. Cette différence peut s'exprimer en risque relatif ($RR < 1,1$), ou rapport des moyennes ($M_{référence} / M_{testé} < 1,1$), ou en terme absolu (différence de risque [$P_{réf} - P_{test} < 10\%$], différence des moyennes [$m_{réf} - m_{test} < 5$]). La fixation de la marge de non-infériorité est le défi principal de l'essai de non-infériorité. L'établissement de la marge de non-infériorité est une responsabilité clinique. Sa fixation prend en considération le critère étudié, la pathologie et le type de traitement à évaluer (Regulatory watch, 2009).

Autrement dit, la fixation et la validation de la marge de non-infériorité consiste à déterminer la plus grande perte d'efficacité acceptable par rapport au traitement de référence. La marge fixée devra être telle qu'elle évite l'acceptation d'un produit qui ne serait pas différent du placebo. D'ailleurs, plusieurs auteurs proposent comme une des conditions pour que la marge de non-infériorité soit acceptable, le fait qu'elle soit inférieure à la moitié (ou au tiers) de la différence entre le produit de référence et le placebo estimé dans des essais précédents, ou dans des méta-analyses, tout en ajoutant que cette condition doit être considérée comme essentielle mais non suffisante pour l'acceptation d'une marge de non-infériorité.

Démonstration de non-infériorité

Dans leurs démarches, les scientifiques posent deux hypothèses; l'hypothèse nulle (H_0) et l'hypothèse alternative (H_1) afin de démontrer la non-infériorité du nouveau traitement. Ainsi, le rejet de l'hypothèse nulle démontre la non-infériorité. De même, les trois outils statistiques de base, qui sont; la mesure de la différence d'effet entre les traitements, l'intervalle de confiance (IC) et la marge de non-infériorité permettent de tester facilement ces hypothèses car pour démontrer la non-infériorité, il faut que la borne supérieure de l'intervalle de confiance du paramètre de mesure choisi (RR, DR, ou autre) n'excède pas la marge de non-infériorité fixée a priori.

Importance du comparateur

C'est très important que le traitement de référence qui sert de comparateur ait déjà prouvé sa meilleure efficacité dans l'indication considérée. De même, il faut en plus s'assurer que la population incluse dans l'essai thérapeutique est bien identique à celle dans laquelle le traitement de référence a précédemment démontré son effet et que le traitement de référence utilisé ait été optimal en termes de dose et de durée.

Qualité des résultats d'essais de non-infériorité

Il faut éviter un excès d'arrêts de traitement au sein de la population à l'étude, sinon on risque de biaiser les résultats de l'essai thérapeutique en faveur d'une conclusion de non-infériorité. Pour éviter tous les biais dans la mesure du possible, plusieurs auteurs recommandent que l'analyse principale de l'essai de non-infériorité doit se baser sur la population per protocole (les patients ayant suivi l'essai sans déviation majeure), faite à la fois dans la population en intention de traiter (résultats de tous les patients inclus dans l'étude).

Une démarche de démonstration de non-infériorité ne peut être acceptable que si le traitement testé est comparé à un traitement de référence présentant la meilleure efficacité. Toute situation susceptible d'empêcher le comparateur d'avoir son efficacité optimale doit être soigneusement évitée car elle biaise les résultats de l'essai.

Vicaut et Cucherat (2007) affirment que l'inclusion d'un groupe placebo en sus des groupes traités par le traitement à l'étude et par le traitement de référence est un élément majeur de qualité d'un essai de non-infériorité. Il permet d'éviter un biais d'évaluation optimiste des résultats. En effet, même si l'essai est en double aveugle, en l'absence d'un groupe placebo les investigateurs savent qu'il n'y a que des produits actifs dans l'essai. Il permet aussi de s'assurer que le produit de référence a un effet du même ordre de grandeur vis-à-vis du placebo que celui retrouvé dans des essais précédents.

Limite des essais de non-infériorité

Makuch et Johnson (1989) doutent de la significativité des résultats d'un essai thérapeutique de non-infériorité par le fait que c'est le promoteur qui choisit la marge de non-infériorité. Face à ce

doute, Vicaud et Cucherat (2007) préconisent d'être plus critique dans l'interprétation du résultat d'un essai de non-infériorité. En plus de considérer le résultat de l'essai en termes de significativité, ces auteurs recommandent vigoureusement d'évaluer si la marge choisie n'est pas trop tolérante, afin de ne pas favoriser les promoteurs les plus laxistes.

Toutefois, dans une pratique de la médecine fondée sur les preuves, un nouveau traitement montré comme non inférieur ne constitue un progrès thérapeutique que s'il présente des avantages démontrés sur d'autres plans, comme la tolérance et la facilité d'utilisation pour ne citer que ceux-là. Ce progrès thérapeutique peut non pas être une efficacité supérieure mais simplement une plus grande facilité d'utilisation, une meilleure tolérance ou un plus faible coût.

3.2.2.3 Essais thérapeutiques d'équivalence

Malgré son nom, l'essai d'équivalence ne permet pas de conclure que le traitement étudié a une efficacité équivalente à celle du traitement de référence, mais son objectif suprême est de montrer que le nouveau médicament et le médicament standard sont « équivalents » en termes d'efficacité clinique, en d'autres termes, qu'ils ont le même degré d'efficacité ou un profil d'effets secondaires similaire (Bouvenot et Vray, 2006). Chevalier (2009) stipule que le fait de conclure à une équivalence parfaite entre deux traitements est impossible pour les tests statistiques, parce que la probabilité que la différence entre le nouveau médicament et le médicament standard soit nulle, est scientifiquement nulle. Kleist (2006) propose dix principes de base pour la validité des essais thérapeutiques d'équivalence et de non-infériorité thérapeutique. Ils sont résumés dans le tableau 3.17.

PRINCIPES	EXPLICATIONS
1. Hypothèse claire	H0 : trait nouveau $\neq$ trait. référence H1 : trait nouveau = trait. référence Erreur I : admettre par erreur une équivalence Erreur II : admettre une différence inexistante dans la réalité
2. Domaine d'équivalence ou de non infériorité	La définition des limites d'une différence encore acceptable, cliniquement parlant, doivent être fixées avant le début de l'étude par consensus ou par des experts indépendants pour éviter les biais ou un intervalle trop généreux
3. Collectif suffisant	Nombre important de la population d'étude afin de favoriser : l'intervalle de confiance, la puissance statistique, et le domaine d'équivalence ou de non-infériorité
4. Choix du témoin positif (Comparateur parfait)	Il doit être un traitement très actif et dont l'efficacité a été scientifiquement prouvée
5. Design de l'étude	Le design d'une étude doit se référer le plus près possible aux études dans lesquelles le traitement témoin a déjà fait la preuve de son efficacité, et qui considère d'importants éléments comme la sélection des patients, la dose, les autres traitements admis ou pas admis, sans oublier la durée du traitement et du suivi

6. Adéquation des paramètres d'étude	D'un part, les paramètres doivent être les mêmes que ceux utilisés préalablement pour la preuve de l'efficacité du traitement actif témoin. D'une autre part, ces paramètres doivent être moins variables
7. Nécessité de l'élévation du standard de la réalisation	Pour éviter que les écarts par rapport au protocole n'effacent (ou n'annule) les différences existant entre deux traitements; ainsi que pour compenser les interruptions ou les crossovers thérapeutiques
8. Compliance de la prise de médicaments	Très indispensable de surveiller dans les deux groupes si les doses ont été prescrites selon les normes définies par le médecin. Pour ce fait, on peut recourir à des distributeurs de médicaments qui enregistrent la date et l'heure de la prise de comprimés
9. Intervalle de confiance (IC) à 95%	L'équivalence de deux traitements est jugée en se basant sur l'intervalle de confiance. Pour tirer la conclusion, l'équivalence ou la non-infériorité doit se trouver dans le domaine d'équivalence ou de non-infériorité préalablement défini
10. Analyse per-protocol (PP)	Pour éviter l'Erreur I, il est recommandé de faire des analyses des résultats par PP, car l'analyse par intention-to-treat (ITT) est sujette aux biais suite à l'importance des interruptions

Tableau 3.17: Dix principes de base pour la validité des essais thérapeutiques d'équivalence et de non-infériorité (Adapté à partir de Kleist, 2006)

Pour tous les principes de base en considération ci-haut mentionnés, la validité d'une étude d'équivalence ou de non-infériorité dépend dans une large mesure de son design, du choix du témoin positif, du collectif suffisant pour la question étudiée, du domaine d'équivalence fixé, d'une analyse adéquate et surtout de sa réalisation correcte, respectant le protocole.

Kleist (2006) précise que la validité des études d'équivalence ou de non-infériorité est très étroitement liée à la sensibilité d'assay. La sensibilité d'assay est la capacité de l'essai thérapeutique de démontrer une différence entre deux traitements (nouveau et référence), qui consiste à distinguer un traitement efficace d'un inefficace ou moins efficace.

La figure 3.5 représente des résultats possibles d'une étude d'équivalence, de non-infériorité et de supériorité en fonction des intervalles de confiance. Les pointillés verticaux correspondent aux marges du domaine d'équivalence préalablement fixées ($-\Delta$ et $+\Delta$).

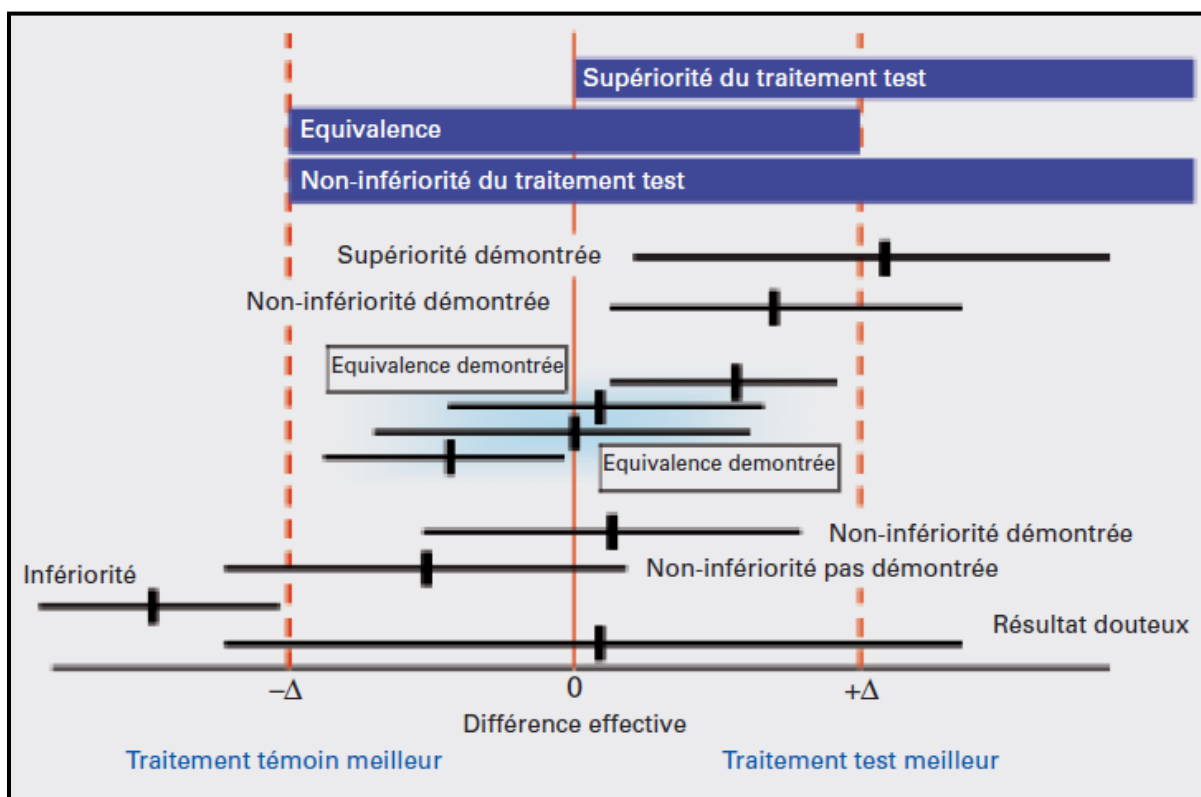


Figure 3.5: Exemples de résultats possibles d'étude d'équivalence, non-infériorité et Supériorité (Kleist, 2006)

3.2.3 Lecture critique des essais thérapeutiques

Malgré l'influence des industries pharmaceutiques sur le comportement du médecin (premier chapitre), l'obtention de preuve par le prescripteur avant la mise en application du nouveau traitement est indispensable pour éviter la situation inéquitable où un bénéfice quelconque (commercial ou autre) au promoteur du traitement (la compagnie pharmaceutique), sans que le prescripteur soit assuré que le patient ou la société en tire un quelconque bénéfice.

Lors de la lecture critique, le médecin se pose et répond à la question, « le bénéfice apporté par ce traitement est-il établi avec suffisamment de fiabilité et est-il cliniquement pertinent pour justifier son utilisation et sa mise en pratique? » (Cucherat, 2002). Le tableau 3.18 met en évidence les principaux éléments analysés par le médecin.

Élément principal	Points à surveiller
Validité interne	Absence de biais
	Réalité statistique du résultat
	Résultat issu d'une démarche hypothético-déductive méthodologiquement valide
Cohérence externe	Résultat confirmé par au moins un autre
	Méta-analyse sans hétérogénéité
	Cohérence avec les données fondamentales : biologiques, épidémiologiques, physiopathologiques, etc.
Pertinence clinique	Taille du bénéfice cliniquement pertinente
	Précision de l'estimation suffisante pour éliminer un effet trop petit pour être cliniquement pertinent
	Critère pertinent et correspondant à un objectif thérapeutique
	Comparateur adapté
	Définition de la pathologie et patients représentatifs de ceux vus en pratique médicale courante
	Contexte de soins similaire à celui de la pratique courante

Tableau 3.18 : Principales composantes de vérification pendant le processus d'évaluation des résultats d'essai clinique (Adapté d'après Cucherat, 2002.)

3.2.4 Études comparatives des antithrombotiques en cas de la fibrillation auriculaire non vulvaire

Cette section est une description sommaire des trois études cliniques; ROCKET-AF, RE-LY, et ARISTOTLE, faites en vue d'évaluer les nouveaux anticoagulants oraux, respectivement le Rivaroxaban, le Dabigatran et l'Apixaban pour les patients de la fibrillation auriculaire (FA) non vulvaire. Dans un premier temps, la raison d'être de nouveaux essais thérapeutiques pour la FA est donnée, suivi d'une brève définition et de quelques faits saillants sur la FA (Section 4.4.1). Dans un deuxième temps, une courte présentation de trois anticoagulants en comparaison à savoir, le Rivaroxaban, le Dabigatran et l'Apixaban est donnée. Plus, une analyse de chacune des études cliniques, RE-LY, ROCKET-AF, et ARISTOTLE est faite, suivie d'une brève comparaison pour ces trois études (Section 4.4.2).

3.2.4.1 Raison d'être des essais thérapeutiques sur les nouveaux antithrombotiques en cas de la fibrillation auriculaire (RE-LY, ROCKET-AF, et ARISTOTLE)

L'incidence annuelle d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) chez les patients présentant une FA est de 4,5%; un pourcentage qui s'accroît suite au processus de sénescence de la population. Les anticoagulants oraux de type anti-vitamine K (AVK) ou Warfarine utilisés réduisent le risque de survenue d'un AVC, mais présentent plusieurs inconvénients, dont la nécessité d'un contrôle biologique strict (*International Normalized Ratio* [INR]), le risque d'interactions médicamenteuses et d'hémorragie.

Fox (2012) mentionne que suite aux risques élevés d'hémorragies majeures en cas de la FA, certains médecins traitants s'abstiennent de prescrire aux patients les anticoagulants déjà en place pour la prise en charge de la FA de peur que les saignements l'emportent sur les bénéfices thérapeutiques de l'anticoagulant prescrit. C'est pour cette raison que plusieurs sujets à haut risque de la FA ne sont pas traités ou le sont d'une manière inappropriée.

Dans leur essai contrôlé randomisé, la Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged (BAFTA), Mant J et al. (2007) a montré que les anticoagulants fréquemment utilisés, l'Aspirine et la Warfarine ont le même risque hémorragique. Les résultats de BAFTA sont résumés dans le tableau 3.19.

BAFTA : Patients de la FA; âge ≥75 ans, randomisés sous Warfarine (INR 2-3) ou Aspirine (75 mg/jour)	Résultats (% = la fréquence (le pourcentage) de survenue d'évènement)	
	Critère d'évaluation primaire : AVC fatal ou sévère (AVC ischémique ou hémorragique), hémorragie intracrânienne ou signes cliniques importants d'embolie artérielle	Hémorragie extracrânienne
	Risque annuel 1,8% sous Aspirine Vs 3,8% sous Warfarine	Risque annuel 1,6% sous Aspirine Vs 1,4% sous Warfarine

Tableau 3.19: Résultats de BAFTA (Mant J et al., 2007)

Ce sont les complications ci-haut mentionnées qui sont à la base de nouvelles évaluations pour d'autres anticoagulants oraux avec insistance sur les critères principaux qui sont : la facilité d'emploi, l'efficacité (préventions des AVC) et sécurité (prévention hémorragique). De plus, ces nouvelles évaluations sont faites dans le souci d'obtenir des anticoagulants qui ne nécessitent pas de contrôle biologique (INR), et qui ont des avantages comme ceux du dosage fixe ou un moindre risque d'interactions médicamenteuses. Bref, les anticoagulants oraux qui ont moins d'inconvénients. Les essais thérapeutiques RE-LY, ROCKET-AF, et ARISTOTLE sont des réponses d'envergure à ces défis majeurs de la prise en charge des patients de la FA, car ils mettent en évidence un bénéfice thérapeutique sur l'anticoagulant comparateur, la Warfarine, pour ralentir la coagulation du sang et pour éviter la formation intempestive de caillots à l'intérieur des vaisseaux sanguins.

La comparaison entre les anticoagulants en compétition est basée sur la diminution du **Risque Relatif (RR)**. En épidémiologie descriptive, RR est le rapport entre le risque de maladie (ou de décès) chez les personnes exposées au facteur de risque (r_1) et le risque chez les personnes qui n'y sont pas exposées (r_0).

$$RR = \frac{r_1}{r_0}$$

On définit aussi le risque relatif comme le rapport entre le taux d'incidence cumulative chez les personnes exposées et le taux chez les personnes non exposées. *Pour estimer le risque relatif, il faut une étude des cohortes à partir de laquelle on peut calculer l'incidence.*

Un RR de 1,0 veut dire que les deux taux d'incidence sont égaux, de sorte que le facteur n'a aucun effet. Un RR de 2 indiquerait que les personnes exposées étaient deux fois plus susceptibles de contracter la maladie, tandis qu'un RR de 0,5 indique qu'elles étaient deux fois moins susceptibles, ce qui voudrait dire que le facteur les a protégées de la maladie.

Bref, selon les conventions habituelles, un $RR < 1$ témoigne d'un effet bénéfique tandis que $RR = 1$ marque un traitement sans efficacité. Un $RR > 1$ signale un effet délétère (Quand le critère de jugement a valeur d'échec du traitement, ce qui est le cas le plus fréquemment) (UOttawa, 2012).

3.2.4.2 Essais thérapeutiques : ROCKET-AF, RE-LY et ARISTOTLE

Les trois études (ROCKET-AF, RE-LY, ARISTOTLE) montrent que les nouveaux antithrombotiques (Dabigatran, Rivaroxaban et Apixaban) sont supérieurs et/ou sont non-inférieurs à Warfarine (traitement comparateur) sur le critère facilité d'utilisation du fait qu'ils n'exigent pas de contrôle biologique. Une description des nouveaux antithrombotiques, ainsi que l'antithrombotique comparateur, la Warfarine est donnée dans le tableau 3.20.

Warfarine anticoagulant comparateur	La Warfarine est le plus efficace anticoagulant utilisé dans la prévention thrombo-embolique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire avec un risque d'AVC élevé, peu importe l'âge du patient. Elle augmente cependant fortement le risque d'hémorragie (extracrânienne et surtout intracrânienne), nécessite un suivi régulier et un contrôle biologique strict (INR) avec adaptation de la posologie et une surveillance étroite des interactions médicamenteuses.
Dabigatran (PRADAX™) dans RE-LY	Le Dabigatran (PRADAX™) est un inhibiteur compétitif et réversible de la thrombine, qui s'administre par voie orale et qui est actuellement indiqué pour la thromboprophylaxie lors des chirurgies orthopédiques de la hanche et du genou ainsi que pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire et pouvant recevoir une anticoagulothérapie. Le Dabigatran n'impose pas de surveillance biologique.
Apixaban (ELIQUIS®) dans ARISTOTLE	L' Apixaban est un inhibiteur direct du facteur Xa d'absorption rapide, de demi-vie de 12 heures et d'élimination rénale à 25%. Apixaban est administré par voie orale. Pendant l'essai clinique AVERROES, Apixaban s'est révélé supérieur à l'aspirine (AAS) pour ce qui est de réduire le risque d'AVC chez des patients souffrant de la FA qui n'étaient pas candidats au traitement par Warfarine. Comparativement à l'aspirine, Apixaban réduit de 55% les AVC et les embolies systémiques chez les patients en FA récusés pour la Warfarine.
Rivaroxaban (XARELTO™) dans ROCKET- AF	Le Rivaroxaban est un inhibiteur hautement sélectif, direct, compétitif et réversible du facteur Xa. Il est administré oralement à dose fixée une fois par jour et il a un début d'action rapide. Le Rivaroxaban produit une réponse prévisible reposant sur la dose, et ne requiert ni surveillance régulière des paramètres de la coagulation ni d'ajustement de la dose. Il présente peu d'interactions alimentaires et médicamenteuses.

Tableau 3.20 : Description de l'anticoagulant de référence et des anticoagulants comparés

Les trois études, RE-LY ARISTOTLE ROCKET-AF sont décrites dans les sections 3.2.4.2.1, 3.2.4.2.2 et 3.2.4.2.3. Dans un premier temps, pour chacune des études, on présente l'objectif de l'étude, sa méthodologie, ses caractéristiques de base ainsi que ces principaux résultats. Dans un second temps, les designs et les résultats de ces trois études dans leur ensemble sont donnés sous forme des tableaux. Dans un troisième temps, l'analyse, la conclusion et la synthèse de ces trois études sont données à la section 3.2.4.2.4. Dans un dernier temps, on évoque nos principales constatations vis-à-vis à ces trois essais thérapeutiques en rapport avec l'amélioration de la prise en charge des patients de la FA à la section 3.2.4.2.5.

RE-LY: Randomized Evaluation of Long term anticoagulation therapY in patients with Atrial Fibrillation

Cette analyse de RE-LY se base sur l'article intitulé « Dabigatran versus Warfarin in patients with atrial fibrillation » de Connolly et al. (2009).

Question clinique pour RE-LY

« Pour les patients souffrant de la fibrillation auriculaire, quelles sont l'**efficacité** et la **sécurité** du traitement par le Dabigatran comparées au traitement de Warfarine dans la prévention d'un accident vasculaire cérébral ou d'une embolie systémique ? »

Méthodologie de l'étude

L'étude RE-LY est une étude de non-infériorité, comparant deux doses de Dabigatran (110 mg bid et 150 mg bid) à la Warfarine. RE-LY utilise une méthode à répartition aléatoire et à double aveugle quant à la dose reçue pour les deux groupes Dabigatran (110 mg de Dabigatran [n=6 015] et 150 mg [n=6 076], x 2 prises par jour), mais ouverte pour le groupe Warfarine (INR 2 à 3 [atteint dans 64% en cours d'étude]) afin de permettre l'ajustement des doses. Le groupe Warfarine était composé de 6022 patients (n=6022). La population à l'étude de RE-LY est de 18113 patients au total et elle a été recrutée dans 951 centres répartis dans 44 pays. La période moyenne de suivi sur toute la population à l'étude a été 2 ans.

Toutes les analyses statistiques pour RE-LY ont été faites selon le principe d'intention de traiter (intent-to-treat [ITT]). On sait que par intention de traiter, l'évaluation des données doit porter

sur tous les patients randomisés en conservant leur attribution aux différents groupes et indépendamment du déroulement de l'étude.

Les caractéristiques de base de l'étude

Les critères d'inclusion, d'exclusion ainsi que de mesure des résultats sont les principales caractéristiques de base pour l'étude RE-LY.

Critère d'inclusion : patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire et présentant au moins un facteur de risque thromboembolique.

Critère d'exclusion : patients souffrant de la maladie valvulaire, insuffisance rénale grave, une maladie hépatique active ou s'ils étaient jugés peu assidus au traitement selon l'investigateur.

Au sein de la population à l'étude, l'âge moyen est de 71 ans ; 63,3% d'hommes ; la moitié des patients sous anti-vitamine K depuis longtemps; poids moyen de 82,6 kg; 78,9 % d'hypertension; 23,2% de diabète; 20% ont des antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT); 14,2% d'antécédent d'infarctus du myocarde; 33,2% de FA paroxystique; 131,1 mm Hg est la moyenne de la pression artérielle systolique; et 77 mm Hg est la moyenne de la pression artérielle diastolique.

Mesure des résultats : Le critère de jugement principal d'**efficacité** est la prévention d'AVC ou embolie systémique. Le critère principal de **sécurité** est hémorragie sévère. On considère comme critères secondaires; le composite de la prévention d'AVC, d'embolie systémique et de décès. Les autres critères considérés sont l'infarctus du myocarde, l'embolie pulmonaire, l'accident ischémique transitoire (AIT), et l'hospitalisation.

Résultats de RE-LY

Le tableau 3.21 résume les résultats de RE-LY

	Dabigatran 110 mg	Dabigatran 150 mg	Warfarine titrée
Critère primaire EFFICACITÉ (AVC ou embolie systémique)	1,53%	1,11%	1,69%
	Non infériorité vs Warfarine	Non infériorité vs Warfarine	
	Pas de supériorité vs Warfarine : RR 0,91 (0,74 à 1,11)	Supériorité vs Warfarine : RR 0,66 (0,53 à 0,82)	
Critère primaire SÉCURITÉ(hémorragie sévère)	2,71%	3,11%	3,36%
	RR vs Warfarine 0,80 (0,69 à 0,93)	RR vs Warfarine 0,93 (0,81 à 1,07)	RR=Risque Relatif % = Fréquence (pourcentage) de survenue d'événement

Tableau 3.21: Résumé des résultats de RE-LY

Pour RE-LY, un suivi complet a été réalisé auprès de 99,9% patients qui faisaient partie de la population à l'étude. Il y a eu moins d'arrêts de traitement sous Dabigatran (16,6% [110 mg bid] vs 20,7[150 mg bid] et 21,2% sous Warfarine).

Comme les chiffres en pourcentage (%) du tableau 10 l'indiquent, chez des patients en fibrillation auriculaire, l'administration de Dabigatran à la dose de 110 mg est associée à une incidence d'AVC et d'embolie systémique similaire à celle liée à la Warfarine, avec une incidence moindre d'hémorragie sévère. A la dose de 150 mg, versus Warfarine, l'incidence d'AVC et d'embolie systémique est moindre, mais avec un risque d'hémorragie sévère identique.

L'étude ne montre pas de différence significative pour les décès ni pour les infarctus du myocarde (augmentation à la limite de la signification statistique pour le Dabigatran 150 mg). Pour ce qui est des effets indésirables, seule la dyspepsie, qui est une maladie caractéristique

d'une digestion douloureuse et difficile, survenant sans lésion organique et après les repas, est fréquente sous Dabigatran.

ARISTOTLE (Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events)

Cette analyse se base sur l'article intitulé "*Efficacy and safety of Apixaban compared to Warfarin for prevention of stroke and systemic embolism in 18,202 patients with atrial fibrillation: primary results of the ARISTOTLE trial*" de Granger et al.(2011).

Objectif de l'étude thérapeutique

ARISTOTLE évalue l'efficacité et la sécurité d'emploi du nouvel anticoagulant, l'Apixaban, dans la prévention des AVC chez les patients en FA en comparaison avec la Warfarine (traitement de référence).

Description et méthodologie d'étude

ARISTOTLE est la plus grande étude prospective réalisée sur la prévention de l'AVC en cas de fibrillation auriculaire. La méthodologie utilisée pour ARISTOTLE est la randomisation en double aveugle. L'étude a débuté en décembre 2006 et elle a été finalisée en avril 2010 sur 1 034 centres dans 39 pays. L'étude a été menée sur 18 201 patients (population d'étude), scindés en deux groupes; le premier groupe était composé de 9120, et chaque patient de ce groupe a reçu le traitement d'Apixaban, 5 mg 2 fois/j (2,5 mg /prise), tandis que les membres du second groupe de 9081 (population de contrôle) recevait le traitement de Warfarine (INR entre 2 et 3). Tous les patients ont été suivis en moyenne pendant une période 1,8 année. De cette population à l'étude, le Canada a fourni une cohorte de 1057 patients.

Les caractéristiques de base de l'étude

Au sein de la population à l'étude: 70 ans est l'âge moyen, 82 kg est le poids moyen, 35% de femmes et 65% d'hommes, 43% n'ont jamais reçu le traitement anti-vitamines K(AVK), 130 mm Hg est la moyenne de pression artérielle systolique, 87,5% ont de l'hypertension, 25% ont le diabète, 19,45% ont des antécédents d'AVC ou AIT, 35,5 ont une dysfonction ventriculaire gauche, 14,2% ont un antécédent d'infarctus du myocarde, 15% ont FA paroxystique, 2,1 est la moyenne du score CHADS2, 41% ont une fonction rénale normale, 42% ont une fonction rénale

légère (entre 50 et 80 ml/min), 15% ont une fonction rénale modérée (entre 30 et 50 ml/min), 1,5% ont une fonction rénale sévère (moins de 30 ml/min).

Critère d'inclusion : patients atteints de la fibrillation auriculaire ayant au moins un autre facteur de risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) : âge $\geq$ 75 ans, antécédent d'accident ischémique transitoire (AIT)/AVC, embolie systémique, insuffisance cardiaque ou fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) de 40%, diabète, hypertension artérielle (HTA).

Critère d'exclusion : prothèse valvulaire, insuffisance rénale sévère, traitement par aspirine + thiénoopyridine.

Mesure de résultats : Le paramètre principal ou critère de jugement principal ou bien *critère principal d'efficacité* d'ARISTOTLE était la survenue d'un AVC (ischémique ou hémorragique) ou d'une embolie systémique. ARISTOTLE visait aussi l'analyse de la non-infériorité de l'Apixaban versus Warfarine.

Le *critère de sécurité principal* ou paramètre d'innocuité était l'hémorragie majeure tels que définis par l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).

Les paramètres secondaires visaient à confirmer la supériorité de l'Apixaban par rapport à la Warfarine en ce qui a trait aux paramètres primaires et aux taux d'hémorragie majeure et de mortalité de toutes causes.

Résultats d'ARISTOTLE

Le paramètre principal (AVC ou d'une embolie systémique) a été enregistré à un taux de 1,27 % par année dans le groupe sous Apixaban, contre 1,60 % dans le groupe sous Warfarine. Ces résultats montrent clairement la supériorité d'Apixaban sur Warfarine. Ainsi, le ***critère principal d'efficacité***, l'Apixaban a réduit de 21 % pour la période de 3 ans qu'a duré l'essai clinique. Dr Granger a précisé au cours d'une conférence de presse que cette réduction de 21% du risque relatif d'AVC était principalement imputable à une baisse du nombre d'AVC hémorragiques, qui a diminué d'environ 50 % dans le groupe sous Apixaban, comparativement au groupe sous Warfarine.

Pour le **critère de sécurité principal** ou paramètre d'innocuité, l'Apixaban a réduit les risques de 31% les saignements majeurs pour la période qu'a duré l'étude contre 3,09% pour Warfarine. De ces chiffres, on remarque facilement la supériorité d'Apixaban sur Warfarine.

La réduction des risques pour le paramètre principal, **l'efficacité**, a été constante dans tous les sous-groupes analysés et les réactions indésirables sont survenues dans une proportion quasi égale entre les deux groupes (Apixaban versus Warfarine), tout comme les anomalies observées aux tests de fonction hépatique.

ARISTOTLE a démontré que chez les patients qui ont la fibrillation auriculaire (FA) avec au moins un facteur de risque supplémentaire d'AVC que l'Apixaban surpasse de loin Warfarine, parce qu'il réduit significativement les AVC et embolies systémiques de 21%, les saignements majeurs de 31% et la mortalité de 11%. Ainsi, pour un suivi de 1,8 an et sur 100 patients traités par l'Apixaban, ce dernier a prévenu 6 AVC (4 hémorragiques, 2 ischémiques), 15 saignements majeurs, 8 décès pour 100 patients traités (FMCœur, 2012).

ROCKET AF (Rivaroxaban Once daily oral direct Factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation)

Cette analyse se base sur l'article intitulé « Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation, Rivaroxaban ROCKET-AF study » de Patel et al. (2011).

Question clinique pour ROCKET AF:

Quelles sont **l'efficacité** (prévention d'accident vasculaire cérébral [AVC] ou d'embolie systémique) et la **sécurité** (risque hémorragique) du Rivaroxaban versus Warfarine chez les patients présentant une fibrillation auriculaire non vulvaire (FA) et à risque accru d'AVC?

Méthodologie d'étude

ROCKET AF est une étude randomisée, contrôlée, en double aveugle, multicentrique, de non infériorité (marge de 1,46). Les essais cliniques pour cette étude ont été fait en double placebo, soit 20 mg/j de Rivaroxaban (15 mg en cas de clairance de créatinine de 30 à 49 ml/min) + placebo (n=7 133) versus Warfarine (INR cible de 2,0 à 3,0) + placebo (n=7 131) ; INR factice

généralisé pour les patients sous Rivaroxaban. La durée médiane de suivi de 707 jours (590 jours de traitement). Le nombre effectif de la population à l'étude était de 14264.

Les caractéristiques de base de l'étude

Au sein de la population à l'étude : âge médian de 73 ans, 40% de femmes, 60% d'hommes, 90,5% d'hypertension, 62,5% d'insuffisance cardiaque, 40% avec diabète, 55% avec antécédent d'AVC, d'AIT ou d'embolie systémique, scores CHADS2 moyen de 3,5 ; 62,4% des patients ayant pris une anti vitamine K, 35 et 36% de prise d'aspirine durant l'étude.

Critère d'inclusion : patients avec fibrillation auriculaire non vulvaire, patients en FA avec un risque modéré à sévère d'AVC (anamnèse d'AVC, d'AIT, d'embolie systémique ou présence d'au moins 2 facteurs de risque parmi les suivants : insuffisance cardiaque ou fraction d'éjection VG $\leq 35\%$, hypertension artérielle, âge ≥ 75 ans, diabète).

Critère d'exclusion : patients en fibrillation auriculaire (FA) transitoire liée à un problème réversible, patients avec endocardite, avec risque hémorragique, à AVC < 3 mois, patients qui sont sous certains co-traitements (aspirine > 100 mg/j, AINS chronique, inhibiteur ou inducteur important du cytochrome P450 3A4), patients de la FA présentant une insuffisance rénale sévère, patients de la FA présentant l'hépatopathie.

Mesure des résultats : Le ***critère de jugement principal d'efficacité*** était l'AVC (ischémique ou hémorragique) ou embolie systémique (avec diagnostic angiographique si périphérique), et les critères secondaires d'efficacité étaient un composite de (AVC, embolie systémique, décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde) et différents éléments de ce critère composite.

Le ***critère principal de sécurité*** était un composé d'hémorragies majeures et non majeures mais cliniquement pertinentes.

L'analyse par protocole pour l'efficacité a été portée sur les patients ayant pris au moins 1 dose, sans violation majeure de protocole, avec les données durant la prise du médicament ou dans les 2 jours après arrêt de celui-ci. Les sujets recevant au moins une dose, suivis pour les événements, avec protocole respecté ou non, durant le traitement ou dans les 2 jours après arrêt, ont fait partie de l'analyse, mais à part.

Résultats d'étude de ROCKET-AF

Pour le **critère principal d'efficacité**, il y a eu 1,7% événements par an pour les patients traités par Rivaroxaban contre 2,2% pour ceux traité par Warfarine. En ce qui concerne les critères secondaires d'efficacité, l'étude n'a pas démontré de différence d'incidence d'infarctus du myocarde et de décès.

Pour le **critère primaire de sécurité**, les résultats ont été de 14,9% pour Rivaroxaban contre 14,5% pour Warfarine. Pour les critères secondaires de sécurité, voici une liste exhaustive de résultats comparatifs : hémorragies intracrâniennes (0,5% vs 0,7%); hémorragies fatales (0,2% vs 0,5%); hémorragies digestives majeures (3,2% vs 2,2%); chutes de l'Hb ≥ 2 g/dl (2,8% vs 2,3%) et les transfusions nécessaires (1,6% vs 1,3%).

Notons qu'il y avait eu des arrêts prématurés de traitement totalisant 23,7% sous Rivaroxaban contre 22,2% sous Warfarine.

ROCKET-AF a démontré chez les patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire et à risque accru d'AVC que le Rivaroxaban est non inférieur à la Warfarine pour la prévention de l'AVC ou d'une embolie systémique. ROCKET-AF ne montre pas de différence entre Rivaroxaban et Warfarine pour le risque d'hémorragie majeure à l'exception des hémorragies intracrâniennes et des hémorragies fatales qui sont moins fréquentes dans le groupe Rivaroxaban.

3.2.4.3 Analyse des résultats de ROCKET-AF, de RE-LY et d'ARISTOTLE

Le tableau 3.22 résume les designs de trois essais thérapeutiques qui sont; *RE-LY*, *ROCKET-AF* et *ARISTOTLE* vu dans leur ensemble

Principaux éléments	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE
Taille de l'échantillon	18 113	14 264	18 201
Nouveau traitement et posologie journalière	Dabigatran 110 mg x 2 Dabigatran 150 mg x 2	Rivaroxaban 20 mg	Apixaban 5 mg x 2

Ajustement de posologie	Non	Lors de la randomisation	Lors de la randomisation
Design	Non infériorité	Non infériorité	Non infériorité
	Double aveugle et Ouvert	Double aveugle	Double aveugle
Patients	CHADS2 ≥ 1	CHADS2 ≥ 2	CHADS2 ≥ 1
Critère primaire	AVC ou embolie systémique	AVC ou embolie systémique	AVC ou embolie systémique
Tolérance	Hémorragie majeure	Hémorragie majeure	Hémorragie majeure

Tableau 3.22: Design de RE-LY, ROCKET-AF et ARISTOTLE considérées dans leur ensemble

Le tableau 3.23 est une synthèse des résultats de 3 essais cliniques; RE-LY, ROCKET-AF et ARISTOTLE

Critères	RE-LY		ARISTOTLE	ROCKET-AF
Critère primaire EFFICACITÉ (AVC et embolie systémique)	Dabigatran 2×110 mg/jr	Dabigatran 2×150 mg/jr	Apixaban 2 x 5 mg/jr (2,5 mg /prise)	Rivaroxaban 1×20 mg/j
	1,53%; non infériorité vs Warfarine; pas de supériorité vs Warfarine : RR 0,91 (0,74 à 1,11) incidence d'AVC et embolie systémique similaire à Warfarine	1,11%; non infériorité vs Warfarine; supériorité vs Warfarine : RR 0,66 (0,53 à 0,82) incidence d'AVC et embolie systémique moindre comparativement à Warfarine	1,27%, Apixaban supérieur HR 0,79 (0,66 à 0,95) Supériorité d'Apixaban sur Warfarine	1,7%, Rivaroxaban est non inférieur à la Warfarine pour la prévention de l'AVC ou d'une embolie systémique
Critère primaire SECURITÉ (hémorragie sévère)	2,71%; RR vs Warfarine 0,80 (0,69 à 0,93) Moindre incidence d'hémorragie	3,11%; RR vs Warfarine 0,93 (0,81 à 1,07) Risque d'hémorragie sévère identique à Warfarine	Moins sous Apixaban HR 0,69 (0,60 à 0,80) Supériorité d'Apixaban sur Warfarine	pas de différence entre les groupes pour le risque d'hémorragie majeure à l'exception des hémorragies intracrâniennes et fatales qui sont moins fréquentes dans le groupe Rivaroxaban

Tableau 3.23: Résultats des essais thérapeutiques RE-LY, ROCKET-AF et ARISTOTLE dans leur ensemble

Le tableau 3.24 résume les conclusions des trois essais cliniques; ROCKET-AF, RE-LY, ARISTOTLE pour les patients de la fibrillation auriculaire non-vulvaire comparativement à la Warfarine dans leur ensemble.

Pour RE-LY :

- Le Dabigatran 150 mg X 2/j réduit le risque d'AVC et d'embolie systémique sans différence sur les saignements majeurs.
- Le Dabigatran 110 mg x 2/j a une efficacité comparable à la Warfarine avec une diminution des hémorragies.

Pour ROCKET-AF

- Le rivaroxaban 20 mg/j est non inférieur à la Warfarine pour les AVC et les embolies systémiques sans différence sur les saignements majeurs.

Pour ARISTOTLE:

- L'Apixaban 5 mg x 2/j réduit les AVC, les embolies systémiques et la mortalité en diminuant les accidents hémorragiques majeurs.

Tableau 3.24 : Conclusions de ROCKET-AF, RE-LY et ARISTOTLE

Dans l'ensemble, ROCKET, RE-LY, ARISTOTLE confirment un bénéfice thérapeutique comparativement au traitement comparateur, la Warfarine, malgré que ces études utilisent des méthodologies, des populations, des molécules, et un mode de prise différents.

Dr Blair O'Neill, président de la Société canadienne de cardiologie a souligné que les trois essais cliniques ont abouti à des avancées majeures pour la gestion de la FA au cours des dernières années, parce que les nouveaux anticoagulants conviennent à la plupart des patients atteints d'une FA (FMCœur, 2012).

ARISTOTLE et ROCKET sont des études en répartition aléatoire et à double aveugle, tandis que RE-LY est ouverte. Les populations d'ARISTOTLE et RE-LY ont un score CHADS2 moyen respectivement de 2 et 1. Le score CHADS2 moyen de ROCKET est de 3,48, ce qui ne permet absolument pas de dire, en l'absence d'études randomisées comparatives, qu'une molécule doit être privilégiée par rapport à une autre pour un tel niveau de score CHADS2.

Ces trois études s'accordent sur le fait que l'utilisation de Rivaroxaban, de Dabigatran et d'Apixaban dans la prise en charge des patients de la FA entraîne une diminution des hémorragies intracrâniennes. De même, ces trois études confirment la complexité liée à l'utilisation de Warfarine dans la prise en charge des patients de la FA.

Dans leur ensemble, ces trois études préconisent la prévention des AVC, d'embolie systémique pour les patients de la FA au moyen d'un critère principal de jugement, afin d'exprimer le **critère d'efficacité**, et une diminution hémorragique sévère, en guise d'expression du **critère sécurité**. De plus, elles (ROCKET, RE-LY, ARISTOTLE) ont comme objectif commun l'analyse de non-infériorité des quatre nouveaux antithrombotiques versus Warfarine.

3.2.4.4 Principales constatations en rapport avec les trois essais thérapeutiques (ROCKET, RE-LY et ARISTOTLE)

L'analyse de ces trois essais thérapeutiques nous amène à trois principales constatations. Dans un premier temps, on constate que les trois essais thérapeutiques représentent des progrès thérapeutiques spectaculaires dans la prise en charge de la FA non vulvaire en particulier, et des maladies cardiovasculaires en général, parce que ces trois essais cliniques dévoilent les nouvelles antithrombotiques qui ont des bénéfices thérapeutiques sur les anticoagulants couramment utilisés, qui sont l'aspirine et la Warfarine. De ces quatre nouveaux anticoagulants, Apixaban nous semble l'anticoagulant le mieux documenté versus Warfarine et aspirine dans la prévention des accidents emboliques en cas de FA, suite à l'existence d'une autre étude, AVERROES (Connolly et al., 2010), dont les résultats avaient dévoilé qu'Apixaban permet de réduire de 54 % le risque relatif d'accident vasculaire cérébral ou d'embolie systémique par rapport à l'aspirine chez les patients en FA ne pouvant pas recevoir d'AVK.

Dans un second temps, on constate que ces quatre nouveaux antithrombotiques (Rivaroxaban, Dabigatran 110mg, Dabigatran 150mg et Apixaban) ont été évalués seulement sur les deux principaux critères, **efficacité** et **sécurité**, séparément des autres, par rapport à la Warfarine, considéré comme traitement comparateur, en utilisant des méthodes différentes. *On remarque qu'il n'existe donc pas à date une étude comparative de ces quatre antithrombotiques à la fois selon ces critères principaux déjà considérés (efficacité et la sécurité) dans leur ensemble et qui utilise une même méthodologie.*

Dans un troisième temps, on remarque l'inexistence d'autres essais thérapeutiques sur quatre nouveaux antithrombotiques (Rivaroxaban, Dabigatran 110mg, Dabigatran 150mg et Apixaban) qui considèrent d'autres *critères importants* qui influencent la prise de décision du choix thérapeutique approprié pour les patients de la FA, par exemple en cas de **fonction rénale** (majorité des patients suite à la vieillesse), l'analyse du **coût** de traitement et la compliance. Ces trois derniers critères (fonction rénale, coût et compliance) jouent un rôle primordial dans la prise de décision du choix thérapeutique approprié pour un patient de la FA donné. Les raisons justificatives pour ces trois critères seront données au chapitre 6.

3.3 Synthèse / Conclusion

Dans un premier temps, le 3^{ième} chapitre nous renseigne que la fibrillation auriculaire ou fibrillation atriale (FA) est un problème complexe du système de santé Canadien. La prévalence des facteurs de risque de la FA et la sénescence de la population canadienne sont des tristes réalités qui risquent d'exacerber la situation de la FA qui était déjà précaire. En plus de ces défis s'ajoutent certains cas de comorbidités graves comme la maladie coronaire, la maladie cérébrovasculaire, et la maladie valvulaire qui compliquent davantage l'établissement des schémas thérapeutiques susceptibles de gérer efficacement la FA. Pour contourner tous ces défis qui empêchent une meilleure prise en charge de la FA, une méthodologie plus robuste capable de prendre en compte tous ces défis est exigible

Dans un second temps, le 3^{ième} chapitre nous éclaire sur les trois essais thérapeutiques ROCKET, RE-LY, ARISTOTLE qui représentent des progrès thérapeutiques spectaculaires dans la prise en charge de la FA non vulvaire en particulier, et des maladies cardiovasculaires en général, parce que ces trois essais cliniques dévoilent les trois nouvelles antitrombotiques, respectivement, le Rivaroxaban, le Dabigatran et l'Apixaban qui démontrent tous des bénéfices thérapeutiques sur les anticoagulants couramment utilisés, qui sont l'aspirine et la Warfarine.

Pendant que les cardiologues jubilent l'avènement extraordinaire de ces nouveaux anticoagulants, ils confrontent à même temps le problème décisionnel majeur de savoir lequel de ces trois nouveaux anticoagulant surclasse ses pairs.

Chapitre 4 : Application de l'approche PROMETHEE-GAIA dans la gestion de la fibrillation auriculaire

Malgré les progrès dans la recherche clinique sur la prise en charge des patients de la FA, la gestion de la FA continue d'être une problématique sanitaire complexe et inégale au niveau planétaire. Face à ce défi, les scientifiques cherchent des solutions diverses et subtiles afin de contrôler toutes les conséquences de la FA. C'est dans cette perspective que les nouveaux antithrombotiques (Rivaroxaban, Dabigatran 110mg, Dabigatran 150mg et Apixaban) ont été découverts et des essais thérapeutiques comme ROCKET-AF, RE-LY, ARISTOTLE ont été entrepris afin de faire valoir ces nouveaux antithrombotiques. Ces quatre nouveaux antithrombotiques représentent des progrès spectaculaires dans l'amélioration de la prise en charge des patients de la FA.

Comme Furie et al. (2012) l'ont souligné lors de la publication des nouvelles recommandations scientifiques sur la prévention de l'AVC en cas de la FA, il n'existe pas à date une étude comparative face à face des quatre nouveaux anticoagulants oraux ou alternatifs (Apixaban, Dabigatran 110mg, Dabigatran 150mg et Rivaroxaban) qui utilise une même méthodologie. Cette remarque de Furie et al. (2012) épouse les constatations que nous avons soulignées à la section 4.4.2.5 du chapitre 4. Pour cette raison, ce chapitre 6 consiste en une maximisation de la juste application de ces trois nouveaux antithrombotiques chez les patients de la FA. Elle est une continuation des trois essais thérapeutiques ROCKET-AF, RE-LY, ARISTOTLE et permet une comparaison un à un de nouveaux antithrombotiques (Rivaroxaban, Dabigatran 110mg, Dabigatran 150mg et Apixaban) sur les cinq critères essentiels dans la prise de décision du choix thérapeutique approprié pour un patient de la FA non vulvaire qui sont l'efficacité, la sécurité, la fonction rénale, le coût, et l'observance.

La nécessité d'inclure les cinq critères essentiels a été constatée au chapitre 3 où seulement deux de cinq critères principaux qui sont efficacité et sécurité ont été évalués lors de chacun des trois essais cliniques (ROCKET-AF, RE-LY, ARISTOTLE). Lors de l'analyse de ces trois essais thérapeutiques dans leur ensemble, nous avons remarqué l'absence d'autres critères importants qui influencent la prise de décision du choix thérapeutique approprié pour les patients de la FA, qui sont; la fonction rénale (majorité des patients suite à la vieillesse), l'analyse du coût de traitement, ainsi qu'une bonne observance pour ces derniers. Même si ces quatre nouveaux anticoagulants représentent un bénéfice thérapeutique confirmé dans l'amélioration de la prise en charge de la FA (Furie et al.,2012), et sont

placés en première ligne dans les recommandations 2012 de l'European Society Cardiology (Camm et al., 2012), il n'existe pas d'étude scientifique qui donne plus de précision sur l'antithrombotique le plus performant de ses pairs.

Le quatrième chapitre est subdivisé en six différentes sections. La première section (4.1) parle des objectifs de l'application de la méthode PROMETHEE-GAIA pour l'amélioration de la gestion de la FA. La seconde section (4.2) dévoile l'ensemble des actions potentielles et des critères en considération par la méthode PROMETHEE-GAIA. La troisième section (section 4.3) expose le modèle de choix thérapeutique développé. La quatrième section (4.4) présente les résultats et les analyses pour le modèle développé.

4.1 Objectifs de l'application de la PROMETHEE-GAIA dans la gestion de la fibrillation auriculaire

Une étude d'envergure comme la recherche thérapeutique appropriée pour la gestion de la FA demande la définition des objectifs bien précis. Ainsi, les objectifs de l'application de l'approche PROMETHEE-GAIA à la fibrillation auriculaire ont été fixés.

La méthode PROMETHEE-GAIA servira comme un outil d'aide à la décision dans des situations très complexes. Comme les méthodes d'analyse du risque/bénéfice largement utilisées dans la pratique médicale présentent deux lacunes principales (Cucherat, 2001) qui sont:

- la gravité des événements indésirables qui fait courir un risque disproportionné par rapport à la gravité de la maladie ou par rapport à la nature du bénéfice apporté,
- la fréquence des événements indésirables qui contrebalance le bénéfice ;

compte tenu aussi des facteurs externes qui rentrent en ligne de compte dans l'appréciation de la balance bénéfice risque qui sont (Cucherat, 2001) :

- les risques inhérents aux autres traitements déjà existant : la balance bénéfice/risque d'un nouveau traitement sera jugé défavorable s'il est moins bien toléré que les traitements déjà disponibles, même si dans l'absolu, la balance bénéfice risque pourrait être acceptable ou si l'efficacité du nouveau traitement est légèrement supérieure à celle des autres,
- la différence de perception entre la personne exposée au risque, la victime potentielle, et le

décideur (la perception du risque par les patients vient s'interposer entre l'évaluation de la balance bénéfice risque et la décision qui doit tenir compte de ce filtre déformant) ;

la méthode PROMETHEE-GAIA développée pour la gestion de la FA servira comme outil d'évaluation au-delà de l'analyse risque/bénéfice pour les médicaments en considération lors des situations de prise de décision, parce qu'elle surmonte toutes les lacunes de méthodes d'analyse risque/bénéfice ci-haut mentionnées.

Suite à l'absence d'études comparatives directes des quatre nouveaux antithrombotiques (Apixaban, Dabigatran 110mg, Dabigatran 150mg et Rivaroxaban) sur les critères essentiels dans la prise de décision du choix thérapeutique approprié pour un patient de la FA non vulvaire qui sont l'efficacité, la sécurité, la fonction rénale, le coût et l'observance; la méthode PROMETHEE-GAIA doit établir ces antithrombotiques par leur ordre de performance. Ainsi, on saura le meilleur anticoagulant des autres selon toujours les critères en considération. C'est normal que devant les quatre options de traitement jugées efficaces pour le traitement d'une même maladie, la FA, le médecin traitant pourrait recourir aux outils d'aide à la décision pour l'assister dans son choix thérapeutique dans la pratique de la médecine fondée sur les faits (Sackett et al, 1996).

Dans tous les scénarios d'intervention possibles, la méthode PROMETHEE-GAIA établira les meilleurs choix thérapeutiques capables d'améliorer le rendement du traitement de la FA. Comme la sénescence de la population est une triste réalité dans la société canadienne, et puisque la FA est souvent associée avec certains cas de comorbidités graves comme la maladie coronaire, la maladie cérébrovasculaire, et la maladie valvulaire qui compliquent davantage l'établissement des schémas thérapeutiques susceptibles de gérer efficacement la FA, la contribution de la méthode PROMETHEE dans l'amélioration de la prise en charge de la FA est précieuse.

4.2 Données en considération dans l'application de la méthode PROMETHEE-GAIA dans la prise en charge de la fibrillation atriale

Les données en considération pour cette recherche sont une propriété de l'Hôpital Montfort, une institution sanitaire francophone se trouvant au Réseau local d'intégration des services de santé (RLISS) de Champlain, dans la ville d'Ottawa, en province d'Ontario. Les décideurs sont les cardiologues de l'unité de services de santé cardiovasculaires et pulmonaires. Ces derniers sont

représentés par le Dr. Chamoun Chamoun, le directeur de cet unité, aussi membre du Centre des maladies cardiovasculaires d'Ottawa. Les prochains paragraphes exposent les actions et les critères en considération pour l'application de la méthode PROMETHEE-GAIA dans l'amélioration de la prise en charge de la FA.

4.2.1 Actions

Cette recherche du traitement approprié pour la gestion de la FA non vulvaire considère quatre actions potentielles. Ces dernières sont les quatre molécules d'antithrombotiques; le Dabigatran 110mg (PRADAXA) et le Dabigatran 150mg (PRADAXA) qui sont les inhibiteurs direct de la thrombine ; le Rivaroxaban (XARELTO) qui est l'inhibiteur direct du facteur Xa, et l'Apixaban (ELIQUIS) qui inhibiteur direct du facteur Xa. La description de ces quatre actions est donnée au tableau 3.20 du chapitre 3 intitulé, « *Description de l'anticoagulant de référence et des anticoagulants comparés* ». En plus de ce tableau sommaire, le Chapitre 3 discute amplement ces quatres nouveaux antithrombotiques oraux.

L'ensemble des actions potentielles considéré dans cette étude respecte la définition donnée par Roy (1985) au Chapitre 2 où il stipule qu'«Une action potentielle est une action réelle ou fictive, provisoirement jugée réaliste par un acteur au moins ou présumée comme telle par l'homme d'étude en vue de l'aide à la décision...». Chacune des actions potentielles en considération a déjà démontré avec succès son autonomie dans l'amélioration de la gestion de la FA non vulvaire chez des patients ayant un risque thrombo-embolique modéré à élever, lors des trois essais thérapeutiques d'envergure, qui sont; RE-LY pour le Dabigatran, ROCKET-AF pour le Rivaroxaban et ARISTOTLE pour l'Apixaban. C'est pour cette raison que l'ensemble des actions potentielles A, constitué par le Dabigatran 110mg (PRADAXA), le Dabigatran 150mg (PRADAXA), le Rivaroxaban (XARELTO), et l'Apixaban (ELIQUIS). Il est la représentation d'une éventuelle contribution à la décision globale, susceptible, eu égard à l'état d'avancement du processus de décision, d'être envisagée de façon autonome et de servir de point d'application à l'aide à la décision. La méthode PROMETHEE-GAIA va permettre d'évaluer les quatre molécules d'antithrombotiques dans leur ensemble sur les critères essentiels qui seront détaillés au prochain paragraphe.

4.2.2 Critères

Cette étude de recherche du traitement approprié de la FA non vulvaire s'appuie sur les cinq critères essentiels pour évaluer les quatre actions potentielles. Ces cinq critères essentiels sont l'efficacité, la sécurité, la fonction rénale, le coût et la « compliance » ou l'observance. Ces critères ont pour rôle d'évaluer la performance d'actions (alternatives) tout en quantifiant les conséquences associées à chaque action. Ces critères choisis seront utilisés lors de la comparaison par paires de différentes alternatives de médicaments, afin de dégager par ordre de performance, laquelle des alternatives l'emporte sur les autres, tous les critères considérés. Cette comparaison par paires des actions alternatives (choix thérapeutiques alternatifs) selon les critères choisis permettra aussi d'établir trois types de relations possibles entre ces actions (indifférence, la préférence stricte, et l'incomparabilité) dont les définitions ont été données au tableau 3.20. Les prochains paragraphes donnent des détails sur les caractéristiques de chacun des critères essentiels.

4.2.2.1 Efficacité

Le critère principal d'efficacité considéré pour cette étude est celui qui avait déjà été pris comme critère principal d'efficacité lors de trois essais thérapeutiques (ARISTOTLE, RE-LY et ROCKET-AF) au chapitre 3. Ces essais considèrent comme critère principal d'efficacité la prévention d'accident vasculaire cérébral [AVC] ou d'embolie systémique, la principale complication de prise en charge de la FA non vulvaire.

4.2.2.2 Sécurité

Le critère principal de sécurité considéré pour cette étude est celui qui avait déjà été pris comme critère principal de sécurité lors de trois essais thérapeutiques (ARISTOTLE, RE-LY et ROCKET-AF) au chapitre 3. Ces essais considèrent comme critère principal de sécurité la prévention d'hémorragie majeure telle que définie par l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).

Suite à la prévalence des facteurs de risque de surdosage et d'accident hémorragique chez la majorité des patients de la FA qui sont : sujet âgé (> 75 ans), insuffisance rénale, faible poids corporel, certaines comorbidités associées à un risque hémorragique élevé et certaines interactions médicamenteuses et puisque les risques majeurs des nouveaux anticoagulants oraux (Rivaroxaban,

Dabigatran et Apixaban) sont similaires à ceux anticoagulants couramment utilisés (AVK et Warfarine) dans la prise en charge de la FA, l'utilisation de ces nouveaux anticoagulants exige plus de prudence pour éviter le risque d'hémorragie en cas de surdosage, et le risque de thrombose en cas de sous-dosage ; la nécessité des antidotes et une bonne observance doit être de rigueur pendant la mise en application de ces nouveaux anticoagulants.

4.2.2.3 Fonction rénale

Les reins ont comme fonction essentielle de retirer du sang l'excès de liquide et les déchets du métabolisme. Les reins reçoivent le sang par les artères rénales qui transportent le sang oxygéné provenant du cœur. En pénétrant dans les reins, le sang circule dans des vaisseaux de plus en plus petits qui aboutissent chacun à un néphron, une sorte de rein miniature. Un néphron est formé d'un glomérule qui filtre l'eau, les sels minéraux, le calcium, les acides aminés et les déchets et d'un tubule qui transporte l'eau et tous les matériaux collectés. Le sang réabsorbe alors les matériaux que le corps peut utiliser de nouveau, et le reste est collecté dans le bassinet, une sorte d'entonnoir relié à l'uretère qui transporte l'urine à la vessie. Lorsque les reins ne sont pas capables de remplir leur fonction primordiale, on parle de l'insuffisance rénale (KIDNEY, 2012).

L'insuffisance rénale est une maladie grave qui progresse avec l'âge chez les aînés et qui entraîne une détérioration graduelle et irréversible de la capacité des reins à filtrer le sang et à excréter certaines hormones. Les produits du métabolisme et l'eau en excès passent de moins en moins dans l'urine et s'accumulent dans le flux sanguin (KIDNEY, 2012). Fox (2012) mentionne que la plupart des patients de la FA ont un problème de dysfonctionnement rénal.

Alonso et al. (2011) ont montré que la réduction de la fonction rénale par une pathologie rénale chronique et la présence d'une albuminurie sont fortement associées à la survenue d'une FA, indépendamment de l'influence d'autres facteurs potentiellement confondants.

Tonelli et al. (2012) suggèrent que l'insuffisance rénale chronique pourrait être ajoutée à la liste de critères qui définissent les personnes à haut risque de faire un accident coronarien. Cette suggestion vient des résultats de leur cohorte qui montrent que l'insuffisance rénale chronique est un facteur de risque cardiovasculaire très important, au moins équivalent à celui du diabète, même si jusqu'à présent, l'insuffisance rénale chronique n'est pas considérée comme un facteur de risque

cardiovasculaire.

Même si les quatre anticoagulants ont un bénéfice thérapeutique bien confirmé, leur administration exige un haut degré de vigilance. Selon INESSS (2011), le Dabigatran 110mg et le Dabigatran 150mg sont contre-indiqués en présence d'une insuffisance rénale sévère. De plus, il a été confirmé par Fox (2011) que le Rivaroxaban est excrété par le rein sous forme inchangée pour un tiers, les deux tiers restants étant métabolisés par le foie. De ce fait, l'administration du Rivaroxaban exige la prudence chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère car l'administration du Rivaroxaban peut entraîner une diminution de la fonction rénale.

4.2.2.4 Observance ou « Compliance »

OMS (2003) définit l'observance comme la concordance entre le comportement d'un patient et les recommandations du soignant concernant la prise de médicament, le suivi d'un régime et/ou les modifications du comportement.

La mauvaise observance des traitements pour les maladies chroniques telles que la FA est un problème planétaire, et elle touche plus de 50% de cas dans les pays développés comme le Canada (OMS, 2003). Or, l'observance insuffisante est la raison principale pour laquelle les patients ne retirent pas tous les bienfaits qu'ils pourraient attendre de leurs médicaments. Cette mauvaise observance entraîne des complications médicales et psychosociales, diminue la qualité de vie des patients, augmente la probabilité de développer des pharmacorésistances et provoque un gaspillage des ressources. Alors que le contraire, c'est-à-dire une bonne observance entraînera une baisse significative des dépenses, grâce à la diminution du nombre des interventions coûteuses, comme les hospitalisations prolongées et fréquentes, les soins d'urgence ou les soins intensifs.

Une bonne observance est une pierre angulaire dans la prise en charge de la FA du fait que la majorité de patients de cette maladie se trouve dans la catégorie des sujets où on trouve une forte concentration des maladies concomitantes en plus de leur âge avancée. Pour cette raison, pour combler le déséquilibre participatif entre le médecin soignant et son patient une surveillance étroite et précise du médecin soignant sur l'effet des nouveaux anticoagulants doit être de rigueur. Cette surveillance doit porter sur (Afssaps, 2012) :

- les signes cliniques hémorragiques dans tous les cas et en particulier chez les sujets à haut risque (> 75 ans, insuffisance rénale, poids < 50 kg, interactions médicamenteuses, pathologies associées à un risque hémorragique) ;
- la fonction rénale au moins une fois par an ou plus fréquemment dans certaines situations à risque :
 - situations cliniques possiblement associées à une fonction rénale altérée (hypovolémie, déshydratation, associations médicamenteuses) ;
 - patients fragilisés (grand âge, comorbidité, risque hémorragique élevé, insuffisance rénale).
- la survenue de troubles gastro-intestinaux (dyspepsie, diarrhée, nausées).

Le niveau d'anticoagulation dans certaines situations. Il faut toutefois savoir que la mesure de l'INR n'est pas adaptée pour apprécier l'activité anticoagulante des nouveaux anticoagulants oraux (Apixaban, Dabigatran et Rivaroxaban).

4.2.2.5 Coût

Tout traitement médical, médicamenteux comme non médicamenteux, représente un coût individuel et communautaire. Ce coût du traitement médical peut être l'expression des effets indésirables qui accentuent la détérioration de l'état sanitaire du patient, et qui engendre la prolongation des délais d'hospitalisation, provoquant ainsi un lourd fardeau économique pour la famille, la collectivité et tout le système de santé. De ces conséquences économiques, le médecin prescripteur se doit, pour des raisons éthiques, de prendre en considération le coût du traitement pour son patient comme pour la société (Bogaert et Chevalier, 2008).

Spence et al.(2006) estiment qu'un coût plus élevé des médicaments peut avoir un impact négatif sur la santé des patients en contraignant des personnes aux ressources limitées à devoir faire un choix entre l'achat de médicaments (totalement ou partiellement) et d'autres nécessités primaires comme la nourriture ou l'habillement. Or, les patients qui ne respectent en totalité la prescription médicale en subissent souvent des conséquences négatives.

En réalité, ce ne sont pas tous les patients qui ont des connaissances médicales suffisantes, capables d'influencer la décision du médecin prescripteur sur le critère « *coût* » du médicament qu'ils

souhaitent avoir en tenant compte de leurs moyens financiers. Allan et al. (2007) ont montré dans leur étude analytique sur le coût des médicaments que les prescripteurs ont une faible connaissance sur le prix de médicaments qu'ils prescrivent.

Les coûts liés à la fibrillation auriculaire sont subdivisés en deux catégories à savoir les coûts directs et les coûts indirects. Les coûts directs comprennent entre autres les coûts initiaux d'hospitalisation, les coûts liés au diagnostic et aux paiements du médecin, les coûts de la réhabilitation, ainsi que les coûts liés à la prévention des effets secondaires. Quant aux coûts indirects, ces derniers sont principalement liés à la perte de productivité et de revenu pour le patient, et l'impact socio-économique que la FA a sur la famille du patient et sa communauté.

Deitelzweig et al.(2012) ont mené une étude en vue d'évaluer les avantages financiers de quatre nouveaux antithrombotiques (Rivaroxaban, Dabigatran 110mg, Dabigatran 150mg et Apixaban) sur Warfarine. Leur étude s'est concentrée sur la réduction des coûts médicaux entraînés par les résultats cliniques, des frais de médicaments et d'autres suppléments liés à la surveillance des patients de la FA. Les résultats de leur étude sont présentés au Tableau 4.25.

Résultats	Warfarin	Dabigatran 150mg	Rivaroxaban	Apixaban
AVC ischémique	490	373	461	451
AVC hémorragique	225	59	133	115
embolie systémique	27	17	6	23
infarctus du myocarde	292	371	237	257
embolie pulmonaire/ thrombose veineuse profonde	13	21	11	10
saignement majeur	998	1030	1106	715
saignement clinique non majeur	25	23	26	17
saignement mineur	13	12	15	9
Total des couts	2084	1905	1995	1599
Bénéfice total vs Warfarin	—	179	89	485

Tableau 4.25: Les frais médicaux (\$ / année par patient) de nouveaux antithrombotiques (Rivaroxaban, Dabigatran et Apixaban) contre la Warfarine chez les patients de la FA (Deitelzweig et al., 2012)

Comme le montre le *Tableau 6.24*, l'Apixaban vient en première place car il permettrait d'économiser plus de frais médicaux, suite à la réduction des coûts liés aux risques des événements hémorragiques d'AVC et d'hémorragies majeures. Le Dabigatran vient en seconde position suivie en dernière position par le Rivaroxaban. Le bénéfice économique des trois nouveaux anticoagulants surpasse de loin celui de Warfarine, et pour cette raison, l'utilisation de ces nouveaux anticoagulants dans la prise en charge de la FA a un bénéfice économique sociétal.

Étant donné que c'est la patient et le prescripteur (médecin traitant) qui influencent le processus de prise de décision du choix thérapeutique approprié plus que n'importe quel professionnel de santé, ces deux principaux acteurs doivent avoir une information fiable et à jour, sur le prix de différents traitements.

4.3 Matrice des performances

Le développement du modèle de choix thérapeutique consiste à une analyse minutieuse de toutes les actions alternatives (choix thérapeutiques) en considération, par rapport aux critères retenus. Le tableau 4.26 représente la matrice d'évaluation des alternatives par les critères. Elle est constituée par l'ensemble des actions en lignes et des critères en colonnes. Les valeurs qui remplissent ce tableau sont les évaluations des actions selon les critères. À chacun des critères on associe un poids. Ces poids exprimeront réellement l'importance de chaque critère vis-à-vis de l'action considérée. Ces poids sont perçus comme "un nombre de voix, dont disposerait chaque critère en fonction de son importance" (Schärting, 1996). Selon nos constatations, on peut subdiviser les cinq critères en trois classes selon la considération les médecins traitants par leur niveau d'importance dans la prise de décision du choix thérapeutique approprié. La première classe regroupe l'efficacité et la sécurité, deux critères vitaux dans le processus de prise de décision. La seconde classe comprends deux critères importants qui sont la fonction rénale et l'observance. La troisième classe est constituée par le critère coût. Bogaert et Chevalier (2008) ont mentionné que les médecins traitants s'intéressent moins au critère coût lors du processus de prise de décision du choix thérapeutique approprié. Les poids des critères seront déterminés conjointement avec les médecins participant à l'étude.

Le tableau 4.26 résume la matrice d'évaluation des anticoagulants; l'Apixaban, le Dabigatran (en deux doses différentes) et le Rivaroxaban. Les poids attribués aux critères dans la matrice d'évaluation sont aussi discutés dans les prochains paragraphes.

	Efficacité	Sécurité	Fonction rénale	Compliance /Observance	Coût
Apixaban (ELIQUIS)5mgX2/j	Bien	Très bien	Bien	Bonne	306,3
Dabigatran (PRADAX)110mgX2/j	Bien	Bien	Mauvais	Moyen	69,06
Dabigatran (PRADAX)150mgX2/j	Très bien	Moyen	Mauvais	Moyen	124,97
Rivaroxaban (XARELTO)20mg/j	Bien	Moyen	Moyen	Très bonne	112,44

Tableau 4.26: Matrice d'évaluation

4.3.1 Efficacité (Qualitatif)

L'information de la matrice sur le critère "*Efficacité*" résulte de l'analyse des résultats des trois essais cliniques, à savoir, RE-LY pour Dabigatran, ROCKET-AF pour Rivaroxaban et ARISTOTLE pour Apixaban, discutés au chapitre 4. A titre de rappel, ce critère de jugement principal d'efficacité, la « *prévention d'AVC et d'embolie systémique* », a été évalué en comparant l'efficacité de la molécule de Dabigatran 110mg, Dabigatran 150mg, de Rivaroxaban et d'Apixaban sur celle de la Warfarine pour les patients de la FA non vulvaire.

En considérant les résultats de ces trois essais thérapeutiques sur le critère de jugement principal d'efficacité, on remarque que tous les quatre nouveaux anticoagulants font mieux que la Warfarine. Afin de pouvoir effectuer une comparaison de ces quatre nouveaux anticoagulants sur le critère «*Efficacité*», on s'est servi d'une échelle de mesure qualitative de cinq niveaux. La figure 4.6 résume l'échelle qualitative du critère « Efficacité »

Comme le montre le tableau 4.26 si on considère le critère « *Efficacité* », la valeur attribuée aux antithrombotiques en comparaison varie de « Bien » à « Très bien ». Cette attribution est basée sur l'écart du risque relatif (RR) des résultats des 4 molécules versus Warfarine. La mention « Très bien » est donnée dans des situations d'une différence significative du RR entre la molécule en considération et la Warfarine; tandis que la mention « Bien » témoigne une différence moins prononcée, entre le molécule en considération versus Warfarine. Le critère "*Efficacité*" est à maximiser car un anticoagulant plus approprié que les autres doit diminuer remarquablement le risque relatif (RR) d'AVC et d'embolie systémique. Cette évaluation préliminaire des quatre antithrombotiques (Dabigatran 110mg, Dabigatran 150mg, Rivaroxaban, Apixaban) sur la Warfarine

présente une faiblesse par la simple raison que les RR considérés ont été obtenus grâce aux essais thérapeutiques aux méthodologies différentes. À titre de rappel, ARISTOTLE et ROCKET-AF sont des études en répartition aléatoire et à double aveugle, tandis que RE-LY est ouverte.

Étant donné que le risque relatif (RR) est exprimé en valeur quantitative, cette dernière a été convertie en valeur qualitative pour des raisons de concordance avec l'échelle qualitative à 5 niveaux. La figure 4.6 résume l'échelle qualitative du critère « Efficacité »

Qualitative Scales

Select: **Efficacité**

Name: **Efficacité**

Unit: **5-point**

Orientation: ☐ Min ☒ Max

Number of levels (max 10): **5**

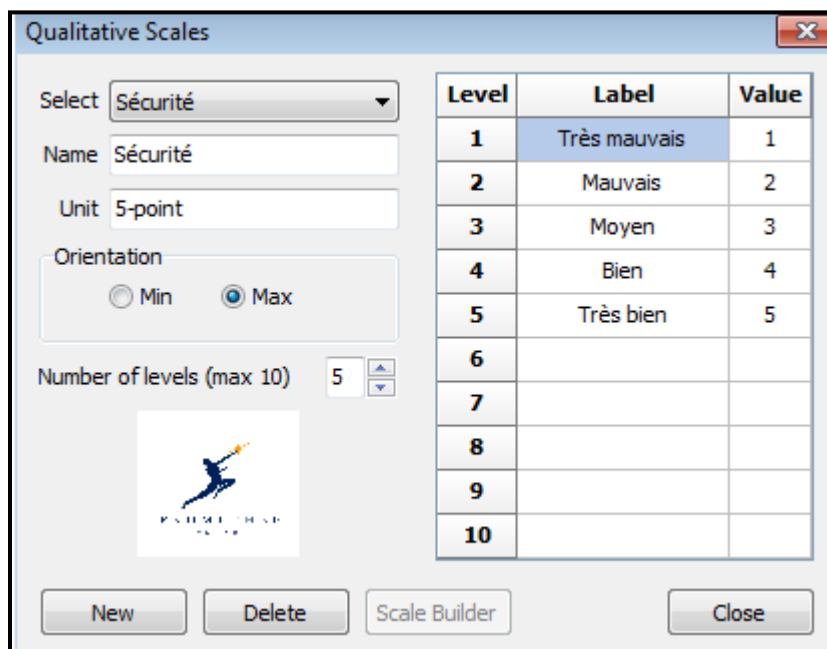
Level	Label	Value
1	Très mauvais	1
2	Mauvais	2
3	Moyen	3
4	Bien	4
5	Très bien	5
6		
7		
8		
9		
10		

Buttons: New, Delete, Scale Builder, Close

Figure 4.6 : Échelle qualitative d'évaluation pour le critère d'Efficacité (PROMETHEE-GAIA)

4.3.2 Sécurité(Qualitatif)

De même que le critère d'«Efficacité», l'information de la matrice sur le critère de «Sécurité» résulte de l'analyse des résultats des trois essais cliniques, à savoir, RE-LY pour Dabigatran, ROCKET-AF pour Rivaroxaban et ARISTOTLE pour Apixaban. Ces trois essais thérapeutiques considèrent comme critère de jugement principal de sécurité, la «*prévention d'hémorragie majeure*». L'évaluation du critère «Sécurité» a été faite de la même manière que celui d'«Efficacité», c'est-à-dire en se basant sur la comparaison des risques relatifs (RR) des quatre molécules en comparaison à celle de Warfarine. La comparaison du RR partage les mêmes lacunes évoquées au critère d'efficacité. L'échelle qualitative d'évaluation du critère de «Sécurité» (Figure 4.7) a cinq niveaux. La mention «Moyen» est donnée pour les molécules en considération dont le taux d'hémorragies majeures est jugé égal à celui de la molécule de Warfarine, la mention «Bien», pour les molécules en considération dont le taux de saignement majeur est légèrement inférieur à celui causé par la Warfarine, tandis que la mention «Très bien»est donnée pour les molécules dont la diminution du taux d'hémorragie majeur est plus prononcée. Le critère principal de sécurité est à maximiser car l'anticoagulant approprié doit diminuer considérablement les risques d'hémorragies majeurs.



Qualitative Scales

Select: Sécurité

Name: Sécurité

Unit: 5-point

Orientation: ☐ Min ☒ Max

Number of levels (max 10): 5

Level	Label	Value
1	Très mauvais	1
2	Mauvais	2
3	Moyen	3
4	Bien	4
5	Très bien	5
6		
7		
8		
9		
10		

New Delete Scale Builder Close

Figure 4.7 : Échelle qualitative d'évaluation pour le critère de Sécurité (PROMETHEE-GAIA)

4.3.3 Fonction rénale (Qualitatif)

La « *fonction rénale* » est l'un des critères essentiels dans la prise de décision du choix thérapeutique approprié du fait que la plupart des patients de la FA ont un problème de dysfonctionnement rénal (Fox, 2012). Un bon fonctionnement rénal est un facteur important pour l'administration d'un des nouveaux anticoagulants oraux car une bonne partie de ces derniers est éliminée par voie rénale. Le tableau 4.27 résume le pourcentage du mode d'élimination des trois nouveaux antithrombotiques en comparaison. L'analyse du tableau 4.27 montre la contre-indication du Dabigatran en cas d'insuffisance rénale sévère. La raison que le Rivaroxaban est excrété par le rein sous forme inchangée pour un tiers, les deux tiers restants étant métabolisés par le foie, son administration exige plus de prudence chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère, car elle risque d'entraîner une diminution de la fonction rénale (Fox, 2011). De même l'administration de l'Apixaban doit être de rigueur.

Anticoagulant	Voie d'élimination	
	Rénal	Fécal
Apixaban	25%	75%
Dabigatran	80%	20%
Rivaroxaban	33%	65%

Tableau 4.27: Voie d'élimination d'Apixaban, Dabigatran et Rivaroxaban (Adapté de Santé Canada, 2012)

La « *fonction rénale* » est un critère à échelle qualitative à trois niveaux (Figure 4.8). Ce critère doit être maximisé car on aimerait avoir un traitement capable de gérer les situations plus complexes de la FA liées à la précarité de l'insuffisance rénale. Puisque les trois-quarts d'Apixaban sont extraits par voie fécale, chez les patients ayant l'insuffisance rénale, cet anticoagulant est mieux recommandé que ses concurrents. Ainsi, la mention bien a été donnée pour Apixaban, Moyen pour Rivaroxaban et Mauvais pour Dabigatran.

Qualitative Scales

Select: Fonction rénale

Name: Fonction rénale

Unit: Fonction rénale

Orientation: ☐ Min ☒ Max

Number of levels (max 10): 3

Level	Label	Value
1	Mauvais	1
2	Moyen	2
3	Bien	3
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		

New Delete Scale Builder Close

Figure 4.8 : Échelle qualitative « Fonction rénale » (PROMETHEE-GAIA)

4.3.4 Observance ou « Compliance »(Qualitatif)

L'information de la matrice sur le critère "*Compliance*" résulte de l'analyse des doses prescrites pour chacun traitement en considération. Apixaban et Dabigatran sont pris deux fois par jour, tandis que Rivaroxaban est pris une fois par jour. Même si les trois essais thérapeutiques (ARISTOTLE, RE-LY et ROCKET-AF) nous renseignent que la prise des nouveaux anticoagulants exigent moins de contrôle médical, le Rivaroxaban l'emporte sur ses concurrents suite à sa faible fréquence de prise. La compliance doit être maximisée car une meilleure observance entraînera une baisse significative des dépenses, grâce à la diminution du nombre des interventions coûteuses, comme les hospitalisations prolongées et fréquentes, les soins d'urgence ou les soins intensifs. La figure 4.9 résume l'échelle qualitative du critère « Observance ».

Qualitative Scales

Select: **Observance**

Name: **Observance**

Unit: **Observance**

Orientation: ☐ Min ☒ Max

Number of levels (max 10): **4**



Level	Label	Value
1	Faible observance	1
2	Moyen	2
3	Bonne observance	3
4	Tres bonne	4
5		
6		
7		
8		
9		
10		

Buttons: New, Delete, Scale Builder, Close

Figure 4.9: Échelle qualitative « Observance » (PROMETHEE-GAIA)

4.3.5 Coût (Quantitatif)

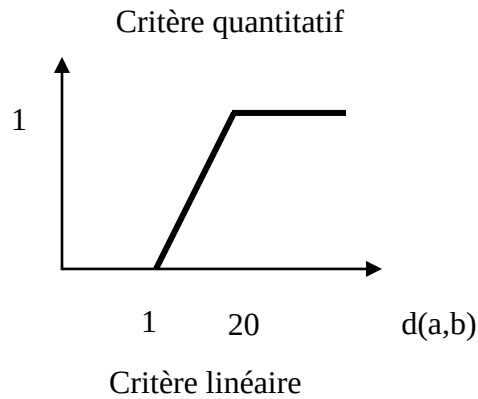
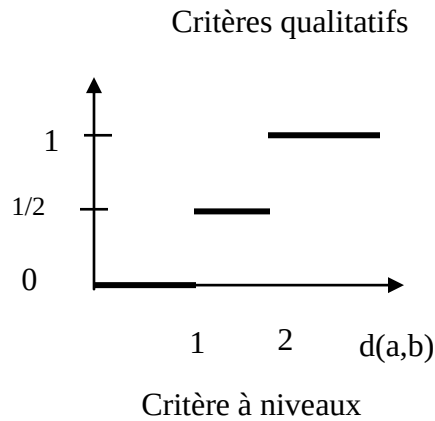
L'information sur critère "Coût" des quatre nouveaux anticoagulants oraux (Apixaban, Dabigatran 110mg, Dabigatran 150mg et Rivaroxaban) provient d'une base de données de commercialisation des produits pharmaceutiques (Pharmaprix, 2012). Le prix de ces médicaments est exprimé en dollar canadien pour un période d'un mois en respectant les doses prescrites (Voir Tableau 4.25). Le "Coût" est un critère quantitatif à échelle monétaire (\$ CA). Ce critère doit être minimisé car un traitement moins coûteux peut générer des économies familiales, communautaire et pour tout le système de santé.

4.4 Fonctions de préférence ou fonctions critères

La fonction de préférence critère à niveau (Level preference function) a été choisie pour les critères qualitatifs (médicaux basiques et médicaux) car c'est elle qui montre mieux les variations lors de comparaison par paires (plus grande est la valeur du critère, mieux est l'action en considération). Ainsi pour la fonction critère à niveaux, la valeur du seuil d'indifférence Q qui montre le plus grand écart considéré comme négligeable par le décideur est de $\frac{1}{2}$ (0,5), tandis que la valeur du seuil de préférence P qui montre le plus petit écart considéré comme suffisant pour générer une préférence

nette est de $3/2$ (1,5).

Pour le critère coût (critère quantitatif) la fonction linéaire (voir critère à niveau à la page 59) à été choisie. Pour le critère coût, la fonction linéaire a été choisie où valeur du seuil d'indifférence Q est de 1\$ tandis que le seuil de préférence P est de 20\$.



4.5 Résultats et Analyses

Les résultats de notre étude procèdent à partir de la matrice des performances développée en 4.3, et validée par les décideurs (cardiologues). D'autre part, leurs opinions ont permis d'établir les fonctions critères et le poids de ces critères établis en 4.4. Ces informations sont compilées dans la figure 4.10 ci-après. Elle constitue le point de départ pour le traitement utilisant la méthode PROMETHEE-GAIA appliquée au cas de la FA.

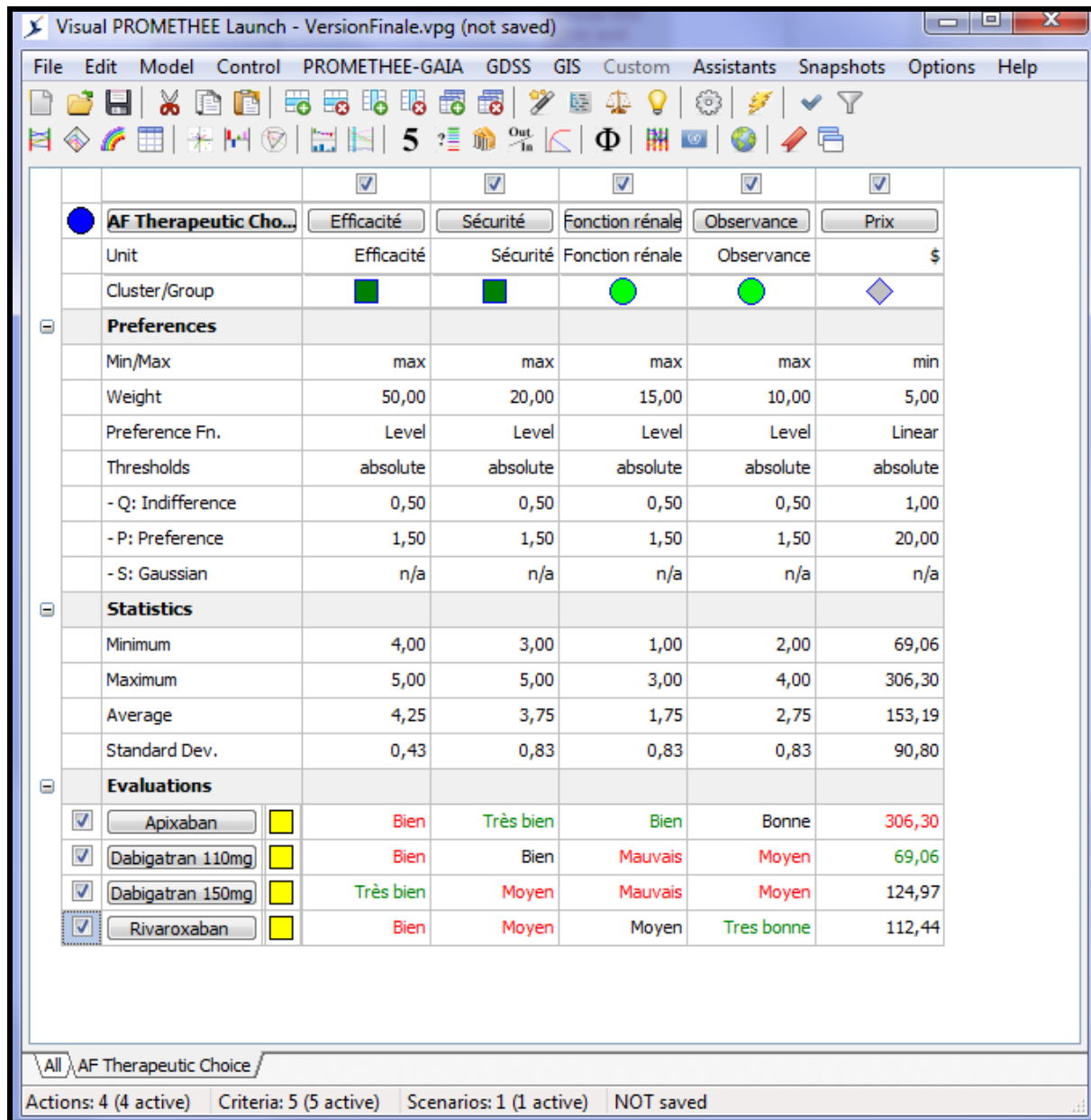


Figure 4.10 : Matrice des performances et inputs des cardiologues dans PROMETHEE-GAIA appliquée à la FA

La figure 4.10 modélisant la matrice des performances et inputs des cardiologues est constituée par quatre ensembles. En haut, juste en bas des outils de commande, on trouve un sous ensemble des critères. Ces critères sont groupés selon leur influence dans le processus de prise de décision du choix thérapeutique. Ainsi, les critères primordiaux comme l'*Effacité* et *Sécurité* sont représentés par un carré de couleur verte foncée en bordure bleu, et ils sont nommés « *critères médicaux basiques* ». On remarque un autre sous ensemble des critères qui sont représentés par un cercle en

couleur verte claire en bordure bleu. Ces derniers sont la **Fonction rénale** et l'**Observance**. Ils s'appellent les « **critères médicaux** ». On remarque aussi un losange foncé en bordure bleu. Ce dernier représente le critère **Coût**, l'unique élément du sous-ensemble appelé « **critère non-médical** ».

Juste en bas des critères, on remarque un autre sous ensemble des préférences (**Preferences**). Dans cette interface on observe les options qui montrent que les critères sont à maximiser ou à minimiser (Min/Max), les poids qui ont été assignés aux différents critères (Weight), les fonctions de préférences attribuées aux critères (Preference Fn.), ainsi que les valeurs de seuils (Thresholds Q, P, S) attribués aux différents critères en considération. On remarque que les critères médicaux basiques et médicaux sont à maximiser mais que le critère non médical est à minimiser. De même, on constate que les critères médicaux basiques représentent une part considérable dans la prise de décision du choix thérapeutique pour la FA en raison de l'importance des poids qui leurs ont été attribués (70%), tandis que les critères médicaux totalisent seulement pour 25%.

Les fonctions critères et les seuils correspondants ont été détaillés dans la section 4.4. On remarque ensuite le sous-ensemble des statistiques (**Statistics**). Ce dernier exprime les valeurs minimales, maximales, moyennes et l'écart-type de chacun des critères qui sert d'évaluer les quatre molécules d'anticoagulants oraux.

En dernier lieu, on remarque le sous-ensemble des évaluations. Il s'agit d'une reproduction de tous les éléments du tableau 4.26. Ce dernier met en évidence les quatre molécules d'anticoagulants en évaluation qui sont l'Apixaban 2mgX2/j, le Dabigatran 110mgX2/j, le Dabigatran 150mgX2/j et le Rivaroxaban 20mg/j. Ces derniers sont nommés « **Nouveaux Anticoagulants Oraux** ».

Ce chapitre 4 expose tous les résultats générés par notre modèle d'aide à la décision clinique développé grâce à la méthode PROMETHEE-GAIA appliquée au cas de la FA à partir des données ci-haut présentées dans la figure 4.9. Dans un premier temps, on présente l'exploitation des flux (PROMETHEE I et PROMETHEE II). Dans un second temps on explore PROMETHEE Diamond. Dans un troisième temps, on parle de PROMETHEE Rainbow. Enfin, on présente le plan GAIA.

4.4.1 Exploitation des flux

Les flux sortants (Φ^+) et entrants (Φ^-) ainsi que les flux nets (Φ) sont calculés pour chaque action présentés au tableau 4.26, selon les équations (2), (3), (4) respectivement (voir section 2.2.1.8). L'exploitation des flux consiste au classement de quatre nouveaux anticoagulants du meilleur au moins bon. Ce classement se fait en deux temps, le classement partiel (PROMETHEE I) et le classement complet (PROMETHEE II). Les résultats sont présentés dans le tableau 4.28.

ANTICOAGULANT	Phi	Phi+	Phi-
Apixaban	0,1750	0,325	0,15
Dabigatran 150mg	0,0149	0,2667	0,2518
Rivaroxaban	-0,0649	0,1601	0,225
Dabigatran 110mg	-0,1250	0,1167	0,2417

Tableau 4.28: Flux multicritère

4.4.1.1 PROMETHEE I : classement partiel Φ^+ , Φ^-

La méthode PROMETHEE I consiste à classer les actions (quatre nouveaux anticoagulants) par flux entrant décroissant (Φ^-) qui montre les faiblesses de l'action en considération par rapport à ses pairs, et flux sortant croissant (Φ^+) qui traduit la puissance de l'action en considération par rapport à ses pairs. Pour PROMETHEE I, toutes les actions ne sont pas nécessairement comparées, car des fois, le classement peut inclure les incomparabilités. La figure 4.11 montre le classement partiel de nos quatre actions.

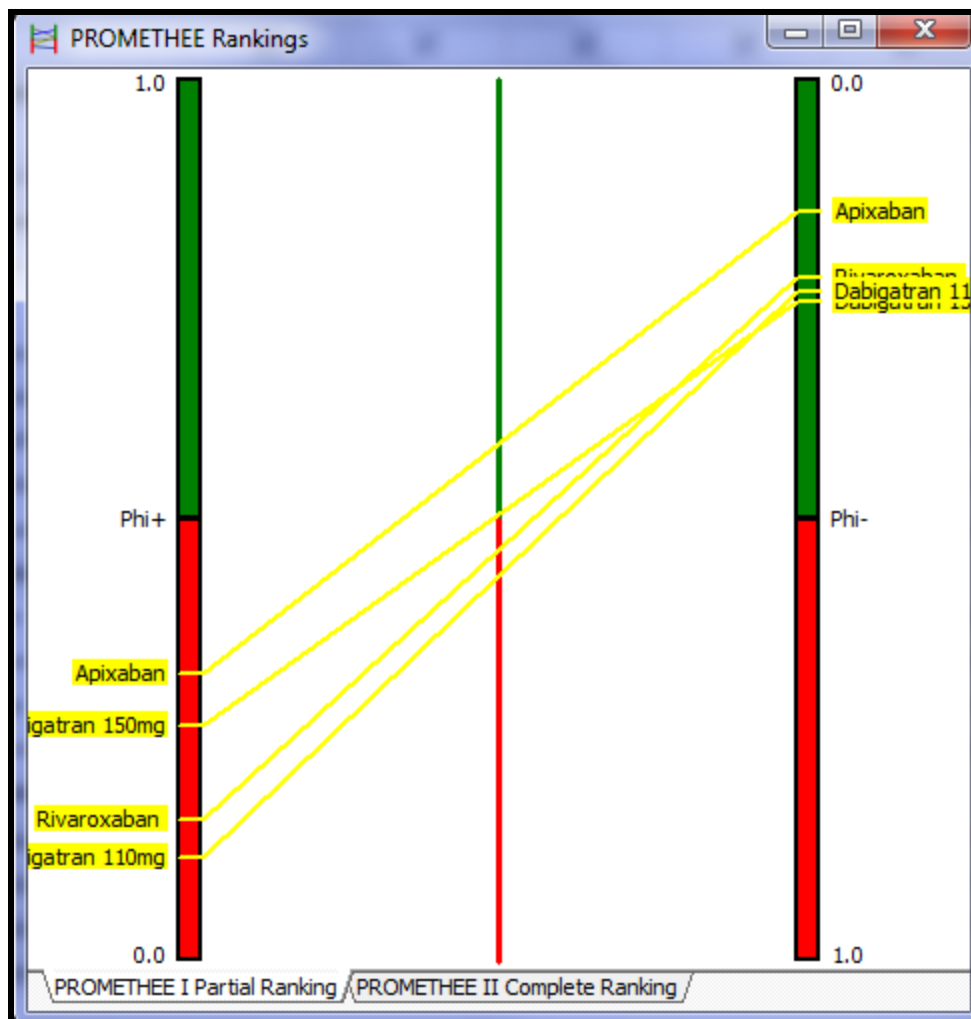


Figure 4.11 : PROMETHEE I (classement partiel)

Le côté gauche de la Figure 4.10 montre le classement des quatre nouveaux anticoagulants représentés par les quatre molécules selon leur puissance (Φ^+) les uns par rapport aux autres. Selon leurs puissances, on remarque que l'Apixaban prend la première position, suivi de Dabigatran 150mg, de Rivaroxaban et enfin de Dabigatran 110mg.

Le côté droit de la Figure 4.10 montre le classement des quatre nouveaux anticoagulants selon leur faiblesse (Φ^-) les uns par rapport aux autres. Selon leur faiblesse, on a l'Apixaban 5mg qui prend la première position, suivi de Rivaroxaban, de Dabigatran 110mg et enfin de Dabigatran 150mg.

Deux principales constatations sont tirées dans l'analyse de la Figure 4.10:

- l'anticoagulant oral Apixaban est le préféré des autres anticoagulants oraux en compétition dans le classement partiel.
- Incomparabilité de Dabigatran 150 m, de Dabigatran 110mg et de Rivaroxaban.

4.4.1.2 PROMETHEE II : classement complet Φ

La méthode PROMETHEE II est le classement complet de toutes les actions (quatre molécules qui représentent les quatre nouveaux anticoagulants) selon les flux nets (Φ). PROMETHEE II (Φ) traduit la comparaison totale de tous les nouveaux anticoagulants oraux, et elle élimine toutes incomparabilités même dans les situations où la comparaison est très difficile. PROMETHEE II (Φ) consiste à une combinaison du flux sortant (Φ^+) est celui entrant (Φ^-).

Du tableau 4.28, on voit clairement que le nouvel anticoagulant oral Apixaban (0,1750) surclasse ses pairs. L'anticoagulant oral Dabigatran 150 mg occupe la seconde position, tandis que Dabigatran 110mg occupe la dernière position. L'analyse le tableau 4.28 nous fait remarquer que l'anticoagulant oral Apixaban est de loin supérieur à ses pairs.

La figure 4.12 résume le classement complet (Φ) des quatre nouveaux anticoagulants oraux.

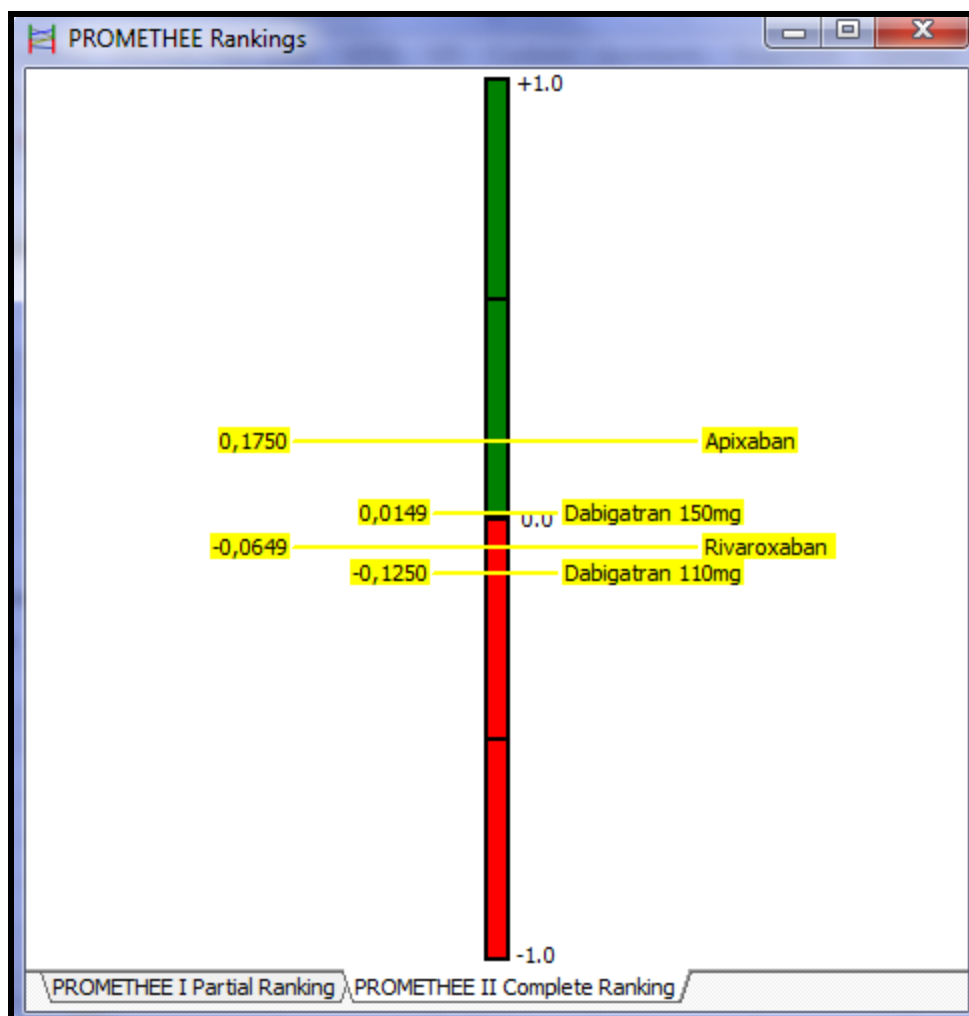


Figure 4.12 : PROMETHEE II (classement complet)

La figure 4.12 est une représentation graphique du Tableau 4.28. Elle est aussi l'expression du flux multicritère pour les quatre molécules représentant les trois anticoagulants oraux (Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban). Elle nous montre que l'anticoagulant oral Apixaban surclasse ses pairs. La deuxième position est occupée par le Dabigatran 150mg, la troisième position par le Rivaroxaban, tandis que le Dabigatran 110 mg occupe la dernière position.

4.4.1.3 PROMETHEE Diamond

PROMETHEE Diamond est une forme de représentation des flux Φ^+ et Φ^- par un point dans un plan de 45° où l'axe vertical correspond au flux net Φ ou le classement complet. PROMETHEE Diamond facilite la visualisation de proximité entre Φ^+ et Φ^- .

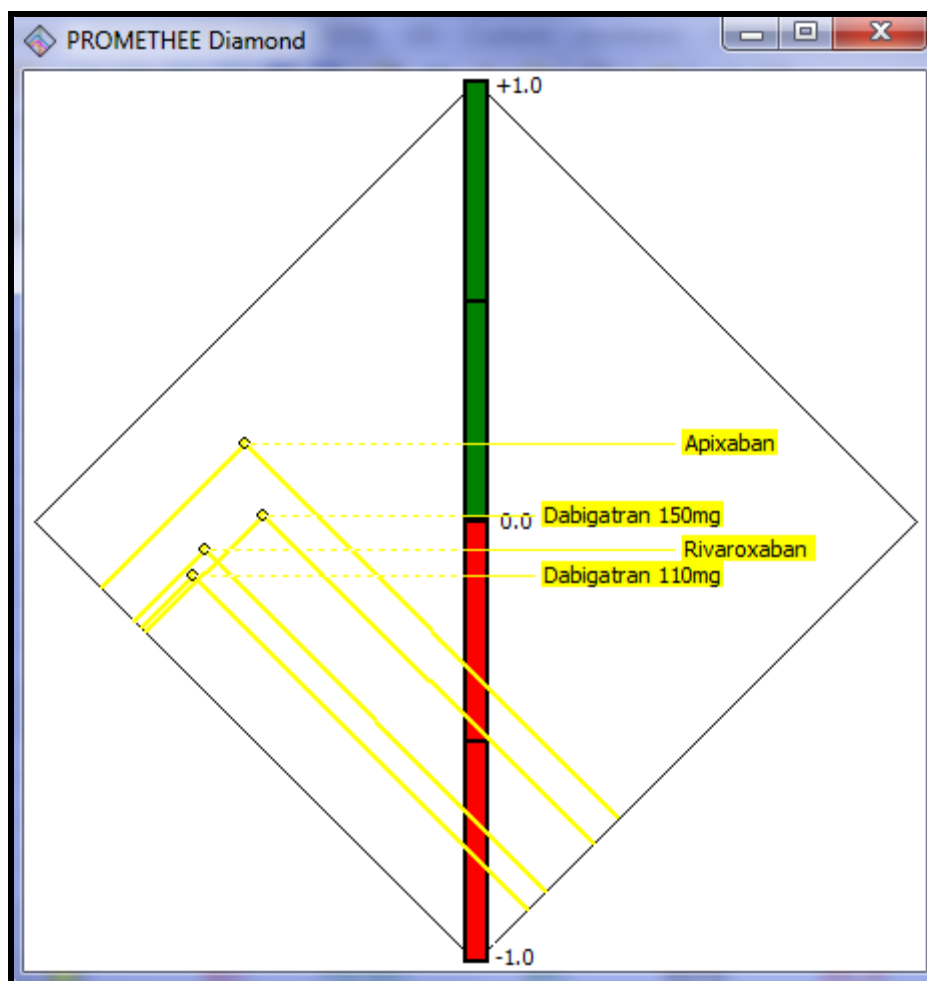


Figure 4.13 : PROMETHEE Diamond

L'analyse de la Figure 4.13 nous montre que chacun des nouveaux anticoagulants est représenté par un point. Le positionnement à une hauteur supérieure à ses pairs d'un cône représentant l'anticoagulant traduit la préférence de cet anticoagulant par rapport à ses pairs, tandis que l'intersection des cônes explique l'incomparabilité.

L'analyse de la Figure 4.12 nous renseigne que le nouveau anticoagulant Apixaban est préféré par rapport à ses pairs. PROMETHEE Diamond confirme le classement complet (PROMETHEE II) de quatre molécules par l'ordre de performance pour le traitement de la FA (Apixaban [1^{er}] – Dabigatran 150 [2^{ieme}] – Rivaroxaban [3^{ieme}]- Dabigatran 110mg [4^{ieme}]).

4.4.1.4 PROMETHEE Rainbow

PROMETHEE Rainbow est une vision désagrégée de PROMETHEE ou du classement complet. Pour PROMETHEE Rainbow, chaque action est représentée par une barre. Les différentes tranches de chaque barre sont colorées en fonction de ces critères. Chaque tranche est proportionnelle à la contribution du critère en considération pour l'action en évaluation. Les tranches qui se trouvent en haut de la valeur zéro (entre 0 et 1) symbolisent les critères représentant des avantages (Φ^+) pour une action donnée, tandis que les valeurs en dessous de la valeur zéro (entre 0 et -1) montrent des critères représentant des désavantages (Φ^-) pour l'action en considération. La figure 4.14 résume la vision désagrégée du classement complet des quatre molécules en évaluation.

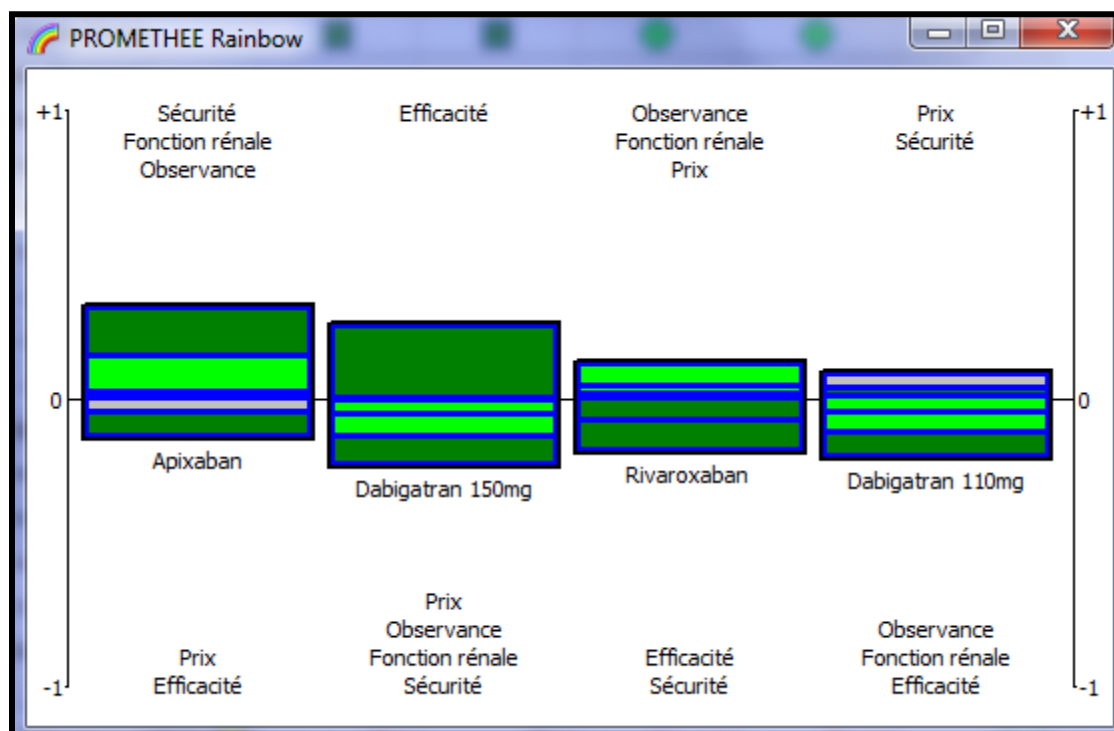


Figure 4.14 : PROMETHEE Rainbow

On constate qu'Apixaban (le 1^{ier}) tire sa puissance des critères de Sécurité, de Fonction rénale et d'observance. On se rappelle que ce critère de sécurité est principalement lié à la prévention d'hémorragie majeure. Les faiblesses d'Apixaban résident principalement dans les critères d'Efficacité (prévention des AVC).

En considérant l'anticoagulant Dabigatran 150mg (2^{ième}), on remarque que le critère qui influe

positivement est l'Efficacité, ce qui traduit que cet anticoagulant est le mieux indiqué pour la prévention des AVC. Par contre, on constate que les critères de Sécurité, de Fonction rénale, d'Observance et de prix constituent un désavantage pour l'anticoagulant oral Dabigatran 150mg.

Pour ce qui est de Dabigatran 110mg (le dernier au classement), on remarque que ses faiblesses résident au critère médical basique d'Efficacité et les critères médicaux de Fonction rénale et d'observance dont les flux unicritères influent négativement sur cet anticoagulant en considération.

4.4.1.5 Le plan GAIA

Le plan GAIA consiste en une approche descriptive (voir section 2.2..1.8). Il permet une mise en évidence de tous les conflits possibles entre les critères, l'identification des compromis possibles et aide à fixer les priorités. La figure 4.15 résume le plan GAIA de notre modèle d'aide à la décision clinique développé grâce à la méthode PROMETHEE-GAIA appliquée au cas de la fibrillation auriculaire (FA).

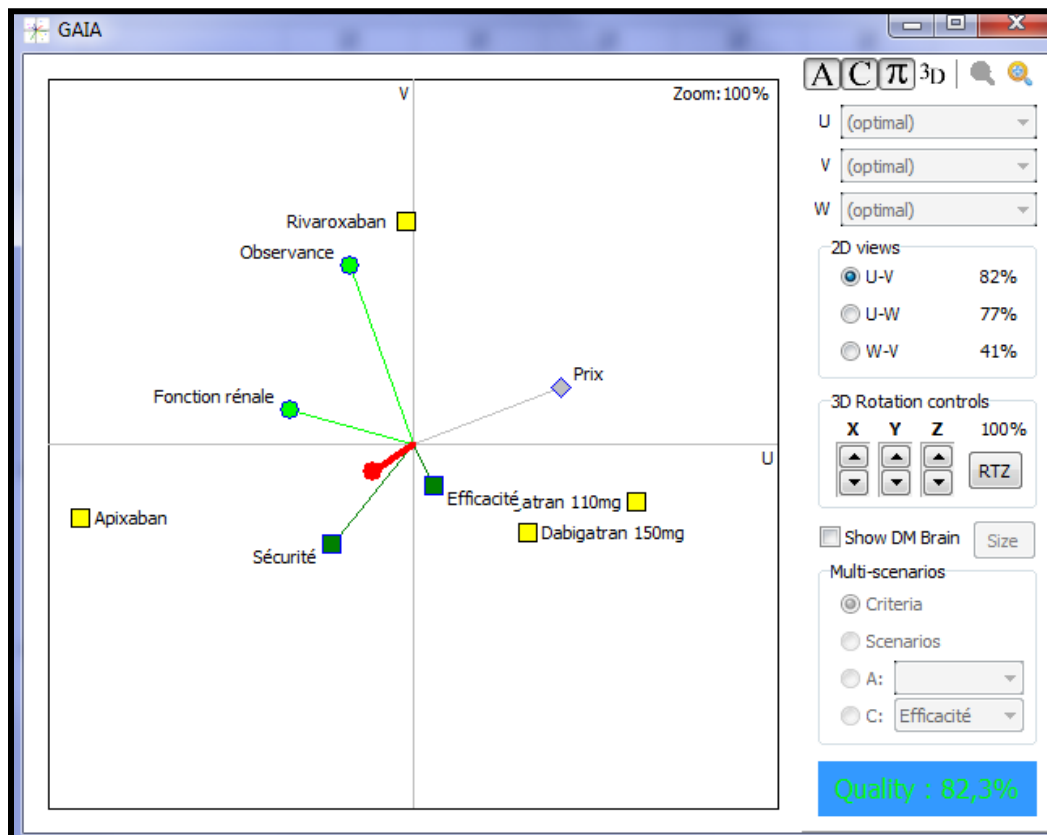


Figure 4.15 : Plan GAIA

Le plan GAIA du modèle PROMETHEE-GAIA appliqué au cas de la fibrillation auriculaire (FA) représente 82,3% de l'information globale. L'analyse descriptive de la figure 4.14 nous révèle que les actions (quatre molécules d'anticoagulants oraux en évaluation) sont représentées par les petits carrés jaunes. Le plan GAIA montre aussi que :

- Les actions plus différentes (valeurs des flux multicritères nettement différentes) occupent des positions très éloignées l'une des autres dans le plan GAIA. C'est le cas pour l'anticoagulant oral Apixaban dont la position est très éloignée des autres anticoagulants oraux. On remarque par contre le rapprochement des anticoagulants oraux Dabigatran 150mg et Dabigatran 110mg, ce qui montre ces deux anticoagulants sont difficilement comparables.

Pour les critères (cinq critères pour évaluer les 4 actions), le plan GAIA nous révèle qu'ils sont représentés par des axes qui prennent leur origine au centre du plan GAIA. Le plan GAIA aussi nous montre que :

- Les critères qui expriment les mêmes préférences et dont les valeurs des poids sont proches sont orientés vers la même direction. C'est le cas des critères d'observance et de Fonction rénale.
- Les critères en conflits sont orientés dans des directions opposées. C'est le cas des critères d'Observance et d'Efficacité.
- La longueur d'un axe du critère est représentative de son pouvoir discriminant: plus l'axe est long, plus le critère qui lui est associé est discriminant. C'est le cas du critère de Sécurité pour l'anticoagulant oral Apixaban, et du critère d'Observance pour l'anticoagulant Rivaroxaban.

L'analyse des positions des actions et des critères dans leur ensemble révèle que :

- Tous les critères constituant la puissance de l'action sont orientés vers la direction de l'action en considération. C'est le cas ainsi du critère Efficacité en faveur de l'anticoagulant Dabigatran 150 mg, des critères de Sécurité, de Fonction rénale qui sont orientés dans la direction d'Apixaban. Les mêmes scénarios s'observent pour les critères d'Observance et de Fonction rénale pour l'anticoagulant Rivaroxaban, de même pour le critère Prix et l'anticoagulant Dabigatran (110 mgX2/j).

- Tous les critères constituant un désavantage pour l'action sont positionnés dans la direction opposée pour l'action en considération. C'est le cas du critère de Sécurité pour l'anticoagulant Dabigatran 150mg et des critères d'Observance et de Fonction rénale pour l'anticoagulant Dabigatran 110mg.
- L'axe de décision (plus épais axe en couleur rouge) est une représentation de la pondération des critères par les décideurs (cardiologues). Son orientation indique lesquels des critères sont en accord avec le classement complet PROMETHEE II et les critères qui sont en désaccord avec ce classement. Pour notre cas, même si on souhaiterait d'avoir comme meilleur résultat l'anticoagulant le moins dispendieux (on se rappelle que le critère Coût est à minimiser), PROMETHEE II est en désaccord avec le souhait du décideur (Cardiologues) car le critère Prix est opposé à l'axe décisionnel.

Le système d'aide à la décision clinique développé pour notre étude, PROMETHEE-GAIA appliquée à la fibrillation auriculaire (FA) a l'avantage de présenter ses résultats sous plusieurs formes d'exploitation des résultats d'agrégation comme on vient de le montrer (PROMETHEE [I], [II], [Diamond], [Rainbow] et par [le plan GAIA]). Étant donné que certaines petites imperfections peuvent s'observer dans l'une ou l'autre des méthodes d'exploitation des résultats et risquent de biaiser les résultats, une exploitation combinatoire de toutes ces méthodes ci-haut évoquées permet de maximiser la présentation des solutions de notre étude dans la mesure du possible, en évitant toutes sortes de biais ou d'ambiguïtés.

L'analyse de toutes les méthodes d'exploitation présente de la même manière les résultats de notre étude. Toutes les méthodes s'accordent que le nouvel anticoagulant oral Apixaban surclasse ses pairs, et ces méthodes d'exploitations classent les quatre molécules représentant les trois anticoagulants en compétition selon les cinq critères en considération selon l'ordre suivant; Apixaban, Dabigatran 150mg, Rivaroxaban, Dabigatran 110mg.

4.5 Analyse de sensibilité

L'analyse de sensibilité pour le modèle PROMETHEE-GAIA appliqué dans la gestion de la fibrillation auriculaire (FA) a été faite grâce à l'outil *Walking Weights* du logiciel PROMETHEE-GAIA. L'outil *Walking Weights* permet de changer le poids assigné au critère donné en montrant l'impact de son changement sur les résultats finals du projet. La comparaison des résultats finals de

notre thèse de recherche avec les changements obtenus grâce à l'outil *Walking Weights*, montre clairement dans quelle situation la contribution de chacun des anticoagulants est nécessaire.

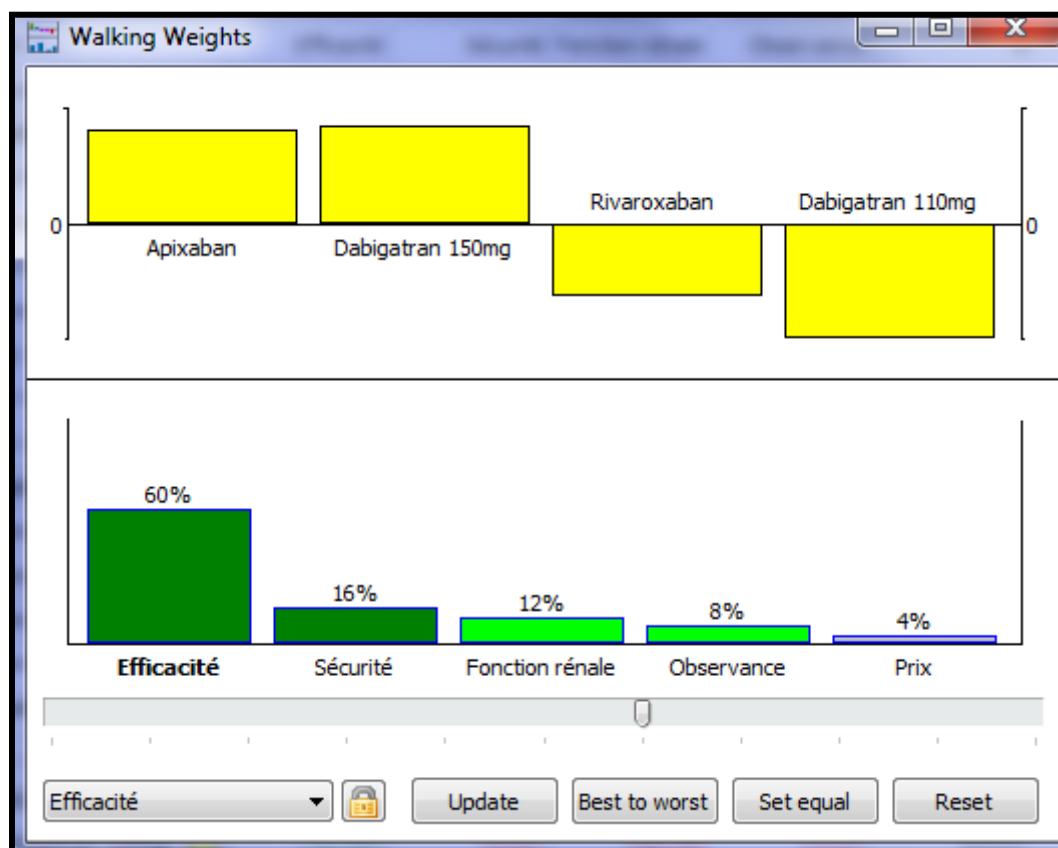


Figure 4.16 : Poids du critère Efficacité à 60% (Walking Weights PROMETHEE-GAIA)

Comme le montre la figure 4.16, si on attribue au moins 60% de poids au critère Efficacité, on remarque que l'anticoagulant oral Dabigatran 150mg surclasse ses pairs. Ce dernier est talonné par l'Apixaban. Cette constatation nous confirme que Dabigatran 150mg est l'anticoagulant le mieux indiqué pour la prévention des AVC.

Si on augmente le poids du critère de Sécurité ou celui du critère de Fonction rénale, on remarque que l'anticoagulant Apixaban est meilleur. Pour cette raison, notre modèle confirme sans réserve que l'anticoagulant oral Apixaban est le mieux indiqué pour les patients avec des difficultés hémorragiques (Figure 4.17) ou qui présentent un dysfonctionnement rénal (Figure 4.18).

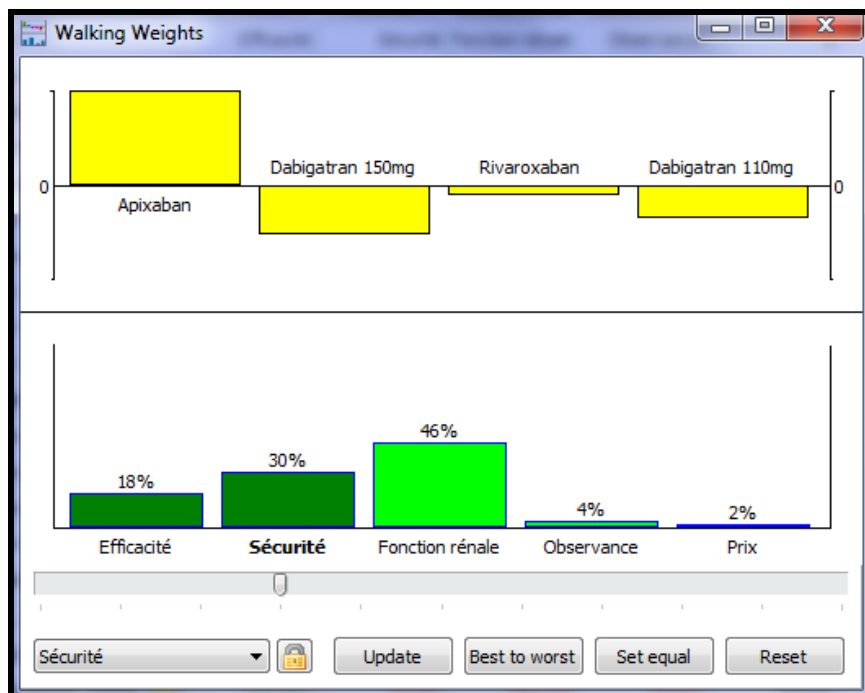


Figure 4.17: Poids du critère Sécurité à 30% (Walking Weights PROMETHEE-GAIA)

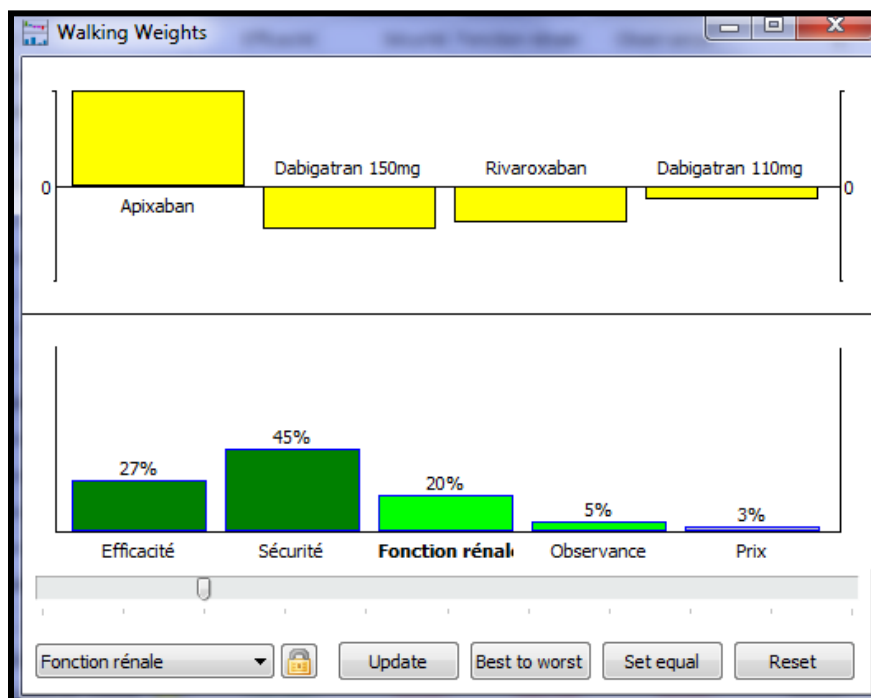


Figure 4.18 : Poids du critère Fonction rénale à 20% (Walking Weights PROMETHEE-GAIA)

4.6 Synthèse / Conclusion

Le chapitre 4 montre que toutes les méthodes d'exploitation des résultats du modèle PROMETHEE-GAIA appliqué dans la gestion de la fibrillation auriculaire qui sont; PROMETHEE I, PROMETHEE II, PROMETHEE Diamond, PROMETHEE Rainbow et GAIA, confirment que l'anticoagulant oral Apixaban surclasse ses pairs. Ainsi, le classement officiel résultant de l'évaluation des quatre molécules représentant les trois anticoagulants selon les cinq critères en considération suit l'ordre suivant : (Apixaban [1^{er}] - Dabigatran 150mg [2^{ième}] – Rivaroxaban 110mg [3^{ième}]- Dabigatran 110mg [4^{ième}]).

L'analyse des résultats du modèle PROMETHEE-GAIA appliqué dans la gestion de la fibrillation auriculaire montre que le nouveau anticoagulant Apixaban est le mieux indiqué en comparaison à ses pairs dans la gestion de la FA si on considère seulement les critères d'Efficacité, de Sécurité, de Fonction rénale, d'Observance et de Prix. L'anticoagulant oral Apixaban tire sa puissance des critères de sécurité, de fonction rénale et d'observance. En considérant les résultats de notre modèle, Apixaban est meilleur pour les patients avec des problèmes de saignement grave et ceux avec un dysfonctionnement rénal.

L'anticoagulant oral qui vient en seconde position, le Dabigatran 150mg est le mieux indiqué pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC), la complication majeure de la fibrillation auriculaire (FA). Selon les résultats du modèle PROMETHEE-GAIA appliqué dans la gestion de la FA, Dabigatran serait le mieux indiqué pour les patients qui n'ont pas de problèmes hémorragiques majeurs et dont leur fonction rénale fonctionne normalement.

Chapitre 5 : Conclusions et recommandations

La fibrillation auriculaire (FA) est le trouble du rythme cardiaque grave chronique le plus fréquent. Elle est associée à une morbi-mortalité importante et elle connaît un processus décisionnel de choix thérapeutique de complexité majeure. Pendant que la majorité des patients atteints de FA ont besoin d'un anticoagulant, le principal anticoagulant utilisé pour le traitement de la FA est la Warfarine, un antithrombotique très efficace pour prévenir les AVC chez les patients atteints de FA mais qui exige une surveillance intensive obligeant les patients à venir au bureau de leur médecin pour des tests sanguins fréquents. La Warfarine comporte aussi des risques de saignements et d'interactions possibles avec divers aliments et médicaments que les patients consomment. De plus, la Warfarine est très souvent problématique pour les médecins et les patients à cause de ses effets secondaires et de sa marge thérapeutique restreinte. Suite à toutes ces complications liées à l'administration de la Warfarine, certains médecins traitants s'abstiennent de la prescrire aux patients de peur que les effets secondaires l'emportent sur les bénéfices thérapeutiques. Pour cette raison, plusieurs sujets qui ont la FA à haut risque des AVC ne sont pas traités ou le sont d'une manière inappropriée.

Pour combler les déficiences de la Warfarine, trois essais cliniques ARISTOTLE, RE-LY et ROCKET-AF, sont réalisés sur les quatre nouveaux anticoagulants oraux qui sont l'Apixaban, le Dabigatran 110mg, Dabigatran 150mg et le Rivaroxaban, afin d'améliorer la prise en charge de la fibrillation auriculaire (FA). Ces trois essais cliniques ont prouvé les avancées majeures dans la gestion de la FA en démontrant les bénéfices thérapeutiques incontestables qui sont la réduction des décès et des AVC; l'amélioration très remarquable de la sécuritaire en termes de saignements, ainsi qu'une meilleure praticabilité.

Ces progrès remarquables occasionnés par les trois essais cliniques ARISTOTLE, RE-LY et ROCKET-AF ont engendré un nouveau défi de comparaison des quatre nouveaux anticoagulants (Rivaroxaban, le Dabigatran 110mg, Dabigatran 150mg et l'Apixaban) dans le but de maximiser la juste application de ces antithrombotiques chez les patients de la FA. Cette thèse de maîtrise consiste au développement d'une approche d'aide multicritère à la décision afin de faire face à ce nouveau défi. Le modèle d'aide multicritère développé est la première et, l'unique étude du genre réalisée sur les quatre nouveaux anticoagulants. Cette étude est pour cette raison une continuité des trois essais cliniques (ARISTOTLE, RE-LY et ROCKET-AF), car elle permet d'améliorer la juste utilisation des

quatre molécules d'antithrombotiques émanant de ces trois essais cliniques.

Étant donné qu'ARISTOTLE, RE-LY et ROCKET-AF utilisent des méthodologies, des populations, des molécules, et un mode de prise différents, il serait inapproprié de faire une comparaison directe des trois nouveaux anticoagulants (Rivaroxaban, le Dabigatran et l'Apixaban) en se basant seulement sur les données disponibles pour les trois essais cliniques. En plus de ces lacunes, on remarque qu'ARISTOTLE, RE-LY et ROCKET-AF considèrent seulement deux critères médicaux basiques, qui sont *l'efficacité* et *la sécurité*, alors que les cardiologues considèrent d'autres critères jugés essentiels dans leur processus décisionnel du choix thérapeutique approprié.

En raison de la complexité et la nature multicritère de notre problématique, celle d'évaluer les quatre molécules d'anticoagulants en se basant sur les critères essentiels, on a opté pour une méthodologie multicritère d'aide à la décision, PROMETHEE-GAIA pour bénéficier d'avantages à une multitude d'avantages que cette approche offre dans un processus décisionnel complexe. De ces nombreuses avantages, on cite la capacité à pouvoir structurer des situations complexes; la simplicité des bases sur lesquelles s'effectue les choix des critères et la notation des performances; la rationalité du processus conduisant aux choix; et la visualisation graphique qui facilite l'interprétation des résultats pour PROMETHÉE-GAIA.

Après le choix de cette méthodologie (PROMETHEE-GAIA), des consultations avec les cardiologues de l'unité de cardiologie de l'Hôpital Montfort ont été faits dans le but d'identifier et d'inclure dans notre processus décisionnel tous les critères essentiels, indispensables dans la prise de décision du choix thérapeutique approprié de la FA. En plus des critères médicaux basiques qui sont l'efficacité et la sécurité considérés a priori, ce processus de concertation cadrée a identifié d'autres critères médicaux importants qui sont la fonction rénale et l'observance; ainsi qu'un seul critère non médical, le prix.

Les molécules d'Apixaban (5mgX2/j), de Dabigatran ([110mgX2/j] et [150 mg2X/j]) et de Rivaroxan (20 mg/j) sont évaluées sur les cinq critères importants qui sont l'efficacité, la sécurité, la fonction rénale, l'observance et le prix par l'approche d'aide multicritère développée, PROMETHEE-GAIA appliquée dans la gestion de la FA. Notre approche consiste en la comparaison des actions (molécules) deux à deux en respectant l'incompatibilité et à la vérification

si, selon les critères en considération, l'une des deux actions surclasse l'autre ou pas et ce, de façon claire et nette. Cette comparaison s'effectue en considérant, critère par critère, les avantages et les inconvénients d'une action vis-à-vis de l'autre.

Le modèle d'aide à la décision thérapeutique pour FA généré grâce à l'approche PROMETHEE-GAIA appliquée dans la gestion de la FA est principalement fondé sur les évaluations objectives provenant des études des essais thérapeutiques sur les nouveaux anticoagulants et les opinions des cardiologues. Les évaluations des molécules de nouveaux anticoagulants en compétition sont faites par les décideurs (cardiologues). Mon rôle dans la conception de ce système d'aide à la décision en tant que chercheur principal se limite seulement à structurer le problème décisionnel, expliciter les objectifs du décideur en dialoguant avec lui, expliciter le modèle (le décideur doit comprendre le modèle pour y adhérer), exploiter le modèle en vue d'éclairer la recherche d'une solution, éclairer le décideur sur les conséquences de certains choix, ainsi qu'à préconiser et conseiller certains choix au décideur.

Les résultats de l'approche PROMETHEE-GAIA appliquée dans la gestion de la FA est un rangement des quatre molécules selon leur efficience dans le traitement des patients de la FA. Une des forces de l'approche PROMETHEE-GAIA est la possibilité d'exploitation des résultats sous plusieurs manières. Ce qui permet une présentation originale des résultats tout en facilitant leur analyse. Tout les modes d'exploitation des résultats de notre étude s'accordent que le nouvel anticoagulant oral Dabigatran 150 mg surclasse ses pairs. Ainsi, l'évaluation des quatre molécules représentant les trois anticoagulants selon les cinq critères en considération suit l'ordre suivant : (Apixaban [1^{er}] – Dabigatran 150mg [2^{ieme}] – Rivaroxaban [3^{ieme}]- Dabigatran 110mg [4^{ieme}]).

Les prochains paragraphes discutent la contribution, les limites, et les perspectives de l'approche PROMETHEE-GAIA appliquée à la gestion de la FA.

5.6 Contribution

Cette thèse de maîtrise contribue dans l'amélioration de la gestion des maladies cardiovasculaires, plus précisément dans la prise de décision thérapeutique pour les patients de la FA. La contribution de cette thèse est discutée dans ce qui suit.

5.1.1 Analyse des essais cliniques RE-LY, ARISTOTLE et ROCKET-AF

Le modèle PROMETHEE-GAIA appliqué dans la gestion de la FA développé pour cette thèse est une continuation des trois essais cliniques RE-LY, ARISTOTLE et ROCKET-AF réalisés sur les patients de la fibrillation auriculaire (FA) dans le but d'améliorer la gestion des sujets de cette pathologie. Les trois essais cliniques ont démontré que les quatre nouveaux anticoagulants qui sont; le Dabigatran 150mg, le Dabigatran 110mg, l'Apixaban et le Rivaroxaban sont tous supérieurs à la Warfarine, l'anticoagulant traditionnellement utilisé dans la gestion de la FA. C'est dans cette perspective que, l'analyse et la synthèse de ces trois essais thérapeutiques ont été faites afin d'identifier les manques de ces trois essais dans le but de les compléter.

Même si les résultats de ces trois essais thérapeutiques représentent des progrès spectaculaires dans la prise en charge de la FA, on a constaté que ces derniers ont engendré un nouveau défi d'incertitude clinique décisionnel chez les cardiologues, quant à l'anticoagulant le plus performant des quatre. De plus, on a remarqué que les trois essais ne tenaient compte que des critères d'Efficacité et de Sécurité, alors que dans la pratique de la médecine fondée sur les preuves, les cardiologues considèrent d'autres critères médicaux et non médicaux essentiels dans leur choix de l'anticoagulant approprié pour la gestion des cas de la FA. De même, notre analyse nous a permis de constater que les trois essais utilisent des populations, des méthodologies, des molécules, et un mode de prise différents. Nous avons donc constaté un manque d'étude comparative directe des quatre nouveaux anticoagulants pour répondre à cette incertitude clinique, car les trois essais cliniques ne permettent pas de dégager la meilleure option de choix thérapeutique.

5.1.2 Intégration des critères non pris en compte dans les essais cliniques RE-LY, ARISTOTLE, ROCKET-AF

Le modèle PROMETHEE-GAIA appliqué dans la gestion de la fibrillation auriculaire (FA) considère les autres critères essentiels non pris en considération dans les essais cliniques réalisés sur

la fibrillation auriculaire (FA), qui sont RE-LY, ARISTOTLE et ROCKET-AF. Ces nouveaux critères sont la Fonction rénale, l'Observation et le Prix. Ces nouveaux critères ont été choisis grâce à un processus de consultation cadrée entre l'analyste, chercheur principal de ce projet de thèse, et les cardiologues de l'unité de cardiologie de l'Hôpital Montfort.

5.1.3 Outil d'aide à la décision clinique sur le choix entre quatre nouveaux anticoagulants

Le modèle PROMETHEE-GAIA appliqué dans la gestion de la fibrillation auriculaire (FA) fournit un outil d'aide à la décision clinique quant au choix entre les quatre nouveaux anticoagulants qui sont; le Dabigatran 110mg, le Dabigatran 150mg, l'Apixaban et le Rivaroxaban. Ce modèle permet la comparaison directe entre ces nouveaux anticoagulants sur les cinq critères essentiels qui sont l'Efficacité, la Sécurité, la Fonction rénale, l'Observance et le Prix. Ainsi, cette comparaison directe établit ces nouveaux anticoagulants par leur ordre de performance par le rangement suivant; Apixaban, Dabigatran 150mg, Rivaroxaban, Dabigatran 110mg.

5.1.4 Amélioration de la qualité des soins et de la sécurité des patients

L'objectif principal de l'approche d'aide multicritère développée, PROMETHEE-GAIA appliquée à la FA est d'identifier le meilleur anticoagulant capable de prendre en considération toutes les complications graves du traitement de la FA, tout en garantissant un meilleur rendement (la guérison du patient ou la stabilité de l'état de santé du patient).

Afin d'assurer l'atteinte de cet objectif, les critères médicaux basiques de **sécurité** et d'**efficacité** sont considérés avec un poids nettement supérieur à celui attribué aux autres critères dans PROMETHEE-GAIA (Efficacité pour 50% et Sécurité pour 20%). On sait que le critère **efficacité** est lié à la prévention d'AVC (ou embolie systémique), la complication la plus redoutable de la FA, tandis que le critère de **sécurité** est associé à la prévention d'hémorragie sévère. Comme les résultats des trois essais cliniques (ARISTOTLE, RE-LY et ROCKET-AF) l'avaient déjà démontré, les quatre molécules d'anticoagulant en considération répondent d'une manière acceptable à ces critères. Les critères de fonction rénale et d'observance renforcent aussi l'efficacité et la sécurité au traitement de la FA.

Le molécule d'anticoagulant qui s'est montré supérieur à ses pairs lors du processus évaluation grâce à l'approche PROMETHEE-GAIA appliquée à la FA, le Dabigatran 150mg, s'avère très sécuritaire

et efficace dans la prise en charge des sujets de la FA.

5.1.5 Économie des ressources

L'économie des ressources concerne principalement l'inclusion du critère **prix** d'anticoagulant dans les critères d'évaluation. Le critère prix consiste à une participation directe du patient dans le processus de prise de décision par la considération de son pouvoir d'achat. Comme on l'a déjà montré, toutes les quatre molécules d'anticoagulant en évaluation sont moins dispendieuses que l'anticoagulant habituel, la Warfarine.

De plus, l'économie des ressources concernent la diminution des consultations répétitives des cardiologues par les patients de la FA, la meilleure praticabilité, ainsi qu'une bonne observance par le médecin soignant et son patient, des effets de l'anticoagulant administré.

5.1.6 Justification de la prescription

Étant donné que cet étude a été approuvée par le comité d'éthique de recherche et sachant que ses résultats représentent les opinions des cardiologues et ont été approuvés par ces derniers, cette étude est une source plus fiable d'information à jour sur la prise de décision du choix thérapeutique approprié pour les patients de la FA. Connaissant que les risques d'accidents iatrogènes ont été soigneusement analysés et prévenus dans la mesure du possible par l'approche PROMETHEE-GAIA appliquée à la FA, les cardiologues de l'Hôpital de Montfort seraient bien à l'aise de prescrire l'anticoagulant qui surclasse les autres, le Dabigatran 150mg à leurs patients de la FA.

5.2 Limites

La majorité des patients de la FA se trouve dans la catégorie d'âge d'or (plus de 65 ans), une tranche d'âge où on observe la présence d'un ou de plusieurs troubles associés à la FA. Il a été démontré qu'environ 77% des patients en FA ont au moins une comorbidité qui est le plus souvent une maladie coronaire, une maladie cérébrovasculaire ou une maladie valvulaire. Cette comorbidité est principalement causée par le vieillissement, la polypathologie ou une multitude de traitements médicaux. Même si la comorbidité s'avère une problématique majeure dans la gestion de la FA qui complique davantage l'établissement des schémas thérapeutiques pour la FA, notre thèse ne l'a pas pris en considération suite aux deux raisons très évidentes. La première raison est que la comorbidité

n'a pas été prise en compte lors de la définition des objectifs de la thèse. La seconde raison est liée au délai académique alloué à la complétion du grade de maîtrise.

Une autre limite de la méthodologie développée réside dans l'absence d'antidote officiellement connu pour les trois nouveaux anticoagulants. Un antidote ou un traitement correcteur est nécessaire surtout en cas d'accident hémorragique majeur, de chirurgie ou d'acte interventionnel non programmé. Il n'existe pas d'antidotes universellement connus pour ces trois nouveaux anticoagulants pour renverser les effets de ces anticoagulants dans l'organisme du patient, mais ces derniers sont plutôt neutralisables.

Suite à l'absence d'antidote et puisque la courte demi-vie d'élimination n'est pas suffisante pour éviter des effets graves en cas d'hémorragie majeure, on recommande de procéder par les mesures suivantes en cas de saignement majeurs : arrêter le traitement par anticoagulant oral ; orienter rapidement le patient vers un service spécialisé ; et réaliser une dialyse en cas de traitement par Dabigatran (Afssaps, 2012).

Même si le critère Antidote n'a pas été considéré dans notre processus décisionnel, nous avons spécifiquement réservé une place pour ce critère, parce qu'on attend prochainement les résultats officiels des essais cliniques en cours se penchant sur cette question.

5.3 Perspectives

Pour un avenir prochain, on recommande l'inclusion du critère d'Antidote au processus décisionnel dès la disponibilité des antidotes pour les trois anticoagulants; l'Apixaban, le Dabigatran et le Rivaroxaban.

Nous avons identifié lors de cette thèse que la comorbidité est une autre complication très grave chez les patients de la FA, qui complique davantage l'établissement des schémas thérapeutiques adéquats pour une meilleure prise en charge de cette maladie. Pour cette raison, une étude qui consiste à l'établissement des algorithmes de traitement de la FA en considérant les cas de comorbidité les plus fréquents de la FA qui sont la maladie coronaire, la maladie cérébrovasculaire et la maladie valvulaire dans un premier temps, et qui applique une méthodologie d'aide multicritère à la décision aux différents traitements identifiés dans un second temps, aurait une contribution remarquable dans

l'amélioration de la prise en charge de la FA.

Références

Actes de Séminaires à l'École Polytechnique Fédérale de Lousanne, 1992

Agence de la santé publique du Canada (2011), Principales causes de décès et d'hospitalisation au Canada (Rapport 2005 – 2006)<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/lcd-pcd97/index-fra.php> .

Agence France Presse (AFP), 30 août 2011 à 16h27 :
<http://www.cyberpresse.ca/vivre/sante/201108/30/01-4430188-les-femmes-enceintes-malades-du-coeur-risque-100-fois-plus-de-mourir.php>

Albert W.Wu, MPH, Susan Folkman, PhD, Stephen J. McPhee, MD, Bernard Lo, MD. Do house officers learn from their mistakes, 1991? Journal of the American Medical Association 265, 2089-94

Allan GM, Lexchin J, Wiebe N. Physician awareness of drug cost: a systematic review. PloS Med 2007;4:e283.

Alonso A, Lopez FL, Matsushita K et al. Chronic Kidney Disease Is Associated With the Incidence of Atrial Fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Circulation. 2011 Jun 28;123(25):2946-53

Altman, Douglas G; Bland, J Martin, 1995. Absence of evidence is not evidence of absence, British Medical Journal 311. 700 (Aug 19, 1995): 485.

Barthe, B. and Quéinnec, Y., 1999, Terminologie et perspectives d'analyse du travail collectif en ergonomie. L'année Psychologique, 99, pp. 663-686.

Baud Olivier, Gourdon Florence, Antibiotique de CHU de Clermont-Ferrand et des Établissements de Santé de la Région Auvergne, 2009

Behzadian Majid, Kazemzadeh R.B., Albadvi A., Aghdasi M., 1 January 2010. PROMETHEE: A comprehensive literature review on methodologies and applications. European Journal of Operational Research, Volume 200, Issue 1, 1 January 2010, Pages 198–215

Belton V., 1990, "Multiple criteria decision analysis practically the only way to choose", Operational Research, Tutorial papers: 1990, edited by L. C. Hendry, R.W. Eglese, Operational Society, Birmingham

Ben Mena Sami, 2000. Introduction aux méthodes multicritères d'aide à la décision Biotechnol. Agron. Soc. Environ. 2000 4 (2), 83–93

BLAYAC J.PPr. - HILLAIRE Dr. –BUYS, 2005, EFFETS MÉDICAMENTEUX INDÉSIRABLES, ANOMALIES QUALITATIVES ET VARIATIONS QUANTITATIVES, Module de Base 4 Pharmacologie générale, bases de thérapeutique générale Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes

Bogaert M. et Chevalier P., 2008. Conscience du prix des médicaments, minerva volume 7 numéro 4 avril 2008

Bouchon J.P., 1+2+3 ou comment tenter d'être efficace en gériatrie. Rev Prat 1984, 34 :888

Bouyssou, D. (1993), "Décision Multicritère ou aide multicritère?", Newsletter of the European Working Group "Multicriteria Aid for Decisions", Series 2, 2, Spring, 1-2.

Brans JP, Ph Vincke, B Mareschal, 1984. How to select and how to rank projects: The PROMETHEE method. European Journal of Operational Research 24 (1986) 228-238. North-Holland

Bras Pierre-Louis, Ricordeau Pierre, Roussille Bernadette, Saintoyant Valérie, 2007; L'information des médecins généralistes sur le médicament. Rapport n° RM 2007-136P, Septembre 2007

Canadian Diabetes Association. Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. Canadian Journal of Diabetes 2008;32(Supplement1):S1-S4.

Carol A. Mancuso, MD, David N. Rose, MD, July 1987. A model for Physicians' Therapeutic Decision Making. Arch Intern Med-Vol 147

Carver S.J., 1991, "Integrating multi-criteria evaluation with geographical information systems", International Journal of GIS, vol 5, N°3, 321-339

Centre canadien de lutte contre l'alcoolisme et les toxicomanies. Le coût de l'abus de substances au Canada. Ottawa, 2002.

Cherqui, F. (2000). "Méthodologie d'évaluation d'un projet d'aménagement durable d'un quartier, méthode ADEQUA." Thèse de doctorat, Laboratoire d'Étude des Phénomènes de Transfert Appliqués au Bâtiment, Université de la Rochelle.

Chevalier P., 2011, FA et nouvel anticoagulant oral : le Rivaroxaban utile ? Analyse : Centre Académique de Médecine Générale, UCL, minervanovembre 2011 volume 10 numéro 9

Chevalier P., 2009, Études d'équivalence versus études d'infériorité ou de supériorité. Centre Académique de Médecine Générale, UCL, minerva octobre 2009 volume 08 numéro 8

Conference at University of Ottawa, Telfer School of Management, 2010. Digital transformation : New Opportunity in Healthcare.

Connolly S. AVERROES: Apixaban versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Strokes. Hot Line III. ESC 2010.

Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L, RE-LY Steering Committee and Investigators (2009) Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 361:1139–1151

CTV News (May 5, 2010): Patient group aims to lift veil on medical errors
<http://www.ctv.ca/CTVNews/Health/20100504/patient-safety-errors-100505/>

Cucherat M. 2006. La lecture critique des essais cliniques. Service de Biostatistique et Service de Pharmacologie Clinique - EA643. Faculté de médecine Laennec & CHU Lyon. Site web : <http://www.spc.univ-lyon1.fr/lecture-critique/>

Cucherat M. 2001, Interprétation des essais cliniques pour la pratique médicale. Balance bénéfice risque. Service de Biostatistique et Service de Pharmacologie Clinique - EA643. Faculté de médecine Laennec & CHU Lyon. Site web : <http://www.spc.univ-lyon1.fr/polycop/>

Denning P, F M Haaijer-Ruskamp and D H Zusling, 1988. HOW PHYSICIANS CHOOSE DRUGS. *Soc Sci Med* Vol 27. No 12. pp 1381-1386.

Denning P, Haaijer-Ruskamp FM, Wesseling H, Versluis A, 1990 Dec 14-15. Drug choice behaviour : is it reasoned? In : Brenner G, Wener I, eds. *Health services research and primary health care. Proceeding of the Second European Conference*. Cologne. Cologne: Deutscher Arzte-Verlag, 1991 : 136-9

Denning P, Haaijer-Ruskamp F.M, 1992. Therapeutic decision making of physicians. *Pharm Weekbl [Sci]*; 14 (1):9-15

Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, Wood AM, Lewington S, Sattar N, Packard CJ, Collins R, Thompson SG, Danesh J (2009) Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 302:1993–2000

Dubertret L, 2006. Patient-based medicine: European Academy of Dermatology and Venereology. 20(Suppl.2), 73-76

Duby C., Robin S.; Analyse en Composantes Principales Département O.M.I.P., 10 juillet 2006, Institut National Agronomique Paris – Grignon

Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK et al, 2011. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate. A randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.029017.

ENNAOURI ILHAM, 2010, MODÉLISATION DE LA DÉGRADATION HYDRAULIQUE ET STRUCTURALE DES RÉSEAUX SANITAIRES ET PLUVIAUX, DÉPARTEMENT DES GÉNIES CIVIL, GÉOLOGIQUE ET DES MINES, ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL, UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

Fox K. A.A., 2012, Five Things You Need to Know About Prevention of Atrial Related-Stroke. Centre for Cardiovascular Science , University of Edinburgh, Edinburgh, United Kingdom, Thrombosis, The Heart 18/06/2012,

Fox K AA. ROCKET AF, 2011: Prevention of stroke and systemic embolism using the oral direct factor Xa inhibitor Rivaroxaban compared with Warfarin in patients with non valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment - Clinical trial updates, ESC 2011

Fox KF, Cowie MR, Wood DA, et al. (2001) Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. [Eur Heart J. 2001;22:228-236.](#)

Frédéric, 2008. Systèmes de détections des interactions médicamenteuses : points faibles & propositions d'amélioration. Informatique médicale. Thèse de doctorat de l'université pierre et Marie Curie, 23 décembre 2008

Fumey M., (2001). "Méthode d'évaluation des risques agrégés : application au choix des investissements de renouvellement d'installations. " Thèse de doctorat, Institut National, Polytechnique de Toulouse

Furie Karen L., Larry B. Goldstein, Gregory W. Albers, Pooja Khatri, Ron Neyens, Mintu P. Turakhia, Tanya N. Turan and Kathryn A. Wood,. 2012. Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: A science advisory for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012; DOI:10.1161/STR.0b013e318266722a

Fuster et al., 2006. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. Website : <http://circ.ahajournals.org/content/114/7/e257.full>

Gaelle Guesdon, 2011, Méthodes et outils Aide multicritère à la décision-Comparaison de Saaty, ÉVALUATION DES IMPACTS ENVIRONNEMENTAUX (EIE), Faculté des sciences et de génie Université Laval

Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ, 2001, Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001 Jun 13;285 (22):2864-70.

Giordan, André, 1978. Une pédagogie pour les sciences expérimentales. Paris: Editions du Centurion, 280 p.- ISBN : 2-227-12517-9.

Griffiths Mark, Jeremy Cordingley, Susanna Price, 2010. Cardiovascular Critical Care, ISBN :98-1-4051-4857-3

Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al.; on behalf of the American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; Council for High Blood Pressure Research; Council on Peripheral Vascular Disease, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42:517-584

Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L, ARISTOTLE Committees and Investigators (2011) Apixaban versus warfarin in patients with atrial. *N Engl J Med*. doi:10.1056/NEJMoa1107039

Grosan C., Abraham A., Tigan S. (2007), Multicriteria programming in medical diagnosis and treatments, *Appl. Soft Comput. J.* (2007), doi:10.1016/j.asoc.2007.10.014

Hans Hedelin and Peter Ströberg, 2005, Treatment for Erectile Dysfunction Based on Patient-Reported Outcomes (Hedelin & Ströberd, 2005) To Every Man the PDE5 Inhibitor that He Finds Superior. *Urologklinken and Fou centrum, Kärnsjukhuser, Skövde, Sweden. Drugs* 2005, 65 (16) : 2245-2251

Haute Autorité de Santé (HAS), 2010. Etude des systèmes d'aide à la décision médicale. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/etude_sadm_synthese.pdf

Haute Autorité de Santé (HAS), 2007. Fibrillation auriculaire. Affectation de longue durée. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ald_5_fibrillation_auriculaire.pdf

HELICS , Mars 2005, Implementation Phase II, Final Report

Helper CD, Clyne KE, Donta ST, 1982. Rationales expressed by empiric antibiotic prescribers. *Am J Hosp Pharm* 39:1647-55

Hemminki*, E., M.D February 1975. The role of Prescriptions in Therapy, *MEDICAL CARE.*, Vol XIII, No. 2

HEMMINKI E., Pergamon Press 1975. REVIEW OF LITERATURE ON THE FACTORS AFFECTING DRUG PRESCRIBING*. *Soc Sci & Med*. Vol 9 pp 111 to 115. Printed in Great Britain

Hoc, J.M., 1996, Supervision et Contrôle de Processus : La cognition En Situation Dynamique (Grenoble : PUG)

Ignizio JP. (1978). A review of goal programming: a tool for multiobjective analysis. *J. Oper. Res. Soc.* 29 (11) p. 1109–1119.

Institut canadien d'information sur la santé (ICIS), 2005. Tendances des hospitalisations et de la durée moyenne du séjour au Canada, 2003-04 et 2004-05. 30 novembre 2005.

Institut de Cardiologie de l'université d'Ottawa (ICUO), 2011 :
http://www.ottawaheart.ca/french/maladie_du_coeur/coronaropathie.htm

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), 2011. Québec
MÉDICAMENT ANTICOAGULOTHÉRAPIE PAR LE DABIGATRAN (PRADAX^{MC}),
12/2011

Jacquet-Lagrez E., Siskos J. (1982). Assessing a set of additive utility functions for multicriteria decision making, the UTA method. Eur. J. Oper. Res. 10 (2), p. 151–164.

James G. Dolan, 1989, Medical Decision Making Using the Analytic Hierarchy Process: Choice of Unital Antimicrobial Therapy for Acute Pleonephritis. Med Decis Making 9:51

Joerin Frolent, 1997, Thèse No 1755, Décider sur le territoire. Proposition d'une approche par utilisation de SIG et de méthodes d'analyse multicritère, Lausanne, EPFL, 1997

Khan Gabriel, 2003, Cardiac Drug Therapy, Sixth Edition. ISBN 0-7216-0242-8

Keeney R., Raiffa H. (1976). Decisions with multiple objectives: preferences and values tradeoffs. New York: Wiley, 28 + 569 p.

Kirwan JR, Chaput de Saintonge DM, Joyce CRB, Holmes J, Currey HLF, 1986. Inability of rheumatologists to describe their true policies for assessing rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis, 45:156-61

KISS Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System. Modul ITS-KISS. http://www.nrz-hygiene.de/dwnld/ITS_reference_200512.pdf

Kleist Peter, 2006, Dix exigences aux études d'équivalence thérapeutique ou Pourquoi absence de preuve d'une différence ne signifie pas la même chose qu'équivalence. PFC Pharma Focus AG, Volketswil. CURRICULUM Forum Med Suisse 2006;6:814–819 814

Kleist Peter, 2006. Dix exigences aux études d'équivalence thérapeutique ou Pourquoi absence de preuve d'une différence ne signifie pas la même chose qu'équivalence, PFC Pharma Focus AG, Volketswil. CURRICULUM Forum Med Suisse 2006;6:814–819 814

Koppel, R., Metlay, J.P., Cohen, A, Abaluck, B, Localio, R, Kimmel, S.E, et al (2005). Role of Computerized Physician Order Entry Systems in Facilitating Medication Errors. Journal of The American Medical Association, 1197-1205.

Laakso M et al. [Does NIDDM increase the risk for coronary heart disease similarly in both low and high risk population?](#) Diabetologia 1995;39:487-93.

Laporte S., Cucherat M., Mismetti P., 2007. Méthodologie des essais cliniques : une perspective critique. Médecine thérapeutique. Volume 13, Numéro 4, 240-9, Juillet-Août 2007, Méthodologie DOI : 10.1684/met.2007.0112

Le Boulanger H., Roy B. (1970). L'entreprise face à la sélection et à l'orientation des projets de recherche : la méthodologie en usage dans le groupe SEMA. In Agard J. : Rationalisation des choix budgétaires .P a r i s : Dunod, p. 175–205.

Legrain Sylvie, Juillet 2008, Haute Autorité de Santé (HAS), Pourquoi développer des aides à la prescription chez les sujets très âgé?

Lenski M, Mahfoud F, Werner C, Bauer A, Böhm M (2010) Hotline sessions and clinical trial updates presented at the European Society of Cardiology Congress in Stockholm 2010. Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc 99:679–692

Mackay J. et G.A. Mensah, The Atlas of Heart Disease and Stroke, Geneva, World Health Organization, 2004

Makomaski Illing EM, Kaiserman MG. Mortality attributable to tobacco use in Canada and its regions 1998. Revue canadienne de santé publique 2004;95(1):38-44.

Mant J, et al., 2007. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. The Lancet, Volume 370, Issue 9586, Pages 493 - 503, 11 August 2007

Mareschal B., O. Ilunga, I. Pelgrins, 1999. Empirical selection of antibiotics using the PROMETHEE methods

Marlu R, Hodaj E, Paris A, et al. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban. A randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. Thromb Haemost 2012; 108:217-224

Maystre L.Y., Pictet J., Simos J. (1994). Méthodes multi -critères Electre. Description, conseils pratiques et cas d'application à la gestion environnementale. Lausanne, Suisse : Presses polytechniques et universitaires romandes, 323 p.

Mas, Jean –Louis, Pr et Amarenco Pierre, Pr, 2012, Fibrillation atriale : quelles nouveautés en prévention secondaires des AVC. Conference

Mega JL (2011) A new era for anticoagulation in atrial fibrillation. N Engl J Med. doi:10.1056/NEJMe1109748

Morgan Steve, PhD Raymond Colette, PharmD MSc Mooney Dawn, BA Martin Daniel The Canadian Rx Atlas 2nd Edition, The Centre for Health Services and Policy Research University of British Columbia, ISBN 978-1-897085-16-5

North York General Hospital, 2011: <http://www.nygh.on.ca/home.html>

OMS, 2011; <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/fr/index.html>

OMS. 2003. *Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action*. OMS/MNC/03.01. Genève. <www.who.int/chronic_conditions/en/adherencereport.pdf>

Organisation Mondiale de la Santé (OMS), 2011, Les causes de décès dans le monde. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/fr/index.html>

Paradis G., Thivierge C., Les maladies cardiovasculaires : Facteurs de risque. Prévention en pratique médicale, Bulletin de la Direction de la santé publique de Montréal, 2e trimestre 2004 Info-tabac, no 37, septembre-octobre 2001

Parizeau M.-H., 1993, Consentement, dans Hottois G., Parizeau M.-H., Les mots de la bioéthique - un vocabulaire encyclopédique, Bruxelles : De Boeck.

Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM, ROCKET AF Investigators (2011) Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365:883–891

Perdigou C. (2011) Caractérisation de comportement dynamique en robotique mobile & application de la robotique évolutionniste, Stage court du Master 2 Concepts Fondamentaux de la Physique. Université Pierre et Marie Curie, ISIR, École Normale Supérieure

Pharmaprix, 2012. Entrevue entre le pharmacien et l'homme à l'étude sur le prix de Apixaban, Dabigatran et Rivaroxaban, Ottawa, le 05/08/2012

Philippe. F, 2008. Cardiopathie ischémique : le point sur le traitement pharmacologique en 2008. Département de la pathologie cardiaque, Institut Mutualiste Mont souris, Paris. Médecine des maladies Métaboliques –Mai 2008 – Vol.2 –N°3

PROMETHEE-GAIA, 2011; <http://www.promethee-gaia.com/>

Ridley, S., Booth, S., & Thompson, C. (2004). Prescription errors in UK critical care units. *Anaesthesia* , 1193-1200.

Roy B. (1968). Classement et choix en présence de points de vue multiples (la méthode Electre). *Rev. Fr. Inf. Rech Opér.* 2 (8) p. 57–75.

Roy B., 1981 The Optimisation Problem Formulation: Criticism and Overstepping, *The journal of the Operational Research Society*, Vol. 32, N°32, N°6, pp, 427-436

Roy B., 1985, Méthodologie multicritère d'aide à la décision, Economica, Paris.

Roy B, 1992 Cahiers du Lamsade n°97, Univ. Paris-Dauphine, 1992

Saaty T. (1980). "The Analytic Hierarchy Process: Planning, Priority Setting, Resource Allocation." McGraw-Hill, ISBN 0-07-054371-2.

Santé Canada (2007). Enquête de surveillance de l'usage du tabac au Canada 2006. Ottawa, 2007.

Santé Canada, 2011, <http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/index-fra.php>

Santé Canada, 2012, Médicaments et produits de santé.

Sackett, D.L., Rosenberg, W.M.C., Gray, J.A.M., Haynes, R.B. and Richardson, W.S., 1996, Evidence-based medicine, What it is, and what it isn't. British Medical Journal, 312 (7023), pp. 71-72

Sault Area Hospital, 2011 : www.sah.on.ca

Schärlig A. (1985). Décider sur plusieurs critères, panorama de l'aide à la décision multicritère. Lausanne, Suisse : Presses polytechniques et universitaires romandes, 304 p

Schmidt, K., 1991, Cooperative work: a conceptual framework. In Distributed Decision Making. Cognitive Model for Cooperative Work, J. Rasmussen, B. Brehmer and J. Leplat (Eds), pp. 75-100 (New York: John Wiley & Sons)

Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. J Thromb Haemost 2005; 3: 692-4.

Segal R, Helper CD, 1982. Prescribers' belief and values as predictors of drug choices. Am J Hosp Pharm, 39:1891-7

Sibbald Barbara, 2004 : Rofecoxib (Vioxx) voluntarily withdrawn from market, Canadian Medical Association or its licensors, CMAJ October 26, 2004 vol. 171 no. 9 doi: 10.1503/cmaj.1041606

Simon Maltais, MD, PhD, FRCSC, 2010; DÉFAILLANCE CARDIAQUE ET MÉCANISMES DE PROTECTION ET DE RÉPARATION DU MYOCARDE, Thèse présentée à la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention du grade de PhD en Sciences Biomédicales, Laboratoire de chirurgie expérimentale animale; Département de chirurgie cardiaque Université de Montréal Août 2010 (3-484-1-0).

Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, Lip GY, Manning WJ; Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). American College of Chest Physicians. Chest. 2008 Jun; 133(6 Suppl):546S-592S.

Site web du logiciel PROMETHEE : <http://www.promethee-gaia.com/>

Société canadienne de cardiologie (SCC), 2012; http://www.ccs.ca/about_ccs/index_f.aspx, dernière consultation, Octobre 2012

Spence MM, Hui R, Chan J. Cost reduction strategies used by elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease to cope with a generic-only pharmacy benefit. J Manag Care Pharm 2006;12:377-82.

Statistique Canada. Mortalité : liste sommaire des causes 2008. Octobre 2011

STREINER David L., 2007 Alternatives to placebo-controlled trials Congrès Canadian Conference on Antidementia Drug Guidelines N°2, Montreal , CANADA (28/10/2004) 2007, vol. 34, SUP1 (133 p.) (17 ref.), [Note(s) : S37-S41]

Suivi des maladies du cœur et des accidents vasculaires cérébraux au Canada. Publié en juin 2009.

Swan, Lorna, 2010, Royal Brompton & Harefield NHS Foundation trust, London, UK. Cardiovascular Critical Care. Edited by M. Griffiths, J. Cordingley and S. Price. 2010 Blackwell Publishing Ltd.

The European Society of Cardiology's (ESC) 2011. L'Apixaban supérieur à la Warfarine dans la prévention des AVC chez les patients en FA, - Consensus Cardio - Consensus Cardio n°71 - septembre 2011 - Congrès - Date de mise en ligne : lundi 3 octobre 2011

The College of Family Physicians of Canada (CFPC), 2011, Médecins familles Canada : http://www.cfpc.ca/Les_quatre_principes/

The Kidney Foundation of Canada (KIDNEY) 2012. Site web : <http://www.kidney.ca/>

The REALISE-AF registry: An international, observational, cross-sectional survey describing characteristics, cardiovascular risk, and management of patients with atrial fibrillation. Clinical Trial Update III. ESC 2010.

Therapeutic Choices, Fifth Edition Gray , 2007, Canadian Pharmacists Association. ISBN 978-1-894402-32-3. ISSN 1495-9208

T.Tervonen, H.L. Hillege, E. Buskens, D. Postmus. A state-of-the-art multi-criteria model for drug benefit-risk analysis. AV Groningen, The Netherlands

The Socio-economic Burden of Hospital Acquired Infection. Executive Summary. Public Health Laboratory Service. 1999

The World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. World Health Organization, 2002.

Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet* 2012; published online June 18, 2012. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60572-

Université d'Ottawa, 2012 Épidémiologie descriptive : taux, rapports, etc. Les mesures de la survenue des maladies. http://www.med.uottawa.ca/sim/data/Epidemiology_rates_f.htm. Dernière consultation, 06/06/2012

Vanina Mollo and Pierre Falzon, May-June 2008. The development of collective reliability: a study of therapeutic decision-making. *Theoretical Issues in Ergonomics Science* Vol. 9, No. 3, 223-254

Vincke P. (1976). Une méthode interactive en programmation linéaire à plusieurs fonctions économiques. *Rev. Fr. Inf. Rech. Opér.* 2, p. 5–20.

Wikipedia 2011. Médecine fondée sur les preuves (http://fr.wikipedia.org/wiki/M%C3%A9decine_fond%C3%A9e_sur_les_faits)

Wilkins K, Campbell NRC, Joffres MR, McAlister FA, Nichol M, Quach S, et al. 2010, Blood pressure in Canadian adults. *Health Reports* 20(1):1-10

Williamson PM, J Roy, 1975. How general practitioners assess risks in using new drugs. *Coll Gen Pract* 25:383-6.

Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. 1991, Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study, Department of Neurology, Evans Memorial Department of Clinical Research, Boston, Mass. *Stroke*, 1991 Aug;22(8):983-8.

Yusuf S, Islam S, Chow CK, Rangarajan S, Dagenais G, Diaz R, Gupta R, Kelishadi R, Iqbal R, Avezum A, Kruger A, Kutty R, Lanas F, Lisheng L, Wei L, Lopez-Jaramillo P, Oguz A, Rahman O, Swidan H, Yusoff K, Zatonski W, Rosengren A, Teo KK, on behalf of the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study Investigators (2011) . Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet*. doi:10.1016/S0140-6736(11)61215-4

Zilversmit DB (1979) Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation* 60:473–485