

Université de Montréal

**Impact de l'étude du *Women's Health Initiative* sur les
taux d'utilisation, les caractéristiques cliniques et la
persistance associés à la prise d'hormonothérapie
substitutive**

par

Marie-Pascale Guay

Faculté de pharmacie

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Maître ès sciences (M.Sc.)
en sciences pharmaceutiques
option médicament et santé des populations

Juin 2005

© Marie-Pascale Guay, 2005



QV

705

U58

2005

V. 013



AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Impact de l'étude du *Women's Health Initiative* sur les taux d'utilisation, les caractéristiques cliniques et la persistance associés à la prise d'hormonothérapie substitutive

présenté par :
Marie-Pascale Guay

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr. Lucie Blais, président-rapporteur
Dr. Sylvie Perreault, directeur de recherche
Dr. Claudine Laurier, membre du jury

Résumé

Introduction: En juillet 2002, le bras oestrogène/progestatif de l'étude du WHI a été interrompu suite à une augmentation du risque de cancer du sein, d'AVC et de maladies coronariennes(CAD). Une modification dans l'utilisation de l'hormonothérapie substitutive(HRT) est attendue.

Objectifs: Estimer l'impact de la publication du WHI sur l'utilisation de l'HRT dans la population, ainsi que sur les caractéristiques des nouvelles utilisatrices, leur persistance et ses déterminants.

Méthode: À partir d'une base de données de la RAMQ, les nombres mensuels totaux d'ordonnances d'HRT et de nouvelles intentions de traitement(NIT) ont été calculés. Deux cohortes de nouvelles utilisatrices, formées avant et après la publication du WHI, ont été suivies pendant un maximum d'un an. Les caractéristiques des patientes et du traitement ont été comparées à l'aide du T-test et du Chi-Carré. Les taux de persistance et de cessation ont été estimés à l'aide du Kaplan-Meier et du modèle de Cox, respectivement.

Résultats: Après juillet 2002, les nombres d'ordonnances d'HRT et de NIT ont respectivement diminué de 28% et 50%. L'œstrogène à dose standard est significativement moins utilisé alors que la proportion de femmes ayant une CAD ou un facteur de risque de maladies cardiovasculaires(MCV) n'a pas changé. Le taux de persistance à un an de la cohorte pré-WHI est de 59% comparé à 45% pour la cohorte post-WHI ($p < 0.0001$). Les femmes ayant une CAD ou un facteur de risque de MCV ou de l'ostéoporose sont moins à risque de cesser l'HRT.

Conclusion: Des changements significatifs se sont produits au niveau du taux d'utilisation de l'HRT, de la persistance et des caractéristiques de la thérapie.

Mots-clés : hormonothérapie substitutive, persistance, déterminants, ménopause, maladies cardiovasculaires

Abstract

Aim: The WHI was stopped prematurely because of an increased risk of breast cancer, stroke and cardiovascular diseases(CVD) in the estrogen/progestin (PHT) arm of the trial. Changes in the use of PHT are expected.

Objective: To assess the impact of the WHI publication on the utilization rate of PHT in the population, the clinical characteristics and persistence rate of new users and its determinants.

Methods: From a RAMQ databases, the total numbers of PHT users and of new users were calculated. Two cohorts of new users were formed before and after the WHI study publication and were followed for up to one year. Patient and drug characteristics were compared using the Chi-Square Test and the T-test. The cumulative persistence rate was estimated using a Kaplan-Meier analysis. Cox regression models were used to estimate the rate ratio of PHT cessation.

Results: After the WHI publication, the total numbers of PHT users and of new users declined respectively by 28% and 50%. The standard dosage of CEE was significantly less used, while the proportion of women with a coronary artery disease(CAD) or a risk factor of CVD didn't change. The cumulative rate of persistence in the Pre-WHI cohort was 59% compared to 45% in the Post-WHI ($p < 0.0001$).

Conclusion: One year after publication, significant changes had already occurred in the trends of use, the women's characteristics and in the estrogen dosages prescribed. No change in the proportion of new users with CVD risk factors or at very high risk of CAD was observed.

Keywords : Women's Health Initiative, Postmenopausal hormone therapy, persistence, determinant, menopause, cardiovascular diseases

Table des matières

Résumé.....	iii
Abstract	iv
Table des matières.....	v
Liste des tableaux.....	viii
Liste des figures	ix
Liste des sigles et abréviations.....	x
Remerciements.....	xii
Chapitre I : Introduction	1
1.1 Définition du problème de recherche.....	2
1.2 Ménopause et traitements	3
1.2.1 Pathophysiologie de la ménopause	3
1.2.2 Hormonothérapie substitutive	4
1.3 Bénéfices et risques de l'hormonothérapie substitutive	6
1.3.1 Effets cardiovasculaires	6
1.3.2 Maladies cérébrovasculaires	9
1.3.3 Thromboses veineuses et embolie pulmonaires.....	10
1.3.4 Cancers.....	11
1.3.4.1 Cancer colorectal.....	11
1.3.4.2 Cancer du sein	12
1.3.4.3 Cancer de l'endomètre	13
1.3.4.4 Cancer des ovaires.....	13
1.3.5 Ostéoporose.....	14
1.3.5.1 Effets sur la densité de masse osseuse	14
1.3.5.2 Effets sur la réduction des fractures	14
1.3.6 Fonction cognitive.....	15

1.4	Recommandations des groupes d'experts.....	17
1.5	Déterminants et mesure de la persistance au traitement avant le WHI	18
1.5.1	Mesures à l'aide de questionnaires	18
1.5.2	Mesures à l'aide de bases de données	21
1.6	Répercussions du rapport du WHI au niveau de la pratique clinique.....	24
1.6.1	Connaissances des résultats du WHI.....	24
1.6.2	Déclin de l'utilisation de l'hormonothérapie substitutive.....	26
1.6.3	Caractéristiques de l'utilisation de l'hormonothérapie substitutive.....	27
1.7	Conclusion	29
Chapitre II: Objectifs.....		31
2.1	Objectif principal	32
2.2	Objectifs spécifiques.....	32
2.3	Objectifs secondaires	32
Chapitre III: Méthodologie.....		34
3.1	Source de données	35
3.2	Tendance d'utilisation de l'hormonothérapie substitutive.....	36
3.2.1	Définition de la cohorte.....	36
3.2.2	Descriptions des analyses.....	36
3.2.3	Analyses statistiques	37
3.3	Profil des nouvelles utilisatrices d'hormonothérapie substitutive	38
3.3.1	Définition de la cohorte.....	38
3.3.2	Description des analyses	39
3.3.2.1	Exposition aux médicaments et persistance au traitement.....	39
3.3.2.2	Déterminants de la cessation du traitement.....	40
3.3.3	Analyses statistiques	42
3.4	Considérations éthiques	42

Chapitre IV: Manuscrit.....	43
Abstract	45
Introduction.....	46
Methodology	47
Results.....	52
Discussion	55
Bibliography.....	65
Chapitre V: Discussion.....	69
5.1 Discussion des résultats	70
5.1.1 Revue des résultats obtenus	70
5.1.2 Critique des résultats	72
5.2 Critique de la méthodologie.....	74
5.2.1 Biais de sélection.....	74
5.2.2 Biais d'information	75
5.2.3 Limites reliées à l'indication de traitement.....	77
5.2.4 Biais de confusion.....	77
5.2.5 Biais de l'investigateur.....	78
5.2.6 Validité externe de la recherche.....	79
Chapitre VI: Conclusion.....	80
Chapitre VII: Bibliographie.....	83
Chapitre VIII: Annexes	xiii

Liste des tableaux

Table I.	Characteristics of Women Initiating Treatment with Postmenopausal Hormone Therapy in Quebec RAMQ Database before and after publication of the WHI study.....	63
Table II.	Rate Ratio of Ceasing Hormone Replacement among new users.....	64
Tableau III.	Formulations d'oestrogènes disponibles sur le marché canadien	xiv
Tableau IV.	Formulations de progestatifs disponibles sur le marché canadien	xv
Tableau V.	Formulations combinées disponibles sur le marché canadien	xvi

Liste des figures

- Figure 1.** Observed and predicted values of the total number of postmenopausal hormone therapy prescriptions by month between January 1998 and May 2003 59
- Figure 2.** Observed and predicted values of the number of new users of HRT prescriptions by month between January 1998 and May 2003..... 60
- Figure 3.** Flow chart of inclusion and exclusion criteria 61
- Figure 4.** Cumulative Rate of Persistence with Postmenopausal Hormone Therapy before and after publication of the WHI study 62

Liste des sigles et abréviations

AVC :	Accident vasculaire cérébral
CAD :	Coronary Artery Disease
CEE :	Conjugated equine estrogens
CDS :	Chronic disease score
CVD :	Cardiovascular disease
DIN :	Drug identification number
DMO :	Densité de masse osseuse
FSH :	Follicule stimulation hormone
GnRH :	Gonadotropin-releasing hormone
HERS :	Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study
HMO :	Health Maintenance Organization
HR :	Hazard Ratio
HRT :	Hormonothérapie substitutive
IMAO :	Inhibiteurs de la monoamine-oxydase
ISRS :	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
LH :	Luteinizing hormone
MCV :	Maladies cardiovasculaires
PHT :	Postmenopausal hormone therapy
RAMQ :	Régie de l'assurance-maladie du Québec
RR :	Rate Ratio
SD :	Standard deviation
SOGC :	Société des obstétriciens et gynécologues du Canada
USPSTF :	U.S. Preventive Services Task Force
WHI :	Women Health Initiative
WHISMS :	Women Health Initiative Memory Study

*Le lotus est une plante qui pousse dans la
boue. Plus la boue est épaisse, plus la fleur
de lotus sera belle.*

Proverbe bouddhiste

Remerciements

La réalisation et l'écriture de ce mémoire de maîtrise ont été, pour moi, un défi de taille. Le résultat obtenu et les connaissances acquises méritent cependant le temps et l'énergie investis. Par contre, ce projet n'aurait pas pu être mené à terme sans la participation de plusieurs personnes. Je tiens tout d'abord à exprimer ma gratitude à ma directrice, Dr. Sylvie Perreault, qui m'a proposé ce sujet de recherche et qui m'a ensuite guidée dans les différentes étapes de sa réalisation. Dr. Perreault a su trouver la façon d'accroître la pertinence et la rigueur de cette recherche. De plus, je me dois de souligner le travail de Mme Alice Dragomir qui, par sa disponibilité et ses judicieux conseils, a été d'une assistance salvatrice au moment d'effectuer les analyses statistiques. Je remercie également Dr. Danielle Pilon et Dr. Yola Moride pour leur participation en tant que membres de mon comité aviseur. Par ailleurs, ce projet a été rendu possible grâce au soutien financier obtenu du Conseil de recherches en sciences humaines du Canada (CRSH) et des fonds de recherche personnels de Dr. Sylvie Perreault.

Mes amis et collègues de travail à l'université, Julie Blouin et Marie-Hélène Bouchard, Jean-Michel Boileau, à titre de perturbateur, ainsi que David Pilette et Mathieu Beaulieu ont été essentiels au maintien de mon moral tout au long de ces 3 années. Je remercie également mes consoeurs de la PJC 001 et plus particulièrement la propriétaire, Mme Valérie Marcouiller, pour leur soutien et la souplesse dont elles ont su faire preuve, notamment lorsque venait le temps de planifier les horaires de travail.

Finalement, je tiens à exprimer ma gratitude à mes amis et à ma famille dont les bons mots d'encouragement ont su me motiver lors des moments difficiles. Votre présence et votre soutien m'ont accompagnée tout au long de ce cheminement et ont été grandement appréciés. Merci!

Chapitre I
Introduction

1 Introduction

1.1 Définition du problème de recherche

Depuis plusieurs années, les données de différentes études observationnelles indiquaient que l'hormonothérapie substitutive offrait des effets bénéfiques en regard de la maladie cardiovasculaire, de l'ostéoporose et de la maladie d'Alzheimer. En 1998, HERS a été la première étude randomisée contrôlée à mesurer une absence d'effet protecteur de l'hormonothérapie substitutive en prévention secondaire des maladies cardiaques[1]. En juillet 2002, le *Women's Health Initiative* (WHI) a obtenu des données semblables, indiquant une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires lors de l'emploi de l'hormonothérapie substitutive[2, 3].

La publication du rapport préliminaire du *Women's Health Initiative* a amené un questionnement important sur la place de l'hormonothérapie substitutive dans le contrôle des troubles et symptômes associés à la ménopause. Plusieurs groupes d'experts se sont penchés sur la question et ont formulé de nouvelles recommandations sur la façon d'employer l'hormonothérapie substitutive dans la ménopause. Suite à ces nouvelles recommandations, un changement au niveau de la façon de prescrire et d'utiliser cette classe de médicament est attendu.

Suite aux conclusions du rapport du WHI, quelques études ont été publiées sur les changements qui ont eu lieu au niveau du nombre d'ordonnances d'hormonothérapie substitutive à travers le temps. Par contre, aucune étude ne s'est encore penchée sur les changements qui ont pu se produire au niveau des caractéristiques de la thérapie chez les femmes nouvellement ménopausées. La présente étude est composée de deux parties. Le premier objectif est de mesurer les nombres totaux d'ordonnances d'hormonothérapie substitutive et de nouvelles utilisatrices d'hormonothérapie substitutive par mois. Le deuxième objectif consiste à décrire les caractéristiques cliniques, le taux de persistance et

les déterminants associés à cette persistance chez les nouvelles utilisatrices d'hormonothérapie substitutive et de comparer ces données avant et après la publication du WHI.

1.2 Ménopause et traitements

1.2.1 Pathophysiologie de la ménopause

La ménopause se définit comme la période où le cycle menstruel de la femme cesse conséquemment à une perte de l'activité des follicules ovariens[4, 5]. Les femmes sont majoritairement touchées par la ménopause entre 47 et 53 ans, avec un âge moyen qui se situe à 51 ans. On estime à environ 1% le nombre de femmes qui auront une ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans), alors que 90% seront ménopausées avant l'âge de 55 ans[4-6].

L'activité folliculaire ovarienne est sous le contrôle de l'axe hypothalamique-hypophysaire-ovarien. L'hypothalamus sécrète la GnRH (*gonadotropin-releasing hormone*) qui vient agir au niveau de l'hypophyse, stimulant la libération de FSH (*follicule stimulating hormone*) et de LH (*luteinizing hormone*). Ces deux hormones, également sous le contrôle d'une rétroaction négative des hormones sexuelles estradiol et progestérone, viennent réguler la fonction ovarienne. Avec le vieillissement, le nombre de follicules primordiaux situés au niveau de l'ovaire, diminue, réduisant ainsi la sécrétion d'estradiol et de progestérone, ce qui entraîne les changements inhérents à la ménopause[5].

La ménopause se divise en différentes phases qui se déroulent sur une longue période de temps. La préménopause correspond à la période reproductive de la femme qui précède la ménopause. Lorsque certaines irrégularités commencent à survenir dans le cycle menstruel, la femme entre alors dans la période nommée transition ménopausique. Cette période apparaît approximativement 4 ans avant la ménopause. C'est au cours de

cette phase que débutent les changements endocriniens, biologiques et cliniques caractéristiques de la ménopause. La périménopause précède immédiatement la ménopause et se poursuit au cours de la première année suivant la période menstruelle finale[4, 5]. La ménopause débute au moment de la période menstruelle finale, mais est déterminée rétrospectivement lorsque 12 mois consécutifs d'aménorrhée sont survenus[5]. Finalement, la postménopause est la période qui suit immédiatement la période menstruelle finale[4, 5].

La ménopause se caractérise par différents phénomènes tels des bouffées de chaleur, des troubles de l'humeur, une atrophie urogénitale et une ostéopénie, de laquelle des fractures ostéoporotiques peuvent découler. De plus, on remarque que différents troubles tels les maladies cardiovasculaires, la maladie d'Alzheimer ou encore les cancers du sein et du côlon ont une prévalence plus élevée au cours de la postménopause[4].

1.2.2 Hormonothérapie substitutive

L'hormonothérapie substitutive est utilisée depuis de nombreuses années afin d'aider à contrôler les symptômes physiques associés à la ménopause et afin de prévenir l'apparition de certaines maladies.

Différents schémas posologiques peuvent être envisagés; en effet l'œstrogène peut être utilisé seul ou combiné à un progestatif. L'œstrogène, lorsqu'il est employé seul, augmente le risque d'hyperplasie de l'endomètre et du cancer associé. Ce traitement ne doit donc être utilisé que chez les femmes ayant subi une hystérectomie[5, 7]. Lors de l'emploi de l'hormonothérapie combinée, une thérapie cyclique ou continue peut être envisagée. Une thérapie cyclique est caractérisée par la prise du progestatif pendant 12 à 14 jours par mois, alors que l'œstrogène sera pris de façon continue ou pendant les jours 1 à 25 du cycle. Certaines femmes, afin de minimiser leur exposition au progestatif, vont employer l'œstrogène de façon continue et y ajouter, chaque trois mois, un progestatif pour une durée de 14 jours[5, 8]. Ce mode d'administration nécessite un suivi plus étroit

au niveau de l'endomètre, car la protection du progestatif à ce niveau est alors réduite. En comparaison, l'emploi continu de l'œstrogène et du progestatif permet de minimiser les saignements de retrait associés à la prise cyclique[8]. En présence d'une contre-indication à la prise d'œstrogènes, il peut être envisagé d'utiliser le progestatif seul afin de contrôler les symptômes vasomoteurs de la ménopause [8].

Différents types d'œstrogènes et de progestatifs sont disponibles sur le marché canadien (voir tableaux III et IV aux pages xiv et xv). L'œstrogène le plus populaire est sans aucun doute, l'œstrogène conjugué équin[5]. Les autres types disponibles sont l'œstrogène conjugué synthétique, l'œstrogène estérifié, l'estropiate et l'œstradiol micronisée[8, 9]. À doses équivalentes, aucun type d'œstrogène n'offre des bénéfices supérieurs sur le contrôle des symptômes vasomoteurs et au niveau des effets présumés protecteurs[5]. Deux catégories différentes de progestatifs sont disponibles en hormonothérapie substitutive. Les plus populaires sont les dérivées du 17 α -hydroxyprogestérone qui comprennent l'acétate de médroxyprogestérone, la médrogestérone, le mégestrol et la progestérone. La deuxième catégorie correspond aux dérivés du 19-nortestostérone soient la noréthindrone et l'acétate de noréthindrone[8, 9]. Des formulations combinant à la fois l'œstrogène et le progestatif sont également disponibles (voir tableaux V à la page xvi).

L'hormonothérapie substitutive s'administre de plusieurs façons. Les voies d'administration les plus populaires sont les voies orale et transdermique. Il est également possible d'administrer l'œstrogène par voie vaginale, intramusculaire ou encore par le biais d'un implant. Le choix de la voie d'administration est déterminé par les caractéristiques et les préférences de la patiente, afin de maximiser l'adhésion et la tolérance au traitement[5, 8].

1.3 Bénéfices et risques de l'hormonothérapie substitutive

1.3.1 Effets cardiovasculaires

Longtemps on a cru à un effet protecteur de l'hormonothérapie substitutive sur la fonction cardiaque. En effet, plusieurs études observationnelles portant sur la prévention primaire des maladies cardiovasculaires ont démontré que les femmes ménopausées, utilisatrices d'hormonothérapie substitutive, avaient un taux plus faible de maladies coronariennes[10]. En 1988, une importante étude longitudinale, réalisée sur une période de 5,5 ans, a conclu que l'emploi d'œstrogènes, au moment de la ménopause, permettait de réduire de 41% le taux de mortalité par infarctus du myocarde, mais que cet effet protecteur se perdait graduellement à l'arrêt du traitement[11]. Dans les années 80, le *Nurses' Health Study*, une des plus grosses études de cohorte réalisées sur la santé des femmes, a estimé que les femmes utilisant l'hormonothérapie substitutive avaient un risque de maladies cardiaques de 40% moindre que celui des non-utilisatrices, après ajustement pour l'âge[12-15]. Les chercheurs du *Nurses' Health Study* ont également conclu que l'ajout d'un progestatif à la thérapie hormonale ne diminuait pas l'effet protecteur des œstrogènes sur la fonction cardiaque[15]. Ces mêmes chercheurs ont cependant noté qu'une ovariectomie bilatérale semblait augmenter le risque de maladies coronariennes, mais que l'emploi de l'hormonothérapie substitutive permettait de réduire ce risque[16].

Une étude réalisée à partir de la cohorte de Framingham, publiée en 1985, a été une des premières à mettre en évidence une augmentation du risque relié aux maladies cardiovasculaires[17]. En effet, les auteurs ont mesuré un risque accru de morbidité cardiovasculaire de plus de 50% chez les utilisatrices d'hormonothérapie substitutive par rapport aux non-utilisatrices. Par contre, aucune différence n'a été mesurée entre ces deux groupes au niveau du taux de mortalité par maladies cardiovasculaires[17].

En 1992, une importante méta-analyse de toutes les études réalisées depuis 1970, traitant de l'association entre l'hormonothérapie substitutive et les maladies cardiovasculaires a été publiée. Cette méta-analyse concluait que l'hormonothérapie substitutive, avec ou sans progestatif, permettait de réduire significativement le risque de maladies coronariennes de 35% et que cette réduction était encore plus importante chez les femmes ayant déjà eu un épisode coronarien[18].

L'étude HERS[1] a évalué l'usage continu de la combinaison œstrogène/progestatif en prévention secondaire des maladies cardiaques au cours d'une période de suivi de 4,1 ans. L'étude a mesuré un risque accru d'avoir un second événement coronarien au cours de la première année de traitement et une réduction non statistiquement significative de ce risque au cours des deux dernières années de suivi. Par contre, la tendance à la baisse du risque à travers le temps était statistiquement significative. L'étude a conclu que l'hormonothérapie substitutive n'a pas permis de réduire le risque global d'infarctus aigus du myocarde non fatals et de décès par maladies coronariennes. À la suite de la publication de l'étude HERS, le *Nurses' Health Study* a effectué une étude prospective sur ses données afin de mesurer l'impact de l'hormonothérapie substitutive sur le risque de présenter un deuxième événement coronarien majeur, tels l'infarctus du myocarde non fatal et les maladies coronariennes fatales [19]. Les résultats obtenus corroborent ceux de l'étude HERS, en démontrant un risque de récides variable en fonction de la durée d'utilisation de l'hormonothérapie substitutive. En effet, chez les femmes ayant utilisé l'hormonothérapie substitutive pendant moins d'un an, on a mesuré une augmentation non significative de 25% du risque d'avoir un deuxième événement coronarien majeur. Ce risque se renverse toutefois lors d'un emploi prolongé et on mesure alors une diminution de 62% du risque de récive[19].

La dernière étude d'importance publiée, traitant du lien entre les maladies cardiovasculaires et l'hormonothérapie substitutive, est l'étude du *Women's Health*

Initiative[2]. L'étude du bras œstrogène/progestatif a été terminée prématurément suite à une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires chez les femmes sous hormonothérapie substitutive combinée par rapport aux non-utilisatrices. En effet, une augmentation de 29% du risque d'infarctus aigu du myocarde non fatal, qui correspond à 7 cas supplémentaires par 10 000 personnes-années, a été mesurée. Selon l'estimé effectué à l'aide d'une courbe de survie Kaplan-Meier, cette tendance s'est dessinée peu après la randomisation et s'est maintenue tout au long du suivi. Il n'y avait cependant pas de différence statistiquement significative au niveau de la mortalité par maladies coronariennes.

À la suite de la publication du WHI, une méta-analyse d'études observationnelles a évalué que l'incidence de maladies cardiaques ischémiques n'est pas réduite lorsqu'on contrôle pour le statut socio-économique[20]. Finalement, en 2004, le suivi du bras œstrogène seul de l'étude du *Women's Health Initiative* a également été interrompu; les auteurs ont conclu que l'œstrogène employé seul n'avait pas d'effet bénéfique au niveau de la prévention des maladies cardiovasculaires[21].

Les données obtenues par les études observationnelles et les essais cliniques randomisés portant sur l'association entre l'hormonothérapie substitutive et les maladies cardiovasculaires sont, à l'heure actuelle, très controversées[22]. Plusieurs hypothèses ont été mises de l'avant afin de tenter d'expliquer les données recueillies. La possibilité d'un effet variable dans le temps a été soulevée. En effet, le risque de maladies cardiovasculaires semble plus élevé dans la première année de la thérapie et diminue par la suite[22]. Par ailleurs, de plus en plus de données tendent à incriminer le progestatif dans l'apparition de maladies cardiovasculaires[23]. Plus d'études portant sur le type, la dose et le mode d'administration de l'œstrogène et du progestatif utilisés, ainsi que sur les caractéristiques des femmes ménopausées seront nécessaires afin de conclure sur le rôle réel de l'hormonothérapie substitutive dans l'apparition de maladies cardiovasculaires[23, 24].

1.3.2 Maladies cérébrovasculaires

L'association entre l'hormonothérapie substitutive et les maladies cérébrovasculaires est nébuleuse et les dernières études publiées restent encore conflictuelles. L'étude de Framingham a mesuré un risque de maladies cérébrovasculaires deux fois plus élevé chez les femmes sous hormonothérapie substitutive comparativement aux non-utilisatrices[17]. Une étude du *Nurses' Health Study* a mesuré une augmentation significative du risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) de 35 à 63% chez les utilisatrices de plus de 0,625mg d'œstrogènes conjugués équinés. Cette étude a également mesuré, chez les utilisatrices de la formulation combinée œstrogènes/progestatifs, une augmentation significative de 45% du risque comparativement aux femmes qui n'ont jamais utilisé l'hormonothérapie substitutive[25].

Au niveau des essais cliniques, l'étude HERS n'a pas mesuré d'effet significatif sur le risque d'AVC lors de l'emploi de la formulation combinée de l'hormonothérapie substitutive[1]. L'essai clinique randomisé WEST[26] a cherché à mesurer l'impact de l'emploi de l'œstrogène sur le risque de récurrence d'AVC et sur la mortalité associée, auprès d'une population de femmes ayant eu un AVC ischémique ou un accident ischémique transitoire. Cette étude n'a pas mesuré d'effet significatif sur le risque d'AVC non fatal, alors que le risque d'AVC fatal tend à être plus élevé sans atteindre le seuil de signification (RR : 2.9; 0.9-9.0) chez les utilisatrices d'œstrogènes. Dans le bras œstrogène/progestatif du WHI, le risque d'AVC était 41% plus élevé dans le groupe sous hormonothérapie substitutive, ce qui correspond à 8 cas supplémentaires par 10 000 personnes-années [2, 3]. L'effet est plus marqué au niveau des AVC non fatals[2]. L'augmentation du risque commence à apparaître entre la première et la deuxième année de traitement et se maintient tout au long des cinq années de suivi; il n'y a cependant pas de différence statistiquement significative entre le groupe traité et le groupe placebo lorsqu'on ajuste pour les comparaisons multiples. Pour sa part, le bras œstrogène seul de l'étude du WHI a révélé une augmentation significative de 39% du risque d'AVC, ce qui

correspond à 12 cas de plus par 10 000 personne-années dans le groupe traité par rapport au placebo[21]. À la lumière de ces résultats, l'hormonothérapie substitutive n'apparaît pas être efficace dans le but de prévenir un premier AVC, une récurrence ou pour réduire la mortalité associée chez les femmes ayant une maladie cérébrovasculaire établie[27].

1.3.3 *Thromboses veineuses et embolie pulmonaires*

Depuis plusieurs années, on reconnaît que la prise d'œstrogènes sous forme de contraceptifs oraux est associée à un risque accru de thromboembolies veineuses. En ce qui concerne la prise d'hormonothérapie substitutive, des chercheurs ont noté que le risque de thromboses veineuses semble 3 à 4 fois plus élevé chez les utilisatrices à court terme comparativement aux non utilisatrices. Ce risque semble également augmenter en fonction de la dose d'œstrogènes utilisée et être plus élevé au cours de la première année de thérapie[20, 28, 29]. Une étude sur l'association entre l'embolie pulmonaire et l'hormonothérapie substitutive a été effectuée à partir des résultats obtenus auprès de la cohorte du *Nurses' Health Study*. Dans une population de femmes post-ménopausées âgées entre 50 et 59 ans, les auteurs ont mesuré une faible augmentation du risque d'embolie pulmonaire primaire, estimé à 5 cas supplémentaires par 100 000 personnes-années[30].

L'étude HERS[1, 31] a également mesuré un risque trois fois plus élevé d'embolies pulmonaires et de thromboses veineuses profondes auprès d'une cohorte de femmes post-ménopausées ayant des antécédents de maladies cardiovasculaires. Une méta-analyse[32] regroupant les résultats de douze études, incluant les deux précédentes, a évalué le risque relatif de thromboses veineuses profondes à 2,14, ce qui correspond à 1,5 cas supplémentaires par 10 000 personnes-années. Lors de l'étude du WHI, les chercheurs ont constaté que le risque de thromboses veineuses profondes et d'embolie pulmonaire a doublé dans le bras œstrogène/progestatif. En effet, ce risque est passé de 0,12% à 0,2%, ce qui correspond à 18 cas supplémentaires par 10 000 personnes-

années[2], corroborant ainsi les résultats obtenus dans l'étude HERS [1]. Dans le bras œstrogène seul de l'étude du WHI, le risque de maladies thromboemboliques veineuses est également légèrement augmenté, mais n'a pas atteint le seuil de signification dans le modèle ajusté[21].

L'association entre l'hormonothérapie substitutive et les maladies thromboemboliques n'a pas été évaluée comme objectif primaire dans une étude, ce qui fait que le risque réel est mal établi. La possibilité d'un lien causal a, par contre, été soulevé par quelques études [20, 28, 29].

1.3.4 Cancers

1.3.4.1 Cancer colorectal

L'hormonothérapie substitutive semble offrir une protection pour le cancer colorectal. En effet, une baisse des cas incidents a été mesurée chez les femmes sous hormonothérapie substitutive[33]. On note, chez les utilisatrices courantes, une réduction d'un tiers du risque de cancer colorectal et cela, même chez les utilisatrices récentes[33-36]. Après l'arrêt de la thérapie, les bénéfices s'atténuent graduellement et semblent disparaître[34, 35]. Le WHI a obtenu une diminution non statistiquement significative de 37% du risque de cancer colorectal, ce qui correspond à 6 cas de moins par 10 000 personnes-années[2, 36]. Un effet protecteur plus important aurait probablement pu être mesuré si le WHI n'avait pas été cessé prématurément. Par contre, il est pertinent de souligner qu'une ré-analyse des résultats du WHI a démontré que les cancers colorectaux des femmes provenant du groupe traité étaient plus souvent métastatiques et d'un stade plus avancé que ceux diagnostiqués dans le groupe placebo[36].

1.3.4.2 Cancer du sein

Les études épidémiologiques et les essais cliniques randomisés ont démontré que l'hormonothérapie substitutive a des effets néfastes au niveau du sein. Les plus récentes études ont cherché à déterminer une durée de traitement acceptable et à identifier les risques inhérents aux différentes thérapies utilisées. Une importante méta-analyse de 51 études épidémiologiques[37], incluant les résultats du *Nurses' Health Study*[38], a conclu qu'il n'y a pas d'augmentation du risque de cancer du sein si l'hormonothérapie substitutive est utilisée pendant moins de cinq ans. Après ce délai, on note une augmentation moyenne du risque de 2% par année supplémentaire de thérapie[37]. Au cours d'un suivi moyen de 5,2 ans, le bras œstrogène/progestatif du WHI a révélé une augmentation de 26% du risque du cancer du sein, soit 8 cas supplémentaires par 10 000 personnes-années[2]. Il est à noter que malgré cette tendance, le risque de cancer du sein invasif n'a pas atteint le seuil de signification au cours des quatre premières années de thérapie, corroborant ainsi les résultats de la précédente méta-analyse.

Le *Nurses' Health Study*[38] a été la première étude à soupçonner le progestatif de jouer un rôle important dans l'augmentation du risque de cancer du sein. Une étude de cohorte réalisée à partir du *Breast Cancer Detection Demonstration Project* a démontré que le risque de cancer du sein est augmenté respectivement de 0,01 et de 0,08 par année d'utilisation chez les femmes utilisant l'œstrogène seul et la combinaison œstrogènes et progestatifs[39]. L'étude de cohorte du *Million Women Study* s'est penchée sur la relation entre les différentes formulations d'hormonothérapie substitutive, l'incidence du cancer du sein et la mortalité associée[40]. L'étude a démontré que les femmes utilisant l'œstrogène seul ou combiné au progestatif ont respectivement 30% et 100% plus de chance de développer un cancer du sein comparativement aux femmes n'ayant jamais utilisé l'hormonothérapie substitutive; la différence entre les deux groupes est statistiquement significative[40]. Chez les utilisatrices courantes, le risque augmente en fonction de la durée d'utilisation[40]. Les doses d'œstrogènes et de progestatifs utilisées

ainsi que le type de thérapie employée (séquentielle ou continue) semblent avoir un impact mineur sur le risque de cancer du sein[40]. Les résultats du bras œstrogène seul de l'étude du WHI[21] abondent dans le sens de ceux du *Million Women Study*. En effet, l'étude n'a mesuré aucune augmentation du risque de cancer du sein dans ce groupe après un suivi moyen de 6,8 ans[21]. De récentes études ont également estimé que le progestatif serait associé à l'apparition du cancer du sein, alors que l'œstrogène employé seul aurait un impact beaucoup plus faible à ce niveau[41, 42].

1.3.4.3 Cancer de l'endomètre

Une importante méta-analyse publiée en 1995 a conclu que l'œstrogène employé seul chez une femme ayant un utérus intact triple le risque de cancer de l'endomètre lors d'une exposition variant de un à cinq ans et que ce risque se maintient plus de cinq ans après l'interruption de l'hormonothérapie substitutive[43]. Ce même risque augmente jusqu'à dix fois lors d'un usage à vie[43]. Ce risque serait proportionnel à la dose d'œstrogène et varierait selon le type d'œstrogène utilisé[43]. L'essai clinique PEPI a confirmé que l'administration de l'œstrogène seul contribue au développement d'une hyperplasie endométriale, mais que l'ajout d'un progestatif, de façon cyclique ou continue, permet de prévenir ce trouble[7]. Certaines études ont cependant remis en doute le fait que le progestatif, employé de façon séquentielle, permette de prévenir efficacement l'hyperplasie endométriale lorsque l'hormonothérapie est employée plus de cinq ans[44]. Dans l'essai du WHI[2], aucune augmentation de l'incidence du cancer de l'endomètre n'a été mesurée, ce qui peut s'expliquer par le fait que l'œstrogène était compensé par un progestatif.

1.3.4.4 Cancer des ovaires

Peu d'études se sont penchées sur l'association entre le cancer des ovaires et l'utilisation de l'hormonothérapie substitutive. L'implication réelle de cette possible association reste donc un sujet de controverse. La majorité des études réalisées sur ce sujet

ont obtenu des résultats souvent très divergents[45]. Une méta-analyse portant sur cette association a mesuré une faible augmentation du risque de cancer des ovaires lors d'un usage prolongé de l'hormonothérapie substitutive, mais le seuil de signification n'a pas été atteint[46]. Une ré-analyse des résultats du bras œstrogène/progestatif du *Women's Health Initiative* a obtenu un taux de 42 cancers ovariens invasifs par 100 000 personnes-années, ce qui correspond à 15 cas supplémentaires par 100 000 personnes-années comparativement au groupe placebo[47]. Le taux dans le groupe traité n'est pas statistiquement différent de celui du groupe placebo et, de plus, est inférieur au taux mesuré dans la population globale. Quelques récentes études suggèrent que le progestatif puisse avoir un effet réducteur sur l'apparition du cancer ovarien[44, 47].

1.3.5 Ostéoporose

1.3.5.1 Effets sur la densité de masse osseuse

Au cours de la période suivant la ménopause, on constate une augmentation importante de l'incidence de l'ostéoporose[48]. Plusieurs études épidémiologiques et quelques essais cliniques ont mis en évidence le fait que la prise d'œstrogènes par voie orale ou transdermique permet de prévenir la perte osseuse[48-51]. Dans la majorité des cas, les études traitant de l'efficacité de l'hormonothérapie substitutive en prévention de l'ostéoporose ont utilisé une mesure intermédiaire d'efficacité, soit la densité de masse osseuse (DMO), plutôt qu'une mesure finale telle la réduction du risque de fractures. Différentes études épidémiologiques ont statué que lorsque l'hormonothérapie substitutive est débutée dans les cinq ans suivant la ménopause, une augmentation de la DMO au niveau de différents sites est notée chez les femmes traitées[48].

1.3.5.2 Effets sur la réduction des fractures

Une méta-analyse de 22 études a mesuré une réduction de 27% des fractures non-vertébrales chez les femmes de moins de 60 ans. Une diminution globale de 40% du

risque de fractures de la hanche et du poignet, tous âges confondus, a également été obtenue. Cette réduction du risque de fractures de la hanche et du poignet est cependant plus marquée chez les femmes de moins de 60 ans où une diminution du risque de 55% a été mesurée[52]. L'étude du WHI[2] a été la première étude randomisée à obtenir des données permettant de mesurer une réduction du risque de fracture avec l'hormonothérapie substitutive en comparaison à un placebo. En effet, dans cette étude, l'hormonothérapie substitutive a permis de réduire d'un tiers le risque de fractures de fragilité au niveau des vertèbres et de la hanche. Au niveau des autres sites fracturaires et du nombre de fractures totales, une réduction de 23% et 24% ont respectivement été mesurées[2].

1.3.6 Fonction cognitive

L'hormonothérapie substitutive est réputée pour avoir un impact positif au niveau de la fonction cognitive. En effet, lorsqu'elle est utilisée au début de la ménopause, l'hormonothérapie substitutive permet de contrôler l'humeur, la labilité émotionnelle, la dysphorie et l'irritabilité[53]. Le progestatif semble par contre induire une perte de l'effet positif obtenu sur l'humeur avec l'emploi de l'œstrogène[53]. En 2001, une importante revue de littérature de tous les essais cliniques randomisés contrôlés, des études de cohorte et cas-témoin a été effectuée afin d'évaluer le lien entre l'hormonothérapie substitutive et la diminution de la fonction cognitive chez la femme ménopausée[54]. De cette revue de littérature, une méta-analyse des études observationnelles a été réalisée afin d'estimer le risque de démence. D'un point de vue qualitatif, cette étude a conclu que les femmes symptomatiques ont remarqué une amélioration au niveau de certaines fonctions cognitives, alors que les femmes asymptomatiques n'ont noté aucun changement. Quantitativement, cette méta-analyse a mesuré une diminution de 34% du risque de démence avec l'emploi de l'hormonothérapie substitutive[54].

Suite à cette méta-analyse, deux études importantes sur le sujet ont été publiées. En 2002, le *Cache County Study*[55], une étude prospective, a établi que l'incidence de la maladie d'Alzheimer est deux fois plus élevée après 80 ans, mais que les femmes sous hormonothérapie substitutive ont 40% moins de risque que les non-utilisatrices de développer cette maladie; cette diminution du risque est plus marquée après dix ans d'utilisation. En 2004, le *Women Health Initiative Memory Study* (WHIMS)[56], un essai clinique randomisé contrôlé, a comparé l'œstrogène conjugué équin seul ou combiné à l'acétate de médroxyprogestérone à un placebo. L'étude a conclu que l'œstrogène employé seul ne prévient pas le déclin de la fonction cognitive ou l'apparition de démence et que le risque est même augmenté significativement lorsque les résultats des deux bras (œstrogène seul et œstrogène/progestatif) de l'étude sont combinés. Les auteurs estiment que l'hormonothérapie substitutive ne devrait pas être utilisée chez les femmes de plus de 65 ans dans le but de prévenir la démence ou le déclin de la fonction cognitive. Une sous-analyse de cette étude[57] a été effectuée afin d'évaluer l'impact de l'hormonothérapie substitutive sur la fonction cognitive globale. Cette étude a conclu que l'hormonothérapie substitutive a un effet négatif sur la fonction cognitive globale et que cet effet est encore plus marqué chez les femmes ayant une fonction cognitive faible lors de l'initiation du traitement.

En 2005, le *Mirage Study*[58], une étude cas-témoin, a évalué la relation entre l'utilisation à long terme d'hormonothérapie substitutive (plus de six mois) et la maladie d'Alzheimer. Dans cette étude, l'hormonothérapie substitutive diminue de 65% le risque de maladie d'Alzheimer chez les femmes de 50 à 63 ans, alors que cet effet protecteur se perd après 64 ans. Les auteurs ont émis l'hypothèse d'une interaction avec l'âge et suggèrent que l'hormonothérapie substitutive puisse diminuer le risque de la maladie d'Alzheimer lorsqu'elle est employée au cours d'une période critique se situant au début de ménopause. L'hypothèse de cette fenêtre critique a également été soulevée par d'autres auteurs[59] et serait cohérente avec les résultats obtenus dans le cadre de l'étude du WHIMS.

1.4 Recommandations des groupes d'experts

À la suite des nouvelles données obtenues lors de la publication du *Women's Health Initiative*[2], les groupes d'experts ont réévalué leurs recommandations concernant l'emploi de l'hormonothérapie substitutive dans la ménopause. La Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada (SOGC) critique les résultats du *Women's Health Initiative* relativement au fait que l'étude a exclu les femmes symptomatiques, donc au début de la ménopause. En effet, la moyenne d'âge des femmes incluses dans l'étude est de 63,2 ans. La SOGC suggère que des résultats différents, particulièrement en ce qui concerne le risque de maladies coronariennes pourraient être obtenus au début de la ménopause. La SOGC souligne également que les risques de cardiopathies ischémiques, d'AVC, de thromboses veineuses profondes, d'embolie pulmonaire et de cancer du sein étaient augmentés, mais que faiblement. Finalement, la SOGC soulève le fait que ces résultats ne sont applicables à l'heure actuelle qu'à la formulation utilisée dans l'étude, soit 0,625mg d'œstrogènes conjugués équins et 2,5mg d'acétate de médroxyprogestérone, et que plus de données seront nécessaires avant de statuer sur l'innocuité des autres voies d'administration et dosages[60]. Face à ces différentes informations, la SOGC juge que :

« L'hormonothérapie combinée continue ne doit pas être recommandée systématiquement pour toutes les femmes ménopausées, puisqu'elle ne semble pas offrir de cardioprotection et le risque légèrement accru de MCV et de cancer du sein l'emporte chez la femme asymptomatique. L'utilisation à court terme demeure une option pour la prévention de l'ostéoporose, et elle peut être considérée conjointement avec les bienfaits, les risques, la tolérabilité et le coût des thérapies alternatives. »[60]

De son côté, le *Canadian Task Force on Preventive Health Care* a conclu qu'il existe des preuves acceptables pour recommander d'éviter l'usage de l'hormonothérapie substitutive en prévention primaire des maladies cardiovasculaires chez les femmes ménopausées sans antécédents connus. Il manque cependant de preuves pour formuler une

recommandation sur l'utilisation de l'hormonothérapie substitutive en prévention primaire des maladies cérébrovasculaires et de la mortalité associée. Par contre, les autres mesures préventives connues des maladies cérébrovasculaires devraient être utilisées plutôt que d'employer l'hormonothérapie substitutive[61]. De façon générale, ce groupe d'expert se prononce contre l'usage de l'hormonothérapie substitutive, seule ou combinée, en prévention primaire des maladies chroniques chez la femme ménopausée[62].

Pour sa part, le *U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)* abonde dans le même sens et se prononce contre l'usage routinier de l'hormonothérapie substitutive combinée en vue de prévenir les conditions chroniques chez les femmes post-ménopausées. La conclusion du groupe de l'*USPSTF* est que les effets négatifs de l'hormonothérapie substitutive combinée surpassent les effets positifs pour la majorité des femmes. Le groupe d'experts indique qu'ils n'ont pas tenu compte des bienfaits de l'hormonothérapie substitutive sur les symptômes vasomoteurs et urogénitaux lors de leur évaluation. Les auteurs soulignent cependant que malgré le fait qu'ils ont jugé que les risques surpassent les bénéfices pour la majorité des femmes, l'augmentation absolue du risque n'est que modeste[63, 64]. Par ailleurs, ce groupe d'experts recommande également d'éviter l'usage régulier de l'œstrogène seul dans le but de prévenir des maladies chroniques chez les femmes postménopausées qui ont subi une hystérectomie[63, 64].

1.5 Déterminants et mesure de la persistance au traitement avant le WHI

1.5.1 Mesures à l'aide de questionnaires

Quelques chercheurs ont travaillé sur les différentes facettes de la persistance aux traitements pour l'hormonothérapie substitutive. Reynolds et al. ont cherché à identifier par le biais d'un questionnaire le rôle de l'intention de traitement initial et des effets secondaires dans la décision des femmes, membres d'un *Health Maintenance Organization (HMO)* du Massachusetts, de cesser l'hormonothérapie substitutive[65]. Lors de l'initiation de la thérapie, les femmes tenaient en haute importance les

recommandations de leur médecin d'utiliser l'hormonothérapie substitutive en prévention de l'ostéoporose et des maladies cardiovasculaires. Le quart des répondantes étaient cependant préoccupées par le risque de cancers, particulièrement du sein, associés à l'hormonothérapie substitutive. Les femmes poursuivent plus le traitement si elles ont une perception positive des effets préventifs de l'hormonothérapie substitutive. Les effets secondaires contribuant le plus à l'arrêt de la thérapie sont le gain de poids et le retour des saignements mensuels.

Dans une autre étude effectuée auprès de la même population que ci-haut[66], ces mêmes auteurs ont évalué les facteurs déterminant l'arrêt de l'hormonothérapie, au cours d'une période de suivi de deux ans. Après ajustement, il a été noté qu'une ordonnance d'un gynécologue et une mammographie dans l'année précédant l'initiation de la thérapie sont associées à une meilleure persistance alors que l'utilisation d'un antidépresseur de la classe des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) ou des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et le nombre d'années d'adhésion (1 à 3 ans comparativement à une plus longue adhésion) au *Fallon Community Health Plan*, une organisation de soins de santé, conduisent à une diminution de la persistance. Par ailleurs, les auteurs ont remarqué que le plus haut taux d'arrêt se produit au cours des deux premiers mois de thérapie.

Dans une autre publication de ce même groupe d'auteurs[67], un croisement entre la base de données pharmaceutiques provenant de l'étude précédente[66] et un questionnaire a permis d'investiguer, dans un contexte de pratique clinique, le lien possible entre le taux de cessation de l'hormonothérapie substitutive et les caractéristiques socio-comportementales, les effets secondaires ainsi que l'utilisation de thérapies alternatives. Le statut marital, l'indice de masse corporelle et l'utilisation passée de contraceptifs oraux influencent significativement la tendance des femmes à cesser l'hormonothérapie substitutive. En effet, les femmes séparées de leur conjoint lors de l'initiation de la thérapie ont plus de chance de cesser le traitement que les femmes

mariées. Les femmes avec un indice de masse corporel élevé ont moins tendance à initier l'hormonothérapie substitutive et ont plus de chance de la cesser que les femmes ayant un indice de masse corporel plus bas. Les femmes qui ont employé des contraceptifs oraux dans le passé ont un taux plus faible de cessation. Le niveau de scolarité n'était pas statistiquement significatif après ajustement pour le revenu, mais l'effet était marginalement significatif. En ce qui concerne les effets secondaires, les saignements irréguliers, les crampes abdominales ou douleurs pelviennes et l'œdème étaient significativement associés à la cessation de l'hormonothérapie substitutive. Dans cette étude, le gain de poids et le retour des saignements menstruels n'ont pas été associés à un plus haut taux de cessation. Les femmes ayant cessé l'hormonothérapie substitutive rapportent souvent que les effets secondaires sont importants dans la décision de cesser le traitement. Il a été évalué que les femmes ayant ajusté la dose de progestatifs sans consulter leur médecin ont habituellement quatre fois plus de chance de cesser le traitement. Les femmes dont les symptômes ont été réduits suite à la prise d'hormonothérapie substitutive ont plus de chance que les autres femmes de cesser ce traitement. La race n'a pas été un facteur de risque associé à la prise de l'hormonothérapie substitutive, mais les femmes noires et les minorités ethniques ont moins tendance à initier l'hormonothérapie substitutive que les femmes blanches.

Vbihtamäki et al.[68] ont effectué un sondage par questionnaires postaux afin d'identifier les raisons motivant les femmes finlandaises à cesser l'hormonothérapie substitutive. Huit cent quatre-vingt-quatre femmes ont répondu, ce qui correspond à un taux de réponse de 84%. De ce, 87% des femmes étaient ménopausées, 39% des utilisatrices courantes, 16% des utilisatrices antérieures et 45% des non-utilisatrices. Soixante-quatorze pour-cent des utilisatrices emploient une forme orale d'hormonothérapie substitutive contre 26% pour une forme transdermique. Vingt-huit pour-cent des utilisatrices courantes emploient l'hormonothérapie substitutive depuis plus de 5 ans et 8% depuis plus de 10 ans. Les raisons principales rapportées, motivant la prise de l'œstrogène, sont dans 79% des cas, le contrôle des symptômes climatiques et dans

7% des cas, la prévention de l'ostéoporose. Pour les femmes sous hormonothérapie substitutive au moment du sondage, 85% en retirent des bénéfices, contre 15% qui doutent des avantages. Vingt pour-cent ressentent des effets secondaires à la thérapie. Chez les anciennes utilisatrices, 11% ont cessé le traitement suite aux conseils d'un ami, 2% sur les recommandations du médecin et 2% suite aux recommandations d'une autre personne. Quarante-six pour-cent des anciennes utilisatrices rapportent avoir cessé l'hormonothérapie de remplacement au cours de la première année de thérapie. Les raisons de cessation évoquées sont les effets secondaires (41%), la peur du cancer (16%), la suggestion du médecin (12%), l'inefficacité (4%) et suite aux conseils d'un ami (3%). Trente-cinq pour-cent des non utilisatrices, 11% des anciennes utilisatrices et 11% des utilisatrices actuelles disent n'avoir jamais reçu d'informations sur l'hormonothérapie substitutive. Principalement l'information obtenue sur l'hormonothérapie substitutive provient du gynécologue ou des périodiques féminins.

1.5.2 Mesures à l'aide de bases de données

Kotzan et al.[69] pour leur part ont réalisé une analyse pour décrire la fréquence et la durée d'utilisation de l'hormonothérapie substitutive ainsi que la persistance à la thérapie à l'aide d'un modèle de Kaplan-Meier. La base de données du Georgia Medicaid (Etats-Unis) a été examinée de 1992 à 1994 afin d'identifier toutes les patientes qui ont reçu une ou plusieurs ordonnances d'œstrogènes durant les premiers six mois de l'année 1992. La cohorte était composée de 3800 femmes ménopausées ayant une moyenne d'âge de 64,7 ans, 62,8% étaient blanches alors que 37,2% étaient de race noire. Au total, 53,5% des patientes ont suivi la thérapie pendant un minimum de 29 mois d'observation et 17% l'ont suivie pendant au moins 35 mois. Le taux de cessation a été de moins de 2% par mois supplémentaire. Le facteur ethnique s'est révélé significatif, les femmes blanches ont 33.5% plus de chance de rester fidèles à la thérapie comparativement aux femmes noires. L'analyse statistique à l'aide du Kaplan-Meier a mesuré une diminution de la persistance d'environ 3% pour chaque année supplémentaire d'âge au moment de l'entrée dans la

cohorte. Les femmes blanches âgées de 50 ans ont la plus forte probabilité de persistance avec environ 70% de chance de poursuivre l'hormonothérapie substitutive sur une période de 3 ans. Par ailleurs, une femme noire de 50 ans a seulement 60% de chance de poursuivre l'hormonothérapie substitutive sur une période de 3 ans. Cette étude a mis en évidence une corrélation entre la race et l'âge; en effet, une femme jeune et blanche semble avoir de plus grandes chances de poursuivre la thérapie.

Pilon et al.[70] ont effectué une étude à partir de la base de données de la RAMQ afin d'identifier les facteurs qui déterminent la persistance aux traitements avec l'hormonothérapie substitutive. La cohorte se composait de 4527 femmes de plus de 35 ans, prestataires de l'assistance emploi et nouvelles utilisatrices d'œstrogènes. Le suivi minimum était d'un an et pouvait s'échelonner jusqu'à 5 ans; la durée moyenne de suivi a été de 3,5 ans. Les résultats suivants ont été obtenus: 75% des femmes ont renouvelé leur première ordonnance d'hormones, mais seulement 43% d'entre elles ont poursuivi le traitement au-delà d'un an. Il est cependant intéressant de noter que 68% des femmes qui avaient arrêté le traitement ont reçu une autre ordonnance d'hormonothérapie substitutive par la suite. Par contre, seulement 20% des femmes ayant commencé l'hormonothérapie substitutive l'ont reçue suffisamment longtemps pour en retirer les présumés bénéfices. Une meilleure persistance au traitement a été notée chez les femmes de moins de 60 ans et chez les patientes recevant des doses inférieures à 0,9mg d'œstrogènes par jour. Un usage continu du progestatif, comparativement à un traitement cyclique, favorise la persistance. Le gynécologue comme premier prescripteur de l'hormonothérapie substitutive améliore également la persistance. Finalement, un antécédent de maladie cardiaque ou la présence d'au moins un facteur de risque se révèlent être des facteurs qui améliorent la persistance.

Gavin et al.[71] ont utilisé la base de données provinciale de la Saskatchewan afin d'effectuer une étude rétrospective des facteurs associés à la durée de l'utilisation de l'hormonothérapie substitutive chez les femmes post-ménopausées avec un utérus intact au cours de la période de 1990 à 1997. Au total, 2632 nouvelles utilisatrices

d'hormonothérapie substitutive ont été retenues entre 1990 et 1994. Quarante deux pour-cent des femmes ont complété la première année de traitement et 31% la deuxième année. La durée moyenne d'un épisode est de 1,7 an. Dans 33,6% des traitements entrepris, un changement a été effectué; dans 19,5% des cas, le changement a été effectué au niveau de l'œstrogène alors qu'un changement dans le progestatif a eu lieu dans 23,1% des cas. Les auteurs ont noté que les femmes plus âgées ont un risque plus élevé de cesser l'hormonothérapie substitutive. En effet, après 55 ans, le risque augmente de 2% par année supplémentaire. Vivre dans une grande ville diminue de 23% les chances de cesser l'hormonothérapie substitutive comparativement à vivre en milieu rural. Après contrôle, vivre dans une petite ville, le statut matrimonial, un antécédent de maladies cardiaques ou d'ostéoporose et le moment du début de la prise n'étaient pas statistiquement significatifs. En regard au mode d'administration, les auteurs ont constaté que les femmes qui ont débuté l'hormonothérapie substitutive avec l'œstradiol transdermique ont un risque de cesser le traitement 48% supérieur au risque des femmes qui ont débuté avec les comprimés d'œstrogènes. Le fait d'effectuer un changement au niveau de la thérapie diminue de 57% le risque de cessation. Les femmes ayant subi une hystérectomie au cours de la période de suivi présentent un risque plus bas de cesser la thérapie. De plus, le fait d'avoir eu une consultation pour un désordre relié à la ménopause diminue le risque de cesser de 15% par rapport au fait de ne pas consulter. Un accident cérébrovasculaire, un cancer du sein ou de l'utérus au cours de la période de suivi est associé à un risque plus élevé de cesser l'hormonothérapie substitutive alors qu'un diagnostic de thrombose veineuse profonde n'a pas eu d'effet statistiquement significatif. Un diagnostic de fracture améliore la persistance. Un diagnostic d'ostéoporose, de maladies cardiaques, de cancer bénin du sein ou de l'utérus et le fait d'avoir consulté un gynécologue n'ont pas eu d'effet significatif. La prise de médicaments de la classe des sédatifs-hypnotiques dans l'année précédant l'arrêt a augmenté le risque de cesser la thérapie de 19% par rapport aux femmes ne prenant pas de sédatifs.

1.6 Répercussions du rapport du WHI au niveau de la pratique clinique

1.6.1 Connaissances des résultats du WHI

Suite à la publication du rapport du WHI, un important battage médiatique a eu lieu afin de sensibiliser les femmes aux résultats obtenus. Trois différentes études ont cherché à mesurer les changements ayant eu lieu au niveau des connaissances des femmes sous hormonothérapie substitutive et au niveau de la décision de poursuivre ou cesser leur traitement. La première étude, l'étude AWARE[72] a été réalisée par le biais d'un questionnaire administré à 161 femmes ontariennes utilisatrices d'hormonothérapie substitutive sous forme orale, transdermique ou vaginale, au cours des 3 ans précédant l'étude. De ce groupe, 57% des femmes ont cessé l'hormonothérapie substitutive et, de celles-ci, 63% ont cessé après la publication de l'étude du WHI. Soixante-quatre pour cent des femmes utilisant l'hormonothérapie combinée ont cessé le traitement comparativement à 50% dans le groupe des femmes utilisant l'œstrogène seul. Au niveau de la sensibilisation de ces femmes aux résultats du WHI, 44% n'étaient pas au courant de la relation entre l'hormonothérapie substitutive et les AVC, 28% de l'impact au niveau de la réduction des fractures de la hanche, 39% de l'augmentation du risque d'infarctus du myocarde, 25% de l'augmentation du risque de cancer du sein et 48% de l'augmentation du risque de formation de caillots sanguins. Les auteurs ont conclu que malgré le fait que plusieurs femmes ont cessé l'hormonothérapie substitutive suite à la publication du WHI, la majorité de ces femmes ne disposaient pas des connaissances nécessaires pour comprendre les conclusions de l'étude du WHI.

La deuxième étude est une étude observationnelle transversale[73], effectuée par le biais d'un questionnaire téléphonique entre janvier et mai 2003 en Caroline du Nord (Etats-Unis). Des 97 femmes questionnées, 36% ont rapporté avoir cessé l'hormonothérapie au cours des 6 derniers mois. Les raisons invoquées sont : un rapport négatif de l'hormonothérapie substitutive dans les médias, la peur du cancer, la présence

d'effets secondaires et les recommandations de leur médecin. Toutes les femmes interrogées avaient entendu parler de l'étude du WHI et 53% d'entre elles rapportent que les conclusions de l'étude ont influencé leur utilisation de l'hormonothérapie substitutive, soit par une diminution de l'utilisation ou une cessation du traitement. Malgré le fait que le bras œstrogène seul de l'étude du WHI était toujours en cours au moment de l'entrevue téléphonique, 50% des femmes utilisant l'œstrogène seul rapportent que leur utilisation a été affectée, comparativement à 59% pour les femmes utilisant une thérapie combinée.

La troisième étude a également été réalisée à l'aide d'un questionnaire téléphonique auprès de 670 femmes âgées entre 50 et 69 ans qui étaient des utilisatrices régulières d'hormonothérapie substitutive entre le juillet 2001 et juin 2002 en Californie (Etats-Unis)[74]. Quatre-vingt-treize pour cent des femmes interrogées avaient entendu parlé du WHI. Par contre seulement 23% avaient une connaissance adéquate des résultats, alors que 64% d'entre elles n'en connaissaient pas les résultats, 7% n'étaient pas certaines de leurs connaissances et 6% en avaient des connaissances inexactes. Les auteurs ont mesuré que 56.3% des femmes ont essayé de cesser l'hormonothérapie substitutive après juillet 2002 et ce, peu importe leur niveau de connaissance. Le niveau de connaissance a, par contre, un effet additif sur la décision de cesser le traitement. Finalement, les auteurs ont évalué, à l'aide d'un modèle univarié, que les facteurs associés à la décision de cesser le traitement sont : un haut niveau de scolarité, un niveau élevé de la perception de l'état de santé, une perception égale ou inférieure à la moyenne du risque de cancer du côlon et le fait d'avoir reçu l'ordonnance d'hormonothérapie substitutive d'un gynécologue. La conclusion des auteurs est que, peu après la publication des résultats du WHI, les femmes ont essayé de cesser leur traitement et ce, malgré le fait que leurs connaissances à propos des résultats du WHI soient souvent inexactes.

Concernant l'attitude des médecins par rapport aux résultats du WHI, les seules données disponibles concernent les gynécologues belges[75]. À l'aide d'études de cas, les auteurs ont évalué que 20% des médecins vont cesser et 20% vont poursuivre le traitement

d'une combinaison œstrogène/progestatif, alors que 60% des médecins vont prescrire un autre type d'hormonothérapie substitutive. Les auteurs de l'étude ont conclu que les autres régimes d'hormonothérapie, particulièrement ceux qui contiennent d'autres types de progestatifs, qui utilisent une autre route d'administration ou encore qui sont faiblement dosés sont toujours utilisés.

1.6.2 Déclin de l'utilisation de l'hormonothérapie substitutive

Dans les années précédant la publication du WHI, l'utilisation de l'hormonothérapie substitutive a augmenté de façon constante. Cszimadi et al. ont évalué la prévalence d'utilisation chez les femmes péri et post-ménopausées de Saskatchewan entre 1981 et 1997[76]. La prévalence d'utilisation de l'hormonothérapie substitutive est passée de 5,1% en 1981 à 15,4% en 1997. La plus forte croissance se retrouve dans le groupe des femmes âgées entre 50 et 54 ans où la prévalence est passée de 10,8% à 30,6% entre 1981 et 1997.

Deux études réalisées aux États-Unis ont également mesuré une forte croissance de l'utilisation des préparations d'œstrogènes avant la publication du WHI[77, 78]. En effet, entre 1992 et 2000, Wysowski et al.[77] ont estimé que le nombre d'ordonnances d'œstrogène oral seul ou combiné à un progestatif a plus que doublé, passant de 34,5 millions d'ordonnances à 87,3 millions. Dans l'année suivant la publication des résultats du WHI, le nombre d'ordonnances a rapidement décliné de 32% par rapport au pic de 2000. Un déclin a également été mesuré au niveau des ordonnances d'œstrogènes prescrits sous forme transdermique et des progestatifs oraux seuls. En 2000, 41% des femmes américaines âgées entre 50 et 74 ans utilisaient l'hormonothérapie substitutive. Cette proportion est passée à 15% en juin 2003. Hersh et al.[78] ont obtenu des résultats semblables. Entre 1995 et juin 2002, le nombre total d'ordonnances d'hormonothérapie substitutive a augmenté de 57%, passant de 58 millions à 89 millions. En juillet 2003, le nombre d'ordonnances avait diminué de 38%, comparativement à la même période de

l'année précédente. Ce déclin s'est particulièrement fait sentir au niveau de la formulation combinée oestrogènes conjugués équins/acétate de médroxyprogestérone (Prempro[®]) dont le nombre d'ordonnances a diminué de 66% et des oestrogènes conjugués équins seuls (Premarin[®]) qui ont chuté de 33%. En contre partie, une faible augmentation du nombre d'ordonnances des formulations vaginales et des doses faibles d'oestrogènes conjugués équins a été constatée.

Un déclin similaire a été mesuré au sein de la population de femmes ontariennes âgées de plus de 65 ans. Les auteurs rapportent que la prévalence d'utilisation de l'hormonothérapie substitutive a augmenté de façon constante entre 1992 et 1999, point auquel un plateau a été atteint. À la fin de l'année 2002, suite aux résultats du WHI, le nombre d'ordonnances d'hormonothérapie substitutive avait diminué de 32% comparativement à la même période de la précédente année. Concernant le nombre de nouvelles utilisatrices d'hormonothérapie dans cette population, une augmentation croissante du nombre a eu lieu jusqu'en 1998, moment de la publication de l'étude de HERS[1], où un déclin a commencé à se définir. Le déclin s'est ensuite accéléré dans la deuxième moitié de l'année 2002, suite à la publication des résultats de l'étude WHI[79].

1.6.3 Caractéristiques de l'utilisation de l'hormonothérapie substitutive

Un questionnaire téléphonique effectué auprès de 16 160 femmes a été réalisé aux États-Unis afin de déterminer comment l'utilisation de l'hormonothérapie substitutive a été affectée par la publication des résultats du WHI[80]. De multiples raisons justifiant l'emploi de l'hormonothérapie substitutive ont été rapportées et sont restées, somme toute, constantes à travers le temps. Par contre, les auteurs ont noté que la proportion de femmes qui rapportent utiliser l'hormonothérapie substitutive pour le soulagement des symptômes de la ménopause a augmenté suite à la publication du WHI, passant de 8% en 2001 à 19% en 2004. Le déclin le plus important survenu au niveau de la prévalence d'utilisation s'est produit au niveau de la formulation combinée d'oestrogènes conjugués et de progestatifs

qui est passé de 8,3% en 2002 à 1,2% en 2004. La prévalence d'utilisation des œstrogènes conjugués a diminué au niveau de toutes les doses utilisées, incluant les doses faibles. L'emploi de produits naturels ou d'autres médicaments, tel les ISRS, pour réduire les symptômes associés à la ménopause n'a pas été modifié suite à la publication des résultats du WHI. Finalement les auteurs ont mesuré une diminution de la prévalence d'utilisation d'au moins 50% dans toutes les strates d'âge, de race, d'éducation et de région.

Un autre groupe de chercheurs a évalué l'impact de certaines comorbidités (fractures récentes et histoire de maladies cardiovasculaires ou de diabète) sur le risque de cesser le traitement d'hormonothérapie substitutive après la publication du WHI[81]. Cette étude a été réalisée auprès de 169 586 femmes membres de 5 HMO aux États-Unis. Les auteurs n'ont pas mesuré de différences au niveau du déclin de la prévalence d'utilisation entre les femmes avec et sans comorbidités associées. Le risque relatif associé à la cessation de la thérapie est apparu plus faible dans le groupe de femmes avec fractures (RR : 3.8; 2.4-5.7) comparativement aux femmes sans comorbidités (RR : 4.4; 3.9-4.9), avec maladies cardiovasculaires (RR : 5.5; 4.9-6.2) ou avec diabète (RR : 6.9; 5.6-8.4). Les auteurs ont également évalué que le risque de cessation augmente proportionnellement avec le *Chronic Disease Score* (CDS). Ces auteurs ont utilisé la même base de données pour effectuer d'autres analyses afin d'évaluer les caractéristiques de l'hormonothérapie substitutive utilisées et afin de mesurer les taux de cessation de la thérapie après la publication des résultats du WHI[82]. Les auteurs ont constaté que les prévalences d'utilisation de l'hormonothérapie substitutive ont diminué de 45,9% et 27,8% respectivement dans les groupes de femmes utilisant l'hormonothérapie combinée et l'œstrogène seul. Les auteurs ont également mesuré que les prévalences d'utilisation de doses égales ou supérieures à un équivalent de 0,625mg d'œstrogènes conjugués équin ont respectivement diminué de 43,7% et 18,9% après juillet 2002, alors qu'il y a eu une augmentation de 5,8% de l'utilisation des doses inférieures à 0,625mg d'œstrogènes conjugués équin ou un équivalent. Les auteurs ont également estimé que les femmes étaient moins portées à initier un traitement d'hormonothérapie substitutive, plus

particulièrement pour les formes combinées, après juillet 2002. Dans cette cohorte de femmes âgées entre 40 et 80 ans, le risque relatif de cessation de la thérapie est 5 à 6 fois plus élevé chez les femmes âgées entre 55 et 79 ans comparativement au taux de base, alors qu'aucun changement n'a été noté chez les femmes âgées entre 40 et 44 ans.

Une étude réalisée en Nouvelle-Zélande a également mesuré le taux de cessation de l'hormonothérapie substitutive suite à la publication des résultats du WHI[83]. Des 734 femmes ayant répondu au questionnaire postal envoyé, 40% avaient cessé définitivement de prendre l'hormonothérapie substitutive suite aux résultats du WHI alors que 18% l'ont cessée, mais reprise ensuite. Quarante-trois pour cent des femmes rapportent avoir discuté de leur traitement d'hormonothérapie substitutive avec un professionnel de la santé. Les déterminants associés à la cessation de la thérapie sont un âge élevé, l'utilisation combinée de l'œstrogène et du progestatif et une plus longue durée d'utilisation du traitement, alors que les déterminants associés à la reprise de l'hormonothérapie sont le fait de prendre l'œstrogène seul, l'utilisation de l'hormonothérapie dans le but de soulager les symptômes de la ménopause et le fait d'avoir eu une hystérectomie.

1.7 Conclusion

Les données scientifiques concernant les effets de l'hormonothérapie substitutive sont, à certains niveaux, contradictoires et plusieurs incertitudes persistent sur les conséquences réelles de l'emploi de cette thérapie. Avant la publication du WHI, l'hormonothérapie substitutive était considérée bénéfique pour la santé des femmes, autant à court qu'à long terme. Les résultats du WHI ont causé un bouleversement important dans la communauté scientifique et les groupes d'expert ont dû revoir les recommandations d'utilisation de cette thérapie. Suite à ce bouleversement important, quelques études se sont penchées sur la façon dont les femmes et les médecins ont répondu aux nouvelles recommandations d'utilisation de l'hormonothérapie substitutive;

l'information sur les changements survenus au niveau du profil d'utilisation et de prescription de cette thérapie reste, cependant, préliminaire et limitée.

Chapitre II

Objectifs de l'étude

2 Objectifs de l'étude

2.1 Objectif principal

- Évaluer l'impact du rapport préliminaire du *Women's Health Initiative*, publié en juillet 2002, sur le profil d'utilisation de l'hormonothérapie substitutive des femmes québécoises âgées entre 45 et 55 ans.

2.2 Objectifs spécifiques

- Définir les tendances d'utilisation de l'hormonothérapie substitutive dans une population de 50 000 femmes québécoises âgées entre 45 et 55 ans, entre janvier 1998 et mai 2003, à l'aide du nombre total d'ordonnances d'HRT servies par mois ainsi qu'à l'aide du nombre de nouvelles utilisatrices d'hormonothérapie substitutive par mois.
- Décrire et comparer le profil de cessation de l'hormonothérapie substitutive, avant et après la publication du WHI, des femmes âgées entre 45 et 55 ans qui initient un traitement d'hormonothérapie substitutive.

2.3 Objectifs secondaires

- Mesurer le nombre total d'ordonnances d'hormonothérapie substitutive par mois et le nombre de nouvelles utilisatrices d'hormonothérapie substitutive par mois, entre janvier 1998 et mai 2003.
- Comparer le nombre total d'ordonnances d'hormonothérapie substitutive par mois et le nombre de nouvelles utilisatrices d'hormonothérapie substitutive par mois avec les données prédites pour la période suivant la publication du rapport du WHI.
- Décrire les caractéristiques d'une population de femmes ménopausées âgées entre 45 et 55 ans, résidant au Québec et initiant un traitement d'hormonothérapie substitutive avant et après la publication du *Women's Health Initiative*.

- Déterminer et comparer la persistance associée à l'hormonothérapie substitutive au sein d'une population de femmes ménopausées âgées entre 45 et 55 ans, résidant au Québec et initiant un traitement d'hormonothérapie substitutive avant et après la publication du *Women's Health Initiative*.
- Évaluer et comparer les déterminants de l'arrêt de traitement auprès d'une population de femmes ménopausées âgées entre 45 et 55 ans, résidant au Québec et initiant un traitement d'hormonothérapie substitutive avant et après la publication du *Women's Health Initiative*.

Chapitre III
Méthodologie

3 Méthodologie

3.1 Source de données

L'étude réalisée est de type populationnelle et est effectuée à partir de la banque de données électroniques de la Régie de l'assurance-maladie du Québec (RAMQ). Les informations contenues dans cette base de données se retrouvent divisées dans trois différents fichiers. Les deux premiers fichiers comprennent les données de tous les résidents du Québec couverts par le régime d'assurance-maladie. Le premier fichier contient les données démographiques, soit les informations sur l'âge, le genre, le type de bénéficiaire (adhérent, prestataire de la sécurité du revenu, bénéficiaire de 65 ans et plus), le code postal et l'année de décès.

Le deuxième fichier comprend les données médicales et se compose des réclamations pour les services médicaux reçus, en milieu hospitalier ou ambulatoire. Les données incluses comprennent la nature et la date de l'acte médical, le code de l'acte, le type d'établissement (cabinet privé, hôpital, etc.), la spécialité du professionnel de la santé traitant ainsi que le code diagnostic selon la 9^e édition de la classification internationale des maladies[84]. De plus, cette base de données peut indiquer le code de la procédure chirurgicale selon la classification canadienne des procédures diagnostique, thérapeutique et chirurgicale[85].

Le troisième fichier est la base de données pharmaceutiques. Elle comprend toutes les informations sur les médicaments prescrits, couverts par le régime provincial d'assurance-médicaments[9], reçus en milieu communautaire par les individus adhérents au régime d'assurance-médicaments de la Régie de l'assurance-maladie du Québec. Le régime d'assurance-médicament de la RAMQ couvre environ trente pour-cent de la population québécoise de femmes âgées entre 45 et 55 ans. Cette base de données comprend les dates de début et de fin de couverture de l'adhérent par le régime, l'identification du

professionnel prescripteur et de la pharmacie où le service a eu lieu. Le médicament reçu peut être identifié par sa classe AHFS[86], son code DIN ou encore par son code de dénomination commune. On retrouve également dans la base de données, la date de service du médicament et le code de renouvellement, la forme pharmaceutique et le dosage, ainsi que la quantité servie et la durée de traitement.

3.2 Tendances d'utilisation de l'hormonothérapie substitutive

3.2.1 Définition de la cohorte

La cohorte a été formée à partir d'un échantillon aléatoire de 50 000 femmes âgées entre 45 et 55 ans qui ont reçu au moins une ordonnance d'hormonothérapie substitutive entre le 1^{er} janvier 1998 et le 31 mai 2003. Toutes les formulations orales et transdermiques d'œstrogènes conjugués, d'estradiol-17 β , d'estrone, d'estropiate et d'œstrogènes estérifiés employés seuls ou en combinaison avec l'acétate de médroxyprogestérone ou la progestérone micronisée ont été retenues. Les formulations parentérales ou intravaginales d'hormonothérapie substitutive n'ont pas été utilisées dans cette étude.

3.2.2 Descriptions des analyses

Les courbes de tendance ont été établies pour le nombre total d'ordonnances d'hormonothérapie substitutive et pour le nombre de nouvelles utilisatrices d'hormonothérapie substitutive. Une recherche de toutes les ordonnances d'hormonothérapie substitutive reçues sous forme orale ou transdermique a été effectuée parmi l'échantillon aléatoire de 50 000 femmes ayant reçu au moins une ordonnance entre le 1^{er} janvier 1998 et le 31 mai 2003. Le total du nombre des ordonnances d'hormonothérapie substitutive a été calculé par période de 30 jours pour toute la durée de suivi. Afin d'établir l'impact de la publication du rapport du WHI, les données observées entre juillet 2002 et mai 2003 ont été comparées aux valeurs prédites pour cette même période.

Le nombre de nouvelles utilisatrices a été estimé à l'aide du nombre de premières ordonnances d'hormonothérapie substitutive reçues par période de 30 jours. Pour qu'une ordonnance soit considérée comme la première de la patiente, aucun traitement oral ou transdermique d'hormonothérapie substitutive ne devait avoir été reçu dans l'année précédente.

3.2.3 *Analyses statistiques*

La courbe du nombre total d'ordonnances d'hormonothérapie substitutive a été définie en calculant le nombre total d'ordonnances par période de 30 jours. Un nombre total prédit d'ordonnances par mois a été calculé après juillet 2002 en utilisant le modèle de régression qui ajuste le mieux pour les valeurs observées avant juillet 2002. Ce modèle correspond à une polynomiale d'ordre 4. Les valeurs observées et prédites ont ensuite été comparées en utilisant le test de T pour des observations paires. La définition de la fonction ajustée et le test de T ont été réalisés à l'aide du logiciel Excel 2000 (Microsoft Office).

La courbe du nombre de nouvelles utilisatrices d'hormonothérapie substitutive a été établie en calculant le nombre de nouvelles ordonnances par période de 30 jours. Un modèle de séries chronologiques a été employé afin de définir le modèle explicatif de notre série qui correspond à un modèle autorégressif d'ordre 12. Cela nous a permis d'obtenir les valeurs prédites de la série qui ont ensuite été comparées avec les valeurs observées à l'aide d'un test de T pour des observations paires. Les valeurs observées et prédites ont été comparées par périodes, soit avant juillet 2002 et après juillet 2002. Le modèle de série chronologique a été obtenu à l'aide des logiciels S-Plus et SAS 8.0.

3.3 Profil des nouvelles utilisatrices d'hormonothérapie substitutive

3.3.1 Définition de la cohorte

La population cible correspond aux femmes utilisatrices d'hormonothérapie substitutive, résidant au Québec et qui adhéraient au régime d'assurance maladie provincial au moins 12 mois avant le moment de la première ordonnance d'hormonothérapie substitutive. La cohorte est constituée d'un échantillon aléatoire de femmes entre 45 et 55 ans, qui sont de nouvelles utilisatrices de l'hormonothérapie substitutive, tel que défini plus haut (section 3.2.1). Cette cohorte a été divisée en deux groupes distincts. Le premier sous-groupe de femmes post-ménopausées, nommé cohorte Pré-WHI, a été sélectionné avant la publication du *Women's Health Initiative*[2], soit entre le 1^{er} janvier 1998 et le 31 décembre 2001 et suivi jusqu'au 30 juin 2002. Le deuxième sous-groupe, nommé cohorte Post-WHI, a été formé entre le 1^{er} août 2002 et le 31 mai 2003 et le suivi a été effectué jusqu'au 30 novembre 2003. Il est à noter qu'une femme ne peut contribuer qu'à une seule des deux cohortes. Pour ces deux cohortes, toutes les données sur les services médicaux et pharmaceutiques obtenus entre le 1^{er} janvier 1997 et le 30 novembre 2003 sont disponibles pour fin d'analyse.

Les critères d'exclusion que nous avons retenus pour notre étude correspondent aux contre-indications de l'utilisation de l'hormonothérapie substitutive soient l'insuffisance hépatique (codes ICD-9 570-572), un antécédent de cancer malin du sein (codes ICD-9 174, 233.0, 238.3, 239.3) ou de l'endomètre (codes ICD-9 179, 180, 182, 219, 233.1, 233.2, 236.0), une histoire d'accident cérébrovasculaire (codes ICD-9 430-438) ou de maladies thromboemboliques (codes ICD-9 451-453) avec ou sans prise d'anticoagulants oraux (nimodipine, ticlopidine ou dipyridamole/aspirine). Les femmes étaient exclues lorsqu'un de ces critères d'exclusion était identifié dans l'année précédant la date index. Ces femmes ont été exclues car nous avons présumé que leur utilisation de l'hormonothérapie substitutive peut être affectée par leur condition particulière.

Afin d'être considérée comme une nouvelle utilisatrice, aucune ordonnance d'hormonothérapie substitutive ne doit avoir été reçue dans les douze mois précédant la date index. La date index correspond à la date de la facturation de la première ordonnance d'hormonothérapie substitutive.

Les femmes ont été suivies pour une période maximale de douze mois où jusqu'à ce qu'un des événements suivants se produise : la fin du suivi, soit le 30 juin 2002 pour la cohorte Pré-WHI ou le 30 novembre 2003 pour la cohorte post-WHI, le décès de la patiente ou la fin de couverture par le régime d'assurance-médicament.

3.3.2 *Description des analyses*

3.3.2.1 Exposition aux médicaments et persistance au traitement

À partir de la base de données, une extraction de toutes les ordonnances de médicaments, faisant partie de la classe de l'hormonothérapie substitutive disponibles sous forme orale ou transdermique, a été effectuée. L'identification de ces médicaments a été faite à partir du code de dénomination commune. Afin de mesurer l'exposition de chacune des patientes, la date de service, la quantité, la force et la forme du médicament reçu ont été identifiées.

Les taux de persistance ont été évalués pour une période maximale de douze mois. Afin de mesurer la persistance aux traitements, la fin de chaque ordonnance a été calculée en ajoutant la durée de l'ordonnance à la date du service. Un échec au traitement se produit lorsque l'ordonnance n'a pas été renouvelée à l'intérieur d'une période de grâce de 60 jours ajoutée à la date de fin estimée de l'ordonnance. L'emploi d'une période de grâce pour effectuer le renouvellement de l'ordonnance permet d'offrir une certaine flexibilité, afin qu'une patiente qui n'est pas parfaitement adhérente à son traitement ne soit pas automatiquement considérée comme non persistante. Il est à noter que le premier arrêt au cours de la période de suivi mène à un diagnostic de non persistance, même si le traitement

est repris par la suite au cours de cette période. Pour cette étude, nous avons considéré un usage non-exclusif de l'hormonothérapie substitutive, ce qui veut dire qu'une femme reste persistante même si sa thérapie a été modifiée au niveau de la dose du médicament ou du produit prescrit.

3.3.2.2 Déterminants de la cessation du traitement

Chez les nouvelles utilisatrices d'hormonothérapie substitutive, plusieurs déterminants ont été évalués afin d'identifier les facteurs permettant d'expliquer la cessation du traitement. Tout d'abord, une évaluation des caractéristiques des patientes a été effectuée à l'aide de l'âge, du statut socio-économique (adhérente ou prestataire de l'aide sociale) et du lieu de résidence (rural vs urbain) de la patiente selon les données inscrites au fichier du bénéficiaire au moment de la date index. L'année d'inclusion dans la cohorte et la spécialité du médecin prescripteur de l'hormonothérapie ont également été examinées.

Par la suite, nous avons regardé les caractéristiques propres aux médicaments à la date index soient la forme pharmaceutique (transdermique vs orale), la dose reçue, le schéma posologique (administration de progestatifs séquentielle vs continue) et le type d'hormonothérapie substitutive (combinée vs oestrogènes seuls).

La troisième catégorie de variables comprend les comorbidités reliées à la prise d'hormonothérapie substitutive, avant la date index et pendant le suivi. La présence d'une maladie coronarienne établie ou de diabète, qui en est un facteur de risque majeur, ont été analysées conjointement. En effet, une histoire de diabète et un antécédent de maladie coronarienne conduisent au même risque de présenter un événement coronarien [87]. Le diabète a été défini à l'aide du code ICD-9 250 ou par la prise d'un médicament antidiabétique. Les maladies coronariennes comprennent les cardiopathies ischémiques (codes ICD-9 410 à 414), une angioplastie, un pontage coronarien ou la prise d'un nitrate, incluant la nitroglycérine. Une histoire d'hypertension ou d'hyperlipidémie sont

considérées comme des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires. L'hypertension est définie par le code ICD-9 401 ou par la prise d'un médicament d'une des classes suivantes : thiazides, bloqueurs alpha-adrénergiques, bloqueurs des canaux calciques, bêta-bloqueurs, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, sans autres marqueurs de maladies coronariennes ou d'insuffisance cardiaque. L'hyperlipidémie est définie par les codes 272.0 à 272.4 ou par l'emploi de statines, fibrates, résines ou d'acide nicotinique. L'ostéoporose primaire est décrite à l'aide du code ICD-9 733 ou par une fracture du poignet, de la hanche, du pelvis ou de la colonne vertébrale, identifiées par les codes ICD-9 813.4, 820, 808, 805 ou par le code de procédure approprié. Il est à noter que les fractures suite à un traumatisme de haute énergie ou à des lésions tumorales seront exclues. La prise de corticostéroïdes est une cause connue d'ostéoporose secondaire et sera considérée comme déterminant si une dose équivalente ou supérieure à 5mg de prednisone par jour pendant au moins 90 jours sur 365 est reçue. Il est à noter que seules les formes orales de corticostéroïdes ont été considérées pour la définition de ce déterminant. Tous ces déterminants ont été évalués dans l'année précédant la date index et au cours de la période de suivi.

Une attention particulière a été portée à la prise de médicaments faisant partie de la classe des anxiolytiques-sédatifs ou des antidépresseurs, car ils sont souvent associés à l'adhésion[88]. Nous analyserons le profil de prise de ces médicaments au cours de l'année précédant la date index et lors de la période de suivi.

Nous avons finalement regardé le profil de santé des patientes à l'aide du nombre moyen mensuel de classes pharmacologiques. Le profil d'utilisation de soins de santé a été établi en mesurant le nombre pondéré par année de médecins prescripteurs, le nombre pondéré par année de pharmacies visitées et le nombre pondéré par année de visites médicales effectuées en cabinet de médecin. Cette analyse sera effectuée dans l'année précédant la date index et pendant la période de suivi.

3.3.3 Analyses statistiques

Les données démographiques et cliniques entre les cohortes Pré-WHI et Post-WHI ont été comparées à l'aide du test du Chi-Carré pour les variables catégorielles et du test de T pour les variables continues.

Le taux de persistance aux traitements pour les deux cohortes a été évalué à l'aide de la courbe de survie Kaplan-Meier[89]. Le *Log-Rang Test* a été utilisé afin de comparer les courbes de persistance à 12 mois. Des analyses de sensibilité ont été menées sur le taux de persistance en utilisant des périodes de grâce de 45 et 90 jours. Le modèle de régression de Cox avec des variables dépendantes du temps (comorbidités et services de soins de santé) a été construit à l'aide de tests statistiques standard sur la proportionnalité pour estimer les *rate ratios* de cessation du traitement d'hormonothérapie substitutive au cours d'une période de suivi maximal de douze mois[90]. Le modèle a été ajusté pour les déterminants potentiels précédemment décrits. Les analyses ont été effectuées sur SAS 8 Institute, Cary, North Carolina et la valeur de P inférieur à 0.05 a été considérée comme le seuil de signification.

3.4 Considérations éthiques

Toutes les données qui seront utilisées pour la réalisation de ce projet resteront confidentielles. Le protocole de recherche a été évalué et approuvé par un comité d'éthique à la recherche de l'Université de Montréal.

Chapitre IV

Manuscrit

- soumis à Archives of Internal Medicine

Changes in Pattern of Use, Clinical Characteristics and Persistence Rate of PHT among
Postmenopausal Women after the WHI Publication

Marie-Pascale Guay¹, B. Pharm, Alice Dragomir¹, M.Sc, Danielle Pilon², MD M.Sc
Yola Moride¹, PhD, Sylvie Perreault¹, PhD

Faculty of Pharmacy, University of Montreal¹
Faculty of Medicine, University of Sherbrooke²
Quebec, Canada

Correspondence should be addressed to:

Sylvie Perreault, PhD
PO BOX 6128, Centre-Ville Station
Montreal, Quebec, Canada
H3C 3J7
Tel: 514 343-6111 ext. 3149
Fax: 514 343-2102
E-mail : sylvie.perreault@umontreal.ca

Abstract

Aim: The WHI was stopped prematurely because of an increased risk of breast cancer, stroke and cardiovascular diseases(CVD) in the estrogen/progestin (HRT) arm of the trial. Changes in the use of HRT are expected.

Objective: To assess the impact of the WHI publication on the utilization rate of HRT prescriptions in the population, and the clinical characteristics and persistence rate of new users and its determinants.

Methods: From the Régie d'assurance maladie du Québec databases, the total numbers of HRT prescription, and of new HRT's users were calculated between January 1, 1998 and May 31, 2003. To assess the clinical characteristics of women, two retrospective cohorts of new HRT's users were constructed before (Pre-WHI) and after (Post-WHI) the WHI study publication. The cumulative persistence rate after one year of follow-up was estimated using a Kaplan-Meier analysis. Cox regression models were used to estimate the rate ratio of HRT cessation.

Results: After the WHI publication, the total numbers of HRT users and of new users declined respectively by 28% and 50%. The standard dosage of HRT was significantly less used, while the proportion of women at risk factor of CVD or at very high risk of coronary artery disease (CAD) or a didn't change. The cumulative rate of persistence in the Pre-WHI cohort was 59% compared to 45% in the Post-WHI ($p < 0.0001$).

Conclusion: One year after publication, significant changes had already occurred in the trends of use, the women's characteristics and in the estrogen dosages prescribed. No change in the proportion of new users with CVD risk factors or at very high risk of CAD was observed.

Introduction

Hormone replacement therapy (HRT) has been in common use among postmenopausal women for the past several years. Observational studies showed HRT to relieve menopausal symptoms and to have positive effects on osteoporosis¹⁻⁴, cardiovascular function⁵⁻¹⁰, and Alzheimer's disease.¹¹⁻¹³ In 1998, the randomized controlled trial HERS¹⁴ concluded that combined HRT does not provide cardiovascular protection for women with an established cardiovascular diseases (CVD). In 2002, the estrogen and progestin arm of the Women's Health Initiative(WHI)¹⁵ was stopped prematurely because of increased risk of breast cancer, stroke, and coronary artery disease(CAD). The WHI estrogen-alone trial¹⁶ continued until March 2004, when it too was stopped because of an increased risk of stroke and a lack of cardiovascular protection.

In the face of these findings, expert committees reevaluated the guidelines for the use of HRT in postmenopausal women; USPSTF and SOGC recommended against chronic use of HRT in postmenopausal women and concluded that, for a majority of them, HRT's negative effects outweigh its benefits.¹⁷⁻¹⁸ The large media coverage of the WHI study conclusions induced a fear about the use of HRT in the postmenopausal women population. However, since this publication, many other studies had criticized the results of the WHI study and the public opinion is now ambivalent. The publication and dissemination of knowledge about newly discovered therapy risks can effectively results in discontinuation of the drug in the majority of users. From this perspective, the aim of our study is to evaluate the impact of the publication of the WHI study in the Quebecers population, and to estimate if the use of HRT did indeed change in accordance with the new guidelines. More than just describing the prescriptions trends through time, our study evaluates the clinical characteristics, the persistence rate and the determinants of the cessation of the new users, in order to put in light how an important breakthrough in the medical field, such as the WHI study did, can affect treatment use in the population.

Methodology

Data Sources

This population-based study used the databases of the Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), the organization that administers public health-care insurance programs in the province of Quebec, Canada. RAMQ databases contain 3 types of files. The two first files include data on residents covered by provincial public health-care insurance and include the entire population. First, the demographic file lists age, gender, postal code, and year of death for all registered individuals who have a valid RAMQ card. Second, the medical-services file includes claims for all inpatient and ambulatory medical services and includes such data as nature of the medical act, date, site where the act was performed, and diagnostic code.¹⁹ Diagnosis is coded according to ICD-9 classifications, and codes for surgical procedures are assigned according to the Canadian classification of diagnostic, therapeutic, and surgical procedures.²⁰

Third, the pharmaceutical file contains data on all prescriptions for covered drugs delivered to patients living in the community who are insured by RAMQ for their medications. This file includes the name, strength, and quantity of the drug, the date, and the duration of therapy as indicated by the pharmacist. The file concerns residents covered by the public drug plan: individuals aged 65 and older, welfare recipients, and residents who do not have access to private group drug plans. The pharmaceutical file has been validated for research and has been previously used in pharmacoepidemiologic studies.²¹⁻²²

Trends in HRT use

The trends were designed from a random sample of 50,000 women who received at least one prescription for HRT between January 1, 1998, and May 31, 2003. We included all oral and transdermal prescriptions of conjugated estrogen, estradiol-17 β , estrone, estropipate or esterified estrogens alone or in combination with oral medroxyprogesterone acetate or micronized progesterone. To describe the trends in HRT use, we searched the database for

all oral and transdermal HRT agents taken between January 1, 1998, and May 31, 2003 and calculated the total number of HRT prescriptions dispensed per month. We also estimated the number of new users per month, calculated by using the total number of first HRT prescriptions dispensed per month. First HRT prescriptions is identified when neither oral nor transdermal HRT were detected in the prior year.

Cohort Definition of New HRT Users

From the random sample of 50,000 women who received at least one prescription for HRT between January 1, 1998, and May 31, 2003, we identified postmenopausal women who were newly treated with HRT before (pre-WHI cohort) and after (post-WHI cohort) the WHI study publication. Women in the pre-WHI cohort received their prescription between January 1, 1998, and December 31, 2001; and between September 1, 2002, and May 31, 2003 for the post-WHI cohort. New user is defined as neither oral nor transdermal HRT were taken in the year prior to the index date. The date of the first prescription of HRT is the index date. Women in both cohorts had to be between 45 and 55 years of age and insured under the provincial drug plan for 12 months prior to the index date. A woman could be included in only one of the two cohorts.

New HRT users presenting a recognized contraindication to HRT, in the year preceding the index date, were excluded of the study. The exclusion criteria are chronic liver disease (ICD-9 codes 570-572), endometrial cancer (179, 180, 182, 219, 233.1, 233.2, 236.0), malignant breast cancer (174, 233.0, 238.3, 239.3), embolism or venous thrombosis diseases (451-453) and history of cerebrovascular disease as defined by ICD-9 codes (430-438) or by the use of antiplatelet drugs (nimodipine, ticlopidine, or dipyridamole/Aspirin). After application of the inclusion and exclusion criteria, 10,052 women were included in the pre-WHI cohort and 1,049 in the post-WHI cohort .

Women were followed for a maximum period of 12 months or until occurrence of one of the following: the end of the follow-up, death, emigration or loss of coverage under the RAMQ drug-insurance plan.

Drug Exposure and Assessment of Persistence

To reconstruct the drug regimens, we utilized data on the dispensing date, amount dispensed, and duration of treatment with any oral or transdermal drugs from the HRT class. The primary outcome sought is the persistence rate, defined as an HRT prescription being dispensed at least 60 days after the end of the previous HRT prescription; beyond this grace period, the women is consider nonpersitent.

Determinants

The variables considered as potential determinants of cessation of treatment fall into different categories. The first one include age, social assistance, site of residence, year of inclusion in the cohort, and the specialty of the professional who initiated the therapy. All the variables were determined at the index date. The second category comprises the characteristics of the drugs at the index date: the pharmaceutical form, the dose prescribed, the type of HRT and the pattern of the progestin combination.

The third set of variables comprises patient comorbidities. A very high risk of CAD consists of an established CAD or a history of diabetes.^{23,24} Established CAD is characterized by a diagnosis of myocardial infarction or angina (ICD-9 codes 410-414), a coronary artery bypass graph, angioplasty, or the use of any nitrate. Diabetes is defined by ICD-9 code 250 or by the use of anti-diabetic agents. A woman is considered at risk of CVD if she has a history of hypertension or dyslipidemia. Hypertension is defined by ICD-9 code 401 or by the use of anti-hypertensive agent without any other markers of CAD or chronic heart failure. Dyslipidemia is defined by ICD-9 codes 272.0 to 272.4 or by the use of lipid-lowering drugs. Osteoporosis risk factors consist of established osteoporosis and long term use of oral corticosteroids. Established osteoporosis is described by ICD-9 code

733 or by a fracture of the lower radius, neck of the femur, pelvis, or spinal column (ICD-9 codes 813.4, 820, 808, 805) or the RAMQ surgical code, excluding case related to fractures caused by high-energy trauma or neoplasm. Long term use of oral corticosteroids is defined by the use of a dose ≥ 5 mg of prednisone daily for at least 90 days in a year. All these variables were assessed for the year prior to the index date and during the follow-up period.

The use of antidepressant and anxiolytic agents were also taken into consideration.²⁵ Finally, patient health status was assessed on the basis of the prescription-data files by calculating the mean number of different types of drugs per month according to the AHF. Utilization of health-care services was measured by computing the number of prescribing physicians (≥ 3), dispensing pharmacies (≥ 2), and number of medical visits. These variables were also calculated for the year prior to the index date and during the follow-up period.

Statistical Analysis

The sample size was estimated for the change of new user proportion. Group sample sizes of 25,000 and 1050 achieve 90% power to detect a difference of 5% between the null hypothesis that both group proportions are 40% and the alternative hypothesis that the proportion in group 2 is 35% using two-sided Chi-square and with an alpha at 5%.

The predicted total number of HRT prescriptions per month was calculated after July 2002, using a polynomial regression model, and the comparison between predicted and observed values were done using the T-test for paired observations. Time series were used to construct a predicted model for the trend of new HRT's users; T-test for paired observations was used to test the difference between predicted and observed values.

Demographic and clinical data for the new users of both periods were compared using the Chi-square test and T-test. The cumulative persistence rate was estimated at one-year using Kaplan-Meier failure-time analysis.²⁶ Log-rank analysis yielded the average rate ratio. Cox regression model with time-dependent covariables was constructed by standard

statistical tests on proportionality to estimate the rate ratio of nonpersistence with HRT for a maximum follow-up period of 12-months.²⁷ The interaction terms were included in the model to assess sub-group analyses. The model was adjusted for the potential determinants described above. The analyses were performed on Statistical Analysis System Software (8; SAS Institute, Cary, North Carolina), and the level of significance was set at $p < 0.05$.

Ethical Considerations

The study was approved by the University of Montreal's Research and Ethics Committee. Scrambled identifiers were used throughout the study.

Results

Trends in HRT Use

As shown in Figure 1, between January 1998 and April 2002, the total number of HRT prescriptions nearly doubled, growing from 14,800 to 28,400 prescriptions per period. Less than one year after the WHI publication, the number had fallen by 28% to 20,300 prescriptions per month. A statistically significant difference was measured between the observed and predicted values ($p < 0.0001$).

As shown in Figure 2, between January 1998 and June 2000, the mean number of new users was approximately 400 per month. It fell abruptly after June 2000 and remained at around 240 new users per month until the WHI study was published in July 2002; thereafter we measured a 50% decline to a mean of 125 new users per month. The difference became statistically significant after the 2002 July publication ($p = 0.01$).

Population Characteristics Among New HRT Users

As Figure 3 shows, a total of 10,052 women for the pre-WHI cohort and 1,049 for the post-WHI cohort were identified as being newly treated with HRT. The demographic and clinical characteristics of women initiating HRT are presented in Table 1. In the pre-WHI cohort, 28.8% of women were using a combined HRT with sequential progestin therapy; in the post-WHI cohort, this value was at 22.8% ($p < 0.0001$). The use of transdermal formulations rose slightly from 4.3% in the pre-WHI cohort to 5.3% in the post-WHI cohort ($p = 0.099$). However, there are significant changes in the estrogen dosage; the proportion of patients on dosages higher than CEE 0.625 mg rose from 4.0% to 6.5% ($p = 0.0001$) and from 8.3% to 14.8% ($p < 0.0001$) for doses lower than CEE 0.625 mg for the pre-WHI and post-WHI cohorts, respectively. In addition, the proportion of gynecologists as the professionals initiating HRT more than doubled from 13.2% for the pre-WHI cohort to 28.0% for the post-WHI cohort ($p < 0.0001$).

There was no significant difference between the two cohorts in terms of the proportion of women with CVD risk factor or at very high risk of CAD. On the other hand, the proportion of women with established osteoporosis almost doubled after publication of the WHI study, rising from 1.3% in the pre-WHI cohort to 2.2% in the post-WHI cohort ($p=0.027$).

Rate of Persistence Among New HRT Users

As Figure 4 shows, the women in the post-WHI cohort have a significantly lower persistence rate than those in the pre-WHI cohort, giving that 59% of women in the pre-WHI cohort were still persistent with HRT, as compared to 45% in the post-WHI cohort ($P<0.0001$).

Predictors of Rate Ratio of HRT Cessation Among New HRT Users

As shown in Table 2, after accounting for possible confounders, relative to women in the Pre-WHI cohort, women in the post-WHI cohort were 41% significantly more likely to cease HRT. Taking into consideration both cohorts, women receiving social assistance were 15% significantly more likely to cease their therapy (HR: 1.15; 1.07-1.23). Women whose HRT was initiated by a gynecologist or those living in rural areas were 10% and 9% significantly less likely to cease their treatment.

Estrogen dosage had a significant impact on the cessation rate, but the type, mode, and form of the therapy did not. In both cohorts, women receiving a high estrogen dose were 62% more likely to cease HRT (HR: 1.62; 1.41-1.87); women receiving lower estrogen doses were also at increased risk of ceasing.

It is noteworthy that women with CVD risk factor or at very high risk of CAD in both cohorts were 17% significantly less likely to cease HRT. Among women having osteoporosis risk factors, those with an established osteoporosis were 21% significantly less likely to cease HRT.

Finally, women taking antidepressant or anxiolytic were also less likely to cease. Each additional class of drugs added to a women profile decreased the cessation rate by 43%. On the other hand, women with less continuity in their health care had a higher cessation rate.

In order to investigate the impact of determinants on the persistence rate in Post-WHI, we used an interaction term. All interaction terms were not significant, meaning that women in Post-WHI cohort were not different than others women, except for social assistance and high dose of HRT therapy. For instance, the sub-group of women, who were on social assistance in the Post-WHI cohort compared to all others women were 21% less likely to cease their HRT; the sub-group using high dose of HRT was 42% more likely to cease HRT.

Discussion

The WHI study negative results are considered as an important breakthrough for the women's health. Those results had shocked the scientific community and had induced an important public media coverage. In the wake of the WHI conclusion, many other studies were conducted in order to confirm or refute those results. The public opinion is now divided. All the published research on the impact of the WHI study focused on describing trends in the volume of HRT prescriptions over time.^{19,20,30} To our knowledge, no studies have been conducted that examine the global impact in the drug and women characteristics in relation to HRT use after the WHI publication. Even if our study took place soon after the WHI study publication, we noted that interesting changes in the prescription trends of HRT, the clinical characteristics of the new users and change in the persistence rate had already occurred.

The significant decline in the total number of HRT prescriptions after July 2002 can clearly be related to the WHI study's negative results regarding cardiovascular function. This fall is consistent with the prescription trends measured in a Canadian population (32%) and in the American population (37%).^{31,32} There was more fluctuation in the number of new HRT users over time. Indeed, two major declines occurred during our study period. The 41% drop in the number of new users around June 2000 can be explained by increased use of Raloxifene (data not shown). The 47% plunge in the number of new HRT users around July 2002 can also be linked to the negative results of the WHI study.

Given the results of the WHI study (CEE 0.625mg combined with medroxyprogesterone 2.5mg in a continuous administration mode) and the ensuing debate, we would have expected a switch to other HRT formulations; yet the proportion of women starting on HRT with an estrogen and progestin combination did not change. But, the estrogen dose underwent many changes. As might be expected, there were fewer prescriptions for the standard dose of CEE 0.625mg, and there was greater resort to lower doses. The switch to transdermals may well have been minimized in this study because, in

Quebec, all transdermal HRT are on a restricted list and are only reimbursed if the oral therapy has failed. The WHI raised many questions, so women and general practitioners may have preferred to refer to a specialist; this is suggested by the increase in the number of gynecologists acting as the professional initiators of therapy.

The cumulative rate of persistence significantly decreases in the post-WHI cohort. Even so, our study population has a higher persistence rate than that found in previous similar studies of new HRT users (40%).^{30,33} An important impact was observed among women having a social status, giving an higher rate of cessation in Pre-WHI and a lower one after the WHI publication.

Given the negative findings of WHI for CVD, we expected that women with CVD risk factors or at very high risk of CAD would be cautious in taking HRT. However, no change in the percentage of new users presenting one of those characteristics was detected between the two cohorts. Moreover, we observed a higher level of persistence among women with a risk factor of CVD or at very high risk of CAD. These findings are consistent with the then current belief that HRT had a positive effect on cardiovascular function before the WHI publication. Unfortunately, women who had CVD risk factors or at very high risk of CAD in the Post-WHI cohort did not present a significantly change in the rate of persistence to HRT compared to all others women.

We have been able to identify a number of limitations to this study. First, while we used several markers to identify patients with other conditions, errors may have arisen through miscoding of the conditions. Second, the databases do not provide information about the women's life habits (smoking, obesity, blood pressure, etc) that may have an impact in the decision of ceasing HRT. Third, there is no way of knowing who made the decision to cease treatment, patient or doctor, or what the justification for stopping was; but in a Canadian survey³⁴, where the women were mainly coming from osteoporosis practice, 57% of the respondents had stopped between April to June 2003; and in 59% of these cases, women reported that their physician had recommended to cease HRT.

Four, giving that the women included in the study are women covered for medical services and drug plan publicly funded may certainly reduce the bias of being diagnosed and treated for a specific disease. Five, the measurement of drug use was based on the dispensing rather than the administration of drugs and may have led to a dilution of the real impact. Six, our cohort overrepresents women with welfare assistance. Indeed, 12% of the Quebecers women aged between 45 and 55 years of age receives welfare assistance, but they compose 30% of our sample. The real impact in the Quebecers population can be slightly different than what was measured in our study. Since, our study is limited to the women aged between 45 and 55 years of age, different results could have been obtained for other populations.

In conclusion, even if our study took place soon after publication of the WHI findings, it nonetheless demonstrates that clinical practice responded quickly to the results of this largely mediatized study that is the WHI study; one year after publication, significant changes had already occurred in the trends of use, the women's characteristics and in the estrogen dosages prescribed. On the other hand, no change in the proportion of new users presenting CVD risk factors or at very high risk CAD was observed. It is important that health professionals acknowledge the values of patients when sharing evidence of the risks and benefits of therapies.

Acknowledgements

Sylvie Perreault PhD and Dr. Danielle Pilon are research scholars receiving financial support from the Fonds de la recherche en santé du Québec.

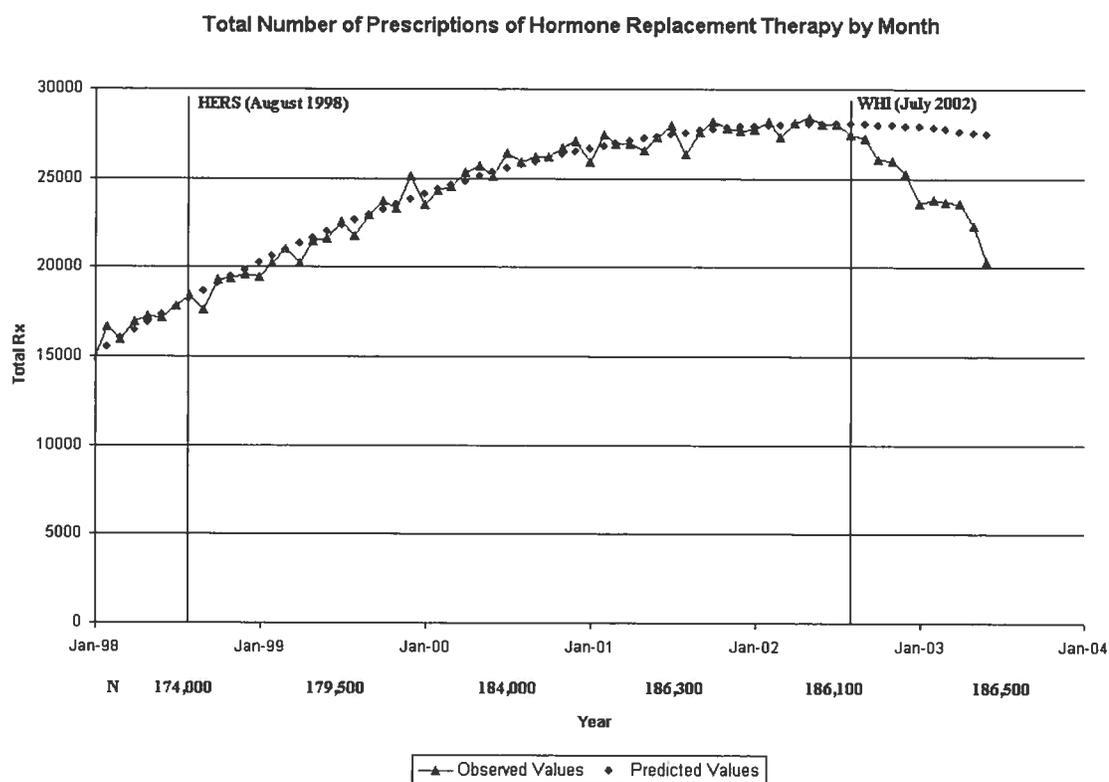


Figure 1. Observed and predicted values of the total number of postmenopausal hormone therapy prescriptions by month between January 1998 and May 2003

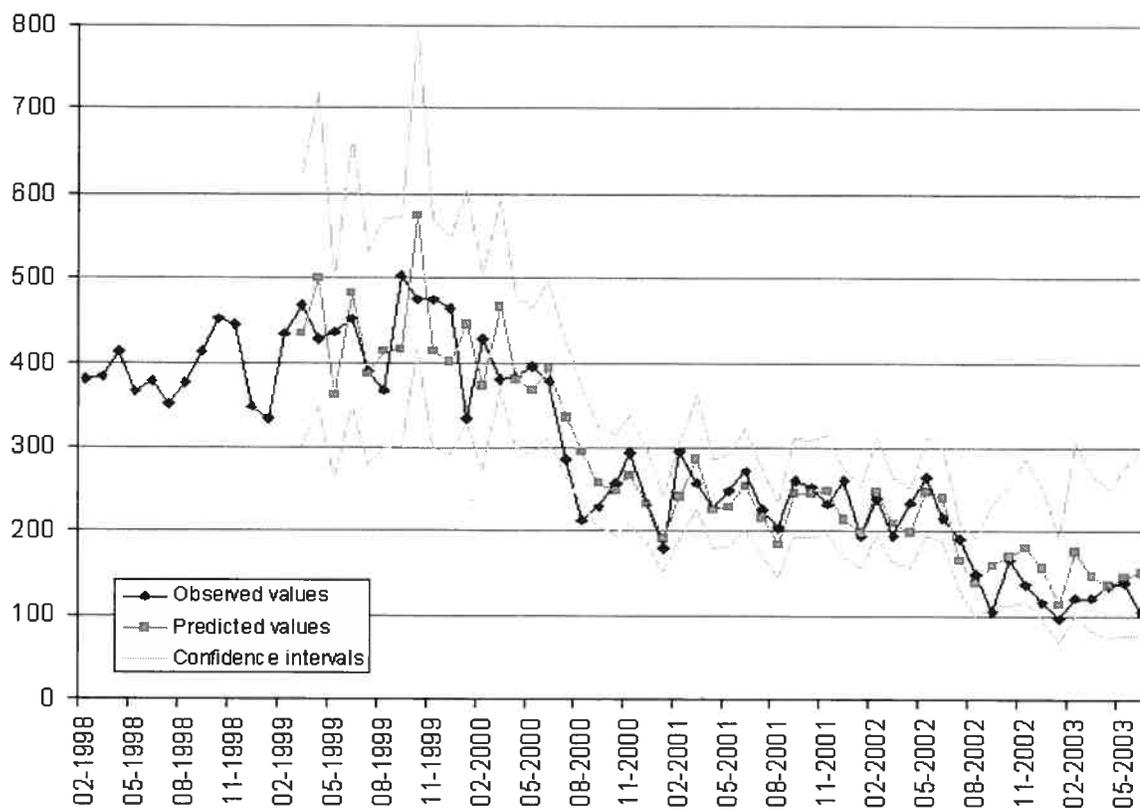
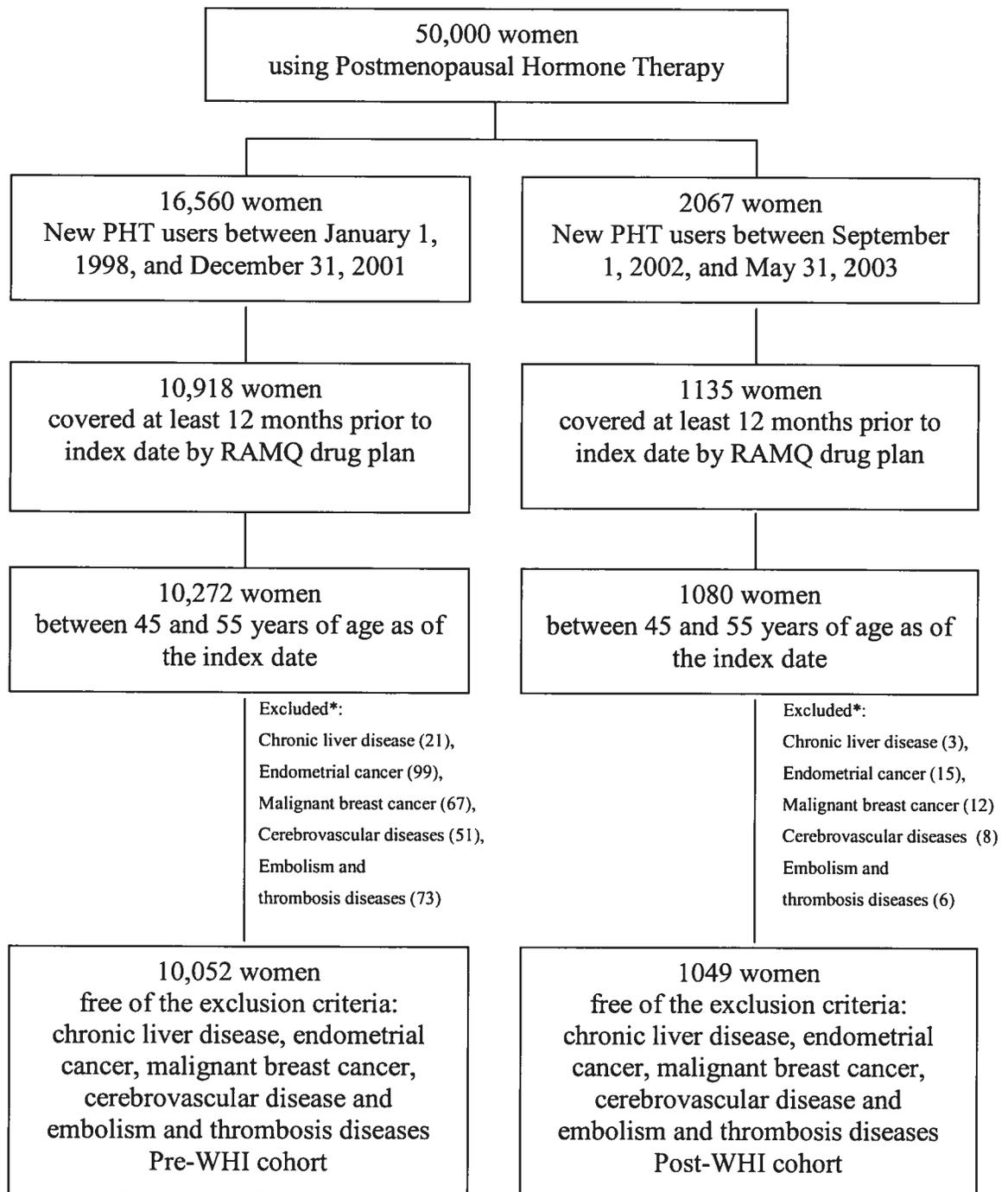


Figure 2. Total number of first postmenopausal hormone therapy prescriptions by month between January 1998 and May 2003 and mean number of first postmenopausal hormone therapy prescriptions by period.



* Women can have more than one exclusion criteria

Figure 3. Flow chart of inclusion and exclusion criteria

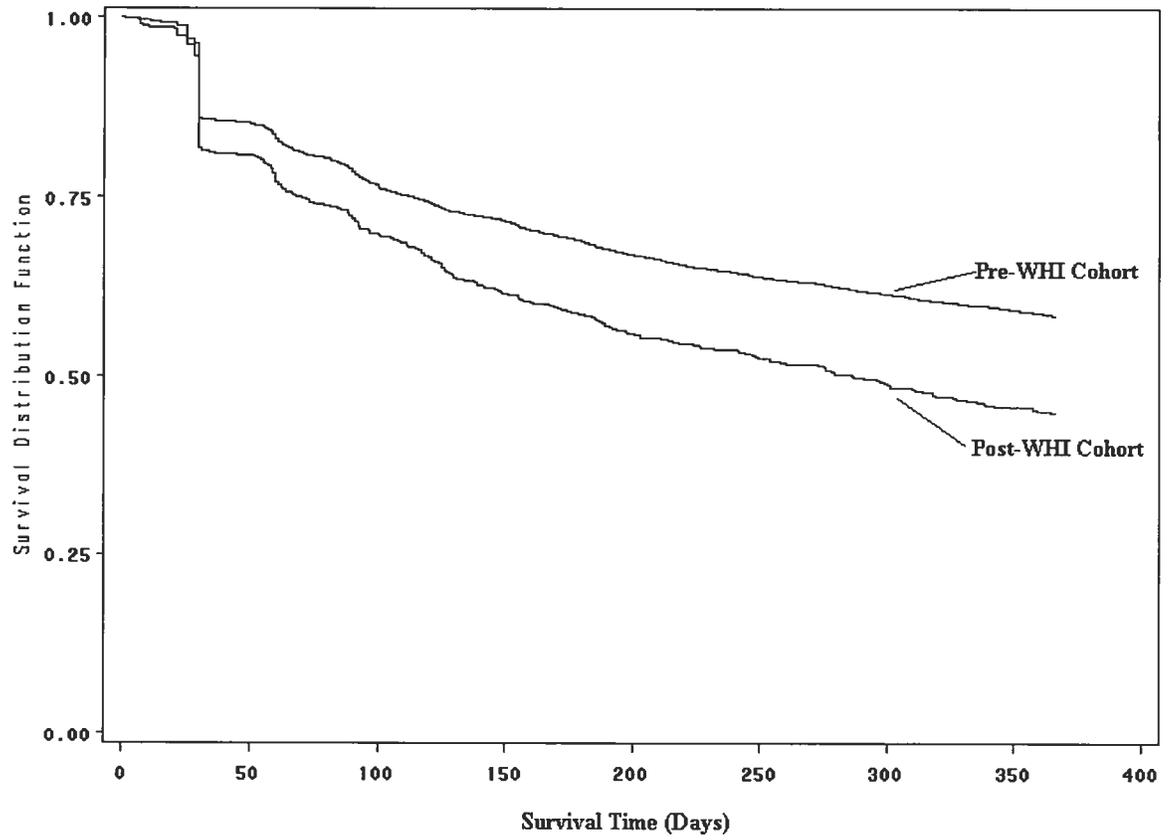


Figure 4. Cumulative Rate of Persistence with Postmenopausal Hormone Therapy before and after publication of the WHI study

Table I. Characteristics of Women Initiating Treatment with Postmenopausal Hormone Therapy in Quebec RAMQ Database before and after publication of the WHI study

	Pre WHI Cohort	Post WHI Cohort	P-value
Number of patients	10 052	1049	
Characteristics of the patients			
Mean age (\pm SD) ¹	50.26 \pm 2.83	49.71 \pm 2.78	<0.0001
Social assistance ¹	31.4%	29.0%	0.112
Rural environment ¹	26.5%	24.6%	0.184
Gynecologist as the professional initiator ¹	13.2%	28.0%	<0.0001
Characteristics of the drugs			
Combined estrogen/progestin therapy ¹	59.8%	59.2%	0.697
Sequential progestin therapy ¹	28.8%	22.8%	<0.0001
Transdermal therapy ¹	4.3%	5.3%	0.099
Estrogen dose higher than 0.625mg ¹	4.0%	6.5%	0.0001
Estrogen dose lower than 0.625mg ¹	8.3%	14.8%	<0.0001
Comorbidities			
Risk factors of cardiovascular disease ²	25.6%	26.3%	0.590
High risk of coronary artery disease ³	7.8%	6.3%	0.079
Established osteoporosis ^{4,5}	1.3%	2.2%	0.027
Secondary osteoporosis ⁶	0.6%	0.2%	0.083
Comedications			
Antidepressant agent ^{4,5}	13.3%	18.2%	<0.0001
Anxiolytic agent ^{4,5}	28.9%	31.4%	0.088
Health status and health-care services utilization			
Number of prescribing physicians (≥ 3) ⁴	32.6%	34.2%	0.284
Number of different pharmacies (≥ 2) ⁴	33.4%	37.0%	0.019
Mean number of medical visits (\pm SD) ⁴	7.47 \pm 7.20	6.36 \pm 6.16	<0.0001
Mean number of different classes of drugs/month(\pm SD) ⁴	1.07 \pm 1.43	1.18 \pm 1.63	0.0001

1) At the index date; 2) Defined as having had an ICD-9 code or having received a pharmacologic treatment for hypertension or dyslipidemia in the year prior to the index date; 3) Defined as having had an ICD-9 code or having received a pharmacologic treatment for coronary artery disease or for diabetes mellitus in the year prior to the index date; 4) In the year prior to the index date; 5) ICD-9 code or receiving a pharmacologic treatment; 6) Corticosteroid use in the year prior to the index date at a dose equivalent to or higher than prednisone 5mg per day for at least 90 days in the year

Table II. Rate Ratio of Ceasing Postmenopausal Hormone Therapy in the pre-WHI cohort

	Rate Ratio (95% Confidence Interval)	
	Crude	Adjusted
Pre-WHI Cohort	Reference	Reference
Post-WHI Cohort	1.45 (1.32-1.59)	1.41 (1.22-1.63)
Characteristics of the patients		
Age (continuous) ¹	0.98 (0.97-0.99)	0.99 (0.98-1.00)
Inclusion year (continuous) ¹	1.06 (1.04-1.09)	1.03 (0.99-1.05)
Social assistance (yes/no) ¹	1.05 (0.99-1.12)	1.15 (1.07-1.23)
Rural environment (yes/no) ¹	0.85 (0.79-0.91)	0.91 (0.85-0.98)
Gynecologist professional initiator (vs. general practitioner) ¹	1.07 (0.98-1.15)	0.90 (0.82-0.97)
Characteristics of the drugs		
Combined estrogen/progestin therapy (vs. estrogen alone) ¹	1.01 (0.95-1.07)	1.04 (0.97-1.11)
Sequential progestin therapy (vs. continuous) ¹	1.05 (0.98-1.11)	1.03 (0.95-1.11)
Transdermal therapy (vs. oral therapy) ¹	0.88 (0.76-1.02)	0.86 (0.74-1.00)
Estrogen dose higher than 0.625mg (vs. ≤ 0.625 mg) ¹	1.60 (1.39-1.84)	1.62 (1.41-1.87)
Estrogen dose lower than 0.625mg (vs. ≥ 0.625 mg) ¹	1.23 (1.11-1.35)	1.19 (1.08-1.31)
Cardiovascular risk factors		
Risk factors of cardiovascular disease (yes/no) ²	0.75 (0.70-0.80)	0.83 (0.78-0.90)
High risk of coronary artery disease (yes/no) ³	0.74 (0.66-0.83)	0.83 (0.74-0.94)
Osteoporosis risk factors		
Established osteoporosis (yes/no) ^{4,5}	0.87 (0.72-1.05)	0.79 (0.66-0.96)
Secondary osteoporosis (yes/no) ⁶	0.77 (0.55-1.08)	0.71 (0.50-1.01)
Comedications		
Antidepressant agent (yes/no) ^{4,5}	0.85 (0.80-0.92)	0.81 (0.75-0.89)
Anxiolytic agent (yes/no) ^{4,5}	0.89 (0.84-0.94)	0.86 (0.80-0.92)
Patient health status and health-care services utilization		
Number of prescribing physicians (≥ 3) ⁴	1.65 (1.54-1.76)	1.72 (1.59-1.86)
Number of different pharmacies (≥ 2) ⁴	1.40 (1.30-1.51)	1.20 (1.11-1.30)
Mean number of medical visits (continuous) ⁴	1.18 (1.13-1.24)	1.18 (1.12-1.24)
Mean number of different classes of drugs/month(continuous) ⁴	0.60 (0.54-0.66)	0.57 (0.51-0.63)
Interaction terms⁷		
Estrogen dose higher than 0.625mg ¹ *Post-WHI cohort	1.87 (1.37-2.56)	1.42 (1.02-1.97)
Social assistance ¹ *Post-WHI cohort	1.23 (1.04-1.47)	0.79 (0.65-0.97)

1) At the index date; 2) Having had an ICD-9 code or having received a pharmacologic treatment for hypertension or dyslipidemia in the year prior to the index date and during the follow-up; 3) Having had an ICD-9 code or having received a pharmacologic treatment for coronary artery disease or diabetes mellitus in the year prior to the index date and during the follow-up; 4) In the year prior the index date and/or during the follow-up period; 5) ICD-9 code or receiving pharmacologic treatment; 6) Corticosteroid use in the year prior to the index date and during the follow-up at a dose equivalent to or higher than prednisone 5mg per day for at least 90 days in a year; 7) Only the results of significant interaction was presented in the table, all others interaction terms were not significant.

Bibliography

1. Yuen CK, Kendler D, Khan A, Brown J, Fortier M. Ostéoporose. Dans: Consensus canadien sur la ménopause et l'ostéoporose. *J Obstet Gynaecol Can.* October 2001;23(10):1004-1015.
2. Ettinger B, Genant HK, Cann CE. Long-term Estrogen Replacement Therapy Prevents Bone Loss and Fractures. *Ann Intern Med.* 1985;102(3):319-324.
3. Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM, et al. Treatment of Postmenopausal Osteoporosis with Transdermal Estrogen. *Ann Intern Med.* July 1 1992;117(1):1-9.
4. Schneider DL, Barrett-Connor EL, Morton DJ. Timing of Postmenopausal Estrogen for Optimal Bone Mineral Density. The Rancho Bernardo Study. *JAMA.* February 19 1997;277(7):543-547.
5. Turek M, Derzko C. Hormonothérapie substitutive et maladies cardiovasculaires. Dans: Consensus canadien sur la ménopause et l'ostéoporose. *J Obstet Gynaecol Can.* October 2001;23(10):990-997.
6. Humphrey LL, Chan BK, Sox HC. Postmenopausal Hormone Replacement Therapy and the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Ann Intern Med.* 2002;137(4):273-284.
7. Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK. Estrogen Replacement Therapy and Protection from Acute Myocardial Infarction. *Am J Obstet Gynecol.* August 1988;159(2):312-317.
8. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al. Postmenopausal Estrogen Therapy and Cardiovascular Disease: Ten Year Follow-up from the Nurses' Healthy Study. *N Engl J Med.* September 12 1991;325:756-762.
9. Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, Hennekens GH. A Prospective Study of Postmenopausal Estrogen Therapy and Coronary Heart Disease. *N Engl J Med.* October 24 1985;313(17):1044-1049.

10. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Postmenopausal Estrogen and Progestin Use and the Risk of Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. August 15 1996;335(7):453-461.
11. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal Hormone Replacement Therapy. Scientific Review. *JAMA*. August 21 2002;288(7):872-881.
12. Sherwin BB. Les hormones et le cerveau. Dans: Consensus canadien sur la ménopause et l'ostéoporose. *J Obstet Gynaecol Can*. November 2001;23(11):1121-1123.
13. Tang MX, Jacobs D, Stern Y, et al. Effect of Oestrogen During Menopause on Risk and Age on Onset of Alzheimer's Disease. *Lancet*. August 17 1996;348:429-432.
14. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized Trial of Estrogen Plus Progestin for Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. July 1998;280(7):605-613.
15. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. July 17 2002;288(3):321-333.
16. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal Women With Hysterectomy. The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA*. April 14 2004;291(14):1701-1712.
17. Blake J, Collins JA, Reid RI, Fedorkow DM, Lalonde AB. Énoncé de principe de la SOGC au sujet du rapport WHI sur l'utilisation d'oestrogènes et de progestatifs par les femmes post-ménopausées. Appendice: Révisions des recommandations du consensus canadien sur la ménopause et l'ostéoporose. *JOGC*. October 2002;24(10):1-11.

18. U.S. Preventive Services Task Force. Postmenopausal Hormone Replacement Therapy for Primary Prevention of Chronic Condition: Recommendations and Rationale. *Ann Intern Med.* November 19 2002;137(10):834-839.
19. World Health Organization. *International Classification of Diseases. Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries and Cause of Death. 9th revision.* 9th revision ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1977.
20. Statistics Canada Health Division, ed. *Canadian Classification of Diagnostic, Therapeutic, and Surgical Procedures, 2nd edition.* Ottawa, Ontario, Canada: Supply and Services; 1986.
21. Moride Y, Abenhaim L. The Depletion of Susceptible Effects in Non-experimental Pharmacoepidemiologic Research. *J Clin Epidemiol.* July 1994 1994;47(7):731-737.
22. Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J. The Use of Prescription Claims Database in Pharmacoepidemiological Research: the Accuracy and Comprehensiveness of the Prescription Claims Database In Quebec. *J Clin Epidemiol.* August 1995;48(8):999-1009.
23. Working Group on Hypercholesterolemia and Other Dyslipidemias. Recommendations for the Management and Treatment of Dyslipidemia. *CMAJ.* 2000;162(10):1441-1447.
24. Haffner SM, Miettinen H. Insulin Resistance Implications for Type II Diabetes Mellitus and Coronary Heart Disease. *Am J Med.* 1997;103(2):152-162.
25. Di Matteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a Risk Factor for Noncompliance with Medical Treatment: Meta-analysis of the Effect of Anxiety and Depression on Patient Adherence. *Arch intern Med.* July 24 2000;160(14):2101-2107.
26. Kalbfleisch JP, Prentice RLE. *The Statistical Analysis of Failure Time Data:* John Wiley & Sons; 1980.

27. Rosner B. Hypothesis testing: Categorical Data. *Fundamentals of Biostatistics*. Boston, Mass: PWS Publishers; 1986:302-367.
28. Greene WH. *Econometric Analysis*. 3rd ed. Upper Saddle River (NJ): Prentice-Hall; 1997.
29. Belsley DA, Kuy E, Welsch RE. *Regression Diagnostics: Identifying Influential Data and Sources of Collinearity*. New York: John Wiley & Sons; 1981.
30. Wysowski DK, Governale LA. Use of Menopausal Hormones in the United States, 1992 through June, 2003. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety (Forthcoming)*. Consult at www.interscience.wiley.com on February 6th 2005. 2004.
31. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National Use of Postmenopausal Hormone Therapy. Annual Trends and Responce to Recent Evidence. *JAMA*. January 7 2004;291(1):47-53.
32. Austin PC, Mamdani MM, Tu K, Jaakkimainen L. Prescriptions for estrogen replacement therapy in Ontario before and after publication of the Women's Health Initiative Study [comment]. *JAMA*. June 25 2003;289(24):3241-3242.
33. Gavin NJ, Thorp JM, Ohsfeldt RL. Determinants of Hormone Replacement Therapy Duration Among Postmenopausal Women with Intact Uteri. *Menopause*. 2001;8(5):377-383.
34. Sawka AM, Huh A, Dolovich L, et al. Attitudes of women who are currently using or recently stopped estrogen replacement therapy with or without progestins: results of the AWARE survey. *J Obstet Gynaecol Can*. Nov 2004;26(11):967-973.

Chapitre V

Discussion

5 Discussion

5.1 Discussion des résultats

5.1.1 Revue des résultats obtenus

Les résultats obtenus dans le cadre de cette étude ont permis d'obtenir une vision d'ensemble des changements survenus suite à la publication du rapport du *Women's Health Initiative*. La première partie de ce projet était de décrire les courbes de tendance du nombre d'ordonnances totales et du nombre de nouvelles utilisatrices par mois pour toute la période de suivi. Les résultats obtenus correspondent aux attentes que nous avions. En effet, moins d'un an après la publication du rapport du WHI, une diminution de 28% s'était produite au niveau du nombre total d'ordonnances d'hormonothérapie substitutive. Le nombre de nouvelles utilisatrices d'hormonothérapie substitutive est passé d'une moyenne de 400 entre janvier 1998 et juin 2000 à une moyenne de 240 entre juin 2000 et juillet 2002. Suite à la publication du rapport du WHI, une chute 50% du nombre de nouvelles utilisatrices s'est produite, atteignant ainsi une moyenne de 125 par mois.

La deuxième partie de l'étude servait à analyser l'impact de la publication du rapport du WHI auprès de la population de femmes âgées entre 45 et 55 ans, nouvelles utilisatrices d'hormonothérapie substitutive. Les changements survenus ont été décrits à l'aide d'une comparaison des caractéristiques de ces nouvelles utilisatrices d'hormonothérapie substitutive et de leur thérapie, avant et après la publication du rapport du WHI. Les taux de persistance au traitement d'hormonothérapie substitutive ont été évalués et comparés à un an. Les déterminants de cette persistance ont finalement été estimés conjointement à un an pour les deux cohortes et certains déterminants ont été mis en interaction avec la cohorte post-WHI afin de mettre plus clairement en évidence les changements survenus.

Lors de l'évaluation des caractéristiques de la thérapie, on peut noter que la thérapie combinée continue est plus utilisée après la publication du rapport du WHI et qu'un passage vers des doses différentes de la dose standard d'œstrogènes a eu lieu. Ce passage est particulièrement marqué vers les doses inférieures à 0,625mg d'œstrogènes conjugués équin ou son équivalent. Après la publication du WHI, on remarque qu'une augmentation importante a eu lieu dans la proportion de gynécologues comme initiateur de la thérapie. De façon surprenante, la proportion de femmes présentant un risque de maladies cardiovasculaires, une maladie coronarienne ou un de ses facteurs de risque est semblable entre les deux cohortes. Par contre, une légère augmentation a eu lieu au niveau de la proportion de femmes ayant une ostéoporose établie.

Un changement notable s'est produit au niveau du taux de persistance à un an. De façon significative, les femmes persistent moins dans la cohorte post-WHI. En effet, à un an, 59% des femmes de la cohorte pré-WHI étaient toujours persistantes, comparativement à 45% dans la cohorte post-WHI ($p < 0.0001$).

Finalement, les déterminants de la persistance au traitement nous ont permis d'apprendre que les femmes de la cohorte post-WHI, indépendamment de leurs caractéristiques, ont 41% plus de chances de cesser leur traitement. Par contre, les femmes de la cohorte post-WHI qui sont prestataires de l'aide sociale ont 21% moins de chance de cesser leur traitement. Lorsque les deux cohortes sont combinées, on constate que les femmes dont le traitement d'hormonothérapie substitutive a été débuté par un gynécologue et les femmes vivant en région rurale ont respectivement 10% et 9% moins de chances de cesser leur traitement. La dose d'œstrogène employée a un impact important sur le taux de cessation. En effet, les femmes de la cohorte post-WHI qui reçoivent une dose élevée d'œstrogènes ont 42% plus de chance de cesser leur traitement. Les femmes qui reçoivent une dose faible d'œstrogènes ont 19% plus de chances de cesser leur traitement. Par contre les femmes de la cohorte post-WHI recevant une dose faible d'œstrogènes ne présentent pas un risque différent de cessation comparativement aux femmes de la cohorte pré-WHI.

Finalement, le fait d'avoir un facteur de risque de maladies cardiovasculaires ou d'être à très haut risque de maladies coronariennes diminue le risque de cessation de 17%. Pour ces déterminants, les femmes de la cohorte post-WHI ne présentent pas un risque différent des femmes de la cohorte pré-WHI.

5.1.2 Critique des résultats

Les résultats obtenus abondent dans le même sens que les quelques études publiées sur ce sujet. En effet, la diminution globale de 28% du nombre d'ordonnances d'hormonothérapie substitutive par mois est légèrement inférieure à ce qui a été mesuré dans les populations américaine (37%) [77, 78] et ontarienne (32%)[79]. Cette plus modeste diminution s'explique par le fait que notre étude a été conduite exclusivement auprès des femmes âgées entre 45 et 55 ans, chez qui l'hormonothérapie substitutive est toujours indiquée, mais pour une courte période de temps. Austin et al. ont également mesuré une diminution au niveau du nombre de nouvelles utilisatrices d'hormonothérapie substitutive dans leur cohorte de femmes ontariennes[79]. La réduction mesurée était cependant plus graduelle que ce que nous avons obtenu dans notre échantillon. Par ailleurs, il est pertinent de souligner que ces diminutions du nombre d'ordonnances et de nouvelles utilisatrices par mois ont eu lieu malgré une augmentation annuelle du nombre de femmes couvertes par le régime d'assurance-maladie du Québec. En effet, de 174 000 femmes âgées entre 45 et 55 ans couvertes par le régime en 1998, nous passons à 186 500 en 2003.

Dans notre cohorte de nouvelles utilisatrices d'hormonothérapie substitutive, nous avons remarqué qu'un passage s'était effectué vers des doses différentes de la dose standard de 0,625mg d'œstrogènes conjugués équins ou son équivalent. Newton et al. ont également mesuré une augmentation de l'utilisation des doses d'œstrogènes inférieures à la dose standard, mais ils n'ont pas mesuré le même effet vers les doses plus élevées, contrairement à nous. Parsells Kelly et al. ont noté une diminution de la prévalence d'utilisation de l'hormonothérapie substitutive combinée œstrogène/progestatif. Nous nous

étions attendus à un effet semblable, mais aucune différence au niveau de la proportion de femmes utilisant l'hormonothérapie substitutive combinée n'a été mesurée dans notre population.

Le taux de persistance à un an est significativement inférieur dans la cohorte post-WHI comparativement à la cohorte pré-WHI. À l'heure actuelle, aucune autre étude n'a évalué les changements survenus au niveau du taux de persistance à l'hormonothérapie substitutive suite à la publication du WHI. Si nous comparons nos résultats à ceux de certaines études de persistance menées avant la publication du WHI[70, 71], nous constatons que les taux à un an mesurés dans notre population sont supérieurs. Le faible taux de persistance de 43% à un an mesuré dans l'étude de Pilon et al[70] peut s'expliquer par le fait que cette étude a été effectuée dans une population de femmes prestataires de l'aide sociale. Ce type de population est reconnu pour avoir un plus faible taux de persistance[91, 92]. Le taux de persistance de 42% mesuré dans l'étude de Gavin et al. s'explique par le fait que l'étude a été menée dans une population plus âgée, où l'hormonothérapie substitutive est habituellement employée pour des raisons préventives plutôt que curatives[71].

Une seule étude s'est penchée sur l'impact de certaines comorbidités sur le risque de cesser le traitement. Dans cette étude, ils ont observé que les femmes ayant des maladies cardiovasculaires cessaient plus la thérapie que les femmes n'ayant aucune comorbidité associée et que ce risque de cesser est encore plus élevé chez les femmes diabétiques qui sont à risque très élevé de maladies coronariennes[81]. Notre cohorte ne nous a pas permis de mesurer un effet semblable. En effet, les femmes qui présentaient un risque de maladies cardiovasculaires ou qui avaient une maladie coronarienne établie ou un de ses facteurs de risque majeurs étaient moins à risque de cesser la thérapie. L'interaction de ces déterminants avec la cohorte post-WHI se sont avérés non significatifs.

L'étude d'Ettinger a souligné qu'un haut niveau de scolarité contribuait à augmenter les chances de cesser la thérapie[74]. Ce marqueur n'a pas pu être évalué dans notre étude.

Par contre, le niveau de scolarité a souvent été associé au niveau de revenu et, selon cette présomption, nous pouvons constater que notre étude abonde dans le sens de l'étude d'Ettinger. En effet, nous avons mesuré une augmentation de 15% des chances de cesser la thérapie chez les femmes prestataires de l'aide sociale lorsqu'elles sont comparées aux adhérentes. De façon intéressante, nous avons mesuré une augmentation de la persistance de l'ordre de 21% chez les femmes prestataires de l'aide sociale dans la cohorte post-WHI comparativement aux adhérentes du même groupe.

5.2 Critique de la méthodologie

Lors de l'élaboration de la méthodologie de la recherche, nous avons tenté de nous prémunir au maximum contre les différents biais qui peuvent venir altérer la validité interne de l'étude. La base de données de la Régie d'assurance-maladie du Québec a comme avantage principal de disposer d'un important échantillon qui représente bien la population que nous cherchons à décrire. De plus, le fait d'avoir un large échantillon permet d'avoir une puissance adéquate lors des analyses. Par ailleurs, cet outil a été précédemment validé dans le cadre d'une étude[93] et est employé couramment pour des études pharmacoépidémiologiques menées auprès de la population québécoise. Les études effectuées à l'aide de cette base de données permettent également d'obtenir de l'information en condition réelle d'utilisation des thérapies. Par contre, l'emploi d'une telle base de données n'a pas que des avantages et une revue systématique des limites potentielles est de mise.

5.2.1 Biais de sélection

Nous avons tenté de minimiser le biais de sélection en choisissant de façon aléatoire un large échantillon provenant d'une importante banque de données. Les deux cohortes ont été sélectionnées à des moments différents, mais selon les mêmes critères. Il n'y a donc pas raison de croire que certaines patientes sont venues préférentiellement à notre attention. Par ailleurs, cette étude portait sur les nouvelles utilisatrices d'hormonothérapie substitutive, ce

qui implique que les cas incidents ont été sélectionnés, permettant ainsi une meilleure identification des sujets et une meilleure mesure de l'exposition.

Le taux de censure a été plus important dans la cohorte post-WHI, ce qui a comme conséquence que la persistance au traitement peut sembler plus faible dans cette cohorte. Afin de contrôler les raisons permettant d'expliquer cette perte au suivi différente entre les deux groupes, une analyse statistique sur les raisons de censure a été réalisée. Les sous-analyses effectuées ont permis de constater que les taux de perte de couverture et de décès, raisons qui auraient pu entraîner un biais, n'étaient pas significativement différents entre les deux cohortes. La différence au niveau du taux de censure est que plus de femmes de la cohorte post-WHI ont été censurées en raison de la fin de la période de suivi. Cette perte au suivi inégale n'étant pas reliée à l'exposition, ni à l'événement, nous sommes donc confiants qu'aucun biais de sélection n'a été introduit dans cette étude.

5.2.2 *Biais d'information*

Cette limite est probablement celle qui affecte le plus la qualité des résultats de cette étude. Premièrement, notre étude est dépendante de la qualité de l'information qui compose les bases de données de la RAMQ. En effet, si certaines informations sont mal codées dans la base, nos résultats s'en trouvent affectés. De plus, les données servant à coder les critères d'exclusion et les différents déterminants de la persistance n'étaient disponibles qu'un an avant la date index. Cette contrainte a pour conséquence que certaines patientes qui auraient dû être exclues ne l'ont pas été et que certains déterminants ont pu être mal mesurés. Dans le contexte de notre étude, ce type d'erreur est aléatoire, ce qui veut dire qu'elle risque autant d'affecter la cohorte pré-WHI que la cohorte post-WHI. Ceci entraînerait alors une erreur de classification non-différentielle, qui aurait pour conséquence de diluer la force de l'association.

La durée de traitement avec l'hormonothérapie substitutive est estimée à l'aide des dates de service rapportées par le pharmacien. La patiente peut décider de changer la façon

de prendre son médicament sans que la posologie de l'ordonnance ne soit modifiée. L'utilisation de la durée de traitement inscrite par le pharmacien comme proxy pour évaluer la durée de traitement peut donc sous-estimer la durée réelle de la thérapie. Afin de minimiser les problèmes reliés à l'adhésion au traitement, nous avons utilisé une période de grâce de 60 jours pour que le renouvellement de l'ordonnance soit effectué. De plus, nous avons effectué des analyses de sensibilité en utilisant des périodes de grâce de 45 et 90 jours. L'emploi d'une période de grâce de 60 jours peut surestimer la persistance réelle au traitement; les analyses de sensibilité ont cependant démontré que l'impact sur nos résultats est négligeable.

Une thérapie transdermique peut être utilisée sans qu'une demande de remboursement de médicament d'exception n'ait été remplie par le médecin ou que le produit ait été autorisé par le gouvernement. La base de données de la RAMQ ne nous permet pas d'obtenir, ni de contrôler pour les produits hors formulaire ou les produits dont la demande de médicament d'exception n'a pas été autorisée. Si un passage de la thérapie orale vers la thérapie transdermique a eu lieu, la durée de la thérapie mesurée est alors inférieure à la durée réelle et des conclusions erronées peuvent être tirées. Il se peut que les résultats du WHI aient poussé les femmes à employer les thérapies transdermiques, mais la base de données de la RAMQ ne nous permet pas de connaître l'usage réel de ce type de thérapie, ce qui peut venir limiter nos résultats. En effet, un taux de persistance plus élevé dans la cohorte post-WHI aurait pu être mesuré si toutes les données concernant les thérapies transdermiques avaient été incluses dans l'étude. Afin de remédier à ce problème, notre étude aurait pu être complétée par une analyse et une comparaison des statistiques de vente, obtenues auprès des compagnies pharmaceutiques, entre les thérapies orales et transdermiques. Ces données pourraient également être mises en parallèle avec les données d'utilisation obtenues dans notre étude, ce qui aurait permis de mesurer l'importance de ce biais.

5.2.3 *Limites reliées à l'indication de traitement*

L'indication du traitement est un facteur confondant important, car la raison d'utilisation d'un traitement est souvent associée intimement à la persistance. Dans la présente étude, nous ne connaissons pas les raisons de l'initiation de l'hormonothérapie substitutive et ces raisons influencent directement la durée du traitement, affectant ainsi les conclusions. En effet, la banque de données de la RAMQ ne nous permet pas de savoir si l'hormonothérapie substitutive est utilisée dans un but préventif ou curatif. La sévérité des symptômes pourrait venir confondre les résultats. En effet, il peut être adéquat de poursuivre l'hormonothérapie substitutive chez une femme très symptomatique malgré la présence de facteurs de risque d'une maladie cardiovasculaire.

La raison de la cessation de la thérapie est soumise aux mêmes limites que la raison d'initiation. En effet, il nous est impossible de savoir si la thérapie est cessée suite à une incapacité à soulager les symptômes de la ménopause, à l'apparition d'effets indésirables ou secondaires à la thérapie ou encore à la présence d'une contre-indication à la prise d'hormonothérapie substitutive ou suite à la publicité négative dont l'hormonothérapie substitutive a fait l'objet après la publication du rapport du WHI.

Afin de contrôler pour ces limites potentielles, il aurait pu être intéressant de relier les informations obtenues dans le cadre de cette étude avec les données de questionnaires portant sur la prise d'hormonothérapie substitutive dans une population semblable à celle de notre étude. La mise en parallèle de nos résultats avec les données de dossiers médicaux provenant d'un échantillon de notre cohorte aurait également permis de remédier à ce problème.

5.2.4 *Biais de confusion*

Certaines variables qui ne peuvent être mesurées directement dans le cadre de cette étude peuvent masquer une relation que nous cherchons à faire ressortir. Les bases de

données de la RAMQ ne donnent pas accès aux informations concernant les habitudes de vie des patientes. En effet, certaines femmes peuvent présenter des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires ne pouvant pas être mesurés dans la base de données tels le tabagisme, l'obésité, une pression artérielle ou un bilan lipidique élevés, la sédentarité, une consommation d'alcool ou une alimentation inadéquate. Ces différentes variables pourraient être des déterminants non négligeables de la cessation de l'hormonothérapie substitutive et leurs présences dans notre étude auraient pu permettre de mieux comprendre le profil de décision conduisant à la cessation du traitement.

La prise de l'hormonothérapie a été souvent corrélée au statut socio-économique. En effet dans les études observationnelles antérieures, les femmes utilisant l'hormonothérapie provenaient en général d'un milieu plus aisé et étaient plus éduquées[94]. Dans le cadre de notre étude, le statut socio-économique a été estimé en comparant les prestataires de l'aide sociale avec les adhérentes. Cette estimation est sommaire et peut contribuer à diluer l'effet réel du niveau de revenu sur la probabilité de cesser la thérapie. Par ailleurs, la base de données de la RAMQ ne permet pas de connaître le niveau de scolarité des femmes, ce qui peut avoir un impact non négligeable sur leur niveau de connaissance des résultats du WHI et donc sur leur risque de cesser la thérapie. De la même façon que pour le biais d'indication, les variables de confusion auraient pu être contrôlées en reliant les données de cette étude avec un questionnaire qui aurait été administré à un échantillon de notre population d'étude.

5.2.5 *Biais de l'investigateur*

Ce biais apparaît lorsque le chercheur interprète, non intentionnellement, les données dans un contexte ou un modèle d'étude particulier, ce qui a pour conséquence de biaiser les résultats de l'étude vers l'idée préconçue du chercheur. Dans le cadre de cette étude, les changements notés ont été reliés aux conclusions de l'étude du *Women's Health Initiative*. Il est cependant possible que les changements survenus soient le résultat d'autres

variables non incluses dans l'étude. Afin de contrôler pour ce biais, les résultats obtenus et les conclusions qui en ont été tirées peuvent être comparés aux résultats provenant d'études ayant des objectifs similaires à notre étude, mais dont la méthodologie serait différente.

5.2.6 *Validité externe de la recherche*

Les bases de données de la RAMQ nous permettent d'effectuer des études sur de larges tailles d'échantillons. Par contre, on peut se questionner à savoir si la population couverte par l'assurance médicament provinciale représente bien l'ensemble de la population québécoise. Le régime d'assurance-médicaments de la RAMQ couvre environ trente pour-cent des femmes québécoises âgées entre 45 et 55 ans, mais cent pour-cent des prestataires de l'aide sociale. Notre échantillon sur-représente donc les femmes disposant d'un faible revenu. En effet, environ 12% des femmes québécoises âgées entre 45 à 55 ans bénéficient de l'assurance-emploi[95], alors que 30% de notre échantillon est prestataire de l'aide sociale. Cette divergence s'explique par le fait que les femmes évoluant sur le marché du travail peuvent disposer d'une assurance médicament privée. L'implication de cette faille dans la validité externe de cette étude a pour conséquence que l'impact mesuré dans le cadre de cette étude est probablement inférieur à l'impact réel survenu au niveau de la population générale. En effet, le niveau de connaissances des résultats de l'étude du WHI est associé au niveau d'éducation[74] qui est corrélé au niveau de revenu. Compte tenu que nos résultats ont démontré que les femmes prestataires de l'aide sociale avaient moins tendance à cesser leur thérapie suite à la publication du WHI, on peut s'attendre à ce que le taux de cessation soit plus élevé dans la population québécoise totale.

Notre étude se limite aux femmes âgées entre 45 et 55 ans, groupe dans lequel l'emploi de l'hormonothérapie substitutive est toujours justifié selon la sévérité des symptômes ressentis. Il est évident que des données différentes, concernant la cessation de l'hormonothérapie substitutive, pourraient être obtenues dans une population de femmes sous hormonothérapie substitutive âgées de plus de 55 ans.

Chapitre VI

Conclusion

6 Conclusion

La publication du rapport du WHI, en juillet 2002, a entraîné un important battage médiatique qui s'est poursuivi plus d'un an après la diffusion des conclusions de l'étude. En réponse à cette publication, différents groupes d'experts se sont penchés sur la place de l'hormonothérapie substitutive comme agent préventif et curatif chez les femmes ménopausées et de nouvelles recommandations d'utilisation ont été émises. Suite à ces nouvelles recommandations et à la publicité dont l'hormonothérapie substitutive a fait l'objet, nous avons émis l'hypothèse que des changements de pratique étaient à prévoir. Malgré le fait que notre étude a eu lieu très tôt après la diffusion des résultats du WHI, un impact substantiel peut déjà être mesuré à différents niveaux. En effet, nous avons pu mettre en évidence que le nombre d'ordonnances d'hormonothérapie substitutive a chuté rapidement après la publication des résultats, de même que le nombre de nouvelles utilisatrices. Moins d'un an après la diffusion des résultats, nous avons également pu constater que les caractéristiques de la thérapie utilisée par les femmes nouvellement traitées se sont modifiées, particulièrement en ce qui concerne les doses d'œstrogènes utilisées. Par ailleurs, le taux de persistance à un an s'est avéré nettement inférieur chez les femmes qui initiaient l'hormonothérapie substitutive après la publication du rapport du WHI. Au niveau des déterminants de la cessation du traitement d'hormonothérapie substitutive, l'effet mesuré est moins marqué mais laisse tout de même présager que des changements sont en train de s'accomplir.

À l'heure actuelle, plusieurs controverses subsistent à propos de l'hormonothérapie substitutive. En effet, le *Women's Health Initiative* a laissé plusieurs questions en suspend qui risquent fort peu d'être répondues, compte tenu de l'usage essentiellement préventif de l'hormonothérapie substitutive et des options plus sécuritaires qui existent. Les principaux points de controverses sont les suivants :

- Est-ce que les effets obtenus par le WHI sont proportionnels à la dose utilisée?

- Est-ce que des effets semblables sont obtenus par les autres voies d'administration de l'hormonothérapie substitutive?
- Est-ce que les mêmes effets sont à prévoir dans une population différente (par exemple, plus jeune)?
- Quel est le rôle réel du progestatif dans les effets délétères de l'hormonothérapie substitutive?

Compte tenu que notre étude a eu lieu très tôt après la publication du WHI, il serait intéressant de voir si les changements de pratique concernant l'hormonothérapie se sont poursuivis et de mettre en parallèle ces changements avec les points qui sont toujours controversés. Afin de renforcer l'information obtenue dans le cadre de notre étude, il serait pertinent d'identifier les raisons d'utilisation et de cessation de l'hormonothérapie substitutive chez les femmes nouvellement traitées à l'aide d'un questionnaire distribuée à un échantillon de notre cohorte. Ceci permettrait de s'assurer plus efficacement que la pratique adhère aux nouvelles recommandations. Par ailleurs, notre étude portait sur les femmes nouvellement traitées âgées entre 45 et 55 ans, chez qui l'hormonothérapie substitutive est, malgré tout, encore indiquée pour une courte période de temps. Il serait important de regarder l'impact qu'a eu la publication du WHI dans un groupe de femmes de plus de 55 ans, chez qui l'hormonothérapie substitutive ne devrait pratiquement plus être utilisée.

Chapitre VII

Bibliographie

Bibliographie

1. Hulley, S., et al., *Randomized Trial of Estrogen Plus Progestin for Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group*. JAMA, 1998. **280**(7): p. 605-613.
2. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, *Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial*. JAMA, 2002. **288**(3): p. 321-333.
3. Wassertheil-Smoller, S., et al., *Effect of Estrogen Plus Progestin on Stroke in Postmenopausal Women. The Women's Health Initiative: A Randomized Trial*. JAMA, 2003. **289**(20): p. 2673-2684.
4. Smith, T. and E. Contestabile, *Sommaire Exécutif. Dans: Consensus canadien sur la ménopause et l'ostéoporose 2000/2001*. J Obstet Gynaecol Can, 2001. **23**(9): p. 855-862.
5. Kalantaridou, S.N., S.R. Davis, and K.A. Calis, *Hormone Replacement Therapy*, in *Pharmacotherapy, A Pathophysiologic Approach*, J.T. Dipiro, et al., Editors. 2002, McGraw-Hill Medical Publishing Division: New York. p. 1491-1510.
6. Frankhauser, M.P., *Menstruation-Related Disorders*, in *Pharmacotherapy, A Pathophysiologic Approach*, J.T. Dipiro, et al., Editors. 2002, McGraw-Hill Medical Publishing Division: New York. p. 1463-80.

7. Writing Group for the PEPI Trial, *Effects of Hormone Replacement Therapy on Endometrial Histology in Postmenopausal Women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial*. JAMA, 1996. **275**(5): p. 370-5.
8. Ferreira, E. and T. Brown, *Pharmacothérapie. Dans: Consensus canadien sur la ménopause et l'ostéoporose*. J Obstet Gynecol Can, 2001. **23**(11): p. 1124-1133.
9. Régie de l'assurance maladie, ed. *Liste de médicaments*. ed. 15. Vol. octobre. 2003, Régie de l'assurance maladie: Québec.
10. Humphrey, L.L., B.K. Chan, and H.C. Sox, *Postmenopausal Hormone Replacement Therapy and the Primary Prevention of Cardiovascular Disease*. Ann Intern Med, 2002. **137**(4): p. 273-284.
11. Henderson, B.E., A. Paganini-Hill, and R.K. Ross, *Estrogen Replacement Therapy and Protection from Acute Myocardial Infarction*. Am J Obstet Gynecol, 1988. **159**(2): p. 312-317.
12. Turek, M. and C. Derzko, *Hormonothérapie substitutive et maladies cardiovasculaires. Dans: Consensus canadien sur la ménopause et l'ostéoporose*. J Obstet Gynaecol Can, 2001. **23**(10): p. 990-997.
13. Stampfer, M.J., et al., *Postmenopausal Estrogen Therapy and Cardiovascular Disease: Ten Year Follow-up from the Nurses' Healthy Study*. N Engl J Med, 1991. **325**: p. 756-762.
14. Stampfer, M.J., et al., *A Prospective Study of Postmenopausal Estrogen Therapy and Coronary Heart Disease*. N Engl J Med, 1985. **313**(17): p. 1044-1049.

15. Grodstein, F., et al., *Postmenopausal Estrogen and Progestin Use and the Risk of Cardiovascular Disease*. N Engl J Med, 1996. **335**(7): p. 453-461.
16. Colditz, G.A., et al., *Menopause and the Risk of Coronary Heart Disease in Women*. N Engl J Med, 1987. **316**(18): p. 1105-1110.
17. Wilson, P.W.F., R.J. Garrison, and W.P. Castelli, *Postmenopausal Estrogen Use, Cigarette Smoking, and Cardiovascular Morbidity in Women over 50. The Framingham Study*. N Engl J Med, 1985. **313**: p. 1038-1043.
18. Grady, D., et al., *Hormone Therapy to Prevent Disease and Prolong Life in Postmenopausal Women*. Ann Intern Med, 1992. **117**(12): p. 1016-1037.
19. Grodstein, F., J.E. Manson, and M.J. Stampfer, *Postmenopausal Hormone Use and Secondary Prevention of Coronary Events in Nurses' Health Study. A prospective, Observational Study*. Ann Intern Med, 2001. **135**(1): p. 1-8.
20. Nelson, H.D., et al., *Postmenopausal Hormone Replacement Therapy. Scientific Review*. JAMA, 2002. **288**(7): p. 872-881.
21. Women's Health Initiative Steering Committee, *Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal Women With Hysterectomy. The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial*. JAMA, 2004. **291**(14): p. 1701-12.
22. Garbe, E. and S. Suissa, *Issues to debate on the Women's Health Initiative (WHI) Study: Hormone Replacement Therapy and Acute Coronary Outcomes: Methodological Issues Between Randomized and Observational Studies*. Human Reproduction, 2004. **19**(1): p. 8-13.

23. Petitti, D., *Hormone Replacement Therapy and Coronary Heart Disease: Results of Randomized Trials*. Progress in Cardiovascular Diseases, 2003. **46**(3): p. 231-8.
24. Samsioe, G., *HRT and Cardiovascular Disease*. Annals New York Academy of Sciences, 2003. **997**: p. 358-72.
25. Grodstein, F., et al., *A Prospective, Observational Study of Postmenopausal Hormone Therapy and Primary Prevention of Cardiovascular Disease*. Ann Intern Med, 2000. **133**(12): p. 999-1001.
26. Viscoli, C.M., et al., *A Clinical Trial of Estrogen-Replacement Therapy After Ischemic Stroke*. N Engl J Med, 2001. **345**(17): p. 1243-9.
27. Brass, L.M., *Hormone Replacement Therapy and Stroke*. Clinical Trials Review. Stroke, 2004. **35** (suppl I): p. 2644-7.
28. Jick, H., et al., *Risk of Hospital Admission for Idiopathic Venous Thromboembolism Among Users of Postmenopausal Oestrogens*. Lancet, 1996. **348**: p. 981-983.
29. Daly, E., et al., *Risk of Venous Thromboembolism in Users of Hormone Replacement Therapy*. Lancet, 1996. **348**: p. 977-980.
30. Grodstein, F., et al., *Prospective Study of Exogenous Hormones and Risk of Pulmonary Embolism in Women*. Lancet, 1996. **348**: p. 983-987.
31. Grady, D., et al., *Postmenopausal Hormone Therapy Increases Risk for Venous Thromboembolic Disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*. Ann Intern Med, 2000. **132**(9): p. 689-96.

32. Miller, J., B.K.S. Chan, and H.D. Nelson, *Postmenopausal Estrogen Replacement and Risk for Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analysis for the U.S. Preventive Services Task Force*. *Ann Intern Med*, 2002. **136**(9): p. 680-690.
33. Bélisle, S. and C. Derzko, *Hormonothérapie substitutive et cancer. Dans: Consensus canadien sur la ménopause et l'ostéoporose*. *J Obstet Gynaecol Can*, 2001. **23**(12): p. 1125-1130.
34. Nanda, K., et al., *Hormone Replacement Therapy and the Risk of Colorectal Cancer: a Meta-Analysis*. *Obstetrics & Gynecology*, 1999. **93**(5Pt2): p. 880-888.
35. Grodstein, F., P.A. Newcomb, and M.J. Stampfer, *Postmenopausal Hormone Therapy and the Risk of Colorectal Cancer: a Review and Meta-analysis*. *Am J Med*, 1999. **106**: p. 574-582.
36. Chlebowski, R.T., et al., *Estrogen plus Progestin and Colorectal Cancer in Postmenopausal Women*. *N Engl J Med*, 2004. **350**(10): p. 991-1004.
37. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, *Breast Cancer and Hormone Replacement Therapy: Collaborative Reanalysis of Data from 51 Epidemiological Studies of 52 705 women with Breast Cancer and 108 401 Women without Breast Cancer*. *Lancet*, 1997. **350**: p. 1047-1059.
38. Colditz, G.A., et al., *The Use of Estrogens and Progestins and the Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women*. *N Engl J Med*, 1995. **332**(24): p. 1589-93.
39. Schairer, C., et al., *Menopausal Estrogen and Estrogen-Progestin Replacement Therapy and Breast Cancer Risk*. *JAMA*, 2000. **283**(4): p. 485-491.

40. Million Women Study Collaborators, *Breast Cancer and Hormone-Replacement Therapy in the Million Women Study*. *Lancet*, 2003. **362**: p. 419-427.
41. Li, C.I., *Postmenopausal Hormone Therapy and the Risk of Breast Cancer; the View of an Epidemiologist*. *Maturias*, 2004. **49**: p. 44-50.
42. La Vecchia, C., *Estrogen and Combined Estrogen-progestogen Therapy in the Menopause and Breast Cancer*. *The Breast*, 2004. **13**: p. 515-8.
43. Grady, D., et al., *Hormone Replacement Therapy and Endometrial Cancer Risk: A Meta-Analysis*. *Obstetrics & Gynecology*, 1995. **85**(2): p. 304-13.
44. Sismondi, P. and N. Biglia, *HRT and Gynaecologic Cancer after WHI: Old Stuff or new Doubts?* *Maturias*, 2004. **48**: p. 13-8.
45. Hopkins, M.L., M. Fung Kee Fung, and R. Shorr, *Ovarian Cancer Patients and Hormone Replacement Therapy: a Systematic Review*. *Gynecologic Oncology*, 2004. **92**: p. 827-32.
46. Pike, M.C., C.L. Pearce, and A.H. Wu, *Prevention of Cancers of the Breast, Endometrium and Ovary*. *Oncogene*, 2004. **23**: p. 6379-91.
47. Anderson, G.L., et al., *Effects of Estrogen Plus Progestin on Gynecologic Cancers and Associated Diagnostic Procedures*. *JAMA*, 2003. **290**(13): p. 1739-48.
48. Yuen, C.K., et al., *Ostéoporose. Dans: Consensus canadien sur la ménopause et l'ostéoporose*. *J Obstet Gynaecol Can*, 2001. **23**(10): p. 1004-1015.

49. Ettinger, B., H.K. Genant, and C.E. Cann, *Long-term Estrogen Replacement Therapy Prevents Bone Loss and Fractures*. *Ann Intern Med*, 1985. **102**(3): p. 319-324.
50. Lufkin, E.G., et al., *Treatment of Postmenopausal Osteoporosis with Transdermal Estrogen*. *Ann Intern Med*, 1992. **117**(1): p. 1-9.
51. Schneider, D.L., E.L. Barrett-Connor, and D.J. Morton, *Timing of Postmenopausal Estrogen for Optimal Bone Mineral Density. The Rancho Bernardo Study*. *JAMA*, 1997. **277**(7): p. 543-547.
52. Torgerson, D.J. and S.E.M. Bell-Syer, *Hormone Replacement Therapy and Prevention of Nonvertebral Fractures. A Meta-analysis of Randomized Trials*. *JAMA*, 2001. **285**(22): p. 2891-2897.
53. Sherwin, B.B., *Les hormones et le cerveau. Dans: Consensus canadien sur la ménopause et l'ostéoporose*. *J Obstet Gynaecol Can*, 2001. **23**(11): p. 1121-1123.
54. LeBlanc, E.S., et al., *Hormone Replacement Therapy and Cognition. Systematic Review and Meta-analysis*. *JAMA*, 2001. **285**(11): p. 1489-99.
55. Zandi, P.P., et al., *Hormone Replacement Therapy and Incidence of Alzheimer Disease in Older Women. The Cache County Study*. *JAMA*, 2002. **288**(17): p. 2123-9.
56. Women's Health Initiative Memory Study, *Conjugated Equine Estrogens and Incidence of Probable Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women*. *JAMA*, 2004. **291**(24): p. 2947-58.

57. Women's Health Initiative Memory Study, *Conjugated Equine Estrogens and Global Cognitive Functions in Postmenopausal Women*. JAMA, 2004. **291**(24): p. 2959-68.
58. Henderson, V.K., et al., *Postmenopausal Hormone Therapy and Alzheimer's Disease Risk: Interaction with Age*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005. **76**(1): p. 103-5.
59. Craig, M.C., P.M. Maki, and D.G.M. Murphy, *The Women's Health Initiative Memory Study: Findings and Implications for Treatment*. Lancet Neurol, 2005. **4**(3): p. 190-4.
60. Blake, J., et al., *Énoncé de principe de la SOGC au sujet du rapport WHI sur l'utilisation d'oestrogènes et de progestatifs par les femmes post-ménopausées. Appendice: Révisions des recommandations du consensus canadien sur la ménopause et l'ostéoporose*. JOGC, 2002. **24**(10): p. 1-11.
61. Canadian Task Force on Preventive Health Care, *Postmenopausal Hormone Replacement Therapy for Primary Prevention of Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*. CMAJ, 2004. **170**(9): p. 1388-90.
62. Wathen, C.N., et al., *Hormone Replacement Therapy for the Primary Prevention of Chronic Diseases: Recommendation Statement From the Canadian Task Force on Preventive Health Care*. CMAJ, 2004. **170**(10): p. 1535-9.
63. U.S. Preventive Services Task Force, *Postmenopausal Hormone Replacement Therapy for Primary Prevention of Chronic Condition: Recommendations and Rationale*. Ann Intern Med, 2002. **137**(10): p. 834-839.

64. U.S. Preventive Services Task Force, *Hormone Therapy for the Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women: Recommendations from the U.S. Preventive Services Task Force*. Ann Intern Med, 2005. **142**(10): p. 855-60.
65. Reynolds, R.F., et al., *The Role of Treatment Intention and Concerns about Side Effects in Women's Decision to Discontinue Postmenopausal Hormone Therapy*. Maturias, 2002. **43**: p. 183-194.
66. Reynolds, R.F., et al., *Discontinuation of Postmenopausal Hormone Therapy in a Massachusetts HMO*. Journal of Clinical Epidemiology, 2001. **54**: p. 1056-1064.
67. Reynolds, R.F., et al., *Side Effects and Sociobehavioral Factors Associated with the Discontinuation of Hormone Therapy in a Massachusetts Health Maintenance Organization*. Menopause, 2001. **8**(3): p. 189-199.
68. Vbihtamäki, T., R. Savilahti, and R. Tuimala, *Why Do Postmenopausal Women Discontinue Hormone Replacement Therapy?* Maturias, 1999. **33**: p. 99-105.
69. Kotzan, J.A., B.C. Martin, and W.E. Wade, *Persistence With Estrogen Therapy in a Postmenopausal Medicaid Population*. Pharmacotherapy, 1999. **19**(30): p. 363-369.
70. Pilon, D., A.M. Castilloux, and J. Leloir, *Estrogen Replacement Therapy: Determinants of Persistence with Treatment*. Obstetrics & Gynecology, 2001. **97**(1): p. 97-100.
71. Gavin, N.J., J.M. Thorp, and R.L. Ohsfeldt, *Determinants of Hormone Replacement Therapy Duration Among Postmenopausal Women with Intact Uteri*. Menopause, 2001. **8**(5): p. 377-383.

72. Sawka, A.M., et al., *Attitudes of Women Who Are Currently Using or Recently Stopped Estrogen Replacement Therapy With or Without Progestins: Results of the AWARE Survey*. JOGC, 2004. **26**(11): p. 967-73.
73. McIntosh, J. and S.J. Blalock, *Effects of Media Coverage of Women'S Health Initiative Study on Attitudes and Behavior of Women Receiving Hormone Replacement Therapy*. Am J Health-Syst Pharm, 2004. **65**: p. 69-74.
74. Ettinger, B., et al., *Effect of the Women's Health Initiative on Women's Decisions to Discontinue Postmenopausal Hormone Therapy*. Obstetrics & Gynecology, 2003. **102**(6): p. 1225-1232.
75. Ena, G. and S. Rozenberg, *Issues to Debate on the Women's Health Initiative (WHI) Study. Prescription Attitudes Among Belgian Gynaecologists After Premature Discontinuation of the WHI Study*. Human Reproduction, 2003. **18**(11): p. 2245-2248.
76. Csizmadi, I., et al., *Use of Postmenopausal Estrogen Replacement Therapy From 1981 to 1997*. CMAJ, 2002. **166**(2): p. 187-8.
77. Wysowski, D.K. and L.A. Governale, *Use of Menopausal Hormones in the United States, 1992 through June, 2003*. Pharmacoeconomics and Drug Safety (Forthcoming). Consult at www.interscience.wiley.com on February 6th 2005., 2004.
78. Hersh, A.L., M.L. Stefanick, and R.S. Stafford, *National Use of Postmenopausal Hormone Therapy. Annual Trends and Responce to Recent Evidence*. JAMA, 2004. **291**(1): p. 47-53.

79. Austin, P.C., et al., *Prescriptions for estrogen replacement therapy in Ontario before and after publication of the Women's Health Initiative Study [comment]*. JAMA, 2003. **289**(24): p. 3241-3242.
80. Parsells Kelly, J., et al., *Use of Postmenopausal Hormone Therapy Since the Women's Health Initiative Findings*. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2005. **(In press)**(consult on www.interscience.wiley.com on May 9th, 2005).
81. Newton, K.M., et al., *The Impact of Comorbidities on Hormone Use. After the 2002 Release of the Women's Health Initiative*. *J Gen Intern Med*, 2005. **20**: p. 350-6.
82. Buist, D.S.M., et al., *Hormone Therapy Prescribing Patterns in the United States*. *Obstetrics & Gynecology*, 2004. **104**(5 (pt1)): p. 1042-50.
83. Lawton, B., et al., *Changes in Use of Hormone Replacement Therapy After the Report From Women's Health Initiative: cross sectional Survey Users*. *British Medical Journal*, 2003. **327**: p. 845-6.
84. World Health Organization, *International Classification of Diseases. Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries and Cause of Death. 9th revision*. 9th revision ed. 1977, Geneva, Switzerland: World Health Organization. (Publication no. PHS 80-1260).
85. Statistics Canada Health Division, ed. *Canadian Classification of Diagnostic, Therapeutic, and Surgical Procedures, 2nd edition*. 1986, Supply and Services: Ottawa, Ontario, Canada.
86. American Society of Health-System Pharmacists, ed. *AHFS Drug Information 1999*. 1999, American Society of Health-System Pharmacists: Bethesda.

87. Working Group on Hypercholesterolemia and Other Dyslipidemias, *Recommendations for the Management and Treatment of Dyslipidemia*. CMAJ, 2000. **162**(10): p. 1441-7.
88. Di Matteo, M.R., H.S. Lepper, and T.W. Croghan, *Depression is a Risk Factor for Noncompliance with Medical Treatment: Meta-analysis of the Effect of Anxiety and Depression on Patient Adherence*. Arch intern Med, 2000. **160**(14): p. 2101-2107.
89. Kalbfleisch, J.P. and R.L.E. Prentice, *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. 1980: John Wiley & Sons.
90. Rosner, B., *Hypothesis testing: Categorical Data.*, in *Fundamentals of Biostatistics*. 1986, PWS Publishers: Boston, Mass. p. 302-367.
91. Apter, A., et al., *Adherence with Twice-daily Dosing of Inhaled Steroids*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. **157**(6 (Pt 1)): p. 1810-7.
92. Choo, P., et al., *A Cohort Study of Possible Risk Factors for Over-Reporting of Antihypertensive Adherence*. BMC Cardiovasc disorder, 2001. **1**(1): p. 1-6.
93. Tamblyn, R., et al., *The Use of Prescription Claims Database in Pharmacoepidemiological Research: the Accuracy and Comprehensiveness of the Prescription Claims Database In Quebec*. J Clin Epidemiol, 1995. **48**(8): p. 999-1009.
94. Matthews, K.A., et al., *Prior to Use of Estrogen Replacement Therapy, Are Users Healthier Than Nonusers?* Am J Epidemiol, 1996. **143**: p. 971-8.
95. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité sociale, *Rapport statistique sur les prestataires du programme d'assistance-emploi*. Janvier 2003. 2003, Direction

générale adjointe de la recherche, de l'évaluation et de la statistique: Québec. p. 1-10.

Chapitre VIII

Annexes

Tableau III. Formulations d'oestrogènes disponibles sur le marché canadien[5, 8, 9]

Oestrogène	Marque de commerce	Formulations disponibles	Forces disponibles (mg)	Dosages équivalents
<i>Oestrogènes conjugués équiens</i>	Premarin [®]	Co I C.V.	0,3;0,625;0,9;1,25;2,5 25mg/ml 0,625mg/g	0,625
<i>Oestrogènes conjugués synthétiques</i>	CES Congest [®] PMS-Conjugated Estrogens	Co	0,3;0,625;0,9;1,25 0,3;0,625;0,9;1,25;2,5 0,3;0,625;0,9;1,25	0,625
<i>Oestrogènes estérifiés</i>	Néo-Estrone [®] Oestrilin [®]	Co C.V. S.V.	0,3;0,625;1,25 1,0mg/g 0,25mg/g	0,625
<i>estropipate</i>	Ogen [®]	Co	0,625;1,25;2,5	0,625 (0,75)
<i>oestradiol micronisée (17β-oestradiol)</i>	Estrace [®]	Co	0,5;1,0;2,0	1,0
	Estraderm [®]	T	25; 50; 100 µg	
	Oesclim [®]	T	25; 50 µg	
	Viville [®]	T	37,5 ; 50; 75; 100 µg	
	Estradot [®]	T	37,5 ; 50; 75; 100 µg	
	Rhoxal-Estradiol Derm [®]	T	37,5 ; 50; 75; 100 µg	
	Climara [®]	T	25; 50; 75; 100 µg	
	Estrogel [®]	G	1,5/g	
	Vagifem [®]	Co V	25µg	
Estring [®]	A.V.	2,0mg/ anneau		

Co : comprimé oral; I : injectable; C.V. : crème vaginal; S.V. : suppositoires vaginaux; T : timbre cutané; G : gel topique; Co V : comprimé vaginal; A.V. : anneau vaginal

Tableau IV. Formulations de progestatifs disponibles sur le marché canadien [5, 8, 9]

Progestatif	Marque de commerce	Formulations disponibles	Forces disponibles (mg)
<i>Médroxyprogestérone acétate</i>	Provera [®] Ratio/Alti-MPA [®] Novo-Medrone pms-medroxyprogestérone Apo/Gen-Medroxy [®]	Co	2,5; 5; 10
<i>Médrogestérone</i>	Colprone [®]	Co	5
<i>Mégestrol</i>	Nu/Apo-Megestrol [®] Linmegestrol [®] Megace [®]	Co I	40; 160
<i>Progestérone micronisée</i>	Prometrium [®]	Co	100
<i>Noréthindrone</i>	Micronor [®]	Co	0,35
<i>Noréthindrone acétate</i>	Norlutate [®]	Co	5

Co : comprimé oral; I : injectable

Tableau V. Formulations combinées disponibles sur le marché canadien [5, 8, 9]

Combinaisons	Marque de commerce	Formulations disponibles	Forces disponibles
<i>Éthinylestradiol + acétate de noréthindrone</i>	FemHRT [®]	Co	5 µg /1 mg
<i>Oestrogènes conjugués équins + Médroxyprogestérone acétate</i>	Premplus [®]	Co	0,625mg /2,5mg
<i>17β-oestradiol + acétate de noréthindrone</i>	Estracomb [®] Estalis [®] Estalis Sequi [®]	T	50 µg /250 µg 50 µg /140 µg; 50 µg /250 µg 50 µg /140 µg; 50 µg /250 µg

Co : comprimé oral; T : timbre cutané