



Les trajectoires d'adhésion à l'hormonothérapie adjuvante au cours des cinq ans suivant l'initiation chez les femmes ayant eu un cancer du sein non- métastatique

Mémoire

Laurence Lambert-Côté

**Maîtrise en sciences pharmaceutiques - pharmaco-épidémiologie - avec
mémoire**

Maître ès sciences (M. Sc.)

Québec, Canada

© Laurence Lambert-Côté, 2019

Les trajectoires d'adhésion à l'hormonothérapie adjuvante au cours des cinq ans
suivant l'initiation chez les femmes ayant eu un cancer du sein non-métastatique

Mémoire

Laurence Lambert-Côté

Sous la direction de :

Sophie Lauzier, Ph.D.

Résumé

Malgré les bénéfices de l'hormonothérapie adjuvante (HA) pour réduire les risques de récurrence et de mortalité suite à un cancer du sein hormonodépendant, l'adhésion à l'HA est sous-optimale pour une grande proportion de femmes. Toutefois, les connaissances sur les patrons longitudinaux d'adhésion à l'HA demeurent limitées. Cette étude visait à : 1) identifier les trajectoires d'adhésion à l'HA pour les cinq ans suivant l'initiation; 2) décrire les trajectoires en utilisant des mesures traditionnelles d'adhésion (p.ex. la proportion de jours couverts (PJC)); 3) explorer les facteurs associés aux trajectoires. Une étude de cohorte a été réalisée à partir d'une enquête nationale française incluant des données administratives de dispensation d'HA. Les femmes ayant un diagnostic de cancer du sein non-métastatique et ≥ 1 dispensation d'HA au cours des 12 mois suivant le diagnostic ont été incluses. Le *Group-based trajectory modeling* a permis d'identifier les trajectoires d'adhésion en regroupant des patrons similaires de dispensations mensuelles d'HA. Des régressions logistiques polytomiques ont permis d'identifier les facteurs associés aux trajectoires. Parmi les 674 femmes incluses, cinq trajectoires d'adhésion à l'HA ont été identifiées : 1) *déclin rapide et arrêt* (5,2%), 2) *déclin modéré et arrêt* (6,4%), 3) *déclin lent* (17,2%), 4) *adhésion élevée* (30,0%), 5) *maintien d'une adhésion très élevée* (41,2%). La PJC moyenne pour les cinq ans était de 80%, mais variait de 10% à 97% selon les trajectoires. Les femmes n'ayant pas reçu de chimiothérapie ou de programme personnalisé de soins étaient plus susceptibles d'appartenir à des trajectoires présentant un déclin de l'adhésion suivi de l'arrêt de l'HA. Nos résultats fournissent des informations sur les patrons longitudinaux de l'adhésion à l'HA, les facteurs associés à ceux-ci et les moments critiques pour l'adhésion qui pourront être utilisés par les professionnels de la santé impliqués auprès de ces femmes.

Abstract

Despite the benefits of adjuvant endocrine therapy (AET) for reducing recurrence and mortality risks after hormone-sensitive breast cancer, AET adherence is sub-optimal for a high proportion of women. However, little is known about long-term patterns of AET adherence over the minimally recommended 5 years. Our objectives were to: 1) identify five-year AET adherence trajectory groups; 2) describe trajectory groups according to adherence measures traditionally used (i.e. the proportion of days covered (PDC)); 3) explore factors associated with trajectories. We conducted a five-year cohort study using data from a French national study that included AET dispensing administrative data. Women diagnosed with first non-metastatic breast cancer and having ≥ 1 AET dispensing in the 12 months after diagnosis were included. Group-based trajectory modeling was used to identify adherence trajectory groups by clustering similar patterns of monthly AET dispensing. Multinomial logistic regressions were used to identify factors associated with trajectories. Among 674 women, five AET adherence trajectory groups were identified: 1) *quick decline and stop* (5.2% of women); 2) *moderate decline and stop* (6.4%); 3) *slow decline* (17.2%); 4) *high adherence* (30.0%); 5) *maintenance of very high adherence* (41.2%). Mean 5-year PDC varied from 10% to 97% according to trajectories. Women who did not receive chemotherapy or a personalized care plan were more likely assigned to trajectories where AET adherence declined and stopped. Our results provide information on the diversity of longitudinal AET adherence patterns, the timing of decline and discontinuation and associated factors that could inform healthcare professionals.

Table des matières

Résumé	iii
Abstract.....	iv
Table des matières	v
Liste des tableaux	vii
Liste des figures.....	viii
Liste des abréviations	ix
Remerciements	x
Avant-propos	xi
Introduction	12
Définition du problème de recherche.....	12
Objectifs.....	13
Chapitre 1 : état des connaissances.....	15
1.1 Le cancer du sein	15
1.2 L'hormonothérapie adjuvante pour le cancer du sein hormonodépendant.....	15
1.3 La non-adhésion à l'hormonothérapie adjuvante : ampleur et conséquences	18
1.4 Les facteurs associés à l'adhésion à l'hormonothérapie adjuvante	18
1.4.1 Les facteurs sociaux et économiques	19
1.4.2 Les facteurs liés à la condition de santé de la patiente.....	20
1.4.3 Les facteurs liés à la patiente	20
1.4.4 Les facteurs liés au traitement.....	21
1.4.5 Les facteurs liés à l'équipe soignante et au système de santé	21
1.5 Les mesures de l'adhésion au traitement médicamenteux.....	22
1.6 La méthode du Group-based trajectory modeling	25
1.7 Conclusion	28
Chapitre 2 : méthodologie	29
2.1 Étude VICAN2	29
2.2 Devis de l'étude	31
2.3 Population	31
2.4 Source des données.....	32
2.5 Définition et mesure des variables.....	33
2.5.1 Adhésion à l'hormonothérapie adjuvante	33
2.5.2 Les facteurs associés aux trajectoires d'adhésion à l'hormonothérapie adjuvante	33
2.6 Analyses statistiques.....	35
2.6.1 Les trajectoires d'adhésion à l'hormonothérapie adjuvante.....	35
2.6.2 Description des trajectoires d'adhésion en utilisant les mesures traditionnelles de l'adhésion.....	37
2.6.3 Les facteurs associés aux trajectoires d'adhésion à l'hormonothérapie adjuvante	38
2.7 Considérations éthiques	39
Chapitre 3 : article de recherche	40
Résumé.....	41
Adherence trajectories of adjuvant endocrine therapy among women with breast cancer: a five-year cohort study using administrative databases	42
Abstract	44

Introduction.....	45
Methods	46
Results.....	50
Discussion	51
Conclusion	54
Conclusion.....	67
Bibliographie	81
Annexe A : PJC moyenne de 75% chez trois patientes durant un suivi de 12 mois	95
Annexe B : Sélection de la population	96
Annexe C : Codes utilisés pour identifier les métastases ou un autre cancer.....	97

Liste des tableaux

Table 1. Participant characteristics (n=674).....	56
Table 2. AET group-based trajectory models best-fit criteria (n=674)	59
Table 3. Traditional adherence measures according to AET adherence trajectory group....	61
Table 4. Association between sociodemographic and healthcare-related characteristics and AET adherence trajectory groups (n=674)	62

Liste des figures

Figure 1. Selection of the study population.....	55
Figure 2. AET group-based trajectory models comprising 2-6 groups over the five years of follow-up (n=674)	60

Liste des abréviations

AET	<i>Adjuvant endocrine therapy</i>
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
APPA	<i>Average posterior probability of assignment</i>
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification</i>
BIC	<i>Bayesian information criterion</i>
CI	<i>Confidence interval</i>
CIM	Classification internationale des maladies, 10 ^e révision
EBCTCG	<i>Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group</i>
GBTM	<i>Group-based trajectory modeling</i>
HA	Hormonothérapie adjuvante
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalle de confiance
ICD	<i>International Classification of Diseases 10th edition</i>
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale
IPM	Indice de possession de médicament
MPR	<i>Medication possession ratio</i>
OCC	<i>Odds of correct classification</i>
OMS	Organisation mondiale de la santé
OR	<i>Odds ratio</i>
PDC	<i>Proportion of days covered</i>
PJC	Proportion de jours couverts
RC	Rapport de cotes
RH	Rapport de hasard
SNIIRAM	Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie française
SD	<i>Standard deviation</i>
UMR 1252	Unité mixte de recherche 1252 sciences économiques et sociales de la santé et traitement de l'information médicale
SESSTIM	de la santé et traitement de l'information médicale
VICAN2	Étude VIe deux ans après un diagnostic de CANcer

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier ma directrice Sophie Lauzier avec qui la collaboration au cours des dernières années a mené à la réalisation de ce projet de maîtrise. Tes encouragements et ton dévouement m'ont permis de me dépasser, surtout en fin de parcours. Ces deux dernières années m'ont fait grandir tant sur le plan académique, professionnel que personnel et c'est en grande partie grâce à toi. Je suis particulièrement reconnaissante envers mes collaborateurs Anne-Déborah Bouhnik et Marc-Karim Bendiane, qui malgré la distance ont été d'un grand support et d'une grande générosité. Je remercie Myrto Mondor pour ses précieux conseils et son aide tout au long du projet.

Ensuite, la réalisation de ce projet n'aurait pas été le même sans le support de plusieurs personnes. Un sincère merci à Mauranne pour son appui et ce, jusqu'à la toute fin. Notre complicité aura fait sans aucun doute toute la différence pour ces deux années de maîtrise. Je tiens à remercier mes collègues de l'hôpital du Saint-Sacrement, notamment Denis, Véronique et Annie pour leurs encouragements, ainsi que Michel pour sa grande compréhension. Je remercie mes amis Cédric et Marie-Pier pour leur support dès le début de cette aventure, ainsi que toutes mes amies qui m'ont supporté en fin de parcours. Un merci bien particulier à celui qui a partagé ma vie depuis les dernières années, Samuel. La fin de ce chapitre de ma vie marquera le début d'une nouvelle vie ensemble. Merci à mes parents qui ont toujours cru en moi et qui m'ont toujours accompagné dans mes projets.

Enfin, j'aimerais exprimer ma reconnaissance envers toutes les personnes impliquées de près ou de loin dans la réalisation de ce projet de maîtrise ou de l'étude VICAN, ainsi qu'aux femmes ayant participé à cette étude. Ce projet n'aurait jamais pu avoir lieu sans vous.

Avant-propos

Ce projet de maîtrise en pharmaco-épidémiologie porte sur les trajectoires d'adhésion à l'hormonothérapie adjuvante (HA) chez les femmes ayant eu un cancer du sein non-métastatique et ce, pour les cinq années de traitement minimalement prescrites. Ce projet a été réalisé à partir de l'enquête nationale française « Vie deux ans après un diagnostic de CANcer » (VICAN2). Cette enquête avait comme objectif général de documenter les facteurs physiques, psychologiques et sociaux susceptibles d'altérer les conditions de vie, la réinsertion sociale et professionnelle deux ans après un premier diagnostic de cancer.

La première section de ce mémoire introduit la problématique et les objectifs du projet de maîtrise. Le premier chapitre présente une synthèse de la revue de la littérature pertinente. Le second chapitre présente la méthodologie utilisée pour la réalisation du projet de maîtrise portant sur les trajectoires d'adhésion à l'HA. Le troisième chapitre inclut le manuscrit présentant les résultats de cette étude et ayant pour titre : « *Adherence trajectories of adjuvant endocrine therapy among women with breast cancer: a five-year cohort study using administrative databases* ». En tant que première auteure de ce manuscrit, j'ai contribué, sous la supervision de Sophie Lauzier, Ph.D. et en étroite collaboration avec Anne-Déborah Bouhnik, Ph.D. et Marc-Karim Bendiane, Ph.D., à la revue de la littérature, à la planification de l'étude et des analyses, à la réalisation des analyses statistiques, à l'interprétation des résultats, ainsi qu'à la rédaction du manuscrit. Anne-Déborah Bouhnik, Ph.D., Marc-Karim Bendiane, Ph.D. et Laetitia Huiart, M.D., Ph.D. ont contribué à la conception et à la réalisation de l'enquête VICAN2. Sophie Lauzier, Ph.D., Anne-Déborah Bouhnik, Ph.D., Marc-Karim Bendiane, Ph.D. et Laetitia Huiart, M.D., Ph.D. ont contribué à la conception de la présente étude et au plan d'analyse. Anne-Déborah Bouhnik, Ph.D. Cyril Bérenger, M.Sc. et Myrto Mondor, M.Sc. ont contribué à la planification et à la réalisation des analyses statistiques. Tous les auteurs ont participé à l'interprétation des résultats et ont commenté le manuscrit. Le manuscrit a été revu pour l'anglais par Mme Sue-Ling Chang. Le manuscrit sera soumis à la revue *Journal of Clinical Oncology*.

INTRODUCTION

Définition du problème de recherche

Le cancer du sein est la forme de cancer qui touche le plus de femmes à l'échelle mondiale, avec plus de deux millions de nouveaux cas diagnostiqués en 2018 (1). L'hormonothérapie adjuvante (HA) est reconnue depuis plus de 40 ans comme un traitement efficace pour diminuer les risques de récurrence et de mortalité chez les femmes ayant un cancer du sein hormonodépendant (2, 3), soit 60% à 75 % des cancers du sein (2, 4, 5). L'HA est recommandée quotidiennement pour une période de 5 ou 10 ans suivant la fin des traitements initiaux (3). Malgré les bénéfices de ce traitement, l'adhésion à l'HA est sous-optimale pour une grande proportion de femmes (6, 7), augmentant alors les risques de récurrences (8) et de mortalité (9-11) ainsi qu'une augmentation des coûts pour les systèmes de soins de santé (8).

L'adhésion au traitement médicamenteux peut être définie comme le processus par lequel un patient prend sa médication telle que prescrite (12, 13). Selon la taxonomie de *l'European Society for Patient Adherence, Compliance, and Persistence*, l'adhésion comprend plusieurs composantes et phases, dont les termes originaux en anglais sont *initiation*, *persistence* et *implementation* (12, 13). Comme il n'existe pas à ce jour de consensus sur l'utilisation de ces termes en français, nous utiliserons dans ce mémoire la terminologie suivante : initiation (*initiation*), persistance (*persistence*) et observance (*implementation*). Selon cette taxonomie, le processus de l'adhésion débute d'abord avec l'initiation du traitement, c'est-à-dire la prise de la première dose du médicament prescrit. Ensuite, l'observance correspond au degré avec lequel la prise du médicament respecte la posologie et les modalités de prise prescrites. Enfin, la persistance est définie comme la durée entre l'initiation et le moment où le traitement est cessé. Certains auteurs définissent toutefois la persistance comme le fait de prendre le traitement pendant la durée prescrite ou recommandée (14).

De nombreuses études sur l'adhésion à l'HA ont été réalisées à partir de l'information sur la dispensation de ce médicament comprise dans les bases de données administratives (7, 15). Dans ces études, des mesures résumées de l'adhésion ont traditionnellement été utilisées (7, 15). Par exemple, la proportion de femmes non-persistantes a été estimée en utilisant la

« *refill-gap method* » (16-34) ou la méthode anniversaire (35). Ces mesures permettent d'évaluer si une femme a arrêté le traitement initial d'HA ou tout traitement d'HA durant une période spécifique (p. ex. 30, 60, 90 jours) ou à un certain moment durant le suivi. D'autres mesures d'adhésion, telles que la proportion de jours couverts (PJC) et l'indice de possession de médicament (IPM) ont été largement utilisées pour déterminer la couverture journalière par l'HA ou le niveau de possession du médicament (18, 21, 22, 26, 31, 34, 36-46). La PJC et l'IPM ont souvent été dichotomisés de manière arbitraire, au seuil de 80%. Une valeur supérieure ou égale à 80% correspondait à l'adhésion. L'avantage de ces mesures est de résumer la complexité du phénomène de l'adhésion à une mesure unique. En contrepartie, cette réduction ne permet pas de distinguer différents comportements liés à prise des médicaments dans le temps (47).

Le *Group-based trajectory modeling* (GBTM) (48, 49) est une alternative qui a récemment été utilisée en pharmaco-épidémiologie pour décrire l'adhésion à différents médicaments (47). Cette méthode permet de tenir compte de la nature complexe de l'adhésion et de sa nature dynamique dans le temps, permettant ainsi une meilleure classification et compréhension de l'adhésion à long terme (47, 50). À notre connaissance, seulement deux études, celles de Winn et al. (51) et Tervonen et al. (52), ont utilisé le GBTM pour décrire les trajectoires d'adhésion à l'HA. Ces études se sont limitées à la première année suivant l'initiation du traitement, alors que celui-ci est prescrit pour une durée minimale de cinq ans (3) ou aux femmes ayant un cancer du sein avec un récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) positif (approximativement entre 15 à 20% des cancers du sein (53)).

Objectifs

L'étude faisant l'objet de ce mémoire de maîtrise a pour objectif d'identifier les trajectoires d'adhésion à l'HA au cours des cinq années suivant l'initiation du traitement chez les femmes ayant eu un cancer du sein non-métastatique et ayant participé à une enquête nationale française (étude VICAN2).

Les objectifs spécifiques sont les suivants :

1. Identifier les trajectoires d'adhésion à l'HA chez les femmes atteintes d'un premier cancer du sein non-métastatique au cours des cinq années suivant l'initiation du traitement;
2. Décrire les trajectoires d'adhésion à l'HA en utilisant les mesures traditionnellement utilisées pour mesurer l'adhésion (proportion de femmes persistantes et PJC continu et dichotomique);
3. Explorer les facteurs associés à l'appartenance aux trajectoires d'adhésion à l'HA.

CHAPITRE 1 : ÉTAT DES CONNAISSANCES

1.1 Le cancer du sein

Le cancer du sein est le cancer ayant l'incidence la plus élevée chez les femmes dans le monde, comptabilisant près d'un cancer sur quatre chez les femmes selon les plus récentes statistiques de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (1). En France, on estime que près de 59 000 nouveaux cas de cancer du sein ont été diagnostiqués en 2017 et qu'environ 12 000 femmes sont décédées de cette maladie (54). Toujours en France, la survie nette à 5 ans et 10 ans suivant un diagnostic de ce type de cancer s'améliore depuis les années 1990, étant respectivement de 87% pour la période 2005-2010 et de 76% pour la période 2000-2010 (55). Au Canada, le cancer du sein est la forme de cancer la plus fréquente chez la femme. Environ une femme sur huit recevra un diagnostic de cancer du sein au cours de sa vie, tandis qu'une femme sur 31 en décèdera (56). Le taux de mortalité par cancer du sein chez la femme ajusté pour l'âge a diminué de plus de 44% depuis les années 1990 au Canada (56). Cette diminution pourrait s'expliquer en partie par le dépistage du cancer du sein qui permet une détection des cancers à un stade plus précoce, ainsi que par l'amélioration de l'efficacité des traitements (57, 58).

Les modalités de traitement pour la prise en charge du cancer du sein non-métastatique incluent la chirurgie au sein (p.ex. chirurgie mammaire conservatrice ou mastectomie) et/ou aux ganglions (p.ex. évidemment axillaire), la chimiothérapie, la radiothérapie, la thérapie ciblée (trastuzumab) et l'HA (59, 60). La suppression ovarienne pourrait être également recommandée dans certaines situations (59). Le choix de ces modalités de traitement est influencé par de nombreux facteurs, notamment le stade de la maladie, la taille de la tumeur, l'envahissement ganglionnaire, le risque de récurrence, le statut HER2, le statut ménopausique ainsi que le statut des récepteurs hormonaux de la tumeur (61).

1.2 L'hormonothérapie adjuvante pour le cancer du sein hormonodépendant

Le rôle de l'œstrogène dans le processus de développement des cancers du sein a été établi depuis longtemps (62, 63). Approximativement 60% à 75% des cancers du sein sont hormonodépendants, c'est-à-dire que la tumeur cancéreuse possède des récepteurs de

l'œstrogène (ER+) et/ou de la progestérone (PR+) positifs (2, 4, 5). Pour les cancers du sein hormonodépendants et non-métastatiques, l'hormonothérapie est un traitement adjuvant oral recommandé quotidiennement pour une période de 5 ou 10 ans suivant la fin des traitements initiaux (3).

L'HA comprend le tamoxifène et les inhibiteurs de l'aromatase. Le tamoxifène, utilisé depuis les années 1970, est un modulateur sélectif des récepteurs d'œstrogènes, c'est-à-dire qu'il inhibe la croissance des cellules tumorales par un antagonisme compétitif des œstrogènes (64). Il est recommandé pour les femmes pré-ménopausées ou péri-ménopausées (2, 3). Ensuite, les inhibiteurs de l'aromatase incluent l'anastrozole, le létrozole et l'exémestane qui empêchent la transformation des androgènes d'origine surrénalienne en œstrogènes (64). Ceux-ci sont recommandés pour les femmes post-ménopausées (2, 3).

L'utilisation de l'HA comporte plusieurs bénéfices. Une méta-analyse réalisée par le *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTCG) et portant sur 20 essais contrôlés à répartition aléatoire (n=21 457) a démontré que l'utilisation quotidienne du tamoxifène pendant cinq ans était associée à une diminution de 39% des risques de récives à 15 ans (Risque Relatif (RR)=0,61, Intervalle de Confiance (IC) à 95% (IC 95%)= 0,57–0,65) et à une diminution de 30% du taux annuel de mortalité pour cette même période (RR=0,70, IC 95%= 0,64–0,75) (65). Selon de récentes estimations, l'efficacité des inhibiteurs de l'aromatase serait égale ou même supérieure à celle du tamoxifène (66).

Certains effets indésirables graves sont aussi associés à l'utilisation de l'HA, mais ceux-ci demeurent rares (2). Dans la méta-analyse de l'EBCTCG, 2,4% des femmes ayant reçu du tamoxifène pendant 5 ans ont développé un cancer utérin sur une période de 15 ans, comparativement à 0,9% des femmes du groupe placebo (valeur-p=0.00001) (65). De plus, les résultats d'un essai contrôlé à répartition aléatoire (n=7 154) réalisé dans le cadre de *l'International Breast Cancer Intervention Study I* indiquent que la survenue d'évènements thromboemboliques veineux au cours du suivi de 10 ans était plus élevée chez les femmes ayant reçu un traitement de tamoxifène pendant cinq années que chez les femmes du groupe placebo : 50 femmes sur 3579 (1,4%) chez les femmes ayant reçu le tamoxifène

comparativement à 29 femmes sur 3575 (0,8%) chez les femmes du groupe placebo (Rapport de cotes (RC)=1,73, IC 95%=1,07-2,85) (67). Plusieurs effets indésirables associés à l'HA (tamoxifène ou inhibiteurs de l'aromatase) sont susceptibles d'affecter la qualité de vie et touchent également de nombreuses femmes. Il s'agit, par exemple, des bouffées de chaleur, des douleurs articulaires et des troubles de sommeil ou cognitifs (2, 15).

De nouvelles études contrôlées à répartition aléatoire ont été réalisées entre 2012 et 2018. Les résultats de ces études indiquent que l'utilisation d'un HA au-delà des cinq années suivant la fin du traitement initial pourrait réduire davantage les risques de récurrences de cancer du sein (3). En se basant sur ces données, l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) a fait tout récemment une nouvelle mise à jour de ses lignes directrices concernant l'utilisation de l'HA pour les femmes ayant un cancer du sein hormonodépendant non-métastatique (3). Le groupe d'experts de l'ASCO propose plusieurs parcours thérapeutiques pour une utilisation prolongée à l'HA. Pour les femmes pré-ménopausées, la prise du tamoxifène est recommandée pour une période de 10 ans, tandis que pour les femmes post-ménopausées, plusieurs parcours peuvent être proposés: 1) un inhibiteur de l'aromatase pendant 10 ans; 2) du tamoxifène pour deux à trois ans, suivi par un inhibiteur de l'aromatase pendant sept à huit ans; 3) du tamoxifène pour cinq ans, suivi d'un inhibiteur de l'aromatase pendant cinq ans additionnels.

Cependant, l'utilisation prolongée de l'HA s'accompagnerait également des mêmes effets indésirables associés à une utilisation d'une durée de cinq ans, lesquels pouvant affecter la qualité de vie et augmenter le risque de problèmes de santé plus graves. Pour cette raison, le panel d'experts a énoncé des recommandations sur l'utilisation prolongée de l'HA. Ces recommandations restreignent l'utilisation prolongée aux femmes les plus susceptibles d'en bénéficier, en se basant sur les caractéristiques de la tumeur (p. ex. récepteurs hormonaux, stade, taille), les risques individuels de récurrences tardives et l'expérience de la patiente avec le traitement d'HA (p.ex. la présence d'effets indésirables et la capacité de la patiente à tolérer ceux-ci). Le choix d'une utilisation d'une HA pour cinq années additionnelles devient alors une décision où les bénéfices potentiels et les risques associés au traitement prolongé doivent être évalués.

1.3 La non-adhésion à l'hormonothérapie adjuvante : ampleur et conséquences

Malgré les bénéfices de l'HA, l'adhésion à ce traitement serait sous-optimale pour une proportion importante de femmes. Une méta-régression réalisée par Huiart et al. (6) et comprenant 17 études indique que la proportion de femmes qui ne persistent pas avec leur traitement pour les cinq années minimalement recommandées est de 31,3% (IC 95%=25,9–37,5) pour celles ayant eu une prescription d'IA et de 47,1% (IC 95%=41,1–53,5) pour celles ayant eu une prescription de tamoxifène. De plus, une revue systématique de 29 études effectuée par Murphy et al. (7) indique que 28 à 59% des femmes ayant persisté plus de quatre ans avec l'HA avaient une observance sous-optimale de leur traitement (définie comme la prise de <80% des doses prescrites).

La non-adhésion à l'HA entraîne une augmentation du risque de récurrence (8) et de mortalité (9-11), ainsi qu'une augmentation des coûts pour les systèmes de santé (8). L'étude d'Hershman et al., (9) (n=8 769) s'est penchée sur l'association entre la persistance et l'observance à l'HA mesurée sur une période de 4,5 ans et la mortalité de toute cause chez les femmes ayant eu un cancer du sein non-métastatique. Les résultats indiquent que prendre le traitement pendant moins de 4,5 années augmente les risques de décès de toute cause de 26% pour la période de 10 ans suivant l'initiation de l'HA (rapport de hasard (RH)=1,26, IC 95%=1,09–1,46) comparativement à une prise de 4,5 ans. Chez les femmes ayant persisté pendant une durée de 4,5 ans, mais ayant pris moins de 80% des doses quotidiennes, ce risque est de 49% plus élevé (RH=1,49, IC 95%=1,23–1,81) comparativement aux femmes ayant pris \geq 80% des doses.

1.4 Les facteurs associés à l'adhésion à l'hormonothérapie adjuvante

L'adhésion est un processus complexe qui est déterminé par l'interaction de nombreux facteurs. Selon l'OMS, les facteurs associés à l'adhésion peuvent être regroupés en cinq dimensions distinctes (68) : 1) ces facteurs sont les facteurs sociaux et économiques (p. ex. l'âge, le niveau de scolarité, le soutien social, couverture des soins de santé et des médicaments); 2) les facteurs liés à la condition de santé du patient (p. ex. comorbidité, dépression); 3) les facteurs liés au patient (p. ex. les connaissances, les croyances, les

perceptions, les attitudes); 4) les facteurs liés au traitement (p. ex. la complexité, la durée, les bénéfices immédiats, les effets indésirables); 5) les facteurs liés à l'équipe soignante et aux systèmes de santé (p. ex. la relation avec l'équipe soignante, information et éducation du patient sur le traitement, présence d'interventions pour favoriser l'adhésion).

Les facteurs associés à l'adhésion à l'HA ont fait l'objet de plusieurs revues systématiques de la littérature, mais selon des perspectives différentes. Alors que certaines revues se sont penchées sur les facteurs psychosociaux (69), d'autres ont traité des facteurs potentiellement modifiables (70), des facteurs rapportés par le patient (71) ou bien de l'ensemble des facteurs potentiellement associés à l'adhésion à l'HA (7, 15). À notre connaissance, seulement deux études (51, 52) ont décrit les trajectoires d'adhésion à l'HA (les études seront présentées dans la section 1.6). Dans le cadre de ces études, les facteurs associés aux différentes trajectoires à l'HA n'ont pas été évalués. Les facteurs associés plus spécifiquement à la persistance et à l'observance de l'HA, seront présentés dans cette présente section, puisque notre étude touche ces deux composantes chez des femmes ayant déjà initié le traitement.

1.4.1 Les facteurs sociaux et économiques

Plusieurs facteurs sociaux et économiques ont été associés à la fois à la non-observance et à la non-persistance de l'HA, notamment un plus jeune âge (<40 ou <50) (16, 17, 19, 20, 22, 28, 34, 36, 37, 42, 45, 72-75) ou un âge plus avancé (>65 ou >75) (16, 20-22, 30, 31, 33, 34, 43, 74, 76, 77), un plus faible niveau de scolarité (17, 36), un faible revenu familial ou statut socioéconomique (21, 22, 78), un faible statut financier perçu (79) et l'appartenance à une minorité ethnique (31, 34, 41, 43, 80-84). De plus, plusieurs études réalisées aux États-Unis ont indiqué que les coûts mensuels élevés pour les co-paiements de l'HA sont associés à la non-observance (21, 31, 41, 42, 85) et à la non-persistance (21, 31).

Le fait d'être en couple ou être mariée (17, 31, 34, 36, 41, 44) a été associé à la fois à l'observance et à la persistance de l'HA, tandis qu'un faible niveau de soutien social a été associé à la non-persistance (23, 86). Par exemple, dans l'étude de Huiart et al. incluant 288 femmes, un faible soutien social était associé à un plus grand risque de non-persistance à

prendre le tamoxifène au courant des 10 mois suivant l'initiation, laquelle était définie comme un arrêt du traitement de plus de trois mois au cours de cette période, comparativement à un soutien social plus élevé (RH=2,1, IC 95%=1,2-3,4) (23).

1.4.2 Les facteurs liés à la condition de santé de la patiente

Plusieurs facteurs liés à la condition de santé de la patiente ont été associés autant à l'observance qu'à la persistance de l'HA. Selon plusieurs études, alors que les femmes avec un nombre élevé de comorbidités (20-22, 24, 33, 34, 42, 87, 88) et un plus grand nombre d'hospitalisations (17, 29, 30, 32, 36, 42) étaient plus susceptibles d'avoir une faible adhésion à l'HA (observance ou persistance), celles ayant un plus grand nombre de prescriptions médicamenteuses étaient plus enclines à avoir une adhésion plus élevée (observance ou persistance) (16, 24, 32, 38, 89, 90). De plus, le fait d'être ménopausée (79) ou d'avoir une histoire familiale de cancer du sein (17) a été associé à la persistance de l'HA. Enfin, dans certaines études, la dépression (42, 79) et l'anxiété (25) ont été associées à une plus faible adhésion à l'HA (observance ou persistance). Les résultats d'une méta-analyse indiquent que la taille d'effet combiné (d de Cohen) de la dépression pour les neuf études incluses dans l'analyse (n=17 735) était de 0.35 (IC 95%=0.18-0.52, valeur-p<0.001) indiquant que la dépression était associée à une adhésion à l'HA plus faible (91).

1.4.3 Les facteurs liés à la patiente

La perception de la nécessité de prendre l'HA (42, 92, 93), de l'importance de ce traitement (94) et de l'efficacité personnelle à prendre le médicament (87, 95, 96) ont été associés à l'observance. Les résultats d'une étude indiquent que ressentir des émotions négatives envers l'HA était associé à la fois à la non-observance et la non-persistance (79). Les femmes percevant autant ou plus de risques que de bénéfices à utiliser l'HA (89, 97) ou qui ne craignaient plus la récurrence de l'HA (88) étaient plus susceptibles de ne pas persister à prendre l'HA, de même que celles ayant le désir d'avoir un enfant (98).

1.4.4 Les facteurs liés au traitement

Le fait d'avoir reçu d'autres modalités de traitement en plus de l'HA (radiothérapie, chirurgie, chimiothérapie) a été associé à l'observance (36, 37, 45, 99) et la persistance à l'HA (17, 25, 29, 34, 35, 100). Le fait d'expérimenter des effets indésirables a été associé à la fois à la non-observance et à la non-persistance (77, 95, 101, 102). Plus spécifiquement, le fait d'éprouver des effets indésirables graves (77, 102) ou des effets indésirables s'apparentant à la ménopause (81, 88) ont été associés à la non-persistance, tandis que les préoccupations liées au poids (103) ont été associées à la non-observance.

Les associations de plusieurs autres facteurs liés au traitement semblent un peu moins consistantes d'une étude à l'autre. Le fait d'avoir reçu un inhibiteur de l'aromatase comme traitement initial, comparativement au tamoxifène, a été plus généralement associé à l'observance (32, 37, 79, 99) et à la persistance (25, 104), mais dans certaines études également à la non-observance (36, 93) et à la non-persistance (18). Le fait d'expérimenter des changements de molécule d'HA au cours des cinq ans a été associé à l'observance (34, 99) et à la non-observance (36, 42, 73, 79), tout comme à la persistance (34) et à la non-persistance (19, 20). Dans les études précédentes, un stade plus avancé de la maladie a été associé à la fois à l'observance (32) et à la non-observance (36), ainsi qu'à la persistance (26, 100) et à la non-persistance (17, 75). La variabilité observée au sein de ces études pour ces mêmes facteurs pourrait être attribuable à des populations différentes, mais également au fait que plusieurs définitions et types de mesures peuvent être utilisées pour résumer l'observance et la persistance à l'HA. Ces différentes mesures seront décrites en détail à la section 1.5.

1.4.5 Les facteurs liés à l'équipe soignante et au système de santé

Selon certaines études, plusieurs facteurs liés aux professionnels de la santé ou au système de soins de santé pourraient contribuer au fait qu'une femme persiste à prendre le traitement d'HA. Ces facteurs sont notamment le fait pour la femme de bien comprendre l'information sur l'HA (88), d'avoir été impliquée dans le processus décisionnel et les discussions avec le médecin (105), d'avoir une communication adéquate avec le médecin (81), la capacité à poser des questions (86) et recevoir un niveau de soutien jugé adéquat de la part des professionnels de la santé (105). Au contraire, ne pas avoir été informée des effets

indésirables semble être associé à l'arrêt du traitement au cours des quatre premières années suivant l'initiation (105).

D'autres facteurs ont été spécifiquement associés à l'adhésion à l'HA. Il s'agit notamment d'une bonne relation entre la patiente et l'oncologue mesurée à partir d'une échelle à 10-items remplie par la patiente (79) et d'accorder de la valeur à l'opinion du médecin (94). De plus, être suivie par un médecin généraliste plutôt que par un spécialiste a été associé à la fois à la non-observance (31) et à la non-persistance (19, 27, 28, 31).

1.5 Les mesures de l'adhésion au traitement médicamenteux

Bien qu'un certain consensus se dégage concernant la définition et la taxonomie de l'adhésion (13, 106), il n'existe pas à ce jour de mesure étalon (*gold standard*) de l'adhésion et de ses composantes. Par conséquent, de nombreuses méthodes pour mesurer l'adhésion sont utilisées (107). Il s'agit notamment de l'utilisation d'outils de mesures électroniques (p. ex. « *smart package* », « *medication event monitoring system* ») enregistrant automatiquement l'ouverture des dispositifs contenant les comprimés, la mesure de marqueurs physiologiques (p. ex. niveau du médicament dans le sang), le décompte des comprimés (p. ex. compter le nombre de comprimés restants après une période définie), des données auto-rapportées par les patients (p. ex. questionnaire) ou encore, l'utilisation de l'information sur les médicaments contenue dans les bases de données administratives.

Les bases de données administratives ont été de plus en plus utilisées au fil des ans pour évaluer l'adhésion au traitement médicamenteux (14). Ces bases de données peuvent contenir des informations sur la prescription des médicaments contenues dans les dossiers médicaux ou sur les médicaments ayant été dispensés aux patients en pharmacie. Alors que le calcul de l'adhésion à partir des données de prescription des médicaments sous-tend le postulat qu'une médication est prise aussi longtemps qu'elle est prescrite, il est supposé qu'un médicament dispensé est un médicament qui sera pris par le patient dans le cas de l'utilisation des données de dispensations (14).

La mesure de chacune des composantes de l'adhésion peut être réalisée par divers moyens à partir des données de dispensations de médicaments contenues dans les bases de données administratives. Voici quelques exemples des mesures traditionnellement utilisées dans la littérature pour évaluer l'adhésion aux traitements médicamenteux.

L'initiation d'un traitement médicamenteux est généralement définie comme le moment de la première dispensation du médicament (14). Une certaine fenêtre de temps peut être définie pour la mesure de l'initiation. Par exemple, dans plusieurs études, l'initiation a généralement été définie comme la première dispensation de l'HA au cours des 12 mois suivant le diagnostic de cancer du sein (51, 82-84, 108).

Ensuite, deux méthodes sont fréquemment utilisées pour mesurer la persistance à l'aide des données de dispensations (14). D'abord, la méthode des intervalles de renouvellement ou *refill-gap method*. Lorsque cette méthode est utilisée, un patient est considéré comme persistant aussi longtemps qu'un médicament lui est dispensé à l'intérieur d'une période de temps prédéfinie (p.ex. 45, 60, 90 ou 180 jours). Avec cette méthode, la persistance est généralement calculée comme la durée entre l'initiation du traitement et le premier intervalle, par exemple de 45, 60, 90 ou 180 jours sans dispensation.

Toutefois, tel qu'indiqué par certaines études sur l'HA (109) ou d'autres médicaments (110), ces arrêts peuvent être seulement temporaires et le médicament peut ensuite être repris. Par conséquent, la mesure de la non-persistance en utilisant la méthode des intervalles de renouvellement pourrait être surestimée. Ensuite, la méthode anniversaire permet de déterminer si un patient avait toujours en sa possession le traitement à un moment précis suivant son initiation (p.ex. à 12, 36, 60 mois suivant l'initiation). Une certaine fenêtre de temps où le médicament peut avoir été dispensé avant la fin de cette période peut également être considérée (p.ex. 30, 60, 90, jours). Bien que cette méthode ne permette pas de tenir compte des dispensations précédant ce moment précis, elle permet néanmoins de distinguer plus facilement les composantes de l'observance et de la persistance chez un même individu (14). Dans les études s'étant intéressées à la persistance à prendre l'HA à partir de données

administratives de dispensation, le *refill-gap method* a été plus fréquemment utilisé (16-34) que la méthode anniversaire (35).

Enfin, d'autres mesures de l'adhésion réalisées à partir des bases de données administratives et qui sont largement utilisées sont la PJC et l'IPM (111). La PJC est définie comme le nombre de jours couverts par le médicament pour une période donnée divisé par le nombre de jours dans cette période (111). L'IPM est la somme des durées des dispensations au cours d'une période définie divisée par le nombre de jours dans cette période (111). Ces mesures sont toutefois susceptibles de ne pas refléter adéquatement l'observance chez des patients qui ont initié le traitement, mais qui l'ont arrêté. Certains auteurs proposent de mesurer dans un premier temps de mesurer d'abord la persistance au moyen de la méthode anniversaire pendant la période d'intérêt et de calculer dans un second temps l'observance parmi les individus ayant persisté durant cette période (14). Par conséquent, si les mesures de la PJC ou de l'IPM sont calculées pour l'ensemble des individus, cela pourrait englober à la fois la composante de la persistance et de l'observance.

Ces mesures, PJC et IPM, sont souvent dichotomisées à 80%, où une valeur supérieure ou égale correspond à l'adhésion. L'utilisation de ce seuil arbitraire a été remise en question par plusieurs auteurs, sachant que le seuil d'adhésion optimal peut varier grandement d'un médicament à l'autre (112, 113). Les études ayant mesuré l'HA à l'aide de données administratives ont pour la plupart choisi la PJC ou l'IPM dichotomisés au seuil de 80% pour définir l'adhésion (18, 21, 22, 26, 31, 34, 36-46) et ce, sans généralement avoir limité ces mesures chez des femmes ayant persisté à prendre le traitement. Au cours des dernières années, la PJC est devenue la mesure privilégiée pour calculer l'observance dans les bases de données de dispensation de médicaments, car elle fournit une estimation plus conservatrice de l'adhésion que l'IPM (111).

L'avantage de la PJC ou des mesures similaires est de fournir une valeur unique de l'adhésion. Cependant, ces mesures ne permettent pas de faire la distinction entre différents patrons d'adhésion (47, 50, 51). Des individus ayant la même PJC pourraient avoir des patrons d'adhésion qui diffèreraient largement au cours du suivi (51, 114). Par exemple, au

cours des 12 mois suivant l'initiation du traitement, la PJC pour trois patientes pourraient être de 75% tout en présentant des patrons d'adhésion très différents. Tel qu'illustré à l'Annexe A, la patiente A maintient un niveau d'adhésion élevé durant les neuf premiers mois, mais elle arrête complètement de réclamer son médicament au 10^e mois de suivi. La patiente B a eu des dispensations de médicament un peu espacées, en ayant un médicament environ trois jours sur quatre, mais elle a persisté jusqu'au 12^e mois. Dans le cas de la patiente C, un déclin rapide de l'adhésion est suivi au 5^e mois d'une augmentation de l'adhésion jusqu'à la fin du suivi. Cet exemple illustre que les mesures traditionnelles de l'adhésion, telle que la PJC, permettent difficilement de faire la distinction entre les différents patrons d'adhésion dans le temps.

1.6 La méthode du *Group-based trajectory modeling*

Une méthode alternative récemment utilisée en pharmaco-épidémiologie pour étudier l'adhésion au traitement médicamenteux est le GBTM (47). Le GBTM permet d'évaluer l'évolution dans le temps d'une variable d'intérêt mesurée à plusieurs reprises et d'identifier les personnes ayant des patrons longitudinaux similaires pour cette variable (48, 49). Le GBTM est utilisé depuis de nombreuses années dans des domaines tels que la sociologie et la recherche médicale, incluant la recherche sur les comportements liés à la santé comme le tabagisme (115, 116), le développement de certains troubles de comportements durant l'enfance, comme la délinquance ou l'agressivité (117, 118) et la progression des maladies (119, 120). Toutefois, l'application de cette méthode aux études relatives à l'usage des médicaments est relativement récente et plutôt limitée, et ce, bien qu'elle présente plusieurs avantages (47). L'intérêt derrière l'utilisation du GBTM en pharmaco-épidémiologie est l'hypothèse que l'adhésion au traitement médicamenteux, comme celui de l'HA, peut varier considérablement dans le temps, mais pas nécessairement de la même façon pour l'ensemble des individus. Cette variabilité et ce dynamisme pourraient ne pas être captés par l'utilisation de mesures traditionnelles, telles que la mesure unique et résumée offerte par la PJC.

L'utilisation du GBTM appliqué à l'adhésion à l'HA pourrait permettre de tenir compte de la nature dynamique de l'adhésion à l'HA, en identifiant des femmes avec des trajectoires d'adhésion distinctes et la façon dont ces trajectoires évoluent dans le temps (47). À notre

connaissance, seulement deux études ont utilisé le GBTM pour décrire les trajectoires d'adhésion à l'HA (51, 52). La première étude, celle de Winn et al. (51) (n=9 492), s'est limitée à la première année de traitement, alors que ce traitement est prescrit pour une durée minimale de cinq ans. Les femmes incluses dans cette étude devaient: 1) être âgées de 66 ans et plus; 2) avoir reçu un premier diagnostic de cancer du sein; et 3) être bénéficiaires de l'assurance Medicare (plan A ou B). Les femmes exclues étaient celles ayant : 1) un cancer du sein métastatique; 2) des récepteurs ER/PR négatifs ou un type de cancer du sein inconnu et 3) décédées ou ayant eu une récurrence au cours des 12 mois suivant l'initiation de l'HA. L'étude s'intéressait à l'association entre la mortalité de toute cause et l'appartenance aux différentes trajectoires d'adhésion à l'HA au cours de la première année suivant l'initiation du traitement. Cette étude a permis d'identifier cinq trajectoires d'adhésion à l'HA : *high* (56,2%), *quick decline* (9,5%), *moderate decline* (7,9%), *quick decline, then increase* (16,0%) et *slow decline* (10,5%). Les femmes appartenant à des trajectoires où l'adhésion était sous-optimale étaient plus susceptibles de décéder de toute cause que celles appartenant à la trajectoire représentant une adhésion élevée tout au long du suivi (trajectoire *quick decline*, RH=1,41, IC 95%=1,09–1,72, trajectoire *moderate decline*, RH=1,25, IC 95%=1,00–1,55).

La seconde étude, celle de Tervonen et al. (52) (n=2 656), avait pour objectif d'examiner les trajectoires d'adhésion à l'HA, ainsi que les interruptions précoces et les reprises du traitement au cours des 5 années suivant l'initiation de l'HA. Cette étude réalisée en Australie s'est limitée aux femmes ayant reçu une prescription de trastuzumab pour un cancer du sein HER2 positif (approximativement 15 à 20 % de tous les cancers du sein (53)). Cinq trajectoires d'adhésion à l'HA ont été identifiées dans cette étude : *quick decline* (10,4%), *moderate decline* (8,6%), *quick decline then stable* (10,3%), *stable with late decline* (23,6%) et *high stable* (47,2%). Au cours des 5 années de suivi, 1 216 femmes (45,8%) ont eu au moins une interruption d'HA, défini comme une période de plus de 180 jours non couverts par le traitement. Parmi celles-ci, 45,8 % d'entre elles ont repris le traitement au cours du suivi, défini par une réclamation d'HA à la suite de la première interruption.

Nous avons identifié 19 autres études mentionnant avoir utilisé le GBTM pour décrire les trajectoires d'adhésion au traitement médicamenteux à partir de l'information de dispensation de médicaments contenue dans des bases de données administratives (47, 50, 114, 121-136). Parmi celles-ci, deux s'intéressaient à l'adhésion aux gouttes ophtalmiques pour le traitement du glaucome (114) ou à des injections de biologiques pour le psoriasis (136), mais la grande majorité d'entre elles se sont intéressées à l'adhésion à des traitements médicamenteux oraux, notamment des statines (47, 50, 124, 128), des opioïdes (127, 133), des antipsychotiques atypiques (122, 131), des hypoglycémifiants (123, 132), des antidépresseurs (130), ainsi que des hypotenseurs (126, 129). Les tailles d'échantillon variaient entre 905 et 519 842 individus et les suivis s'étendaient sur des périodes variant entre neuf mois et sept ans. Ces études ont identifié entre trois et sept trajectoires d'adhésion distinctes. On remarque que ces études ont connu un essor au cours des cinq dernières années, suivant la parution de l'article pionnier de Franklin et al. (2013) (47) sur la méthodologie du GBTM en pharmaco-épidémiologie. Ces études ont mentionné pour la plupart que l'analyse de leurs trajectoires d'adhésion avaient été réalisées dans SAS à l'aide de la procédure « Proc Traj », une macro gratuite développée par Jones et Nagin (137, 138) (<http://www.andrew.cmu.edu/user/bjones/>) ou son équivalent disponible dans STATA (139).

L'un des enjeux majeurs de l'utilisation du GBTM est l'interprétation et le choix du nombre de trajectoires au sein des modèles (48, 49, 140, 141). Lorsque le GBTM est utilisé, différents modèles comprenant chacun un nombre de trajectoires spécifiques sont estimés. La majorité des études ayant utilisé le GBTM pour mesurer l'adhésion aux traitements médicamenteux ont considéré des modèles comprenant entre deux et six trajectoires (47, 50, 51, 128, 136), mais certaines études ont également considéré des modèles ayant jusqu'à sept trajectoires (126, 130, 132). Le choix du modèle le plus adéquat parmi ceux considérés peut s'appuyer sur certains critères statistiques (48, 49). Les définitions et l'interprétabilité de ces critères seront décrits en détail dans le chapitre suivant (Chapitre 2). Nagin et al. (48) précisent qu'en plus de ces critères statistiques, le choix du modèle à retenir fait également appel au jugement du chercheur et aux connaissances dans le domaine d'application (48). Le manque de transparence lors du processus de sélection du nombre de trajectoires a été critiqué

par certains auteurs qui recommandent la présentation des informations relatives aux modèles considérés incluant différents nombres de trajectoires (141).

1.7 Conclusion

Malgré les bénéfices de l'HA, l'adhésion à ce traitement demeure sous-optimale pour une grande proportion de femmes ayant eu un cancer du sein homonodépendant. Dans les bases de données administratives incluant de l'information sur la dispensation de médicaments, les mesures traditionnelles de l'adhésion, telles que la PJC, ne permettent toutefois pas une compréhension approfondie des différents patrons d'adhésion. À ce jour, les connaissances sur les patrons longitudinaux de l'adhésion à l'HA demeurent limitées. Le GBTM est une méthode qui prend en compte la nature dynamique de l'adhésion dans le temps et qui permet une description plus détaillée de l'adhésion à l'HA. À notre connaissance, seulement deux études (51, 52) se sont intéressées à l'adhésion à l'HA en utilisant le GBTM. Toutefois, celles-ci se sont limitées à la première année de traitement ou aux femmes ayant un cancer du sein HER2 positif. De plus, les facteurs associés aux différentes trajectoires d'adhésion n'ont pas été évalués dans le cadre de ces études. Une description approfondie des patrons d'adhésion à l'HA au cours des 5 années minimalement recommandé pourrait guider le développement d'interventions pour accompagner les femmes ayant eu un cancer du sein non-métastatique. Les moments critiques pour l'adhésion ainsi que les caractéristiques associées aux différentes trajectoires d'adhésion à l'HA pourraient également informer les professionnels de la santé impliqués auprès de ces femmes.

CHAPITRE 2 : MÉTHODOLOGIE

Le présent projet de maîtrise en pharmaco-épidémiologie s'inscrit dans le cadre de l'enquête française « VIe deux ans après un diagnostic de CANcer » (VICAN2). La méthode complète, les procédures de collecte des données ainsi que les résultats de cette enquête ont fait l'objet de plusieurs publications (142-145). La méthodologie de VICAN2 sera résumée dans un premier temps et dans un second temps, l'étude réalisée dans le cadre de la maîtrise sera présentée de façon détaillée.

2.1 Étude VICAN2

L'étude VICAN2 (142, 143) a été réalisée en 2012 par une unité de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), l'Unité Mixte de Recherche 1252 (anciennement 912) Sciences Économiques et Sociales de la Santé et Traitement de l'Information Médicale (UMR 1252 SESSTIM), avec le soutien de l'Institut national du cancer (INCa). Cette enquête a été réalisée en partenariat avec les trois principaux régimes d'assurance maladie, soient la caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS), la mutualité sociale agricole et le régime social des indépendants. Ces trois régimes d'assurance couvrent plus de 90% de la population française. L'étude se concentrait sur 12 sites de cancer, comptabilisant 88% des cas incidents de cancer en France en 2012 (poumon, côlon-rectum, prostate, vessie, rein, thyroïde, lymphomes malins non hodgkiniens, voies aérodigestives supérieures, mélanome, col de l'utérus, corps de l'utérus et sein). L'enquête avait comme objectif général de documenter les facteurs physiques, psychologiques et sociaux susceptibles d'altérer les conditions de vie des personnes atteintes d'un premier cancer deux ans après le diagnostic. Elle s'intéressait plus particulièrement aux conséquences de la maladie sur la vie professionnelle et le maintien dans l'emploi deux ans après le diagnostic. Au regard de cet objectif spécifique, afin de pouvoir disposer d'une puissance statistique suffisante, la population âgée de 52 ans et moins au moment du diagnostic, a été surreprésentée. Deux strates d'âge ont été constituées, la première pour les gens âgés de 18 à 52 ans au diagnostic et la seconde pour les gens âgés de 53 à 82 ans lors du diagnostic, avec un poids de 50% pour chacune des strates.

En France, le répertoire des affections de longue durée géré par l'assurance maladie constitue l'unique source nationale de recensement quasi exhaustif des cas incidents de cancer. En effet, dès que la pathologie est reconnue comme une affection de longue durée, les assurés peuvent bénéficier d'une exonération du ticket modérateur, c'est-à-dire d'une prise en charge à 100% des frais associés au traitement de la maladie, incluant les médicaments prescrits.

Pour être admissibles à l'étude VICAN2, les bénéficiaires de l'un des trois principaux régimes de l'assurance maladie devaient : 1) maîtriser le français; 2) résider en France métropolitaine depuis au moins deux ans avant le déroulement de l'étude; 3) avoir reçu un diagnostic de premier cancer (parmi les 12 localisations cancéreuses ciblées et identifiées par le code d'une affection de longue durée de la Classification internationale des maladies, 10^e révision (CIM-10) par les registres de l'assurance maladie); 4) avoir reçu l'attribution de l'exonération du ticket modérateur pour une affection de longue durée, soit le diagnostic d'un premier cancer, entre le 2010-01-01 et le 2010-06-01.

Au total, 60 490 personnes répondant à ces critères ont été identifiées par les régimes d'assurance maladie participants. Parmi ces personnes, 16 429 ont été sélectionnées aléatoirement et ont été invitées à participer à l'étude. De ce nombre, 6 529 personnes ont accepté de participer, mais 1 653 ont dû être exclues en raison de leur inéligibilité. Parmi ceux étant admissibles, 527 n'ont pas ensuite participé à l'enquête qui comprenait un questionnaire téléphonique. L'échantillon final pour l'étude VICAN2 inclut donc 4 349 personnes. Le taux de participation à l'étude VICAN2 a été calculé selon les normes et les standards définis par l'*American Association for Public Opinion Research* (146). La méthode utilisée postule que la proportion d'individus admissibles est identique parmi ceux pour qui l'éligibilité était connue et ceux pour qui celle-ci était inconnue. En utilisant cette méthode de calcul, le taux de participation à l'étude est de 42,8% pour la strate d'âge 18-52 ans et 44,5% pour la strate d'âge 53-82 ans, soit un taux moyen de participation de 43,7% pour l'ensemble de l'échantillon (143).

Trois stratégies de collecte de données ont été utilisées : 1) une enquête téléphonique auprès des participants; 2) une enquête médicale par questionnaire auprès des équipes médicales responsables des soins des participants; et 3) l'extraction des données administratives provenant du système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie française (SNIIRAM). Les données provenant de ces sources et qui ont été utilisées dans le cadre du projet de maîtrise sont présentées en détail dans les sections suivantes.

2.2 Devis de l'étude

Dans le cadre de ce projet de maîtrise, une étude de cohorte rétrospective portant sur les cinq années suivant l'initiation de l'HA a été réalisée (147).

2.3 Population

Pour ce projet de maîtrise, nous avons sélectionné parmi les femmes ayant participé à VICAN2, celles qui répondaient aux critères suivants : 1) avoir reçu une affection de longue durée pour un diagnostic de cancer du sein (codes CIM-10 C50XX); 2) être affiliée au régime d'assurance maladie, la CNAMTS (principal régime national d'assurance maladie, avec un taux de couverture de 87% de la population française); et 3) avoir eu au moins une réclamation d'HA dans les 365 jours suivant le diagnostic de cancer du sein (codes de la classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC) L02BG01, L02BG03, L02BG04, L02BG06).

Nous avons exclu les femmes n'ayant pas une couverture complète par le CNMATS pour toute la durée du suivi, c'est-à-dire pour les cinq années suivant l'initiation de l'HA. Pour qu'une femme soit considérée comme étant couverte par la CNMAT pendant les cinq années suivant l'initiation de l'HA, elle devait avoir au moins une réclamation pour des soins ambulatoires ou hospitaliers ou des médicaments pour chacune des années civiles au cours du suivi (2010-2017). Les femmes ayant un cancer du sein métastatique au diagnostic (CIM-10 C77-C79) ont été exclues, puisque les recommandations et le comportement de prise de l'HA peuvent différer dans ce contexte. Nous avons également exclu les femmes pour lesquelles la présence d'un second cancer (CIM-10 CXX) a été identifiée avant l'initiation ou à l'intérieur du premier mois d'initiation du traitement d'HA. De plus, les femmes ayant

eu de l'HA au cours des 12 mois précédant le diagnostic ont été exclues, puisque l'usage du traitement en prophylaxie pouvait influencer le comportement de prise de l'HA. La sélection des sujets a été réalisée par l'équipe du l'UMR 1252 SESSTIM. Au total, 674 participantes à VICAN2 ont été sélectionnées et leurs données incluses dans les analyses (Annexe B).

2.4 Source des données

Différentes sources de données provenant de l'étude VICAN2 ont été utilisées pour la réalisation de cette étude. Tout d'abord, nous avons utilisé des données recueillies auprès des participants par l'entremise d'un questionnaire téléphonique assisté par ordinateur. Ce questionnaire d'une durée moyenne de 40 minutes comportait plusieurs sections avec des thématiques définies. Dans le cadre cette étude, nous avons plus précisément utilisé les données portant sur les caractéristiques démographiques, socioéconomiques, les traitements dispensés et l'expérience des femmes avec le système de soin de santé.

Des données provenant du SNIIRAM et obtenues dans le cadre de l'étude VICAN2 ont été également utilisées. Le SNIIRAM est une base de données médico-administrative et populationnelle qui couvre 98,8% de la population française (148). Cette base comprend des données démographiques telles que l'âge, le département et la région de résidence, ainsi que quelques données cliniques, telles que le diagnostic de l'affection de longue durée (par exemple le type de cancer), la présence de maladies chroniques et la date de décès. Elle contient également l'information sur les réclamations provenant des consommations de soins hospitaliers ou ambulatoires ainsi que tous les médicaments prescrits dispensés ayant fait l'objet d'un remboursement. Le SNIIRAM contient des informations sur les médicaments dispensés : le code ATC spécifique à l'HA (tamoxifène : L02BA01, létrozole : L02BG04, anastrozole : L02BG03, exémestane : L02BG06), la dose, la date du service ainsi que le nombre de boîtes servies, l'HA étant généralement servie dans des boîtes de 30 comprimés en France. L'exonération du ticket modérateur pour une affection de longue durée comme le cancer du sein garantit la disponibilité des données de dispensation de l'HA pour toutes les femmes incluses dans la présente étude.

2.5 Définition et mesure des variables

2.5.1 Adhésion à l'hormonothérapie adjuvante

Afin de pouvoir modéliser les trajectoires d'adhésion à l'HA, un calendrier de dispensation d'HA a d'abord été créé pour chaque femme. Ce calendrier de dispensation indiquait pour chaque femme si elle était couverte par l'HA pour chacun des jours au cours de la période de cinq ans suivant l'initiation. L'initiation de l'HA correspondait à la date de la première dispensation au cours des 12 mois suivant le diagnostic. Chaque dispensation d'HA a été identifiée dans le SNIIRAM à partir des codes ATC de l'HA (L02BA01, L02BG04, L02BG03, L02BG06). Un comprimé d'HA doit être pris quotidiennement et ce traitement est généralement dispensé dans des boîtes de 30 comprimés. Nous avons alors considéré qu'une femme était couverte par le traitement pendant les 30 jours suivant chaque dispensation d'une boîte d'HA. Si une femme réclamait à la pharmacie une nouvelle boîte d'HA avant la fin prévue d'une boîte déjà en sa possession, il a été considéré qu'elle avait débuté cette nouvelle boîte après avoir terminé préalablement l'ancienne. Dans le cas où une femme accumulait plus de 180 jours d'approvisionnement d'HA, cette valeur a été tronquée à 180 jours. Lorsqu'une femme était hospitalisée, nous avons considéré qu'elle utilisait l'HA reçue à la pharmacie communautaire. En effet, selon nos consultations avec des médecins pratiquant dans le système de santé français, le scénario le plus fréquent dans le cas d'une hospitalisation est que les patientes apportent leur propre médication et que l'établissement de santé ne la fournit pas systématiquement. La PJC pour chacun des mois de suivi (n= 60) a été calculée en divisant le nombre de comprimés disponibles durant la période par 30 jours. La PJC a été traitée comme une valeur continue pouvant varier de 0 à 1. Ce calendrier de dispensation et le calcul des PJC mensuelles ont été créés par l'équipe de l'UMR 1252 SESSTIM. Ces données agrégées ont été utilisées par l'étudiante-chercheuse (LL-C) pour modéliser les trajectoires en collaboration avec l'équipe de l'UMR 1252 SESSTIM en utilisant la méthode présentée à la section 2.6.1.

2.5.2 Les facteurs associés aux trajectoires d'adhésion à l'hormonothérapie adjuvante

L'un des objectifs de cette étude était d'explorer les facteurs associés aux trajectoires d'adhésion à l'HA. Nous avons considéré les facteurs associés à l'adhésion à l'HA dans les

études précédentes (7, 15, 70, 149) et qui étaient incluses dans l'étude VICAN2 pour la période du diagnostic. Nous avons regroupé ces facteurs selon la catégorisation proposée par l'OMS (68) : les facteurs sociaux et économiques, les facteurs liés à la condition de santé, les facteurs liés aux traitements du cancer du sein et les facteurs liés à l'équipe soignante et au système de santé.

Les facteurs sociaux et économiques au diagnostic et documentés par le questionnaire téléphonique incluaient l'âge (<50, 50-59, ≥60) et le statut relationnel (en couple, célibataire), le plus haut niveau de scolarité atteint (<baccalauréat¹, baccalauréat, > baccalauréat), ainsi que le revenu familial mensuel par unité de consommation (faible correspondant au premier quartile de l'échantillon (Q1) : <1043 euros, intermédiaire (Q2-Q3) : 1043 à 1999 euros, élevé (Q4) : ≥2000 euros). Le revenu familial mensuel par unité de consommation est l'estimation nette en euros du revenu familial fournie par la femme, divisée par le nombre d'unités de consommation (UC) présentes dans le foyer (on compte 1 UC pour le premier adulte du foyer, 0,5 pour chaque individu supplémentaire âgé de 14 ans ou plus, 0,3 pour chaque enfant de moins de 14 ans) (142). Le lieu de résidence au moment du diagnostic a également été considéré (rural, urbain <200 000 habitants, urbain ≥200 000 habitants) et il a été déterminé à partir des informations du SNIIRAM et d'une classification par l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE). Un indice de désavantage social simplifié (142) au niveau du quartier de résidence au diagnostic (faible (Q1), intermédiaire (Q2-Q3), élevé (Q4)) a été créé à partir de 5 variables du recensement de la population par l'INSEE. Cet indice est un score variant de 0 à 5 créé pour chaque commune métropolitaine française à partir du revenu fiscal médian, de la proportion de résidences principales en location, du taux de chômage, de la proportion de personnes de 15 ans ou plus sans diplôme et de la proportion de familles monoparentales.

Les facteurs liés à l'équipe soignante et au système de santé provenaient du questionnaire téléphonique. Il s'agit du degré de participation de la femme aux choix des

¹ Un niveau de scolarité correspondant au baccalauréat dans le système d'éducation français équivaut à un total de 12 années de scolarité.

traitements (beaucoup, un peu, pas du tout), du désir d'avoir été associée dans le choix des traitements (moins associée, associée autant, plus associée), d'avoir reçu un programme personnalisé de soins écrit lors de l'annonce du diagnostic et comprenant des informations sur les traitements prévus (p.ex. description, calendrier) et les ressources de proximité disponibles (oui, non), le sentiment que le temps consacré par le médecin ou l'équipe soignante pour répondre aux questions était suffisant (souvent, de temps en temps, jamais) et l'incapacité de poser des questions (souvent, de temps en temps, jamais).

Le questionnaire a permis également de documenter les facteurs liés aux traitements pour le cancer du sein (oui, non); la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie.

Un seul facteur lié à l'état de santé a pu être considéré, c'est-à-dire le score de comorbidité. L'*Individual Chronic Condition* a également été calculé à partir des classes médicamenteuses associées à 22 maladies chroniques documentées dans le SNIIRAM (150). L'identification de ces classes médicamenteuses est basée sur le système de classification ATC (151). Le score obtenu est une moyenne pondérée des conditions chroniques identifiées chez un individu pour la période d'un an précédant le diagnostic de cancer du sein. Les maladies avec les plus grandes probabilités d'hospitalisation ou de décès obtiennent les poids les plus élevés (152).

2.6 Analyses statistiques

2.6.1 Les trajectoires d'adhésion à l'hormonothérapie adjuvante

Le GBTM a été utilisé pour identifier des trajectoires d'adhésion à l'HA en regroupant ensemble les femmes ayant une progression similaire de la PJC mensuelle de l'HA au cours des cinq années suivant l'initiation (47, 48). Les données relatives aux dispensations de l'HA ont été censurées au décès, au moment de la survenue de métastases ou à la date de diagnostic d'un autre cancer enregistrés dans le SNIIRAM (voir Annexe C pour la liste des codes utilisés). Les censures ont été réalisées à partir du premier jour du mois comprenant ces événements.

L'identification des trajectoires comprend deux étapes principales : le choix du nombre de trajectoires et la vérification de l'adéquation du modèle comprenant le nombre de trajectoires choisies. Avec l'approche du GBTM, plusieurs modèles sont d'abord estimés. Chacun de ces modèles comprend un nombre de trajectoires qui a été défini a priori. Ces modèles sont ensuite comparés afin de déterminer celui ayant le meilleur ajustement, et par conséquent, le nombre de trajectoires devant être retenu. Afin d'identifier le nombre de trajectoires, nous avons d'abord estimé des modèles comprenant entre deux et six trajectoires, tel que recommandé par les auteurs ayant réalisé des trajectoires d'adhésion (47, 50, 51, 128, 136). Pour chacun des modèles, nous avons utilisé la fonction polynomiale du temps de troisième ordre (*third-order polynomial*) pour modéliser la probabilité d'être adhérente à travers le temps, permettant une plus grande flexibilité avec nos données. La probabilité d'appartenance à chacune des trajectoires pour chaque femme a été calculée et la trajectoire avec la plus grande probabilité a été assignée à chaque femme, selon la règle de probabilité maximale (51). Ensuite, le *Bayesian Information Criterion* (BIC)(153) et le *Bayes factor* ont permis de comparer l'ajustement de chaque modèle comprenant de deux à six trajectoires. Une plus petite valeur BIC traduit un meilleur ajustement du modèle considéré. Deux fois le log naturel du *Bayes factor* ($2\log_e(B_{10})$) > 10 indique que le modèle alternatif, soit le modèle comprenant un plus grand nombre de trajectoires, présente un meilleur ajustement que le modèle avec moins de trajectoires (137). Considérant la taille de notre échantillon relativement restreinte, nous avons choisi le modèle ayant la plus petite valeur BIC, tout en conservant 5% et plus des femmes dans chacune des trajectoires. Cette méthode de sélection du modèle a été précédemment utilisée dans plusieurs études ayant modélisé l'adhésion aux médicaments en utilisant le GBTM et les données administratives de dispensation pour le traitement du glaucome (n=1 234) (114), de l'hypertension (n=282 520) (129), de la dépendance aux opioïdes (n=10 945, n=2361) (134, 154) et des médicaments oraux utilisés après une hospitalisation suite à une maladie coronarienne (n=7 462) (135).

Une fois le nombre de trajectoires choisi, nous avons vérifié que les critères d'adéquation du modèle respectaient les normes recommandées (48, 49, 141). Nous avons utilisé notamment *l'average posterior probability of assignment* (APPA) qui représente pour chaque trajectoire, la moyenne des probabilités de chaque sujet d'appartenir à cette

trajectoire. Une APPA $\geq 0,70$ pour tous les membres assignés à la trajectoire est généralement considéré comme adéquat. De plus, le rapport des classifications correctes comparées au hasard ou le *odds of correct classification* (OCC) est souvent utilisé afin d'évaluer l'ajustement du modèle aux données. Un OCC ≥ 5 est typiquement considéré comme adéquat et une valeur élevée indique un meilleur ajustement. De plus, pour chacune des trajectoires identifiées, il est recommandé d'obtenir une étroite correspondance entre les probabilités estimées pour l'appartenance à cette trajectoire et la proportion réelle assignée à celle-ci. Dans le cas d'une correspondance parfaite du modèle, la différence entre ces deux valeurs est de 0. Les analyses relatives aux trajectoires d'adhésion ont été réalisées en utilisant « Proc Traj » (137, 138) de STATA.

2.6.2 Description des trajectoires d'adhésion en utilisant les mesures traditionnelles de l'adhésion

L'un de nos objectifs visait à décrire les trajectoires selon les mesures traditionnellement utilisées pour décrire l'adhésion. Il s'agit de la proportion de femmes persistantes, la PJC et la proportion de femmes ayant une PJC $\geq 80\%$. Celles-ci ont été calculées pour l'ensemble des sujets et selon chacune des trajectoires d'adhésion identifiées.

La proportion de femmes persistantes a été calculée selon la méthode anniversaire (14) pour indiquer si les patientes avaient toujours en leur possession l'HA à la fin de chaque année suivant son initiation. Nous avons considéré qu'une femme était persistante à prendre l'HA si au cours des 60 jours précédant les 365 jours de chaque année elle avait été couverte au moins un jour par une dispensation d'HA. Cette fenêtre de temps a été choisie, puisqu'elle correspond à deux fois le nombre de jours d'approvisionnement que procure une boîte d'HA, qui contient généralement 30 comprimés.

La PJC moyenne pour chacune des années de suivi a été calculée en faisant la somme de l'ensemble des PJC mensuelles durant les 12 mois d'intérêt, divisée par le nombre de mois (12 mois). La PJC moyenne pour les cinq années de suivi a été définie en réalisant la somme de toutes les PJC mensuelles, divisée par le nombre de mois durant le suivi (60 mois). Puisque ces mesures ont été réalisées en incluant les femmes n'ayant pas persisté à prendre l'HA pour

chacune des périodes considérées, elles sont susceptibles de comprendre à la fois la composante de l'observance et de la persistance. À des fins de simplification, nous allons nous référer au concept global de l'adhésion pour discuter des mesures de la PJC. Nous avons également utilisé la PJC dichotomisée au seuil de 80%, sachant que ce seuil est souvent utilisé en pharmaco-épidémiologie pour définir l'adhésion. Nous avons calculé la proportion de femmes ayant une PJC moyenne $\geq 80\%$ et $< 80\%$. Pour chaque période, ces trois mesures ont été calculées en incluant les femmes faisant toujours partie de l'échantillon pour la période concernée, c'est-à-dire celles étant toujours vivantes et n'ayant pas de nouvel évènement de cancer (p.ex. métastases ou second cancer). Par exemple, si une femme est décédée au cours de la deuxième année de suivi, elle a été incluse pour le calcul de la PJC moyenne au cours de la première année de suivi, mais elle a été exclue du calcul de la PJC moyenne pour la deuxième année ou les années subséquentes.

2.6.3 Les facteurs associés aux trajectoires d'adhésion à l'hormonothérapie adjuvante

Premièrement, des analyses statistiques descriptives (moyenne, écart-type, proportion) ont été réalisées afin d'examiner la répartition des facteurs potentiellement associés aux trajectoires. Deuxièmement, des régressions logistiques polytomiques ont été réalisées. Tout comme la régression logistique, pour être utilisée, la régression logistique polytomique doit respecter certains postulats (155) que nous avons préalablement vérifiés. Cela inclut notamment la linéarité des variables indépendantes traitées en continu avec le logit de la fonction et l'absence de multicolinéarité entre les variables indépendantes. De plus, dans le cadre de notre étude l'indépendance entre les femmes en ce qui concerne leurs patrons d'adhésion a été présumée.

Nous avons d'abord réalisé des analyses univariées. Des rapports de cotes (RC) et des (IC) à 95% ont été calculés pour évaluer l'association entre chaque niveau d'un facteur donné et l'appartenance à une trajectoire spécifique comparativement à la trajectoire de référence. La trajectoire de référence était celle où l'adhésion était la plus élevée au cours des cinq années. Pour les variables indépendantes ayant ≥ 10 de valeurs manquantes, nous avons créé une variable indicatrice. Les valeurs-p provenant du test statistique de Wald (156) ont été calculées afin d'examiner l'association générale entre les variables indépendantes et

l'appartenance aux trajectoires d'adhésion. Ces valeurs-p incluaient tous les niveaux des variables (plusieurs degrés de liberté), mais elles excluaient les valeurs ou les catégories de valeurs manquantes.

Dans les régressions logistiques polytomiques, la variable dépendante a plus de deux catégories, ce qui implique qu'il y a plus d'une valeur-p pour chacune des variables indépendantes à considérer (une pour chaque logit). Considérant l'objectif exploratoire de cette analyse et la taille relativement restreinte, toutes les variables ayant au moins une valeur-p < 0.20 ont été incluses dans le modèle multivarié.

Les analyses relatives à la description des trajectoires d'adhésion en utilisant les mesures traditionnelles de l'adhésion, ainsi que celles relatives aux facteurs associés aux trajectoires ont été réalisées en utilisant SAS (9.4).

2.7 Considérations éthiques

La méthodologie utilisée dans l'enquête VICAN2 a été approuvée par trois commissions d'éthique nationale françaises : l'Institut thématique Santé publique - IPS (numéro d'approbation C11-63), le Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche - CCTIRS (numéro d'approbation 11-143), et la Commission nationale de l'informatique et des libertés - CNIL (numéro d'approbation 911290). Les chercheurs avaient obtenu préalablement le consentement libre et éclairé des participants pour l'entrevue téléphonique et la consultation des données provenant du SNIIRAM. Seules les données anonymisées et agrégées ont été transmises à l'équipe de l'étudiante-chercheure. Les données ont été encryptées et conservées sur le réseau sécurisé du CHU de Québec – Université Laval, protégées par mot de passe et accessibles uniquement aux membres de l'équipe impliqués dans le projet. Les membres de l'équipe travaillant sur ce projet ont signé un formulaire d'engagement à la confidentialité. Notre équipe de recherche a obtenu pour la présente étude l'approbation du comité d'éthique de la recherche du CHU de Québec-Université Laval (numéro d'approbation : 2018-3929).

CHAPITRE 3 : ARTICLE DE RECHERCHE

En tant que première auteure de ce manuscrit, j'ai contribué, sous la supervision de Sophie Lauzier, Ph.D. et en étroite collaboration avec Anne-Déborah Bouhnik, Ph.D. et Marc-Karim Bendiane, Ph.D., à la revue de la littérature, à la planification de l'étude et des analyses, à la réalisation des analyses statistiques, à l'interprétation des résultats, ainsi qu'à la rédaction du manuscrit. Anne-Déborah Bouhnik, Ph.D., Marc-Karim Bendiane, Ph.D. et Laetitia Huiart, M.D., Ph.D. ont contribué à la conception et à la réalisation de l'enquête VICAN2. Sophie Lauzier, Ph.D., Anne-Déborah Bouhnik, Ph.D, Marc-Karim Bendiane, Ph.D. et Laetitia Huiart, M.D., Ph.D. ont contribué à la conception de la présente étude et au plan d'analyse. Anne-Déborah Bouhnik, Ph.D. Cyril Bérenger, M.Sc. et Myrto Mondor, M.Sc. ont contribué à la planification et à la réalisation des analyses statistiques. Tous les auteurs ont participé à l'interprétation des résultats et ont commenté le manuscrit. Le manuscrit a été revu pour l'anglais par Mme Sue-Ling Chang. Le manuscrit sera soumis à la revue *Journal of Clinical Oncology*.

Résumé

Malgré les bénéfices de l'hormonothérapie adjuvante (HA) pour les femmes ayant eu un cancer du sein hormonodépendant, l'adhésion à ce traitement est sous-optimale. Les connaissances sur les patrons longitudinaux d'adhésion à l'HA demeurent toutefois limitées. Cette étude visait à : 1) identifier les trajectoires d'adhésion à l'HA au cours des cinq ans suivant l'initiation; 2) décrire les trajectoires en utilisant les mesures d'adhésion traditionnelles; 3) explorer les facteurs associés aux trajectoires. Le *Group-based trajectory modeling* a permis d'identifier cinq trajectoires d'adhésion parmi les 674 femmes incluses: 1) *déclin rapide et arrêt* (5,2% des femmes); 2) *déclin modéré et arrêt* (6,4%), 3) *déclin lent* (17,2%); 4) *adhésion élevée* (30,0%); 5) *maintien d'une adhésion très élevée* (41,2%). Nos résultats fournissent des informations sur les patrons longitudinaux de l'adhésion à l'HA, les facteurs associés à ceux-ci et les moments critiques pour l'adhésion qui pourront être utilisés par les professionnels de la santé.

Adherence trajectories of adjuvant endocrine therapy among women with breast cancer: a five-year cohort study using administrative databases

Author information:

Laurence Lambert-Côté, M.Sc ^{a,b}

Anne-Déborah Bouhnik, Ph.D. ^c

Marc-Karim Bendiane, Ph.D. ^c

Cyril Bérenger, M.Sc. ^{c,d}

Myrto Mondor, M.Sc. ^a

Laetitia Huiart, Ph.D., MD. ^e

Sophie Lauzier, Ph.D, ^{a,b,f, g, h}

Author's affiliation:

- a. Population Health and Optimal Health Practices Research Unit, CHU de Quebec – Université Laval Research Centre, Quebec City, Canada
- b. Faculty of Pharmacy, Laval University, Quebec City, Canada
- c. Aix Marseille University, INSERM, IRD, SESSTIM, Sciences Economiques & Sociales de la Santé & Traitement de l'Information Médicale, Marseille, France.
- d. ORS PACA, Observatoire régional de la santé Provence-Alpes-Côte d'Azur, Marseille, France.
- e. Luxembourg Institute of Health, Department of Population Health, Luxembourg City, Luxembourg
- f. Équipe de Recherche Michel-Sarrazin en Oncologie psychosociale et Soins palliatifs (ERMOS), Québec City, Canada
- g. Centre des maladies du sein Deschênes-Fabia, CHU de Québec-Université Laval
- h. Cancer Research Centre, Université Laval, Quebec City, Canada

Corresponding author

Sophie Lauzier

CHU de Québec-Université Laval Research Centre, Hôpital du Saint-Sacrement

1050 chemin Sainte-Foy, Québec (QC), Canada G1S 4L8

418-682-7547, sophie.lauzier@pha.ulaval.ca

Disclaimer : The authors have no conflicts of interest to declare.

Source(s) of support : The VICAN study was funded by the French National Institute of Cancer (Institut National du Cancer, INCa) “Contrat de recherche et développement no 05-2011.” L. Lambert-Côté received a Master scholarship from the *Fonds pour l’enseignement et la recherche*, Faculty of Pharmacy, Laval University.

Word count: 2 999

Number of figures and tables :

Number of figures: 2

Number of tables: 4

Abstract

Purpose: Despite the benefits of adjuvant endocrine therapy (AET) for reducing recurrence and mortality risks after hormone-sensitive breast cancer, AET adherence is sub-optimal for a high proportion of women. However, little is known about long-term patterns of AET adherence over the minimally recommended 5 years. Our objectives were to: 1) identify five-year AET adherence trajectory groups; 2) describe trajectory groups according to adherence measures traditionally used (i.e. the proportion of days covered (PDC)); 3) explore factors associated with trajectories.

Patients and methods: We conducted a five-year cohort study using data from a French national study that included AET dispensing administrative data. Women diagnosed with first non-metastatic breast cancer and having ≥ 1 AET dispensing in the 12 months after diagnosis were included. Group-based trajectory modeling was used to identify adherence trajectory groups by clustering similar patterns of monthly AET dispensing. Multinomial logistic regressions were used to identify factors associated with trajectories.

Results: Among 674 women, five AET adherence trajectory groups were identified: 1) quick decline and stop (5.2% of women); 2) moderate decline and stop (6.4%); 3) slow decline (17.2%); 4) high adherence (30.0%); 5) maintenance of very high adherence (41.2%). Mean 5-year PDC varied from 10% to 97% according to trajectories. Women who did not receive chemotherapy or a personalized care plan were more likely assigned to trajectories where AET adherence declined and stopped.

Conclusion: Our results provide information on the diversity of longitudinal AET adherence patterns, the timing of decline and discontinuation and associated factors that could inform healthcare professionals.

Introduction

Adjuvant endocrine therapy (AET) (tamoxifen and aromatase inhibitors) is prescribed daily for 5 or 10 years(3) to women with hormone receptor-positive breast cancer (60%-75% of cases(2)) to reduce recurrence and mortality risks(65). Adherence to AET is sub-optimal for a high proportion of women(6, 7). Medication adherence is defined as “the process by which patients take their medication as prescribed”(13). Among patients initiating a drug, adherence includes persistence (the extent to which treatment is taken for the recommended duration(14)) and implementation (the extent to which the patient’s dosing respects the prescribed regimen(12, 13)). According to a meta-analysis, 31.3% and 47.1% of women do not persist with the prescribed aromatase inhibitor or tamoxifen for the minimum recommended 5 years, respectively(6). It is estimated that 28%-59% of women claim <80% of the prescribed doses in the 4-5 years following initiation(7). AET non-adherence has been associated with increased risk of recurrence(8) and mortality(9-11) and costs for the healthcare system(8).

In most previous studies, AET adherence was estimated using information from administrative databases on AET dispensations(15). In these studies, the proportion of non-persistent women was estimated by determining whether a woman has stopped AET for a predefined duration (e.g. 90 days) or at a certain time point after AET initiation (e.g. at 5 years)(14). Other traditional adherence measures include the proportion of days covered (PDC) by AET(14, 111) for a specific period. To define adherence, this proportion is often dichotomized to the threshold of 80%. Using these traditional measures, adherence can be expressed as a single summary measure. However, these measures do not distinguish between different longitudinal patterns of medication use(47). For example, two patients with a PDC of 50% could have very different adherence patterns: 1) perfect adherence for half of the study period followed by treatment discontinuation or 2) an intermittent use throughout the period.

Group-based Trajectory Modeling (GBTM)(48, 49, 157) is an alternative method recently used for describing long-term medication adherence(47). By taking into account the dynamic and complex nature of adherence over time, this method allows to better describe

and classify long-term medication-taking behaviors(47, 50). To date, GBTM has been used to describe AET adherence in only two studies(51, 52). In these studies, analyses were limited to the first year after treatment initiation(51) or to women with HER2-positive breast cancer(52).

Our objectives were to: 1) identify five-year AET adherence trajectory groups among women with non-metastatic breast cancer; 2) describe trajectory groups according to traditional adherence measures; and 3) explore the sociodemographic and healthcare-related factors associated with adherence trajectory groups.

Methods

We conducted a 5-year cohort study using data from the French national study VICAN2 (*Vie deux ans après un diagnostic de CANcer*)(142) which included data extracted from administrative databases and collected by telephone interviews. VICAN2 assessed the cancer and survivorship experience of individuals two years after their cancer diagnosis. Study methods have been fully described elsewhere(142, 143).

Population

A random sample was selected among individuals living in metropolitan France who received an *Affection de Longue Durée* (ALD) (Long Duration Diseases) for a first cancer among 12 tumor sites, including breast cancer, between 2010-01-01 and 2010-06-30, and who were registered with one of the three main health insurance schemes (90% of the population). This random sample included 16 429 individuals (4 017 women with breast cancer) out of the 60 490 (18 572 women with breast cancer) who corresponded to the targeted population. As the main objective was to investigate work reintegration after cancer, the sample was stratified by age to ensure adequate representation of working age patients (18–52 and 53–82 years, weight of 50% for each stratum). Overall, 4 349 patients were eligible and agreed to participate (1 350 women with breast cancer). The response rate for VICAN2 was 43.7%(142, 143) (41.4% for breast cancer(142)), when assuming that the proportion of eligible people was identical among those with unknown eligibility(146).

For this analysis, we selected VICAN2 participants who had an ADL for breast cancer (International Classification of Diseases 10th edition (ICD-10) codes C50XX(158)), covered by the *Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés* (CNAMTS), the main national health insurance scheme (87% of the French population) and having ≥ 1 AET dispensation in the 12 months after diagnosis (Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) codes L02BA01, L02BG03, L02BG04, L02BG06). Women were excluded if they were not covered by the CNAMTS for the entire 5-year follow-up; had metastatic disease at diagnosis (ICD-10 C77-C79); had a second cancer (ICD-10 CXX) or a metastasis report (ICD-10 C77-C79) between diagnosis and the month after AET initiation; or used AET in the 12 months prior to diagnosis.

Data

Two data sources from VICAN2 were used: 1) data from the SNIIRAM (*Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie française*), a national administrative database including information on hospital and ambulatory services and drugs dispensed(148); and 2) data from telephone interviews conducted two years after diagnosis.

Variables

Adherence

For each woman, we created a “supply diary” indicating whether AET was available on each day, from AET initiation (first dispensing date) to the end of the 5th year after. To do this, we used AET dispensing dates registered in the SNIIRAM. A dispensing corresponds to an AET box that usually contains 30 doses. We not only considered the AET initially dispensed but any AET. We then calculated PDC for each month following AET initiation, by dividing the number of days for which AET was available in the month by 30 days. When a woman was dispensed AET before the end of the previous dispensing, we assumed that the new AET dispensing started the day after the last dose of the prior dispensing. If a woman accumulated >180 days' supply, accumulated doses were truncated at 180 days.

Factors associated with trajectories

Sociodemographic and healthcare-related factors potentially associated with AET adherence trajectory groups included those previously associated with AET adherence(7, 15, 70, 71, 149) available in VICAN2. Sociodemographic characteristics at diagnosis were collected by telephone interviews: age, marital status, education level and quartiles of monthly household net income divided by the number of consumption units (the first household adult counts for 1 unit, each additional household individual aged ≥ 14 for 0.5 unit, and each household individual aged < 14 for 0.3 unit)(142). From the SNIIRAM, we extracted information regarding area of residence and the quartiles of area-based socioeconomic status indicator(142). Factors related to healthcare were extracted from telephone interviews including treatments received for breast cancer, degree of participation and desired involvement in treatment decision-making, perception that healthcare professionals spend sufficient time in answering questions, perceived inability to ask questions and receipt of a personalized care plan that is, a written document given at diagnosis including information about cancer treatments and resources. A comorbidity index (Individual Chronic Condition(152)) was calculated using ATC codes(150) in the SNIIRAM database in the year preceding diagnosis.

VICAN2 was approved by the Institute of Public Health (C11-63), the Advisory Committee on Information Processing in Material Research in the Field of Health (11-143), and the French Commission on Individual Data Protection and Public Liberties (911290). The CHU de Québec-Université Laval (2018-3929) approved this analysis.

Statistical analyses

Adherence trajectory groups

GBTM was used to identify patterns of AET adherence by clustering together women with similar patterns of monthly PDC over the 5 years after AET initiation(48, 49, 157). Data were censored when death, metastasis or other cancer were identified (Appendix I). Probability of group membership was estimated for each woman based on her monthly PDC

across time. The trajectory group with the highest probability membership was assigned to each woman.

We first estimated models comprising 2 to 6 groups and allowed third-order polynomials. Bayesian information criterion (BIC)(153) and Bayes Factor (B_{10}) were used to compare model fit across models with different number of groups(48, 137). Higher BIC value indicates a better model fit and twice the natural log of the Bayes Factor ($2\log_e(B_{10}) > 10$) indicates very strong evidence for the model comprising more groups(137). Considering our relatively small sample size, we chose the model with the highest BIC value while keeping at least 5% of subjects in each group as done in other studies(114, 129, 134, 135, 154, 159).

Adequacy of the selected model was verified using the following criteria(48, 49, 141): average posterior probability of assignment ≥ 0.7 for all individuals assigned to a specific trajectory, odds of correct classification ≥ 5 , and a difference between the estimated probability of group membership and the proportion assigned to that group close to 0. Analyses were performed using STATA proc TRAJ(139).

Traditional measures of adherence

The proportion of persistent women was calculated using the treatment anniversary method(14). At the end of each year, women were considered persistent if covered by an AET in the 60 days before the 365th day of the year. We also estimated the mean PDC for each year and for the 5-year follow-up using the PDC calculated for each woman (number of days covered by an AET in the period divided by the number of days in that period). Finally, we calculated the proportion of women having a $PDC \geq 80\%$ (yearly and for the 5-year follow-up).

Factors associated with trajectories

Multinomial logistic regressions were used to identify factors associated with specific trajectory groups compared with the most adherent trajectory group. We calculated odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (95% CIs) in univariate and multivariate models.

In multinomial logistic regression, the outcome has more than two categories, which implies more than one p-value for each independent variable (one p-value for each logit). Since the purpose of the study was exploratory and given the relatively small sample size, all variables with at least one logit p-value <0.20 in univariate analysis were included in the multivariate model. These analyses were performed using SAS 9.4.

Results

Participants

In total, 674 women were included in our analysis (Figure 1). Characteristics are described in Table 1. Mean follow-up was 55.5 months (Standard Deviation (SD) 13.0) and 94 (13.9%) women died, and/or developed metastasis or another cancer throughout the 5 years of follow-up (data not shown).

Trajectory groups

AET adherence trajectories from models comprising 2 to 6 groups are presented in Figure 2. The five-group trajectory model best suited our sample as it had the highest BIC value, a value of $2\log_e(B_{10}) > 10$ while keeping at least 5% of the sample in each trajectory (Table 2), and satisfied adequacy criteria (Appendix II). The five trajectory groups identified are: 1) quick decline and stop (n=35; 5.2% of women), 2) moderate decline and stop (n=43; 6.4%), 3) slow decline (n=116; 17.2%), 4) high adherence (n=202; 30.0%), and 5) maintenance of very high adherence (n=278; 41.2%) (Figure 2).

Traditional adherence measures

Overall, the proportion of persistent women decreased each year with 75.7% still having an AET at the end of the fifth year (Table 3). The proportion of persistent women at the end of the fifth year ranged from 0% to 97.8% across trajectory groups. Overall, mean 5-year PDC was 80% (SD 25), and 66.7% of women had $PDC \geq 80\%$. These two measures consistently decreased over time, but the intensity and timing of this decline differed greatly across trajectory groups.

Factors associated with trajectories

To identify factors associated with AET trajectory groups, we grouped trajectories with similar longitudinal patterns to limit the number of comparisons. Quick decline and stop and moderate decline and stop were grouped to form decline and stop (n=78; 11.6%), high adherence and maintenance of very high adherence were grouped to form high adherence group (n=480; 71.2%) while slow decline (n=116; 17.2%) was kept separate because of its distinctive pattern. The multinomial logistic regression was thus performed using two logits, one comparing decline and stop to high adherence, the other one comparing slow decline to high adherence. Women who did not receive chemotherapy (adjusted OR (aOR)=2.07, 95% CI=1.19-3.63) or a personalized care plan at diagnosis (aOR=1.69, 95% CI=1.01-2.83) were more likely to be assigned to trajectories where AET adherence declined and stopped (Table 4). Other variables included in the multivariate model, namely age, education level and radiotherapy, had p-values <0.10.

Discussion

To our knowledge, this is one of the very few studies to identify five-year AET adherence trajectories of women with non-metastatic breast cancer. Five adherence trajectory groups were identified. Most women (71.2%) were in high adherence trajectories, but a substantial proportion (28.8%) were assigned to trajectories with a decline in adherence and/or AET discontinuation. Our results suggest that AET adherence behaviors are diverse and dynamic, and may not be fully captured by traditional adherence measures. Women who had not received chemotherapy or a personalized care plan were more likely assigned to trajectories where AET adherence declined and was stopped.

The only other study of 5-year AET adherence trajectory groups was limited to HER2-positive breast cancer women only (n=2 656)(52). Five trajectory groups were identified. The proportion of women assigned to the most adherent group was similar to ours (47% vs 41%), and four of the five trajectory groups identified were also similar to those we described. However, Tervonen et al. study(52) identified a distinct pattern where adherence decline was followed by a relatively stable adherence. This might be explained by the fact that GBTM was modeled using monthly PDC dichotomized at 80% instead of continuous monthly PDC.

In addition, women with HER-2 positive breast cancer may have different AET adherence patterns.

Our description of trajectory groups using traditional adherence measures suggests that methods such as GBTM are better at capturing dynamics of long-term medication behaviors. By using a PDC <80% that is largely used to define non-adherence(15), women assigned to the three declining adherence patterns (quick decline and stop, moderate decline and stop and slow decline) would have all been classified as non-adherent. Evidently, this classification does not take into account the fact that AET non-adherence behaviors may vary and emerge or progress at different times. A more comprehensive understanding of such AET adherence patterns and their temporality is important, as they may be associated with worsened outcome. Winn et al.(51) observed that, compared to high adherers, mortality risks were higher for women who had a quick AET adherence decline and discontinued within the first 6 months (HR=1.41, 95%CI=1.09–1.72) and for those who had a consistent decline in adherence over the first year after initiation (HR=1.25, 95%CI=1.00–1.55).

Our results also suggest that some women are more likely to experience a decline in AET adherence. First, compared to women who received chemotherapy, those who did not have this treatment were more likely to belong to declining trajectory groups. Chemotherapy has been positively associated with AET adherence(25, 34, 35, 37, 45, 99, 100). Chemotherapy treatment could reflect a more advanced breast cancer stage, which has been associated with higher AET adherence(26, 32, 100) but also with non-adherence in some studies(17, 36, 75). Our results may be partly explained by women and prescribers' attitudes regarding AET, which could be influenced by cancer stage and recurrence risks. For example, a qualitative study found that several non-adherent women believed they were at low risk of recurrence because of their early breast cancer stage(160). No longer fearing cancer recurrence was significantly associated with AET interruption between 16-28 months after diagnosis in a French study(88).

Second, women who did not receive a personalized care plan at diagnosis were also more likely to decline and discontinue. This plan is designed to better accompany patients

during their cancer treatments. In previous studies using traditional adherence measures, receiving the right amount of support from healthcare professionals and being informed of AET side effects have been associated with AET persistence(105). The receipt of a personalized care plan may suggest that the woman was treated in a specialized cancer center with more support resources.

In our multivariate model, age, education level and radiotherapy were not significantly associated with AET adherence trajectories at the 5% level but had p-values <0.10 . Older aged women, those with a baccalaureate education level or who did not receive radiotherapy tended to be in the declining trajectories. In previous studies using traditional adherence measures(15), women of older or younger age, with lower education level or those who did not receive radiotherapy were also less likely to be adherent to AET. These associations with AET adherence trajectories should be further investigated in studies having larger sample sizes.

This study has some strengths. First, this cohort of non-metastatic breast cancer patients was followed-up for the first 5 years after AET initiation, which is the minimally recommended treatment duration. Second, VICAN2 provided a unique opportunity to link administrative data on AET dispensing with patient-reported data collected by interviews. This allowed identifying adherence trajectories using detailed and objective AET data while studying patient characteristics and factors related to the cancer experience that are not available from administrative databases. Finally, GBTM was computed using continuous monthly PDC instead of a binary measure (i.e. $PDC \geq 80\%$), allowing for better classification while being easier to interpret(161).

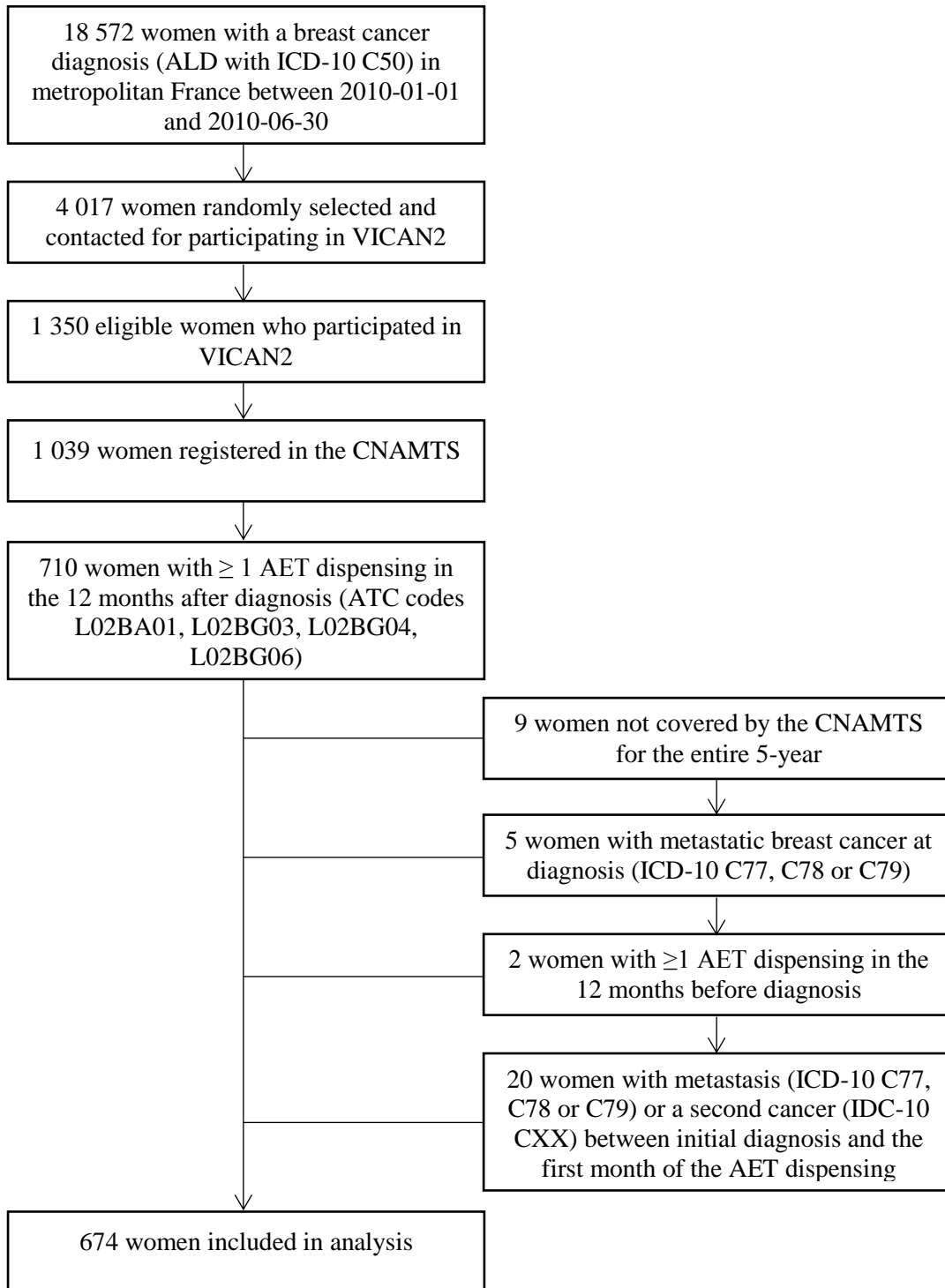
This study also has limitations. First, calculating adherence with dispensing data assumes that a dispensed medication is taken by the patient and this may have overestimated adherence(14). In the same way, it is impossible to determine with these data if AET discontinuation was initiated by the woman or prescriber. Second, given the aim of VICAN2, our population is young and may not represent the entire breast cancer population. In addition, we can not exclude a selection bias due to low response rate. The profiles of the

women who agreed to participate in VICAN2 (compared to those who did not participate) may have influenced AET-taking behavior. Third, although our sample size allowed identifying several distinct trajectory groups, it was relatively small, and thus, some grouping was necessary to explore factors associated with trajectory groups. Finally, some explanatory characteristics previously associated with AET adherence were not available such as AET knowledge, tumor stage or depression.

Conclusion

This study provides a comprehensive description of AET adherence by depicting five trajectories over the five years following initiation. By showing patterns and crucial moments of AET adherence decline and exploring characteristics of women more likely to have less favourable trajectories, results could inform healthcare professionals involved in prescribing and following AET. Future studies should investigate additional factors associated with these trajectories to better identify women that should be targeted by adherence-enhancing interventions and examine the effects of AET trajectories on breast cancer outcomes.

Figure 1. Selection of the study population



Abbreviations: AET Endocrine Adjuvant Therapy; ALD Long Duration Disease; ATC Anatomical Therapeutic Chemical; CNAMTS *Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés*; ICD-10 International Classification of Diseases 10th edition.

Table 1. Participant characteristics (n=674)

	AET adherence trajectory group										Total	
	Quick decline and stop		Moderate decline and stop		Slow decline		High adherence		Maintenance of very high adherence			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	n=35	(5.2%)	n=43	(6.4%)	n=116	(17.2%)	n=202	(30.0%)	n=278	(41.2%)	n=674 (100.0%)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Sociodemographic characteristics at diagnosis												
Age												
Mean (SD)	49.5	(12.0)	50.0	(12.1)	51.5	(10.8)	49.6	(10.4)	50.1	(11.0)	50.1	(10.9)
27-49	23	(65.7)	26	(60.5)	53	(45.7)	120	(59.4)	158	(56.8)	380	(56.4)
50-59	6	(17.1)	7	(16.3)	32	(27.6)	42	(20.8)	60	(21.6)	147	(21.8)
60-82	6	(17.1)	10	(23.3)	31	(26.7)	40	(19.8)	60	(21.6)	147	(21.8)
Marital status												
Single	7	(20.0)	13	(30.2)	22	(19.0)	34	(16.8)	41	(14.8)	117	(17.4)
Partnered	28	(80.0)	30	(69.8)	94	(81.0)	167	(82.7)	235	(84.5)	554	(82.2)
Missing	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.7)	3	(0.5)
Area of Residence												
Rural	8	(22.9)	7	(16.3)	17	(14.7)	42	(20.8)	46	(16.6)	120	(17.8)
Urban (<200 000 inhab.)	14	(40.0)	28	(65.1)	49	(42.2)	98	(48.5)	121	(43.5)	310	(46.0)
Urban (≥200 000 inhab.)	12	(34.3)	8	(18.6)	50	(43.1)	62	(30.7)	109	(39.2)	241	(35.8)
Missing	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	3	(0.5)
Education												
< Baccaulaureate ^a	17	(48.6)	24	(55.8)	55	(47.4)	97	(48.0)	135	(48.6)	328	(48.7)
Baccaulaureate	3	(8.6)	7	(16.3)	32	(27.6)	32	(15.8)	58	(20.9)	132	(19.6)
> Baccaulaureate	15	(42.9)	12	(27.9)	29	(25.0)	72	(35.6)	84	(30.2)	212	(31.5)
Missing	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.4)	2	(0.3)
Monthly household income by consumption units												
Low (Q1: <1043 €)	9	(25.7)	16	(37.2)	29	(25.0)	49	(24.3)	57	(20.5)	160	(23.7)
Intermediate (Q2-Q3: 1043-1999 €)	13	(37.1)	17	(39.5)	50	(43.1)	91	(45.1)	131	(47.1)	302	(44.8)
High (Q4: >1999 €)	13	(37.1)	8	(18.6)	27	(23.3)	56	(27.7)	76	(27.3)	180	(26.7)
Missing	0	(0.0)	2	(4.7)	10	(8.6)	6	(3.0)	14	(5.0)	32	(4.8)
Social disadvantage index												
Low (Q1)	6	(17.1)	10	(23.3)	29	(25.0)	53	(26.2)	70	(25.2)	168	(24.9)
Intermediate (Q2-Q3)	22	(62.9)	21	(48.8)	52	(44.8)	110	(54.5)	131	(47.1)	336	(49.9)
High (Q4)	7	(20.0)	12	(27.9)	35	(30.2)	39	(19.3)	77	(27.7)	170	(25.2)

	AET adherence trajectory group										Total	
	Quick decline and stop		Moderate decline and stop		Slow decline		High adherence		Maintenance of very high adherence			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	n=35	(5.2%)	n=43	(6.4%)	n=116	(17.2%)	n=202	(30.0%)	n=278	(41.2%)	n=674 (100.0%)	
Healthcare-related factors												
Comorbidity index												
Mean (SD)	0.71	(0.35)	0.82	(0.46)	0.66	(0.34)	0.69	(0.35)	0.72	(0.34)	0.70	(0.35)
Initial AET prescription												
AI	11	(31.4)	12	(27.9)	56	(48.3)	63	(31.2)	91	(32.7)	233	(34.6)
Tamoxifen	24	(68.6)	31	(72.1)	60	(51.7)	139	(68.8)	187	(67.3)	441	(65.4)
Surgery	35	(100.0)	43	(100.0)	115	(99.1)	200	(99.0)	277	(99.6)	670	(99.4)
Radiotherapy	30	(85.7)	36	(83.7)	108	(93.1)	189	(93.6)	258	(92.8)	621	(92.1)
Chemotherapy	14	(40.0)	20	(46.5)	67	(57.8)	133	(65.8)	159	(57.2)	393	(58.3)
Participation in treatment decision-making												
Yes, a lot	13	(37.1)	13	(30.2)	30	(25.9)	57	(28.2)	80	(28.8)	193	(28.6)
Yes, a bit	10	(28.6)	10	(23.3)	27	(23.3)	47	(23.3)	67	(24.1)	161	(23.9)
No, not at all	11	(31.4)	19	(44.2)	56	(48.3)	97	(48.0)	125	(45.0)	308	(45.7)
Missing	1	(2.9)	1	(2.3)	3	(2.6)	1	(0.5)	6	(2.2)	12	(1.8)
Desired involvement in treatment decision-making. To be ...												
equally involved	21	(60.0)	26	(60.5)	78	(67.2)	126	(62.4)	197	(70.9)	448	(66.5)
more involved	12	(34.3)	13	(30.2)	29	(25.0)	52	(25.7)	60	(21.6)	166	(24.6)
less involved	1	(2.9)	3	(7.0)	4	(3.5)	17	(8.4)	7	(2.5)	32	(4.8)
Missing	1	(2.9)	1	(2.3)	5	(4.3)	7	(3.5)	14	(5.0)	28	(4.2)
Personalized care plan												
Yes	17	(48.6)	16	(37.2)	69	(59.5)	125	(61.9)	159	(57.2)	386	(57.3)
No	18	(51.4)	25	(58.1)	43	(37.1)	72	(35.6)	115	(41.4)	273	(40.5)
Missing	0	(0.0)	2	(4.7)	4	(3.5)	5	(2.5)	4	(1.4)	15	(2.2)
Insufficient time spent by the health team to answer questions												
Never	16	(45.7)	23	(53.5)	70	(60.3)	131	(64.9)	172	(61.9)	412	(61.1)
Sometimes	11	(31.4)	9	(20.9)	24	(20.7)	39	(19.3)	59	(21.2)	142	(21.1)
Often	8	(22.9)	11	(25.6)	21	(18.1)	30	(14.9)	44	(15.8)	114	(16.9)
Missing	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(1.0)	3	(1.1)	6	(0.9)

	AET adherence trajectory group					Total
	Quick decline and stop	Moderate decline and stop	Slow decline	High adherence	Maintenance of very high adherence	
	n=35 (5.2%)	n=43 (6.4%)	n=116 (17.2%)	n=202 (30.0%)	n=278 (41.2%)	n=674 (100.0%)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Perceived inability to ask questions						
Never	22 (62.9)	25 (58.1)	76 (65.5)	135 (66.8)	186 (66.9)	444 (65.9)
Sometimes	9 (25.7)	11 (25.6)	23 (19.8)	33 (16.3)	56 (20.1)	132 (19.6)
Often	4 (11.4)	7 (16.3)	17 (14.7)	32 (15.8)	34 (12.2)	94 (14.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	2 (0.7)	4 (0.6)

Abbreviations: AI Aromatase Inhibitors; SD Standard Deviation.

^a. Baccaureate level equals 12 years of schooling in the French educational system.

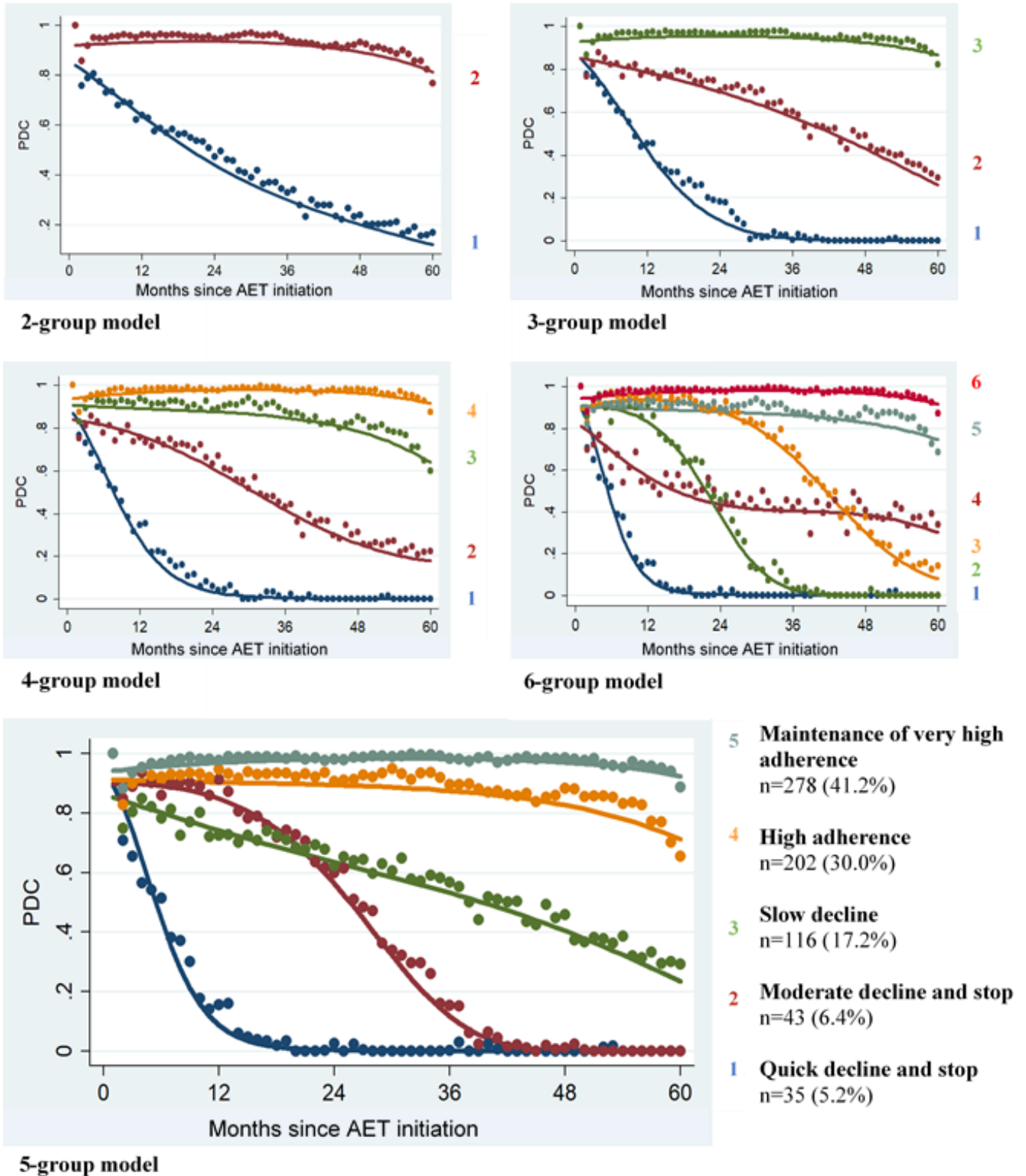
Table 2. AET group-based trajectory models best-fit criteria (n=674)

Number of groups	BIC	$2\log_e(B_{10})$	Patients in each predicted group, n (%)							
			1	2	3	4	5	6		
2	-24654.59	15341.94	179 (26.6)	495 (73.4)	-	-	-	-	-	
3	-22478.00	4353.18	65 (9.6)	172 (25.5)	437 (64.8)	-	-	-	-	
4	-21641.70	1672.6	52 (7.7)	120 (17.8)	194 (28.8)	308 (45.7)	-	-	-	
5	-21009.93	1263.54	35 (5.2)	43 (6.4)	116 (17.2)	202 (30.0)	278 (41.2)	-	-	
6	-20403.69	1212.48	35 (5.2)	30 (4.5)	63 (9.3)	62 (9.2)	193 (28.6)	291 (43.2)	-	

Abbreviation: BIC Bayesian Information Criterion; $2\log_e(B_{10})$ Twice the natural log of the Bayes Factor (approximated by twice the difference between the BIC value of the model and that of the model with one less group).

Note: Higher BIC value indicates a better model fit and $2\log_e(B_{10})$ greater than 10 indicates very strong evidence for the model comprising more groups.

Figure 2. AET group-based trajectory models comprising 2-6 groups over the five years of follow-up (n=674)



Abbreviations: PDC Proportion of Days Covered. In each plot, solid lines are the predicted probability of adherence and dotted lines are mean PDC observed for each month.

Table 3. Traditional adherence measures according to AET adherence trajectory group

Adherence measure	AET adherence trajectory group					Total
	Quick decline and stop	Moderate decline and stop	Slow decline	High adherence	Maintenance of very high adherence	
<i>Persistence</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
At the end of year 1 ^a	10 (28.6)	42 (97.7)	107 (94.7)	199 (100.0)	263 (100.0)	621 (95.1)
At the end of year 2 ^b	1 (3.0)	32 (74.4)	104 (98.1)	196 (99.5)	252 (100.0)	585 (92.7)
At the end of year 3 ^c	1 (3.2)	15 (34.9)	98 (92.5)	188 (99.5)	243 (100.0)	545 (89.1)
At the end of year 4 ^d	0 (0.0)	2 (5.1)	88 (86.3)	184 (98.9)	238 (100.0)	512 (85.9)
At the end of year 5 ^e	0 (0.0)	0 (0.0)	61 (61.0)	152 (84.0)	226 (97.8)	439 (75.7)
<i>PDC</i>	<i>mean (SD)</i>	<i>mean (SD)</i>	<i>mean (SD)</i>	<i>mean (SD)</i>	<i>mean (SD)</i>	<i>mean (SD)</i>
Year 1 ^a	0.46 (0.26)	0.90 (0.15)	0.79 (0.19)	0.93 (0.10)	0.96 (0.07)	0.89 (0.18)
Year 2 ^b	0.03 (0.07)	0.73 (0.25)	0.70 (0.24)	0.93 (0.10)	0.99 (0.03)	0.85 (0.26)
Year 3 ^c	0.00 (0.00)	0.36 (0.32)	0.61 (0.23)	0.92 (0.08)	0.99 (0.02)	0.81 (0.30)
Year 4 ^d	0.01 (0.02)	0.04 (0.08)	0.48 (0.18)	0.87 (0.14)	0.98 (0.03)	0.75 (0.34)
Year 5 ^e	0.00 (0.02)	0.00 (0.01)	0.34 (0.20)	0.81 (0.19)	0.96 (0.07)	0.69 (0.36)
Total ^f	0.10 (0.06)	0.41 (0.11)	0.59 (0.13)	0.89 (0.06)	0.97 (0.02)	0.80 (0.25)
<i>PDC ≥80%</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
Year 1 ^a	4 (11.4)	37 (86.1)	66 (58.4)	179 (90.0)	255 (97.0)	541 (82.9)
Year 2 ^b	0 (0.0)	20 (46.5)	50 (47.2)	182 (92.4)	252 (100.0)	504 (79.9)
Year 3 ^c	0 (0.0)	5 (11.6)	32 (30.2)	176 (93.1)	243 (100.0)	456 (74.5)
Year 4 ^d	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (6.9)	148 (79.6)	238 (100.0)	393 (65.9)
Year 5 ^e	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.0)	122 (67.4)	221 (95.7)	346 (59.7)
Total ^f	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	156 (86.2)	231 (100.0)	387 (66.7)

Abbreviations: PDC Proportion of Days Covered; SD Standard Deviation.

Note: Analysis for each period excluded censored data (death, metastasis, or another cancer).

- a. 21 women excluded in year 1 (n=653).
- b. 43 women excluded in year 2 (n=631).
- c. 62 women excluded in year 3 (n=612).
- d. 78 women excluded in year 4 (n=596).
- e. 94 women excluded in year 5 (n=580).
- f. 94 women excluded in 5-year analysis (n=580).

Table 4. Association between sociodemographic and healthcare-related characteristics and AET adherence trajectory groups (n=674)

	Univariate analysis				Multivariate analysis			
	Decline and stop (n=78)		Slow decline (n=116)		Decline and stop (n=78)		Slow decline (n=116)	
	vs		vs		vs		vs	
	High adherence (n=480)		High adherence (n=480)		High adherence (n=480)		High adherence (n=480)	
	OR (95% CI)	p-value ^a	OR (95% CI)	p-value ^a	aOR (95% CI)	p-value ^a	aOR (95% CI)	p-value ^a
Sociodemographic factors								
Age		0.6201		0.0608		0.1576		0.0604
27-49	1		1		1		1	
50-59	0.72 (0.38-1.39)		1.65 (1.00-2.70)		0.57 (0.28-1.15)		1.66 (0.98-2.81)	
60-82	0.91 (0.49-1.67)		1.63 (0.99-2.68)		0.57 (0.28-1.15)		1.85 (1.03-3.30)	
Marital status		0.0331		0.3979		0.1200		0.4892
Single	1.85 (1.05-3.25)		1.25 (0.74-2.12)		1.64 (0.88-3.05)		1.22 (0.70-2.14)	
Partnered	1		1		1		1	
Area of Residence		0.2313		0.3097				
Rural	1.46 (0.71-2.99)		0.66 (0.36-1.21)					
Urban (<200 000 inhab.)	1.64 (0.93-2.90)		0.77 (0.49-1.19)					
Urban (≥200 000 inhab.)	1		1					
Education		0.4440		0.0749		0.4645		0.0766
< Baccaulaureate ^b	1.02 (0.60-1.73)		1.28 (0.78-2.09)		0.97 (0.51-1.85)		1.00 (0.57-1.77)	
Baccaulaureate	0.64 (0.30-1.39)		1.91 (1.09-3.37)		0.62 (0.27-1.41)		1.76 (0.97-3.19)	
> Baccaulaureate	1		1		1		1	
Monthly household income by consumption unit		0.1625		0.6037		0.3039		0.6559
Low (Q1: <1043 €)	1.48 (0.79-2.79)		1.34 (0.75-2.40)		1.32 (0.63-2.77)		1.30 (0.68-2.48)	
Intermediate (Q2-Q3: 1043-1999 €)	0.85 (0.47-1.54)		1.10 (0.66-1.84)		0.82 (0.42-1.59)		1.03 (0.59-1.81)	
High (Q4: >1999 €)	1		1		1		1	
Social disadvantage index		0.6011		0.3894				
Low (Q1)	1		1					
Intermediate (Q2-Q3)	1.37 (0.74-2.53)		0.92 (0.55-1.51)					
High (Q4)	1.26 (0.62-2.57)		1.28 (0.74-2.23)					
Healthcare-related factors		0.1310		0.2968		0.0611		0.1627
Comorbidity index ^c	1.66 (0.86-3.20)		0.73 (0.40-1.32)		2.02 (0.97-4.24)		0.63 (0.33-1.21)	

	Univariate analysis				Multivariate analysis			
	Decline and stop (n=78)		Slow decline (n=116)		Decline and stop (n=78)		Slow decline (n=116)	
	vs		vs		vs		vs	
	High adherence (n=480)		High adherence (n=480)		High adherence (n=480)		High adherence (n=480)	
	OR (95% CI)	p-value ^a	OR (95% CI)	p-value ^a	aOR (95% CI)	p-value ^a	aOR (95% CI)	p-value ^a
Radiotherapy		0.0128		0.9934		0.0887		0.9950
Yes	1		1		1		1	
No	2.46 (1.21-5.01)		1.00 (0.45-2.23)		1.96 (0.90-4.26)		1.00 (0.43-2.31)	
Chemotherapy		0.0047		0.5438		0.0105		0.8165
Yes	1		1		1		1	
No	2.01 (1.24-3.26)		1.14 (0.75-1.71)		2.07 (1.19-3.63)		0.95 (0.60-1.50)	
Participation in treatment decision-making		0.4667		0.8520				
Yes, a lot	1		1					
Yes, a bit	0.92 (0.49-1.74)		1.08 (0.61-1.93)					
No, not at all	0.71 (0.40-1.26)		1.15 (0.70-1.88)					
Desired involvement in treatment decision-making		0.2868		0.7474				
Equally involved	1		1					
More involved	1.53 (0.90-2.61)		1.07 (0.67-1.73)					
Less involved	1.15 (0.38-3.45)		0.69 (0.23-2.05)					
Personalized care plan		0.0063		0.7988		0.0472		0.7934
Yes	1		1		1		1	
No	1.98 (1.21-3.23)		0.95 (0.62-1.45)		1.69 (1.01-2.83)		0.94 (0.60-1.47)	
Insufficient time spent by the health team to answer your questions		0.0551		0.7634		0.1359		0.5892
Never	1		1		1		1	
Sometimes	1.59 (0.88-2.85)		1.06 (0.63-1.78)		1.57 (0.85-2.89)		1.07 (0.63-1.83)	
Often	2.00 (1.09-3.65)		1.23 (0.71-2.13)		1.78 (0.94-3.37)		1.35 (0.76-2.38)	

	Univariate analysis				Multivariate analysis			
	Decline and stop (n=78)		Slow decline (n=116)		Decline and stop (n=78)		Slow decline (n=116)	
	vs		vs		vs		vs	
	High adherence (n=480)		High adherence (n=480)		High adherence (n=480)		High adherence (n=480)	
	OR (95% CI)	p-value ^a	OR (95% CI)	p-value ^a	aOR (95% CI)	p-value ^a	aOR (95% CI)	p-value ^a
Perceived inability to ask questions		0.3415		0.9251				
Never	1		1					
Sometimes	1.54 (0.87-2.72)		1.09 (0.65-1.84)					
Often	1.14 (0.56-2.31)		1.09 (0.60-1.96)					

Abbreviations: OR Odds Ratio; aOR adjusted Odds Ratio; CI Confidence Interval.

Note: Missing data category was created for variables with ≥ 10 missing values and was included in univariate and multivariate analyses. Results are not shown for this category. Other missing values were excluded from analyses.

- ^a P-value from Wald test. The test included all variable levels (multiple degrees of freedom) but did not include missing data category. P-values <0.05 are in bold.
- ^b Baccalaureate level equals 12 years of schooling in the French educational system.
- ^c Comorbidity index is a continuous variable ranging from 0 to 1.94 in our data. ORs can be interpreted as the change in the odds for an increase of one unit of the comorbidity index.

Appendix I: Codes used to identify metastasis or other cancer in the national administrative database (SNIIRAM)

	ICD-10 codes
Radiotherapy	AANL001, AANL002, YYYY046, YYYY047, YYYY048, YYYY049, YYYY050, YYYY051, YYYY052, YYYY053, YYYY054, YYYY055, YYYY056, YYYY099, YYYY101, YYYY122, YYYY136, YYYY141, YYYY152, YYYY175, YYYY197, YYYY211, YYYY223, YYYY244, YYYY256, YYYY267, YYYY299, YYYY301, YYYY302, YYYY303, YYYY304, YYYY305, YYYY306, YYYY307, YYYY310, YYYY312, YYYY313, YYYY314, YYYY315, YYYY316, YYYY320, YYYY323, YYYY324, YYYY325, YYYY326, YYYY327, YYYY331, YYYY334, YYYY335, YYYY336, YYYY337, YYYY338, YYYY343, YYYY345, YYYY346, YYYY347, YYYY348, YYYY349, YYYY356, YYYY357, YYYY358, YYYY359, YYYY360, YYYY365, YYYY367, YYYY368, YYYY369, YYYY370, YYYY371, YYYY377, YYYY379, YYYY380, YYYY381, YYYY382, YYYY383, YYYY387, YYYY390, YYYY391, YYYY392, YYYY393, YYYY398, YYYY450, YYYY451, YYYY457, YYYY458, YYYY459, YYYY460, YYYY468, YYYY469, YYYY470, YYYY471, YYYY479, YYYY480, YYYY481, YYYY491, YYYY492, YYYY493, YYYY497, YYYY500, YYYY511, YYYY520, YYYY522, YYYY533, YYYY544, YYYY555, YYYY566, YYYY577, YYYY588, YYYY599, ZANL001, ZZNL020, ZZNL021, ZZNL023, ZZNL024, ZZNL025, ZZNL026, ZZNL027, ZZNL028, ZZNL030, ZZNL031, ZZNL033, ZZNL034, ZZNL036, ZZNL037, ZZNL039, ZZNL040, ZZNL042, ZZNL043, ZZNL045, ZZNL046, ZZNL047, ZZNL048, ZZNL049, ZZNL050, ZZNL051, ZZNL052, ZZNL053, ZZNL054, ZZNL055, ZZNL058, ZZNL059, ZZNL060, ZZNL061, ZZNL062, ZZNL063, ZZNL064, ZZNL065, ZZNL066, ZZNL900, ZZNL902, ZZNL903, ZZNL904, ZZNL905, ZZNL906, AANB001
Chemotherapy	AFLB003, AFLB013, EDLF014, EDLF015, EDLF016, EDLF017, EDLF018, EDLF019, EDLF020, EDLF021, GGLB001, GGLB008, HPLB002, HPLB003, HPLB007, ZZLF004, ZZLF900, GGLA001, FDFB001, FEFF001, FEFF002, FELF009, FELF010, AFKB001, AFKB002, AFLA003
Second cancer	CXX
Metastasis	C77, C78, C79
Palliative care	Z515

Abbreviations: ICD-10 International Classification of Diseases 10th edition; SNIIRAM *Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie française*.

Appendix II : AET five-group trajectory model adequacy criteria

AET adherence trajectory group	APPA ^a	OCC ^b	Mismatch ^c
Quick decline and stop (n=35)	0.99999	2055713.00	0.00178
Moderate decline and stop (n=43)	0.99089	1595.67	0.00234
Slow decline (n=116)	0.95792	109.49	0.00031
High adherence (n=202)	0.93830	35.54	0.00097
Maintenance of very high adherence (n=278)	0.95674	31.50	0.00541

Abbreviations: APPA Average Posterior Probability of Assignment; OCC Odds of Correct Classification.

- ^a Indicates how well women fit in their assigned group. A threshold of 0.70 is typically used to signify good model fit.
- ^b Higher OCCs indicate a better fitting model. An OCC >5.0 for all groups shows good assignment accuracy.
- ^c The mismatch is the difference between the estimated probability of group membership and the proportion assigned to that group based on the posterior probability of group membership. In case of a perfect fitting model, the mismatch score is zero.

CONCLUSION

Cette étude a été réalisée à partir de l'enquête nationale française VICAN2 (142, 143) et a inclus 674 femmes ayant initié un traitement d'HA à la suite d'un premier diagnostic de cancer du sein non-métastatique. Nos analyses utilisant l'approche du GBTM et les données sur les dispensations d'HA ont permis d'identifier cinq trajectoires d'adhésion. À notre connaissance, il s'agit de l'une des premières études à décrire les trajectoires d'adhésion à l'HA pour les cinq années de traitement minimalement recommandées pour les femmes ayant eu un cancer du sein non-métastatique (3). La majorité des femmes de notre étude (71,2%) appartenait à des trajectoires où l'adhésion était élevée pendant les cinq années de suivi, tandis que près du tiers d'entre elles (28,8%) appartenait à des trajectoires où l'adhésion à l'HA déclinait et pouvait parfois mener à l'arrêt du traitement. Nos résultats indiquent également que les mesures d'adhésion traditionnellement utilisées telles que la PJC permettent difficilement de refléter la diversité des patrons d'adhésion à l'HA et leurs changements dans le temps. Finalement, les femmes les plus susceptibles d'appartenir aux trajectoires où l'adhésion déclinait pour mener finalement à l'arrêt du traitement étaient celles n'ayant pas reçu de chimiothérapie ou de programme personnalisé de soins.

Nos résultats indiquent que les patrons d'adhésion à l'HA sont diversifiés. Nous avons identifié cinq trajectoires d'adhésion distinctes. Deux des trajectoires identifiées reflètent une adhésion élevée : la première représentant une adhésion très élevée tout au long du suivi de 5 ans (trajectoire *maintien d'une adhésion très élevée* : 41,2% des femmes) et la seconde une adhésion élevée diminuant légèrement en fin de suivi (trajectoire *adhésion élevée* : 30,0%). Nous avons également identifié deux trajectoires où l'adhésion à l'HA diminue et le traitement est cessé. Cet arrêt survient un peu après la première année suivant l'initiation pour la trajectoire *déclin rapide et arrêt* (5,2%) et après la troisième année pour la trajectoire *déclin modéré et arrêt* (6,4%). Finalement, une trajectoire présente un déclin progressif tout au long du suivi (trajectoire *déclin lent* : 17,2%).

Dans l'étude de Tervonen et al. (52), cinq trajectoires d'adhésion à l'HA ont également été identifiées au sein d'une population de 2 656 femmes ayant un cancer du sein non-

métastatique HER 2 positif et ayant du trastuzumab. Cette étude a été réalisée dans le contexte australien, où un régime public universel d'assurance-médicaments permet l'obtention des médicaments, dont l'HA, à prix moindre. Les trajectoires ont été modélisées pour les 60 mois suivant l'initiation de l'HA en utilisant une mesure dichotomique de l'adhésion, soit la PJC mensuelle dichotomisée à 80%. Parmi les cinq trajectoires d'adhésion à l'HA identifiées dans cette étude, quatre d'entre elles étaient similaires à celles identifiées dans notre étude : 1) une trajectoire où l'adhésion est très élevée tout au long du suivi, 2) une trajectoire où l'adhésion diminue rapidement au cours de la première année et tend vers l'arrêt du traitement; 3) une trajectoire où l'adhésion diminue de façon plus modérée après la première année de traitement et tend vers l'arrêt du traitement avant la fin de la cinquième année; 4) une trajectoire où l'adhésion semble relativement élevée jusqu'à la troisième année de suivi, mais diminue par la suite. Dans l'étude de Tervonen et al., 47% des femmes appartenaient à la trajectoire présentant le maintien d'une adhésion très élevée pour les 60 mois de suivi. Cette proportion est très similaire à celle identifiée dans notre étude, où 41% des femmes ont maintenu une adhésion très élevée (PJC moyenne de 0,97 pour les 5 ans de suivi). Toutefois, dans l'étude de Tervonen et al., une trajectoire où la diminution de l'adhésion en début de traitement était ensuite suivie d'une adhésion plutôt stable a été identifiée. Dans notre étude, trois trajectoires présentaient un déclin de l'adhésion, mais pour aucune de ces trajectoires ce déclin n'était suivi d'une adhésion stable. Cette différence entre les deux études demeure difficile à expliquer, car elles peuvent être associées à plusieurs facteurs, tant contextuels que méthodologiques. Par exemple, l'utilisation du trastuzumab pour les femmes avec un cancer du sein HER2 positif pourrait influencer les comportements d'adhésion à l'HA. Le traitement de trastuzumab est généralement recommandé pour une période totale d'un an et il est débuté quelques mois avant l'initiation de l'HA. Les femmes bénéficient d'un suivi particulier avec les professionnels de la santé en lien avec le trastuzumab. De plus, l'utilisation des mesures de la PJC mensuelle dichotomique dans cette étude pour la modélisation des trajectoires pourrait également expliquer cette différence. Hickson et al. (161) ont évalué, dans une étude portant sur l'adhésion aux statines (n=113 296), si l'utilisation de mesures mensuelles continues ou dichotomiques de la PJC pour la modélisation des trajectoires pouvait influencer les résultats obtenus. Les auteurs ont donc modélisé les trajectoires en utilisant la PJC mensuelle en continu et la PJC mensuelle

dichotomisée à 80% pour définir l'adhésion et ont comparé les résultats obtenus. Pour chacun des modèles (PJC mensuelle continue et PJC mensuelle dichotomisée), quatre trajectoires d'adhésion ont été identifiées. Les trajectoires où l'adhésion était constamment élevée ou constamment faible étaient similaires, peu importe la PJC mensuelle utilisée. Cependant, pour les trajectoires où un déclin de l'adhésion était observé, ce déclin était plus prononcé dans le modèle utilisant la PJC mensuelle en continu. De plus, lorsque la PJC mensuelle en continu était utilisée, l'une des trajectoires reflétait le maintien d'un niveau d'adhésion moyen tout au long du suivi (PJC d'environ 60%). En utilisant la PJC mensuelle dichotomique, cette trajectoire présentait plutôt une augmentation progressive de l'adhésion, variant entre un niveau d'adhésion (PJC) de 30% à 80% au cours du suivi.

Dans l'étude de Winn et al. (51), cinq trajectoires d'adhésion à l'HA ont également été identifiées, mais cette étude s'est limitée aux 12 mois suivant l'initiation de l'HA. Cette étude a été réalisée aux États-Unis parmi 9 492 bénéficiaires du régime d'assurance Medicare (plan A ou B) âgées de 66 ans ou plus et ayant eu un cancer du sein non-métastatique. Tout comme l'étude de Ternoven et al. ayant utilisé le GBTM, les trajectoires ont été modélisées en utilisant une mesure dichotomique de l'adhésion, soit la PJC mensuelle dichotomisée à 80%. Dans l'étude de Winn et al., cinq trajectoires distinctes ont également été identifiées. Par contre, ces trajectoires portent sur les 12 mois suivant l'initiation seulement. Il est alors difficile de comparer ces trajectoires obtenues et la proportion de femmes appartenant à chacune d'entre elles aux résultats de notre étude et de celle de Ternoven et al.

D'autres études s'étant intéressées à l'adhésion aux traitements oraux à partir des bases de données administratives ont également indiqué que les patrons d'adhésion aux traitements médicamenteux dans le contexte de maladies chroniques étaient diversifiés (47, 50, 114, 121-135). Ces études ont notamment porté sur l'adhésion aux statines (47, 50, 124, 128), aux hypotenseurs (126, 129) et aux hypoglycémifiants (123, 132). Ces études ont identifié entre trois et sept trajectoires d'adhésion au cours de leur période de suivi, laquelle pouvait varier entre neuf mois et six ans. De manière générale, tout comme dans notre étude, les résultats de ces études ont permis d'identifier des trajectoires d'adhésion élevées et qui présentaient peu de variabilité dans le temps ainsi que des trajectoires où l'adhésion déclinait et menait

parfois à l'arrêt du traitement médicamenteux. Par exemple, dans l'étude de Lo-Ciganic et al. (132), sept trajectoires d'adhésion aux hypoglycémiantes oraux au cours de la première année suivant l'initiation du traitement ont été identifiées parmi 16 256 patients provenant du programme d'assurance *Medicaid* en Pennsylvanie. Il s'agissait de deux trajectoires d'adhésion élevée tout au long du suivi (correspondant à une $PJC \geq 80\%$: 9,0% des patients), deux trajectoires où le médicament était cessé rapidement à la suite de l'initiation (11,1%) ou six mois plus tard (9,7%), deux trajectoires où le niveau d'adhésion était faible et plutôt stable avec une PJC mensuelle maintenue à un niveau d'environ 60% (21,0%) ou 20% (11,0%), et enfin, une trajectoire où l'adhésion déclinait de manière relativement constante tout au long du suivi (6,8%).

Les trajectoires d'adhésion identifiées dans notre étude indiquent également que l'adhésion est un comportement qui peut changer au cours du temps. Par exemple, nos résultats indiquent que le maintien d'une adhésion élevée pour une certaine période peut être suivi d'un déclin de l'adhésion et l'arrêt du traitement. Dans notre étude, seulement un nombre très restreint de femmes, soit cinq femmes (0,7%) ont cessé le traitement après avoir réclamé une seule boîte d'HA. Pour la plupart des femmes ayant arrêté le traitement, cet arrêt était plutôt précédé d'une période où l'adhésion déclinait, soit tôt en début de suivi ou plus tardivement. Par exemple, les femmes appartenant à la trajectoire *déclin modéré et arrêt* ont maintenu des dispensations constantes durant la première année de traitement, tel que reflété par une mesure de la PJC élevée (0,90, ET 0,15), mais ces femmes ont arrêté le traitement après la troisième année de suivi. Une étude ayant modélisé les trajectoires d'adhésion aux gouttes ophtalmiques pour le traitement du glaucome chez 1 234 individus a évalué si l'appartenance aux trajectoires d'adhésion au cours de la première année suivant l'initiation pouvait prédire l'appartenance aux trajectoires pour les trois années subséquentes (114). Dans cette étude, les trajectoires ont été modélisées séparément pour la première année et les quatre années suivant l'initiation. Parmi les individus appartenant à la trajectoire d'adhésion la plus élevée pour la première année de traitement ($IPM \geq 70\%$), 37,5% d'entre eux se retrouvaient pour les trois années subséquentes dans une trajectoire où l'adhésion était maintenue à un niveau inférieur (IPM d'environ 50%) et 5,7% d'entre eux appartenaient à une trajectoire où l'adhésion déclinait et menait à l'arrêt du traitement.

De plus, nos résultats indiquent que les méthodes telles que la GBTM permettent de mieux refléter la diversité des patrons d'adhésion, tout en distinguant plus clairement les deux composantes distinctes de l'adhésion (la persistance et l'observance) comparativement aux mesures traditionnellement utilisées. Pour l'ensemble des femmes de notre étude, la proportion de femmes persistantes calculée à la fin de chaque année de suivi diminuait, était de 95,1% à la fin de la première année et de 75,7% à la fin de la cinquième année de suivi. Toutefois, la proportion de femmes persistantes variait grandement d'une trajectoire à l'autre, et ce, pour chaque année de suivi. Par exemple, à la fin de la cinquième année suivant l'initiation du traitement, cette proportion de femmes persistantes variait entre 0% et 97,8% entre les différentes trajectoires d'adhésion.

Dans notre étude, la PJC moyenne pour l'ensemble des femmes et les cinq années de suivi s'élevait à 0,80 (ET 0,25). En considérant uniquement cette estimation, le niveau d'adhésion à l'HA peut sembler plutôt élevé, considérant qu'une $PJC \geq 80\%$ pour un traitement de cinq ans d'HA a précédemment été associée à de meilleurs résultats de santé (65, 66). Toutefois, cette mesure unique ne traduit pas la variabilité de l'adhésion entre les femmes et au cours des cinq années de suivi. Par exemple, la PJC moyenne pour les 5 années de suivi est de 0,89 et de 0,97 pour les deux trajectoires d'adhésion élevée tandis qu'elle est de 0,10, 0,41 et 0,59 pour les trois trajectoires où l'adhésion subit un déclin. En utilisant le seuil $\geq 80\%$ pour définir l'adhésion comme cela a largement été fait dans les études précédentes (18, 21, 22, 26, 31, 34, 36-46), toutes les femmes appartenant aux trois trajectoires de déclin de l'adhésion auraient été considérées comme non-adhérentes ($PJC < 80\%$). Toutefois cette catégorisation masquerait le fait que les trajectoires présentant un déclin de l'adhésion sont très diversifiées et que ce déclin peut survenir ou progresser à différents moments dans le temps, menant parfois à un arrêt du traitement. D'autres études s'étant intéressées à l'adhésion à des traitements médicamenteux en utilisant le GBTM ont également décrit leurs trajectoires à l'aide de mesures traditionnellement utilisées (50, 125, 126, 129, 131-136, 154). Tout comme dans notre étude, les résultats de ces études suggéraient que la mesure de la PJC moyenne variait grandement d'une trajectoire à l'autre, et que la

mesure unique de la PJC moyenne pour l'ensemble du suivi ne pouvait refléter cette hétérogénéité.

Certains auteurs ont également indiqué que les associations entre les différentes trajectoires d'adhésion et les résultats de santé pouvaient différer de celles obtenues lorsque des mesures traditionnelles de l'adhésion étaient utilisées (p.ex. la PJC $\geq 80\%$ vs PJC $< 80\%$). Dans l'étude de Winn et al. (51), l'association entre les trajectoires d'adhésion à l'HA estimées pour les 12 mois suivant l'initiation et la mortalité de toute cause a été évaluée. Les résultats indiquent que le risque de décès était plus élevé pour la trajectoire où une diminution rapide de l'adhésion à l'HA et un arrêt étaient observés dans les six mois suivant l'initiation (RH=1,41, IC 95%=1,09-1,72) et pour la trajectoire où l'adhésion diminuait de manière constante tout au long des 12 mois (RH=1,25, IC 95%=1,00-1,55), comparativement à la trajectoire où les femmes avaient maintenu une adhésion élevée au cours du suivi d'un an. Lorsque les femmes ayant une PJC moyenne $< 80\%$ étaient comparées à celle ayant $\geq 80\%$, l'estimé portant sur le risque de décès était moins élevé (RH=1,21, IC 95%=1,06-1,38). Ainsi, une meilleure classification de l'adhésion à l'aide d'approche telle que GBTM pourrait permettre une évaluation plus juste des risques associés à la non-adhésion pour les résultats de santé. L'information fournie par les approches telles que le GBTM pourrait également permettre d'identifier les moments où il pourrait être optimal d'intervenir, en tenant compte des possible répercussions des déclin de l'adhésion au cours du suivi sur les possibles résultats de santé.

Cette étude a proposé une première exploration des facteurs associés à l'appartenance aux trajectoires d'adhésion à l'HA. En raison de la petite taille d'échantillon, nous avons dû effectuer un regroupement de nos trajectoires en fonction de leurs différents patrons afin de restreindre le nombre de comparaisons. Les résultats de ces analyses suggèrent que certaines femmes sont plus susceptibles d'appartenir à des trajectoires d'adhésion où le déclin de l'adhésion a conduit à un arrêt du traitement au cours des cinq années suivant l'initiation.

Premièrement, les femmes n'ayant pas reçu de chimiothérapie étaient plus susceptibles d'appartenir à des trajectoires présentant un déclin de l'adhésion à l'HA et son arrêt. Dans les études ayant utilisé des mesures traditionnelles de l'adhésion, la chimiothérapie a été généralement associée positivement à l'observance (37, 45, 72) et à la persistance (25, 34, 35, 100). Avoir reçu un traitement de chimiothérapie pourrait refléter un stade plus avancé du cancer du sein au moment du diagnostic. L'association entre un stade plus avancé de la maladie et l'adhésion à l'HA n'est toutefois pas constante dans les études précédentes, étant associée à une adhésion plus élevée (26, 32, 100) ou à une adhésion plus faible (17, 36, 75) selon les études. Comme l'information sur le stade de la maladie au diagnostic n'était pas disponible dans notre étude, nous n'avons pu faire cette vérification de façon formelle. Nos résultats pourraient s'expliquer en partie par les attitudes des femmes, mais également celles des prescripteurs concernant l'adhésion à l'HA. Il est possible que celles-ci soient influencées par le stade du cancer et le risque possible de récurrence puisque l'HA est pris afin de prévenir la récurrence. Une étude qualitative (n=32) a souligné que plusieurs femmes non-adhérentes percevaient être à faible risque de récurrence et certaines ont expliqué que leur évaluation du risque était basée sur le stade moins avancé de leur cancer du sein (160). Le fait de ne plus craindre la récurrence de cancer du sein a également été associé de manière significative à une interruption tardive de l'HA (16 et 28 mois suivant le diagnostic de cancer du sein) dans une étude française, la cohorte *Elipse 40* réalisée chez des femmes âgées entre 18 et 40 ans ayant reçu une prescription de tamoxifène (n=196) (88).

Deuxièmement, les femmes qui n'avaient pas reçu de programme personnalisé de soins remis au moment du diagnostic étaient également plus susceptibles d'appartenir à une trajectoire où l'adhésion déclinait et où le traitement était ensuite arrêté. Le Plan Cancer (2009-2013) (162) incluait une mesure pour s'assurer qu'au moins 80% des patients atteints de cancer en France puissent bénéficier d'un programme personnalisé de soins afin d'individualiser la prise en charge des patients et renforcer le rôle du médecin traitant. Ce programme personnalisé de soins remis lors de l'annonce du diagnostic comprend notamment un calendrier prévisionnel des soins et des suivis médicaux et sociaux à venir, ainsi qu'une liste de ressources de proximité. Nos résultats pourraient s'expliquer par le fait que ce programme s'inscrit dans une approche de soin centrée sur le patient, des éléments de

cette approche ayant été reconnus comme favorisant une meilleure adhésion à l'HA (77, 79, 81, 89). Par exemple, une meilleure communication avec l'oncologue après le diagnostic a été associée à une plus grande persistance à l'HA trois ans suivant l'initiation (81). De plus, le fait d'avoir reçu moins de soutien que nécessaire de la part des professionnels durant le traitement du cancer était associé à une proportion moins élevée de femmes persistantes avec tamoxifène quatre ans après le début du traitement(77). Le soutien des professionnels de santé a également été lié à une meilleure adhésion à l'HA dans de nombreuses études qualitatives s'intéressant aux facteurs associés à l'adhésion à l'HA (160, 163-167). Par exemple, dans une étude qualitative réalisée par l'équipe de Dre Lauzier et ayant utilisé la théorie du comportement planifié pour documenter les attitudes des femmes ayant reçu une prescription d'HA (n=43), le soutien des professionnels de santé s'avérait très important pour rappeler les bénéfices de l'HA, informer et rassurer les femmes concernant les effets indésirables et proposer des actions pour réduire ces effets (164). Dans cette étude, ce soutien a été un facteur majeur dans la décision de poursuivre le traitement pour les femmes ayant des effets indésirables de l'HA.

Troisièmement, dans notre modèle multivarié, l'âge, le niveau de scolarité et la radiothérapie n'étaient pas statistiquement significatifs au seuil de 5%, mais présentaient des valeurs-p <0.10. Les femmes plus âgées, celles ayant un niveau de scolarité équivalent au baccalauréat ou n'ayant pas reçu de radiothérapie étaient plus susceptibles d'appartenir à une trajectoire présentant un déclin de l'adhésion. Dans les études ayant utilisé des mesures traditionnelles de l'adhésion à l'HA(15), les femmes plus jeunes et celles plus âgées, celles ayant un plus faible niveau de scolarité et n'ayant pas reçu de radiothérapie étaient également plus susceptibles d'avoir une plus faible adhésion à l'HA. L'association entre ces facteurs et les trajectoires d'adhésion à l'HA devra être approfondie dans des études avec de plus grandes tailles d'échantillon.

Forces et limites de l'étude

Notre étude compte plusieurs forces. Premièrement, cette étude est la première à considérer les trajectoires d'adhésion pour les cinq années de traitement minimalement recommandées pour les femmes ayant eu un cancer du sein non-métastatique (2, 3). En ne se

limitant pas à un moment spécifique suivant l'initiation (p.ex. la première année de traitement) ou à un type de cancer du sein (p.ex. HER2 positif), les résultats de notre étude permettent d'approfondir la compréhension de l'adhésion dans le contexte des recommandations en vigueur pour sa prescription.

Deuxièmement, l'étude VICAN2 nous a permis de combiner des données provenant d'une base de données administrative sur les réclamations d'HA avec celles recueillies lors d'entrevues téléphoniques. Cela a permis d'évaluer l'association entre les trajectoires d'adhésion à l'HA et des facteurs qui sont généralement accessibles dans les bases de données administratives (p.ex. âge, comorbidités), mais aussi d'autres facteurs sur l'expérience du cancer rapportés par les patientes et qui ne sont pas disponibles dans ces bases de données administratives (p.ex. l'expérience de la femme avec les ressources de santé).

Troisièmement, l'utilisation de la PJC mensuelle continue contrairement à l'utilisation de mesures dichotomiques (p.ex. $PJC \geq 80\%$ vs $PJC < 80\%$) pour modéliser les trajectoires d'adhésion à l'HA représente une autre force de notre étude. En effet, l'utilisation de mesures continues de l'adhésion pour la modélisation des trajectoires permet une meilleure classification par rapport au modèle utilisant des mesures d'adhésion dichotomiques (161). Les modèles utilisant des mesures continues sont également plus faciles à interpréter, car les trajectoires représentent directement le niveau d'adhésion, plutôt qu'une probabilité que l'adhésion soit supérieure à un seuil (p.ex. 80%) (161). À notre connaissance, seulement six études sur un total de 20 ayant décrit l'adhésion aux traitements médicamenteux à partir de données de dispensations de médicaments et du GBTM ont utilisé des mesures continues de la PJC mensuelle (114, 121, 125, 129, 132, 134). Dans la perspective où le GBTM est présenté comme étant une alternative aux mesures traditionnellement utilisées pour mesurer l'adhésion, dont des mesures uniques et dichotomisées au seuil de 80% (47), l'utilisation de mesures continues pourrait en ce sens représenter une démarche intellectuelle plus cohérente.

Quatrièmement, contrairement à une autre étude s'étant intéressée aux trajectoires d'adhésion à l'HA (51), nous avons inclus toutes les femmes admissibles à notre étude, sans

exclure a priori celles étant décédées, ayant eu un autre cancer ou des métastases durant le suivi. Dans notre étude, les femmes ayant vécu ces évènements ont contribué aux trajectoires jusqu'au début du mois où ces évènements ont été déclarés dans la base de données administrative, moment où les données ont été censurées. Malgré une certaine incertitude entourant le moment le plus adéquat pour censurer ces données, nous considérons qu'il était préférable d'inclure ces femmes. En effet, les trajectoires des femmes ayant vécu ces évènements pourraient être différentes de celles ne les ayant pas vécus. Des analyses plus poussées pourraient permettre de déterminer quelle est la période la plus appropriée pour effectuer cette censure en considérant les délais possibles entre les premiers signes de second cancer et de métastases qui peuvent affecter la prise de l'HA et la confirmation de ces évènements dans les bases de données administratives.

Cette étude comporte également des limites. Premièrement, le taux de participation à l'enquête principale (43,7%) (142, 143) et celui pour l'échantillon utilisé pour nos analyses (42,1%) sont relativement faibles. Bien que comparable à d'autres enquêtes nationales françaises auprès de personnes atteintes de cancer (143), ce faible taux de participation est une limite importante. Nous ne pouvons exclure un biais de sélection qui pourrait affecter les trajectoires d'adhésion et la proportion de femmes appartenant à chacune d'entre elles. De plus, nos résultats pourraient ne pas être représentatifs de la population ciblée initialement par l'enquête nationale.

Deuxièmement, notre taille d'échantillon était relativement petite, ce qui a limité certaines de nos analyses. Notre taille d'échantillon nous a permis d'identifier un modèle comprenant cinq trajectoires, tout en conservant au moins 5% des femmes de notre étude dans chacune d'entre elles. Même si le modèle à six trajectoires offrait une statistique *BIC* plus petite, cette diminution était très petite (<3%) et la forme des trajectoires restait similaire à celui du modèle à cinq trajectoires, à l'exception de la trajectoire du *déclin lent* qui semblait faire place à deux trajectoires présentant également un déclin de l'adhésion. La taille d'échantillon a également nécessité, pour effectuer les régressions logistiques polytomiques, un regroupement des trajectoires d'adhésion. Par conséquent, il n'a pas été possible d'identifier les caractéristiques associées à chacune des cinq trajectoires d'adhésion.

Troisièmement, l'utilisation de données administratives de dispensation des médicaments pour évaluer l'adhésion sous-tend le postulat qu'une médication qui est dispensée sera prise par la patiente (14). Cela pourrait surestimer l'adhésion à l'HA. L'ampleur de ce biais pourrait être encore plus grand dans un contexte où les femmes peuvent réclamer une boîte d'HA sans aucun frais, comme c'était le cas pour les femmes de notre étude. De plus, ces bases de données ne comprennent pas d'information sur la durée du traitement prescrite ainsi que sur les raisons d'arrêt (arrêt initié par la femme ou le prescripteur). Il est possible que nous ayons qualifié de non-adhésion des situations où l'HA avait été cessée suite à une recommandation du prescripteur en raison d'effets indésirables graves ou autres.

Quatrièmement, notre exploration des facteurs associés aux trajectoires d'adhésion à l'HA comporte certaines limites. Il est important de rappeler l'objectif plus exploratoire de notre étude quant à cette analyse. D'abord, certaines caractéristiques associées à l'adhésion à l'HA dans les études précédentes n'étaient pas disponibles au moment du diagnostic, par exemple le stade de la tumeur ou le diagnostic de dépression. De futures études devront explorer davantage les facteurs qui pourraient être associés aux différentes trajectoires d'adhésion à l'HA. Ensuite, nous n'avons pas considéré certaines variables dépendantes du temps qui auraient pu être associées aux trajectoires d'HA. Par exemple, la survenue d'effets indésirables liés à l'HA a été associée à la non-adhésion à l'HA (77, 81, 88, 95, 101, 102). L'apparition de ces effets peut survenir à différents moments suivant l'initiation et leur intensité peut varier également dans le temps. Ces effets peuvent mener au changement de molécule au cours du suivi, une autre variable dépendante dans le temps. Plus de la moitié des femmes de notre étude (58,5%) ont eu au moins un changement de molécule. Toutefois, bien que l'inclusion de variables dépendantes du temps puisse être considérée dans l'utilisation du GBTM (49, 137, 138), cela dépassait le niveau de complexité attendu pour la réalisation d'un projet de maîtrise.

Généralisation des résultats

Certaines considérations doivent être prises en compte pour l'application de nos résultats à d'autres contextes.

Même si le GBTM permet une description plus détaillée et fine de l'adhésion, comparativement aux mesures traditionnelles, il est important de garder en tête que les trajectoires identifiées représentent une approximation de la variabilité de l'ensemble des patrons d'adhésion durant une période définie pour une population donnée. Par conséquent, il est possible que les trajectoires issues de cette étude ne soient pas directement généralisables à l'ensemble des populations de femmes ayant de l'HA. Cependant, il est fort probable que la diversité et le dynamisme de l'adhésion à l'HA observés soient pour leur part applicables à d'autres populations de femmes ayant de l'HA. Cette observation pourrait être généralisée également à l'adhésion à d'autres traitements médicamenteux, plus particulièrement les traitements médicamenteux à prise orale tout comme l'HA.

Si nous souhaitons généraliser nos résultats à d'autres populations de femmes ayant initié l'HA à la suite d'un cancer du sein non-métastatique, deux considérations devraient être prises en compte. Premièrement, en raison de l'objectif de l'étude principale (VICAN2) qui était de documenter la vie professionnelle deux ans après un premier diagnostic de cancer, notre population était plus jeune que la population des femmes atteintes de cancer du sein. Selon l'INCa, près de 80% des cancers du sein se développent après 50 ans et près de la moitié de ces cancers sont diagnostiqués chez des femmes âgées de 65 ans et plus (55). Le patron de nos trajectoires ou la proportion de femmes appartenant à chacune d'entre elles pourrait ne pas représenter l'ensemble de la population touchée par le cancer du sein, en France, mais également ailleurs. Deuxièmement, notre étude a été réalisée dans un système de soins de santé spécifique où les femmes pouvaient réclamer une prescription d'HA sans aucuns frais, ce qui pourrait être un facteur facilitant une meilleure adhésion à l'HA. Par conséquent, il pourrait être attendu que la proportion de femmes appartenant à des trajectoires d'adhésion élevée soit inférieure dans un autre contexte de soins de santé.

Contributions potentielles

Les trajectoires d'adhésion identifiées dans le cadre de cette étude amènent des pistes de réflexion qui pourraient être explorées dans d'éventuels travaux de recherche. Tout d'abord, dans le cadre de notre étude les trajectoires d'adhésion ont été modélisées à l'aide de mesures mensuelles continues de l'adhésion, en supposant que l'utilisation de ces mesures permettrait une identification plus juste des trajectoires d'adhésion, tel que discuté précédemment (161). Dans le cadre de ce mémoire, nous n'avons toutefois pas pu comparer directement nos résultats avec ceux que nous aurions obtenus en utilisant des mesures mensuelles dichotomiques de l'adhésion pour la modélisation des trajectoires d'adhésion. Dans une perspective méthodologique et sachant que le GBTM gagne en popularité depuis les dernières années pour étudier l'adhésion aux traitements médicamenteux, de futures études devraient évaluer l'impact de l'utilisation de mesures continues, comparativement à celle de mesures dichotomiques pour la modélisation des trajectoires d'adhésion. Cela pourrait guider la mise en place de recommandations sur la modélisation du GBTM dans le contexte précis de la pharmaco-épidémiologie, lequel diffère du contexte des sciences sociales dans lequel le GBTM a été initialement utilisé.

À notre connaissance, notre étude a été l'une des premières à se pencher sur les trajectoires d'adhésion à l'HA pour les cinq ans suivant l'initiation. Par conséquent, de futures recherches seront nécessaires afin d'améliorer notre compréhension des trajectoires d'adhésion pour cette période où l'HA est généralement recommandé. Cela pourrait inclure notamment la mise en place d'études auprès d'un plus grand échantillon de femmes ayant eu un cancer du sein non-métastatique dans des contextes sociaux et des systèmes de soins de santé qui sont similaires ou différents de ceux de la France.

Dans la perspective où il est maintenant recommandé que l'HA soit prescrite pour une période prolongée pour certaines femmes, de futures études devraient s'intéresser à l'adhésion à l'HA pendant les 10 années suivant l'initiation en utilisant le GBTM. En plus d'identifier les trajectoires pour ces 10 années, les trajectoires d'adhésion identifiées au cours des cinq premières années pourraient être utilisées afin de prédire l'adhésion à l'HA pour les

cinq années additionnelles chez les femmes pour lesquelles le traitement prolongé serait prescrit.

Des recherches devraient également être poursuivies afin d'évaluer l'association entre les trajectoires d'adhésion au cours des cinq ou 10 ans suivant l'initiation et les événements de santé, par exemple les récurrences de cancer. Ces informations pourraient contribuer à une meilleure compréhension de la relation entre l'adhésion et les bénéfices attendus de l'HA en considérant le fait que les profils d'adhésion longitudinaux sont diversifiés et qu'ils évoluent dans le temps.

Dans une perspective clinique, nos résultats pourraient également être utilisés pour sensibiliser les professionnels de la santé au fait qu'il existe plusieurs trajectoires d'adhésion à l'HA, que leur évolution au cours des cinq années minimalement recommandées peut varier considérablement et qu'il y a des moments critiques où l'adhésion est susceptible de décliner. De plus, nos résultats indiquent qu'une adhésion élevée au cours des premiers mois ne garantit pas le maintien de celle-ci durant tout le suivi. Cela rappelle alors l'importance du suivi et des interventions des professionnels de la santé visant le maintien de l'adhésion chez les femmes qui adhèrent au traitement et de l'importance de monitorer les comportements ou les difficultés pouvant mener à une diminution de l'adhésion ou un arrêt de l'HA.

Nos résultats peuvent également contribuer à la réflexion sur les interventions à mettre en place pour accompagner les femmes ayant une prescription d'HA. Les femmes appartenant à des trajectoires où l'adhésion décline tout au long des cinq ans pourraient potentiellement bénéficier d'interventions différentes de celles appartenant à des trajectoires où le déclin rapide de l'adhésion est suivi de l'arrêt du traitement. Selon nos résultats, une attention particulière devrait être portée aux facteurs en lien avec l'expérience de soins pour le cancer du sein, ainsi que le soutien des professionnels de santé.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
2. Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor–Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol.* 2014;32(21):2255-69.
3. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KA, et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor–Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol.* 2019;37(5):423-38.
4. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, Bapsy PP, Vaid A, Wardley A, et al. Trastuzumab Plus Anastrozole Versus Anastrozole Alone for the Treatment of Postmenopausal Women With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive, Hormone Receptor–Positive Metastatic Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III TAnDEM Study. *J Clin Oncol.* 2009;27(33):5529-37.
5. Jatoi I, Chen BE, Anderson WF, Rosenberg PS. Breast cancer mortality trends in the United States according to estrogen receptor status and age at diagnosis. *J Clin Oncol.* 2007;25(13):1683.
6. Huiart L, Ferdynus C, Giorgi R. A meta-regression analysis of the available data on adherence to adjuvant hormonal therapy in breast cancer: summarizing the data for clinicians. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;138(1):325-8.
7. Murphy CC, Bartholomew LK, Carpentier MY. Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;134(2):459-78.
8. McCowan C, Wang S, Thompson AM, Makubate B, Petrie DJ. The value of high adherence to tamoxifen in women with breast cancer: a community-based cohort study. *Br J Cancer.* 2013;109(5):1172-80.
9. Hershman DL, Shao T, Kushi LH, Buono D, Tsai WY, Fehrenbacher L, et al. Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;126(2):529-37.

10. Makubate B, Donnan PT, Dewar JA, Thompson AM, McCowan C. Cohort study of adherence to adjuvant endocrine therapy, breast cancer recurrence and mortality. *Br J Cancer*. 2013;108(7):1515-24.
11. Mccowan C, Shearer J, Donnan PT, Dewar JA, Crilly M, Thompson AM, et al. Cohort study examining tamoxifen adherence and its relationship to mortality in women with breast cancer. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;99(11):1763.
12. Vrijens B. An introduction to adherence research. *Drug Utilization Research: John Wiley & Sons, Ltd*; 2016. p. 355-60.
13. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppar T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(5):691-705.
14. Grégoire J-P, Moisan J. Assessment of adherence to drug treatment in database research. *Drug Utilization Research: John Wiley & Sons, Ltd*; 2016. p. 369-80.
15. Moon Z, Moss-Morris R, Hunter MS, Carlisle S, Hughes LD. Barriers and facilitators of adjuvant hormone therapy adherence and persistence in women with breast cancer: a systematic review. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:305-22.
16. Barron TI, Connolly R, Bennett K. Early discontinuation of tamoxifen: a lesson for oncologists. *Cancer*. 2007;109(5):832-39.
17. Brito C, Portela MC, de Vasconcellos MTL. Factors associated to persistence with hormonal therapy in women with breast cancer. *Rev Saude Publica*. 2014;48(2):284-95.
18. Cheung WY, Lai EC-C, Ruan JY, Chang JT, Setoguchi S. Comparative adherence to oral hormonal agents in older women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;152(2):419-27.
19. Hadji P, Ziller V, Kyvernitakis J, Bauer M, Haas G, Schmidt N, et al. Persistence in patients with breast cancer treated with tamoxifen or aromatase inhibitors: a retrospective database analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;138(1):185-91.
20. He W, Fang F, Varnum C, Eriksson M, Hall P, Czene K. Predictors of Discontinuation of Adjuvant Hormone Therapy in Patients With Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(20):2262.
21. Hershman DL, Tsui J, Meyer J, Glied S, Hillyer GC, Wright JD, et al. The Change From Brand-Name to Generic Aromatase Inhibitors and Hormone Therapy Adherence for Early-Stage Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(11):dju319-dju.
22. Hershman DL, Tsui J, Wright JD, Coromilas EJ, Tsai WY, Neugut AI. Household net worth, racial disparities, and hormonal therapy adherence among women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(9):1053-9.

23. Huiart L, Bouhnik A-D, Rey D, Tarpin C, Cluze C, Bendiane MK, et al. Early discontinuation of tamoxifen intake in younger women with breast cancer: Is it time to rethink the way it is prescribed? *Eur J Cancer*. 2012;48(13):1939-46.
24. Huiart L, Bouhnik A-D, Rey D, Rousseau F, Retornaz F, Meresse M, et al. Complementary or alternative medicine as possible determinant of decreased persistence to aromatase inhibitor therapy among older women with non-metastatic breast cancer. *PLoS ONE*. 2013;8(12):e81677.
25. Kemp A, Preen D, Saunders C, Boyle F, Bulsara M, Malacova E, et al. Early discontinuation of endocrine therapy for breast cancer: who is at risk in clinical practice? *SpringerPlus*. 2014;3(1):1-10.
26. Kimmick G, Anderson R, Camacho F, Bhosle M, Hwang W, Balkrishnan R. Adjuvant hormonal therapy use among insured, low-income women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(21):3445-51.
27. Kostev K, May U, Hog D, Eisel J, Kremmers T, Kosteic M, et al. Adherence in tamoxifen therapy after conversion to a rebate pharmaceutical in breast cancer patients in Germany. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013;51(12):969-75.
28. Kostev K, Waehlert L, Jockwig A, Jockwig B, Hadji P. Physicians' influence on breast cancer patient compliance. *Ger Med Sci*. 2014;12.
29. Krotneva SP, Ramjaun A, Reidel KE, Egualé T, Trabulsi N, Mayo N, et al. Use of hormonal therapy in senior breast cancer patients treated with or without radiotherapy. *Curr Oncol*. 2014;21(1):e105.
30. Nekhlyudov L, Li L, Ross-Degnan D, Wagner AK. Five-year patterns of adjuvant hormonal therapy use, persistence, and adherence among insured women with early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;130(2):681.
31. Neugut AI, Subar M, Wilde ET, Stratton S, Brouse CH, Hillyer GC, et al. Association between prescription co-payment amount and compliance with adjuvant hormonal therapy in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(18):2534.
32. Trabulsi N, Riedel K, Winslade N, Gregoire JP, Meterissian S, Abrahamovicz M, et al. Adherence to Anti-estrogen Therapy in Seniors with Breast Cancer: How Well are we Doing? *Breast J*. 2014;20(6):632-8.
33. van Herk-Sukel MPP, van de Poll-Franse LV, Voogd AC, Nieuwenhuijzen GAP, Coebergh JWW, Herings RMC. Half of breast cancer patients discontinue tamoxifen and any endocrine treatment before the end of the recommended treatment period of 5 years: a population-based analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;122(3):843-51.
34. Hershman DL, Kushi LH, Shao T, Buono D, Kershenbaum A, Tsai WY, et al. Early discontinuation and nonadherence to adjuvant hormonal therapy in a cohort of 8,769 early-stage breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2010;28(27):4120-8.

35. Danilak M, Chambers CR. Adherence to adjuvant endocrine therapy in women with breast cancer. *J Oncol Pharm Pract.* 2013;19(2):105-10.
36. Brito C, Portela MC, de Vasconcellos MTL. Adherence to hormone therapy among women with breast cancer. *BMC Cancer.* 2014;14:397.
37. Hsieh K-P, Chen L-C, Cheung K-L, Yang Y-H. Risks of nonadherence to hormone therapy in Asian women with breast cancer. *Kaohsiung J Med Sci.* 2015;31(6):328-34.
38. Lee H-S, Lee J-Y, Ah Y-M, Kim H-S, Im S-A, Noh D-Y, et al. Low Adherence to Upfront and Extended Adjuvant Letrozole Therapy among Early Breast Cancer Patients in a Clinical Practice Setting. *Oncology.* 2014;86(5-6):340-9.
39. Lundgren C, Lindman H, Rolander B, Ekholm M. Good adherence to adjuvant endocrine therapy in early breast cancer - a population-based study based on the Swedish Prescribed Drug Register. *Acta Oncol.* 2018:1-6.
40. Patridge A. Nonadherence to adjuvant tamoxifen therapy in women with primary breast cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21.
41. Riley GF, Warren JL, Harlan LC, Blackwell SA. Endocrine therapy use among elderly hormone receptor-positive breast cancer patients enrolled in Medicare Part D. *Medicare Medicaid Res Rev.* 2011;1(4).
42. Sedjo R, Devine S. Predictors of non-adherence to aromatase inhibitors among commercially insured women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;125(1):191-200.
43. Seneviratne S, Campbell I, Scott N, Kuper-Hommel M, Kim B, Pillai A, et al. Adherence to adjuvant endocrine therapy: Is it a factor for ethnic differences in breast cancer outcomes in New Zealand? *The Breast.* 2015;24(1):62-7.
44. Wigertz A, Ahlgren J, Holmqvist M, Fornander T, Adolfsson J, Lindman H, et al. Adherence and discontinuation of adjuvant hormonal therapy in breast cancer patients: a population-based study. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;133(1):367-73.
45. Wu J, Stafkey-Mailey D, Bennett CL. Long-term Adherence to Hormone Therapy in Medicaid-enrolled Women with Breast Cancer. *Health Outcomes.* 2012;3(4):e195-e203.
46. Ziller V, Kalder M, Albert US, Holzhauer W, Ziller M, Wagner U, et al. Adherence to adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with breast cancer. *Ann Oncol.* 2009;20(3):431.
47. Franklin MJ, Shrank HW, Pakes SJ, Sanf elix-Gimeno AG, Matlin KO, Brennan KT, et al. Group-based Trajectory Models: A New Approach to Classifying and Predicting Long-Term Medication Adherence. *Med Care.* 2013;51(9):789-96.

48. Nagin DS, Odgers CL. Group-based trajectory modeling in clinical research. *Annu Rev Clin Psychol.* 2010;6:109-38.
49. Nagin D. Group-based modeling of development. Cambridge, Mass: Harvard University Press; 2005. 201 p.
50. Franklin JM, Krumme AA, Tong AY, Shrank WH, Matlin OS, Brennan TA, et al. Association between trajectories of statin adherence and subsequent cardiovascular events. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015;24(10):1105-13.
51. Winn AN, Dusetzina SB. The association between trajectories of endocrine therapy adherence and mortality among women with breast cancer. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016;25(8):953-9.
52. Tervonen HE, Daniels B, Tang M, Preen DB, Pearson SA. Patterns of endocrine therapy in a national cohort of early stage HER2-positive breast cancer patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2019.
53. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138(2):241.
54. Jéhannin-Ligier K., Dantony E., Bossard N., Molinié F., Defosse G., Daubisse-Marliac L., et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. Saint-Maurice: Santé publique France; 2017.
55. Institut national du cancer. Les cancers en France en 2017 - L'essentiel des faits et chiffres. France; 2018.
56. Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer. Statistiques canadiennes sur le cancer 2018. Toronto, ON: Société canadienne du cancer; 2018.
57. Myers ER, Moorman P, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Grimm LJ, Ghatge S, et al. Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review. *Jama.* 2015;314(15):1615-34.
58. Plevritis SK, Munoz D, Kurian AW, Stout NK, Alagoz O, Near AM, et al. Association of Screening and Treatment With Breast Cancer Mortality by Molecular Subtype in US Women, 2000-2012. *Jama.* 2018;319(2):154.
59. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Ovarian Suppression. *J Clin Oncol.* 2016;34(14):1689.

60. Denduluri N, Somerfield MR, Giordano SH. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update Summary. *J Oncol Pract.* 2018;14(8):508.
61. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, et al. NCCN Guidelines Insights: Breast Cancer, Version 1.2017. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017;15(4):433.
62. Jordan VC. Tamoxifen: a most unlikely pioneering medicine. *Nat Rev Drug Discov.* 2003;2(3):205.
63. Haldosén L-A, Zhao C, Dahlman-Wright K. Estrogen receptor beta in breast cancer. *Mol Cell Endocrinol.* 2014;382(1):665-72.
64. Odermatt R, Wolfer A, Zaman K. Hormonothérapie dans le cancer du sein : efficacité et effets adverses. *Rev Med Suisse.* 2013;9(387):1090.
65. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2011;378(9793):771-84.
66. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet.* 2015;386(10001):1341-52.
67. Cuzick J, Sestak I, Cawthorn S, Hamed H, Holli K, Howell A, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):67.
68. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. World Health Organization. World Health Organization (WHO); 2003.
69. Van Liew JR, Christensen AJ, de Moor JS. Psychosocial factors in adjuvant hormone therapy for breast cancer: an emerging context for adherence research. *J Cancer Surviv.* 2014;8(3):521-31.
70. Cahir C, Guinan E, Dombrowski SU, Sharp L, Bennett K. Identifying the determinants of adjuvant hormonal therapy medication taking behaviour in women with stages I-III breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Patient Educ Couns.* 2015;98(12):1524-39.
71. Lambert LK, Balneaves LG, Howard AF, Gotay CC. Patient-reported factors associated with adherence to adjuvant endocrine therapy after breast cancer: an integrative review. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;167(3):615-33.
72. Font R, Espinas JA, Gil-Gil M, Barnadas A, Ojeda B, Tusquets I, et al. Prescription refill, patient self-report and physician report in assessing adherence to oral endocrine therapy

in early breast cancer patients: a retrospective cohort study in Catalonia, Spain. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;107(8):1249.

73. Tinari N, Fanizza C, Romero M, Gambale E, Moscetti L, Vaccaro A, et al. Identification of Subgroups of Early Breast Cancer Patients at High Risk of Nonadherence to Adjuvant Hormone Therapy: Results of an Italian Survey. *Clin Breast Cancer.* 2015;15(2):e131-e7.

74. Partridge AH, Wang PS, Winer EP, Avorn J. Nonadherence to adjuvant tamoxifen therapy in women with primary breast cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(4):602.

75. Schmidt N, Kostev K, Jockwig A, Kyvernitakis L, Albert U, Hadji P. Treatment persistence evaluation of tamoxifen and aromatase inhibitors in breast cancer patients in early and late stage disease. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2014;52(11):933-9.

76. Owusu C, S.M. Buist D, S. Field T, L. Lash T, Soe Thwin S, M. Geiger A, et al. Predictors of Tamoxifen Discontinuation Among Older Women With Estrogen Receptor–Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(4):549-55.

77. Kahn LK, Schneider CE, Malin LJ, Adams LJ, Epstein MA. Patient Centered Experiences in Breast Cancer: Predicting Long-Term Adherence to Tamoxifen Use. *Med Care.* 2007;45(5):431-9.

78. Bradley C, Dahman B, Jagsi R, Katz S, Hawley S. Prescription drug coverage: implications for hormonal therapy adherence in women diagnosed with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;154(2):417-22.

79. Stanton AL, Petrie KJ, Partridge AH. Contributors to nonadherence and nonpersistence with endocrine therapy in breast cancer survivors recruited from an online research registry. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;145(2):525-34.

80. Partridge AH, Lafountain A, Mayer E, Taylor BS, Winer E, Asnis-Alibozek A. Adherence to initial adjuvant anastrozole therapy among women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(4):556.

81. Liu Y, Malin JL, Diamant AL, Thind A, Maly RC. Adherence to adjuvant hormone therapy in low-income women with breast cancer: the role of provider–patient communication. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;137(3):829-36.

82. Zhao H, Hei N, Wu Y, Chan W, Lei X, Cameron C, et al. Initiation of and adherence to tamoxifen and aromatase inhibitor therapy among elderly women with ductal carcinoma in situ. *Cancer.* 2017;123(6):940-7.

83. Reeder-Hayes KE, Meyer AM, B. Dusetzina S, Liu H, Wheeler SB. Racial disparities in initiation of adjuvant endocrine therapy of early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;145(3):743-51.

84. Livaudais JC, Hershman DL, Habel L, Kushi L, Gomez SL, Li CI, et al. Racial/ethnic differences in initiation of adjuvant hormonal therapy among women with hormone receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;131(2):607-17.
85. Farias AJ, Hansen RN, Zeliadt SB, Ornelas IJ, Li CI, Thompson B. Factors Associated with Adherence to Adjuvant Endocrine Therapy Among Privately Insured and Newly Diagnosed Breast Cancer Patients: A Quantile Regression Analysis. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016;22(8):969.
86. Cluze C, Rey D, Huiart L. Adjuvant endocrine therapy with tamoxifen in young women with breast cancer: determinants of interruptions vary over time. *Ann Oncol.* 2012;23.
87. Kimmick G, Edmond SN, Bosworth HB, Peppercorn J, Marcom PK, Blackwell K, et al. Medication taking behaviors among breast cancer patients on adjuvant endocrine therapy. *The Breast.* 2015;24(5):630-6.
88. Cluze C, Rey D, Huiart L, BenDiane MK, Bouhnik AD, Berenger C, et al. Adjuvant endocrine therapy with tamoxifen in young women with breast cancer: determinants of interruptions vary over time. *Ann Oncol.* 2012;23(4):882-90.
89. Lash TL, Fox MP, Westrup JL. Adherence to tamoxifen over the five-year course. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;99.
90. Friese C, Pini T, Li Y, Abrahamse P, Graff J, Hamilton A, et al. Adjuvant endocrine therapy initiation and persistence in a diverse sample of patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;138(3):931-9.
91. Mausbach BT, Schwab RB, Irwin SA. Depression as a predictor of adherence to adjuvant endocrine therapy (AET) in women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;152(2):239-46.
92. Grunfeld EA, Hunter MS, Sikka P. Adherence beliefs among breast cancer patients taking tamoxifen. *Patient Educ Couns.* 2005;59.
93. Jacob Arriola KR, Mason TA, Bannon KA, Holmes C, Powell CL, Horne K, et al. Modifiable risk factors for adherence to adjuvant endocrine therapy among breast cancer patients. *Patient Educ Couns.* 2014;95(1):98-103.
94. Bhatta SS, Hou N, Moton ZN, Polite BN, Fleming GF, Olopade OI, et al. Factors associated with compliance to adjuvant hormone therapy in Black and White women with breast cancer. *SpringerPlus.* 2013;2(1):356.
95. Wouters H, Stiggelbout AM, Bouvy ML, Maatman GA, Van Geffen ECG, Vree R, et al. Endocrine Therapy for Breast Cancer: Assessing an Array of Women's Treatment Experiences and Perceptions, Their Perceived Self-Efficacy and Nonadherence. *Clin Breast Cancer.* 2014;14(6):460-7.e2.

96. Karmakar M, Pinto SL, Jordan TR, Mohamed I, Holiday-Goodman M. Predicting Adherence to Aromatase Inhibitor Therapy among Breast Cancer Survivors: An Application of the Protection Motivation Theory. *Breast Cancer (Auckl)*. 2017;11.
97. Fink AK, Gurwitz J, Rakowski W. Patient beliefs and tamoxifen discontinuance in older women with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22.
98. Llarena NC, Estevez SL, Tucker SL, Jeruss JS. Impact of Fertility Concerns on Tamoxifen Initiation and Persistence. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(10).
99. Font R, Espinas JA, Gil-Gil M. Prescription refill, patient self-report and physician report in assessing adherence to oral endocrine therapy in early breast cancer patients: a retrospective cohort study in catalonia, spain. *Br J Cancer*. 2012;107.
100. Sheppard VB, Faul LA, Luta G, Clapp JD, Yung RL, Wang JH-Y, et al. Frailty and adherence to adjuvant hormonal therapy in older women with breast cancer: CALGB protocol 369901. *J Clin Oncol*. 2014;32(22):2318.
101. Demissie S, Silliman RA, Lash TL. Adjuvant tamoxifen: predictors of use, side effects, and discontinuation in older women. *J Clin Oncol*. 2001;19.
102. Lash TL, Fox MP, Westrup JL, Fink AK, Silliman RA. Adherence to tamoxifen over the five-year course. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;99(2):215-20.
103. Wickersham EK, Sereika MS, Bender MC. Pretreatment Predictors of Short-Term Nonadherence to Oral Hormonal Therapy for Women With Breast Cancer. *Nurs Res*. 2013;62(4):243-51.
104. Aiello Bowles EJ, Boudreau DM, Chubak J, Yu O, Fujii M, Chestnut J, et al. Patient-Reported Discontinuation of Endocrine Therapy and Related Adverse Effects Among Women With Early-Stage Breast Cancer. *J Oncol Pract*. 2012;8(6):e149-e57.
105. Kahn KL, Schneider EC, Malin JL. Patient centered experiences in breast cancer: predicting long-term adherence to tamoxifen use. *Med Care*. 2007;45.
106. De Geest S, Zullig LL, Dunbar-Jacob J, Helmy R, Hughes DA, Wilson IB, et al. ESPACOMP Medication Adherence Reporting Guideline (EMERGE). *Ann Intern Med*. 2018;169(1):30.
107. Elseviers M, Vrijens B. Assessment of medication adherence in field research. *Drug Utilization Research: John Wiley & Sons, Ltd*; 2016. p. 361-8.
108. Crowley MM, McCoy ME, Bak SM, Caron SE, Ko NY, Kachnic LA, et al. Challenges in the Delivery of Quality Breast Cancer Care: Initiation of Adjuvant Hormone Therapy at an Urban Safety Net Hospital. *J Oncol Pract*. 2014;10(2):e107-e12.
109. Hirsch JD, Gonzales M, Rosenquist A, Miller TA, Gilmer TP, Best BM. Antiretroviral therapy adherence, medication use, and health care costs during 3 years of a

community pharmacy medication therapy management program for Medi-Cal beneficiaries with HIV/AIDS. *J Manag Care Pharm.* 2011;17(3):213.

110. Lalonde L, Quintana-Bárcena P, Lord A, Bell R, Clément V, Daigneault A-M, et al. Community Pharmacist Training-and-Communication Network and Drug-Related Problems in Patients With CKD: A Multicenter, Cluster-Randomized, Controlled Trial. *Am J Kidney Dis.* 2017;70(3):386-96.

111. Martin BC, Wiley-Exley EK, Richards S, Domino ME, Carey TS, Sleath BL. Contrasting Measures of Adherence with Simple Drug Use, Medication Switching, and Therapeutic Duplication. *Ann Pharmacother.* 2009;43(1):36-44.

112. Stauffer ME, Hutson P, Kaufman AS, Morrison A. The Adherence Rate Threshold is Drug Specific. *Drugs R D.* 2017;17(4):645-53.

113. Karve S, Cleves MA, Helm M, Hudson TJ, West DS, Martin BC. Good and poor adherence: optimal cut-point for adherence measures using administrative claims data. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(9):2303-10.

114. Newman-Casey PA, Blachley T, Lee PP, Heisler M, Farris KB, Stein JD. Patterns of Glaucoma Medication Adherence over Four Years of Follow-Up. *Ophthalmology.* 2015;122(10):2010-21.

115. Caldeira KM, O'Grady KE, Garnier-Dykstra LM, Vincent KB, Pickworth WB, Arria AM. Cigarette Smoking Among College Students: Longitudinal Trajectories and Health Outcomes. *Nicotine Tob Res.* 2012;14(7):777-85.

116. Conklin CA, Perkins KA, Sheidow AJ, Jones BL, Levine MD, Marcus MD. The Return to Smoking: 1-year Relapse Trajectories Among Female Smokers. *Nicotine Tob Res.* 2005;7(4):533-40.

117. Broidy LM, Nagin DS, Tremblay RE, Bates JE, Brame B, Dodge KA, et al. Developmental Trajectories of Childhood Disruptive Behaviors and Adolescent Delinquency: A Six-Site, Cross-National Study. *Dev Psychol.* 2003;39(2):222-45.

118. Brame B, Nagin DS, Tremblay RE. Developmental Trajectories of Physical Aggression from School Entry to Late Adolescence. *J Child Psychol Psychiatry.* 2001;42(4):503-12.

119. Verkleij SPJ, Hoekstra T, Rozendaal RM, Waarsing JH, Koes BW, Luijsterburg PAJ, et al. Defining discriminative pain trajectories in hip osteoarthritis over a 2-year time period. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(9):1517.

120. Yeates KO, Taylor HG, Rusin J, Bangert B, Dietrich A, Nuss K, et al. Longitudinal trajectories of postconcussive symptoms in children with mild traumatic brain injuries and their relationship to acute clinical status. *Pediatrics.* 2009;123(3):735.

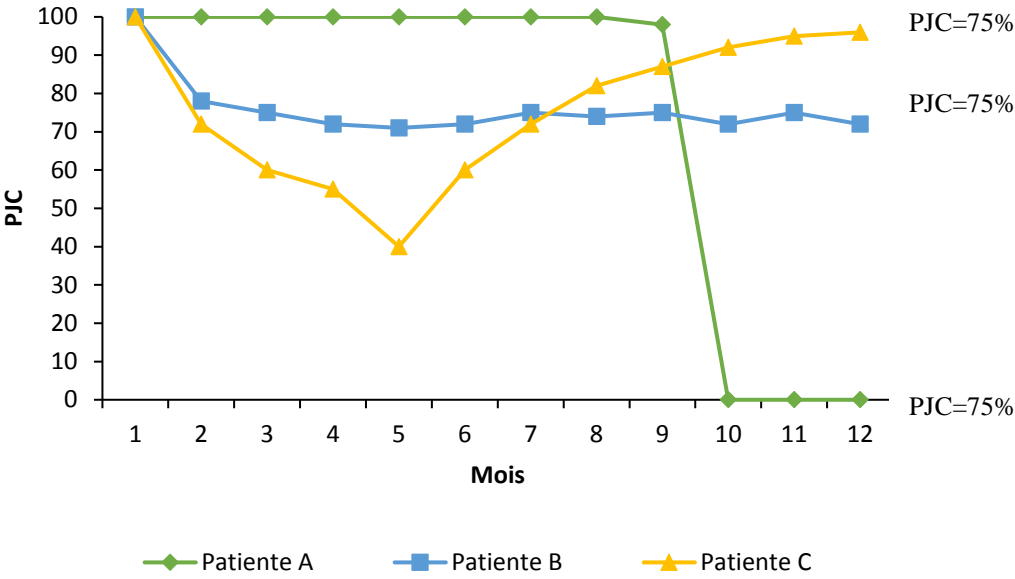
121. Lo-Ciganic WH, Gellad WF, Gordon AJ, Cochran G, Zemaitis MA, Cathers T, et al. Association between trajectories of buprenorphine treatment and emergency department and in-patient utilization. *Addiction*. 2016;111(5):892-902.
122. MacEwan JP, Silverstein AR, Shafrin J, Lakdawalla DN, Hatch A, Forma FM. Medication Adherence Patterns Among Patients with Multiple Serious Mental and Physical Illnesses. *Adv Ther*. 2018.
123. Chen CC, Cheng SH. Continuity of care and changes in medication adherence among patients with newly diagnosed diabetes. *Am J Manag Care*. 2016;22(2):136-42.
124. Franklin JM, Krumme AA, Shrank WH, Matlin OS, Brennan TA, Choudhry NK. Predicting adherence trajectory using initial patterns of medication filling. *Am J Manag Care*. 2015;21(9):e537-44.
125. Juarez DT, Williams AE, Chen C, Daida YG, Tanaka SK, Trinacty CM, et al. Factors affecting medication adherence trajectories for patients with heart failure. *Am J Manag Care*. 2015;21(3):e197-205.
126. Hargrove JL, Pate V, Casteel CH, Golightly YM, Loehr LR, Marshall SW, et al. Antihypertensive Adherence Trajectories Among Older Adults in the First Year After Initiation of Therapy. *Am J Hypertens*. 2017;30(10):1015-23.
127. Bateman B, Franklin J, Bykov K, Avorn J, Shrank W, Brennan TA, et al. Persistent opioid use following cesarean delivery: patterns and predictors among opioid-naive women. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(3).
128. Aarnio NE, Martikainen JJ, Winn JA, Huupponen JR, Vahtera JJ, Korhonen JM. Socioeconomic Inequalities in Statin Adherence Under Universal Coverage: Does Sex Matter? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9(6):704-13.
129. Dillon P, Stewart D, Smith SM, Gallagher P, Cousins G. Group-Based Trajectory Models: Assessing Adherence to Antihypertensive Medication in Older Adults in a Community Pharmacy Setting. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(6):1052-60.
130. Mardby AC, Schioler L, Sundell KA, Bjerkeli P, Lesen E, Jonsson AK. Adherence to antidepressants among women and men described with trajectory models: a Swedish longitudinal study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(11):1381-9.
131. MacEwan JP, Forma FM, Shafrin J, Hatch A, Lakdawalla DN, Lindenmayer JP. Patterns of Adherence to Oral Atypical Antipsychotics Among Patients Diagnosed with Schizophrenia. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016;22(11):1349-61.
132. Lo-Ciganic W-H, Donohue J, Jones B, Perera S, Thorpe J, Thorpe C, et al. Trajectories of Diabetes Medication Adherence and Hospitalization Risk: A Retrospective Cohort Study in a Large State Medicaid Program. *J Gen Intern Med*. 2016;31(9):1052-60.

133. Kim SC, Choudhry N, Franklin JM, Bykov K, Eikermann M, Lii J, et al. Patterns and predictors of persistent opioid use following hip or knee arthroplasty. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017;25(9):1399-406.
134. Lo-Ciganic WH, Donohue JM, Kim JY, Krans EE, Jones BL, Kelley D, et al. Adherence trajectories of buprenorphine therapy among pregnant women in a large state Medicaid program in the United States. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019;28(1):80-9.
135. Librero J, Sanfelix-Gimeno G, Peiro S. Medication Adherence Patterns after Hospitalization for Coronary Heart Disease. A Population-Based Study Using Electronic Records and Group-Based Trajectory Models.(Research Article)(Report). *PLoS ONE*. 2016;11(8):e0161381.
136. Li Y, Zhou H, Cai B, Kahler KH, Tian H, Gabriel S, et al. Group-based trajectory modeling to assess adherence to biologics among patients with psoriasis. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2014;6:197.
137. Jones BL, Nagin DS, Roeder K. A SAS Procedure Based on Mixture Models for Estimating Developmental Trajectories. *Sociol Methods Res*. 2001;29(3):374-93.
138. Jones BL, Nagin DS. Advances in Group-Based Trajectory Modeling and an SAS Procedure for Estimating Them. *Sociol Methods Res*. 2007;35(4):542-71.
139. Jones BL, Nagin DS. A Note on a Stata Plugin for Estimating Group-based Trajectory Models. *Sociol Methods Res*. 2013;42(4):608-13.
140. Nagin DS, Jones BL, Lima Passos V, Tremblay RE. Group-based multi-trajectory modeling. *Stat Methods Med Res*. 2017;27(7):2015-23.
141. Klijn SL, Weijenberg MP, Lemmens P, van den Brandt PA, Lima Passos V, Balakrishnan N. Introducing the fit-criteria assessment plot – A visualisation tool to assist class enumeration in group-based trajectory modelling. *Stat Methods Med Res*. 2017;26(5):2424-36.
142. Institut national du cancer. La vie deux ans après un diagnostic de cancer. De l'annonce à l'après cancer INCa; 2014 Juin 2014.
143. Bouhnik A-D, Bendiane M-K, Cortaredona S, Sagaon Teyssier L, Rey D, Berenger C, et al. The labour market, psychosocial outcomes and health conditions in cancer survivors: protocol for a nationwide longitudinal survey 2 and 5 years after cancer diagnosis (the VICAN survey). *BMJ Open*. 2015;5(3).
144. Sarradon-Eck A, Bouhnik A-D, Rey D, Bendiane M-K, Huiart L, Peretti-Watel P. Use of non-conventional medicine two years after cancer diagnosis in France: evidence from the VICAN survey. *J Cancer Surviv*. 2017:1-10.

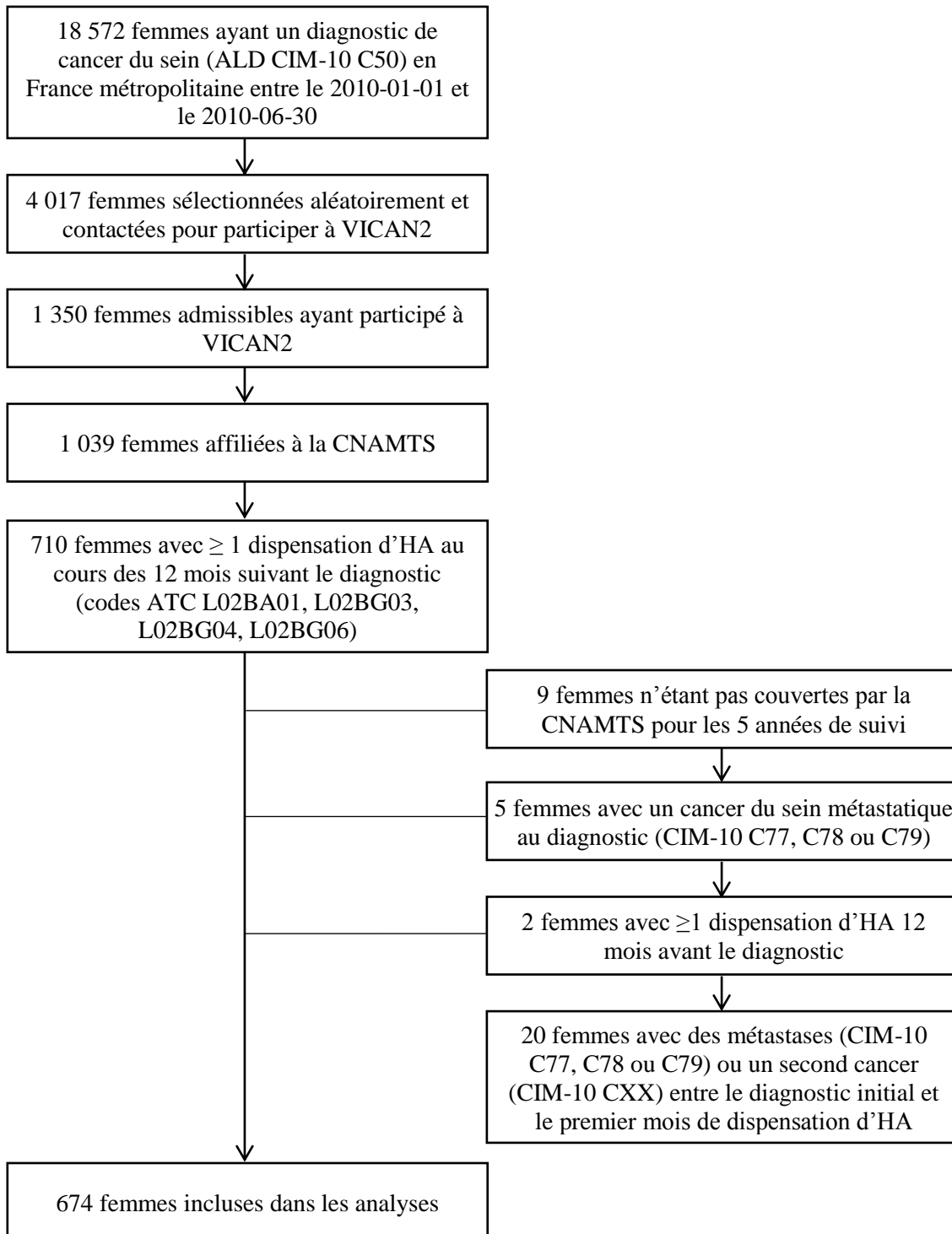
145. Ben Charif A, Bouhnik A-D, Courbière B, Rey D, Préau M, Bendiane M-K, et al. Sexual health problems in French cancer survivors 2 years after diagnosis—the national VICAN survey. *J Cancer Surviv.* 2016;10(3):600-9.
146. Research TAAfPO. *Standard Definitions: Final Dispositions of Case Codes and Outcome Rates for Surveys.* 7th edition.; 2011.
147. Rothman KJ. *Types of Epidemiologic Studies.* *Epidemiology : an introduction.* 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2012. p. 69-109.
148. Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Blin P, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26(8):954-62.
149. Van Liew J, Christensen A, de Moor J. Psychosocial factors in adjuvant hormone therapy for breast cancer: an emerging context for adherence research. *J Cancer Surviv.* 2014;8(3):521-31.
150. Huber CA, Szucs TD, Rapold R, Reich O. Identifying patients with chronic conditions using pharmacy data in Switzerland: an updated mapping approach to the classification of medications. *BMC Public Health.* 2013;13(1):1030.
151. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology : *Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2011.* Oslo, Norway.2010.
152. Cortaredona S, Pambrun E, Verdoux H, Verger P. Comparison of pharmacy-based and diagnosis-based comorbidity measures from medical administrative data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26(4):402-11.
153. Schwarz G. Estimating the Dimension of a Model. *Ann Stat.* 1978;6(2):461-4.
154. Lo-Ciganic W-H, Gellad WF, Gordon AJ, Cochran G, Donohue JM. Associations between buprenorphine treatment trajectories and clinical outcomes in a large medicaid program. *Drug Alcohol Depend.* 2015;156:e132-e.
155. Stoltzfus JC. *Logistic Regression: A Brief Primer.* *Acad Emerg Med.* 2011;18(10):1099-104.
156. Bewick V, Cheek L, Ball J. Statistics review 14: Logistic regression. *Crit Care.* 2005;9(1):112-8.
157. Nagin DS. *Group-Based Trajectory Modeling: An Overview.* *Ann Nutr Metab.* 2014;65(2–3):205-10.
158. Institut national du cancer, Haute Autorité de santé. *Guide ALD 30 - Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - Cancer du sein.* France; 2010.

159. Modi AC, Rausch JR, Glauser TA. Patterns of nonadherence to antiepileptic drug therapy in children with newly diagnosed epilepsy. *Jama*. 2011;305(16):1669-76.
160. Brett J, Boulton M, Fenlon D, Hulbert-Williams NJ, Walter FM, Donnelly P, et al. Adjuvant endocrine therapy after breast cancer: a qualitative study of factors associated with adherence. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:291-300.
161. Hickson RP, Annis IE, Killeya-Jones LA, Fang G, editors. Comparing Continuous and Binary Trajectory Modeling: An Example Using Real-World Statin Adherence Data. International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (ICPE); 2017 August 29; Montreal, Canada.
162. Witry MJ. Medication adherence beliefs of U.S community pharmacists. *Res Social Adm Pharm*. 2017.
163. Harrow A, Dryden R, McCowan C, Radley A, Parsons M, Thompson AM, et al. A hard pill to swallow: a qualitative study of women's experiences of adjuvant endocrine therapy for breast cancer. *BMJ Open*. 2014;4(6).
164. Humphries B, Collins S, Guillaumie L, Lemieux J, Dionne A, Provencher L, et al. Women's Beliefs on Early Adherence to Adjuvant Endocrine Therapy for Breast Cancer: A Theory-Based Qualitative Study to Guide the Development of Community Pharmacist Interventions. *Pharmacy (Basel)*. 2018;6(2).
165. Pellegrini I, Sarradon-Eck A, Ben Soussan P, Lacour AC, Largillier R, Tallet A, et al. Women's perceptions and experience of adjuvant tamoxifen therapy account for their adherence: breast cancer patients' point of view. *Psycho-Oncol*. 2010;19(5):472-9.
166. van Londen GJ, Donovan HS, Beckjord EB, Cardy AL, Bovbjerg DH, Davidson NE, et al. Perspectives of postmenopausal breast cancer survivors on adjuvant endocrine therapy-related symptoms.(Journal Club Article)(Report). *Oncol Nurs Forum*. 2014;41(6):660.
167. Wells K, Pan T, Vázquez-Otero C, Ung D, Ustjanauskas A, Muñoz D, et al. Barriers and facilitators to endocrine therapy adherence among underserved hormone-receptor-positive breast cancer survivors: a qualitative study. *Support Care Cancer*. 2016;24(10):4123-30.

Annexe A : PJC moyenne de 75% chez trois patientes durant un suivi de 12 mois



Annexe B : Sélection de la population



Abréviations : ALD Affection de longue durée; ATC Atomique, Thérapeutique, Chimique; HA Hormonothérapie Adjuvante; CIM-10 Classification Internationale des Maladies, 10^e révision; CNAMTS Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés.

Annexe C : Codes utilisés pour identifier les métastases ou un autre cancer

Codes CIM-10 (SNIIRAM)	
Radiothérapie	AANL001, AANL002, YYYY046, YYYY047, YYYY048, YYYY049, YYYY050, YYYY051, YYYY052, YYYY053, YYYY054, YYYY055, YYYY056, YYYY099, YYYY101, YYYY122, YYYY136, YYYY141, YYYY152, YYYY175, YYYY197, YYYY211, YYYY223, YYYY244, YYYY256, YYYY267, YYYY299, YYYY301, YYYY302, YYYY303, YYYY304, YYYY305, YYYY306, YYYY307, YYYY310, YYYY312, YYYY313, YYYY314, YYYY315, YYYY316, YYYY320, YYYY323, YYYY324, YYYY325, YYYY326, YYYY327, YYYY331, YYYY334, YYYY335, YYYY336, YYYY337, YYYY338, YYYY343, YYYY345, YYYY346, YYYY347, YYYY348, YYYY349, YYYY356, YYYY357, YYYY358, YYYY359, YYYY360, YYYY365, YYYY367, YYYY368, YYYY369, YYYY370, YYYY371, YYYY377, YYYY379, YYYY380, YYYY381, YYYY382, YYYY383, YYYY387, YYYY390, YYYY391, YYYY392, YYYY393, YYYY398, YYYY450, YYYY451, YYYY457, YYYY458, YYYY459, YYYY460, YYYY468, YYYY469, YYYY470, YYYY471, YYYY479, YYYY480, YYYY481, YYYY491, YYYY492, YYYY493, YYYY497, YYYY500, YYYY511, YYYY520, YYYY522, YYYY533, YYYY544, YYYY555, YYYY566, YYYY577, YYYY588, YYYY599, ZANL001, ZZNL020, ZZNL021, ZZNL023, ZZNL024, ZZNL025, ZZNL026, ZZNL027, ZZNL028, ZZNL030, ZZNL031, ZZNL033, ZZNL034, ZZNL036, ZZNL037, ZZNL039, ZZNL040, ZZNL042, ZZNL043, ZZNL045, ZZNL046, ZZNL047, ZZNL048, ZZNL049, ZZNL050, ZZNL051, ZZNL052, ZZNL053, ZZNL054, ZZNL055, ZZNL058, ZZNL059, ZZNL060, ZZNL061, ZZNL062, ZZNL063, ZZNL064, ZZNL065, ZZNL066, ZZNL900, ZZNL902, ZZNL903, ZZNL904, ZZNL905, ZZNL906, AANB001
Chimiothérapie	AFLB003, AFLB013, EDLF014, EDLF015, EDLF016, EDLF017, EDLF018, EDLF019, EDLF020, EDLF021, GGLB001, GGLB008, HPLB002, HPLB003, HPLB007, ZZLF004, ZZLF900, GGLA001, FDFB001, FEFF001, FEFF002, FELF009, FELF010, AFKB001, AFKB002, AFLA003
Second cancer	CXX
Métastase	C77, C78, C79
Soin palliatif	Z515

Abbréviations : CIM-10 Classification Internationale des Maladies, 10e révision; SNIIRAM Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie française.