

MARIE-HÉLÈNE VALLÉE

**EFFET DE LA PUBLICATION DES RÉSULTATS DE L'ÉTUDE DE LA WOMEN'S
HEALTH INITIATIVE SUR L'UTILISATION DE L'HORMONOTHÉRAPIE DE
REMPACEMENT PAR LES FEMMES TESTÉES POUR UNE PRÉDISPOSITION
GÉNÉTIQUE AU CANCER DU SEIN**

Mémoire présenté
à la Faculté des études supérieures de l'Université Laval
dans le cadre du programme de maîtrise en pharmacie
pour l'obtention du grade de maître ès sciences. (M. Sc.)

FACULTÉ DE PHARMACIE
UNIVERSITÉ LAVAL
QUÉBEC

SEPTEMBRE 2006

© Marie-Hélène Vallée, 2006

REMERCIEMENTS :

En premier lieu, je tiens à remercier M. Michel Dorval pour m'avoir acceptée au sein de son équipe ainsi que pour la confiance qu'il m'a conférée. Il m'a toujours bien conseillée et a su m'orienter vers des solutions dans les quelques grands moments d'ambiguïté. Ses encouragements ont toujours été très appréciés. De plus, je le remercie pour le soutien financier qu'il m'a offert tout au long de mes études de maîtrise. Je veux remercier Mme Isabelle Rouleau, pour l'aide qu'elle m'a apportée ainsi que pour tous les judicieux conseils qu'elle m'a donnés. Je veux aussi remercier Denis Guillet, pour le support informatique ainsi que M. Michel Gaudet, statisticien, pour l'assistance qu'il m'a fournie lors des analyses des données de mon projet. Je tiens à remercier ma collègue de maîtrise, Mme Karine Bouchard, tout d'abord pour son amitié, mais aussi pour ses encouragements ainsi que sa façon de tout dédramatiser me permettant de vivre les difficultés rencontrées avec humour. De bonnes pensées vont aussi à tous les membres de l'Unité de recherche en santé des populations. Je ne peux passer sous silence le soutien que ma famille m'a toujours donné. Ils m'ont toujours appuyée dans mes démarches et ont toujours été fiers de mes réalisations. Si j'ai pu réaliser ce projet, c'est en grande partie à eux que je le dois. Finalement, un merci bien spécial à Jean-Philippe, tout simplement pour sa présence et sa compréhension...

RÉSUMÉ

Depuis la publication des résultats de l'étude de la Women's Health Initiative (WHI) en juillet 2002, l'utilisation d'hormonothérapie de remplacement (HTR) a diminué substantiellement au sein de la population générale. Cependant, l'impact que les résultats de cette étude ont eu sur l'utilisation d'HTR par les femmes à haut risque de cancer du sein héréditaire demeure inconnu. Cette étude vise à comparer l'utilisation d'HTR, avant et après la publication des résultats de l'étude de la WHI, par les femmes testées pour une prédisposition génétique au cancer du sein. L'utilisation d'HTR a été évaluée à l'aide d'un questionnaire postal auto-administré un an suivant la divulgation du résultat du test génétique *BRCA1/2*. Les résultats obtenus indiquent que, globalement, l'utilisation d'HTR chez ces femmes demeure faible et ne semble pas avoir été influencée par la publication des résultats de l'étude de la WHI. Cependant, chez les non-porteuses de la mutation familiale, l'utilisation d'HTR a diminué significativement suivant la publication des résultats de l'étude de la WHI, une réduction similaire à celle observée chez les femmes de la population générale. Cette diminution concorde avec les recommandations émises par la Société canadienne du cancer suite à la publication de l'étude de la WHI à propos de l'utilisation d'HTR.

AVANT-PROPOS

Cette étude a été réalisée dans le cadre du programme de recherche Interdisciplinary Health Research International Team on Breast Cancer susceptibility (INHERIT BRCA), qui tente d'aborder plusieurs facettes du cancer du sein héréditaire. INHERIT BRCA est constitué d'un forum d'experts en génétique clinique et moléculaire, en épidémiologie génétique, en santé des populations, en démographie génétique, en évaluation psychosociale, en éthique, en droit ainsi qu'en soins de santé et en évaluation des services de santé. Ce projet de recherche a été effectué sous la supervision du docteur Michel Dorval, qui dirige le volet psychosocial du programme de recherche INHERIT BRCA. D'autres chercheurs de l'équipe INHERIT BRCA soit les docteurs Jocelyne Chiquette, Marie Plante et Jacques Simard ont aussi participé à la rédaction de l'article de recherche présenté au chapitre III du présent mémoire en tant que co-auteurs.

Lors de ce projet, j'ai participé à la collecte ainsi qu'au nettoyage des données. J'ai aussi effectué les analyses statistiques nécessaires en collaboration avec un statisticien de l'Unité de recherche en santé des populations, monsieur Michel Gaudet. Étant co-premier auteur de l'article de recherche, j'ai rédigé la version préliminaire de l'article en langue anglaise. Cette version a ensuite été transmise aux co-auteurs pour fins de révision de fond et de forme.

TABLE DES MATIÈRES

	PAGE
REMERCIEMENTS.....	ii
RÉSUMÉ.....	iii
AVANT-PROPOS.....	iv
TABLE DES MATIÈRES	v
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURE.....	vii
LISTE DES ABBRÉVIATIONS	viii
INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE I : ÉTAT DES CONNAISSANCES	
1.1 Épidémiologie génétique du cancer du sein.....	3
1.2 Tests génétiques de prédisposition au cancer du sein lié aux gènes <i>BRCA1</i> et <i>BRCA2</i>	5
1.3 Recommandations à l'intention des femmes à haut risque de cancer du sein.....	7
1.4 Hormonothérapie de remplacement.....	9
1.5 Hormonothérapie de remplacement et cancer du sein.....	13
1.6 Utilisation de l'hormonothérapie de remplacement chez les femmes de la population générale.....	16
1.7 Utilisation de l'hormonothérapie de remplacement chez les femmes à haut risque de cancer du sein.....	18
1.8 Utilisation d'hormonothérapie de remplacement chez les femmes ayant subi une ovariectomie prophylactique.....	20
1.9 Objectifs.....	20
CHAPITRE II : MÉTHODOLOGIE	
2.1 Contexte.....	22

2.2	Participant	23
2.3	Collecte des données	24
2.4	Mesures	24
2.5	Analyses des données	25
2.6	Considérations éthiques	26
BIBLIOGRAPHIE		27
CHAPITRE III : ARTICLE DE RECHERCHE		
	Résumé	39
	Abstract	41
	Introduction	42
	Methods	43
	Results	44
	Discussion	46
	Contributors	48
	References	50
	Tables and figure	53
CONCLUSION		56

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURE

	Page
Table 1. Socio-demographic and medical characteristics of participants (one year post-disclosure).....	53
Table 2. Associations of HRT use with participants' characteristics and WHI study period.....	54
Figure 1. HRT use before and after the WHI study publication among women tested for a <i>BRCA1/2</i> mutation, by test result.....	55

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

HTR :	Hormonothérapie de remplacement
WHI :	Women's Health Initiative
IRM:	Imagerie par résonnance magnétique
HERS :	Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study
RAMQ:	Régie de l'assurance maladie du Québec
CHAUQ :	Centre hospitalier affilié universitaire de Québec
CHUQ :	Centre hospitalier universitaire de Québec
CUSE :	Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

INTRODUCTION

Le cancer du sein est le type de cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes canadiennes (1). Au Canada, on estime qu'une femme sur neuf recevra un diagnostic de cancer du sein au cours de sa vie et qu'une femme sur vingt-sept en mourra (1). En 2005, approximativement 21 600 nouveaux cas de cancer du sein ont été diagnostiqués, ce qui représente près de 30% de tous les nouveaux cas de cancer chez la femme (1). On estime que 5% à 10% des cancers du sein sont causés par une prédisposition génétique transmise selon le mode autosomique dominant (2-4).

Des études ont montré que l'hormonothérapie de remplacement (HTR) est un facteur de risque modifiable du cancer du sein (5-9). Le fait que le risque de cancer du sein soit plus élevé chez les utilisatrices d'HTR que chez les non-utilisatrices rend ce traitement plutôt controversé. D'ailleurs, la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada et la Société canadienne du cancer ont des perceptions différentes face à l'utilisation d'HTR. D'une part, la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada est d'avis que l'HTR est un traitement sûr et efficace pour le contrôle des symptômes modérés à graves de la ménopause qui nuisent à la qualité de vie des femmes (10-12). D'autre part, la Société canadienne du cancer considère que les risques associés à l'utilisation de l'HTR en surpassent les avantages et que, par le fait même, les femmes devraient éviter d'avoir recours à ce traitement, sauf dans les cas de symptômes graves pour lesquels aucun autre traitement n'a eu d'effet (13).

Malgré la publication des résultats fortement médiatisés de la *Women's Health Initiative* (WHI) en juillet 2002 suggérant une augmentation du risque de cancer du sein chez les utilisatrices d'HTR (5), ce traitement est toujours prescrit pour contrer les symptômes de la ménopause. L'utilisation d'HTR est préoccupante chez les femmes ayant de forts antécédents familiaux de cancer du sein puisqu'elles ont déjà un risque accru de développer la maladie (14). Or, à notre connaissance,

aucune étude à ce jour n'a évalué l'impact de la publication des résultats de la WHI sur l'utilisation d'HTR par les femmes à haut risque de cancer du sein héréditaire.

Cette recherche vise à comparer l'utilisation d'HTR avant et après la publication des résultats de la WHI, par les femmes testées pour une prédisposition génétique au cancer du sein. Cette étude permettra de déterminer l'impact de la publication des résultats de l'étude de la WHI sur l'utilisation d'HTR par les femmes testées pour *BRCA1/2* et, indirectement, sur les habitudes de prescription d'HTR des cliniciens qui oeuvrent auprès d'elles.

CHAPITRE I : ÉTAT DES CONNAISSANCES

1.1 Épidémiologie génétique du cancer du sein

La majorité des cas de cancer du sein, soit 70% à 80%, sont sporadiques, c'est-à-dire qu'ils surviennent chez des femmes n'ayant pas d'histoire familiale particulière de cancer du sein. Ils n'impliquent donc aucune prédisposition génétique (2). Environ 15% à 20% des cas de cancer du sein seraient associés à un certain degré d'histoire familiale sans toutefois qu'il n'y ait d'évidence de transmission héréditaire de la maladie (2). Ces agrégations familiales pourraient par exemple résulter d'interactions entre des facteurs génétiques et environnementaux. On estime que 5% à 10% des cancers du sein, et environ 25% des cas diagnostiqués avant 40 ans, sont causés par une prédisposition génétique transmise selon le mode autosomique dominant (2-4).

Des études menées auprès de familles à haut risque de cancer du sein ont permis la localisation de deux gènes de prédisposition, soit *BRCA1* et *BRCA2*. Les mutations de ces gènes permettraient d'expliquer jusqu'à 70% des cancers du sein héréditaires (15-17).

En 1990, le gène *BRCA1*, situé sur le chromosome 17, a été le premier gène majeur de prédisposition au cancer du sein à avoir été localisé (18). Le gène *BRCA1* a ensuite été complètement séquencé en 1994 (19, 20). Ce gène suppresseur de tumeur code pour une protéine de 220 KDa dont la fonction n'est pas encore entièrement connue (21). La protéine *BRCA1* aurait possiblement un rôle dans la réparation de l'ADN ainsi que dans la régulation de la transcription (22-26). La majorité des mutations dans le gène *BRCA1* conduisent à la formation d'une protéine tronquée, laquelle ne peut exercer sa fonction dans le maintien de l'intégrité génomique, ou encore à l'absence de synthèse de protéine (27-29). Les mutations du gène *BRCA1* confèrent aux femmes porteuses un risque de cancer

du sein variant entre 56% et 85%, comparativement à celui des femmes de la population générale qui est approximativement de 10% (16). Les mutations du gène *BRCA1* seraient aussi responsables d'une prédisposition au cancer de l'ovaire (16). Ainsi, les porteuses de telles mutations auraient un risque de développer un cancer de l'ovaire de l'ordre de 26% à 85%, comparativement au risque de la population générale qui est de 2% (16, 30-32). De plus, le fait d'être porteur d'un gène *BRCA1* altéré serait associé à un risque accru de développer un cancer du colon, chez les deux sexes, et de cancer de la prostate chez l'homme (16, 32).

Un second gène de prédisposition au cancer du sein a été localisé en 1994 (33, 34). Le gène *BRCA2*, situé sur le chromosome 13, fut par la suite isolé en 1995 (33, 34). Ce gène code pour une protéine de 380 KDa, soit presque deux fois plus grande que *BRCA1* (21). Bien que *BRCA2* soit structurellement différent de *BRCA1*, il semblerait que ces deux gènes aient des rôles semblables (22-26). Les femmes porteuses d'un gène *BRCA2* altéré ont un risque de développer un cancer du sein allant de 56% à 85%, ce qui est similaire à ce qui a été observé avec *BRCA1* (16, 31, 33-36). Des mutations du gène *BRCA2* sont aussi associées à un risque de cancer de l'ovaire pouvant varier entre 10% et 20% (16, 33, 35,36). Pour un homme, le fait d'être porteur d'une mutation dans le gène *BRCA2* lui confère un risque de développer un cancer du sein de 6%, ce qui est 100 fois supérieur à celui des hommes de la population générale (35, 37). De plus, des mutations du gène *BRCA2* sont associées à une augmentation de développer des cancers du larynx et du pancréas chez l'homme et la femme ainsi que de la prostate chez l'homme (35, 36, 38).

Des mutations des gènes *PTEN* et *TP53* seraient responsables d'un faible nombre de cas de cancer du sein, soit moins de 2% (27). Des mutations du gène *PTEN* pourraient causer le syndrome de Cowden, tandis que des mutations du gène *TP53* seraient la cause du syndrome de Li-Fraumeni (27, 39-43). Les cas de cancer du sein héréditaire non expliqués par un gène *BRCA1*, *BRCA2*, *PTEN* ou

TP53 altéré pourraient être liés à des gènes non encore identifiés à ce jour, mais qui sont activement recherchés (27, 40).

1.2 Tests génétiques de prédisposition au cancer du sein liée aux gènes *BRCA1* et *BRCA2*

Depuis l'identification des gènes de prédisposition au cancer du sein *BRCA1* et *BRCA2*, les femmes dont l'histoire familiale suggère la présence d'un syndrome héréditaire de cancer du sein et/ou de l'ovaire ont la possibilité d'être testées pour savoir si elles sont porteuses d'une mutation les prédisposant à ces cancers (44).

Les tests génétiques visant à détecter les mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2* ne sont pas offerts aux individus de la population générale. Puisque ces tests sont très coûteux et que le résultat du test comme tel peut entraîner différents effets médicaux et psychosociaux, il est important de cibler les femmes les plus susceptibles de s'avérer porteuses d'une mutation (45, 46). Les femmes admissibles à ces tests doivent donc avoir une histoire familiale de cancer du sein ou de l'ovaire suffisamment importante pour suggérer que la maladie soit héréditaire. De façon générale, une probabilité de 10% de détecter une mutation est utilisée comme critère d'admissibilité aux tests génétiques (27). La probabilité qu'a une femme d'être porteuse d'un gène *BRCA1* ou *BRCA2* altéré peut être déterminée à l'aide de divers modèles mathématiques (46-49).

Les techniques d'analyses ainsi que la signification des résultats varient en fonction de la présence ou de l'absence d'une mutation connue dans une famille donnée. Lorsque la femme testée provient d'une famille dans laquelle une mutation a déjà été identifiée, l'analyse consiste à vérifier spécifiquement si la mutation familiale est présente chez l'individu. Lorsque aucune mutation n'a été préalablement identifiée dans une famille donnée, la première étape consiste généralement à tester un individu pour la présence des mutations connues et

fréquentes dans sa population d'origine. Si aucune mutation n'est identifiée à ce stade, le séquençage complet des gènes *BRCA1* et *BRCA2*, c'est-à-dire une recherche de mutations sur toute la longueur des gènes, peut être envisagé. Selon des études de validation, le taux d'échec dans la détection des mutations par séquençage est estimé à moins de 1% (44). Bien qu'une proportion importante des cancers du sein chez les familles à haut risque soit attribuable à des mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2*, on estime que 30% à 70% des familles référées en oncogénétique n'ont aucune mutation détectée sur ces gènes (15, 17, 50, 51).

Un résultat positif au test *BRCA1/2* signifie que la femme est porteuse de la mutation prédisposant au cancer dans sa famille. Cela implique qu'elle a un risque supérieur à celui de la population générale de développer un cancer du sein, et qu'elle a 50% plus de risque de transmettre la mutation à chacun de ses enfants (27). Un résultat négatif indique que la femme n'est pas porteuse de la mutation familiale et qu'elle a un risque de développer un cancer du sein équivalent à celui des femmes du même âge de la population générale (27). Un résultat non-concluant au test *BRCA1/2* signifie qu'aucune mutation n'a été détectée dans une famille dont le pedigree suggère néanmoins une transmission héréditaire. Cela peut être dû au fait que la mutation n'est pas connue, qu'elle se trouve sur un gène non encore identifié ou encore que l'excès de cancer dans la famille est dû à des facteurs autres que génétiques (27). Un résultat non-concluant ne signifie pas que le risque de cancer de ces personnes soit le même que celui de la population générale, mais seulement qu'on ne peut expliquer l'excès de cancers dans leur famille.

1.3 Recommandations médicales à l'intention des femmes à haut risque de cancer du sein

Au Canada, il n'existe pas actuellement de recommandations formelles concernant le dépistage et la prévention du cancer du sein à l'intention des femmes porteuses d'un gène *BRCA1* ou *BRCA2* altéré. Toutefois, des recommandations concernant le dépistage, la prophylaxie et les habitudes de vie ont été émises aux États-Unis (52), en Angleterre (53) et en France (54).

Les experts états-uniens sont d'avis que les femmes à haut risque de cancer du sein devraient bénéficier de stratégies de dépistage additionnelles en plus de celles offertes aux femmes de la population générale, telles qu'une initiation au dépistage à un plus jeune âge, un intervalle plus court entre les examens et l'ajout d'autres modalités de dépistage comme les ultrasons et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) afin d'augmenter la sensibilité du dépistage (52). Aux États-Unis, les experts recommandent aux femmes à haut risque de cancer du sein de subir une mammographie à tous les 6 mois, combinée ou non aux ultrasons et à l'IRM, et ce dès l'âge de 30 ans (52). Toutefois, les experts états-uniens n'ont émis aucune recommandation à l'intention des femmes à haut risque de cancer du sein quant à la pratique de l'auto-examen et de l'examen clinique des seins, en raison de l'absence de données probantes (52).

En Angleterre, les experts sont d'avis que les femmes à haut risque de cancer du sein devraient subir une mammographie annuellement et devraient pratiquer l'auto-examen des seins mensuellement dès l'âge de 30 ans (53). Les experts britanniques recommandent aussi aux femmes porteuses d'un gène *BRCA1* ou *BRCA2* altéré de combiner à la mammographie les ultrasons et l'imagerie par résonance magnétique (53).

En France, les experts recommandent aux femmes à haut risque de cancer du sein de subir une mammographie annuelle dès l'âge de 30 ans (54). Les experts français sont aussi en faveur de la pratique d'un examen clinique des seins tous les 4 à 6 mois dès l'âge de 20-25 ans (54). Cependant, les experts français ne recommandent pas l'auto-examen des seins chez les femmes à haut risque de cancer du sein (54).

Les chirurgies prophylactiques, mastectomie et ovariectomie, sont des options offertes aux femmes à haut risque de cancer du sein et de l'ovaire afin de diminuer leur risque de développer ces cancers. Aux États-Unis, les femmes porteuses de mutations sur *BRCA1* et *BRCA2* peuvent avoir recours aux chirurgies prophylactiques après avoir fourni un consentement éclairé (52). En Angleterre, la mastectomie et l'ovariectomie prophylactiques peuvent aussi être pratiquées chez les porteuses (53). Quoique moins pratiquée en France, la chirurgie prophylactique peut néanmoins être offerte aux femmes porteuses, à la condition que la qualité de vie attendue de ces femmes suite à l'intervention soit conciliable avec le niveau de protection conférée par cette chirurgie (54).

Concernant l'utilisation d'HTR, les experts britanniques ont émis les recommandations suivantes en 2004. Les femmes ayant une histoire familiale de cancer du sein qui utilisent (ou ont l'intention d'utiliser) une HTR devraient être informées de l'augmentation possible du risque de cancer du sein et ce, en fonction du type et de la durée d'utilisation d'HTR (53). Les recommandations émises à ces femmes devraient varier individuellement en fonction de la sévérité des symptômes ressentis, de l'âge et de leur risque d'ostéoporose. L'utilisation d'HTR chez les femmes à haut risque de cancer du sein devrait être limitée à une courte durée et à une dose aussi faible que possible. De plus, une estrogénothérapie devrait être prescrite lorsque possible. Les femmes ayant une ménopause précoce, qu'elle soit naturelle ou causée par une chirurgie, devraient être informées des risques et bénéfices liés à l'utilisation d'HTR, mais l'utilisation devrait être restreinte aux femmes de moins de 50 ans (53). Aussi, pour le

traitement des symptômes de la ménopause ou de l'ostéoporose, des alternatives à l'HTR devraient être utilisées (53). En France, les experts souhaitent une prudence particulière concernant la prescription d'HTR chez les femmes à haut risque de cancer du sein et ce particulièrement lorsque la probabilité d'avoir un gène *BRCA1* ou *BRCA2* altéré est élevée (54). Les experts états-uniens n'ont émis, quant à eux, aucune recommandation précise concernant l'utilisation d'HTR par les femmes à haut risque de cancer du sein.

Chez les femmes non-porteuses de mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2*, les recommandations en matière de dépistage et de prévention du cancer du sein sont les mêmes que celles émises à l'intention des femmes de la population générale. En l'absence de recommandations formelles chez les femmes ayant reçu un résultat non-concluant, le suivi de celles-ci est généralement similaire à celui des femmes porteuses (55).

1.4 Hormonothérapie de remplacement

L'activité ovarienne de la femme comprend quatre périodes. Lors de la première période nommée pré-ménopause, les ovaires sécrètent les hormones sexuelles, soit l'estrogène et la progestérone. Cette période constitue la période de fertilité de la femme (56). La seconde période se nomme la péri-ménopause. Cette période est une phase de transition avant d'atteindre la ménopause et dure environ 4 ans (57, 58). Lors de la péri-ménopause, les niveaux sériques d'hormone folliculostimulante augmentent et les follicules ovariens mûrissent anormalement, ce qui occasionne des niveaux d'estrogène et de progestérone erratiques (56). Lors de la péri-ménopause, la femme peut commencer à ressentir différents symptômes (59, 60), bien que la plupart des cas ne nécessitent pas de consultation en clinique (61, 62). La troisième période du cycle ovarien est la ménopause. Selon la *North American Menopause Society*, la ménopause se définit comme étant l'arrêt permanent des menstruations ainsi que de la fertilité (59). Cette période survient

après 12 mois consécutifs sans menstruations (56, 57, 59). La ménopause est associée à une perte permanente de l'activité folliculaire des ovaires, ce qui entraîne une réduction de la production des hormones sexuelles féminines, soit l'estrogène et la progestérone (59). Une fois que les ovaires ont arrêté leur production d'estrogènes, ils continuent tout de même à produire une faible quantité de testostérone et d'androsténédione, des hormones mâles, qui seront par la suite converties respectivement en estradiol et en estrone dans les tissus adipeux (56). La quatrième période du cycle ovarien est la post-ménopause. Cette période couvre toutes les années suivant la ménopause (59). Aujourd'hui, la majorité des femmes nord américaines passent le tiers de leur vie en post-ménopause (59, 63). Lors de cette période, les ovaires cessent complètement leur activité hormonale occasionnant ainsi divers problèmes de santé, ce qui pousse certaines femmes à entreprendre une HTR. La ménopause peut aussi être induite par des interventions médicales. Par exemple, l'ovariectomie bilatérale cause une ménopause immédiate souvent nommée ménopause chirurgicale (59). De plus, la prise de chimiothérapie contre le cancer peut causer des dommages aux ovaires entraînant ainsi la ménopause (59).

La perte d'activité folliculaire des ovaires entraîne différents symptômes pouvant être ressentis par les femmes dès la péri-ménopause et ce, jusqu'à la post-ménopause. Les bouffées de chaleur constituent le symptôme le plus fréquemment rencontré chez les femmes péri-ménopausées. En effet, 80% des femmes vont souffrir de bouffées de chaleur et de sueurs nocturnes, qui sont les manifestations les plus fréquentes de la ménopause, mais ces symptômes dureront un an ou moins chez la majorité des femmes (62, 64, 65). Ce symptôme pourrait résulter de changements au niveau de l'hypothalamus, région du cerveau responsable de la régulation de la température corporelle (59). De plus, après la ménopause, certaines femmes peuvent développer des troubles de l'humeur et vont être plus dépressives, conséquemment à un niveau sanguin de sérotonine plus bas que les femmes pré-ménopausées (66). La diminution des niveaux d'estrogènes peut aussi entraîner chez certaines femmes des changements vulvo-

vaginaux (59). En effet, le manque d'estrogènes peut être à l'origine d'une atrophie vaginale, c'est-à-dire un amincissement des tissus de la vulve et de la paroi vaginale ainsi que d'une perte de l'élasticité des tissus (59, 67). Le déficit en estrogènes peut entraîner une diminution de la lubrification vaginale, ce qui entraîne une augmentation du pH du vagin. Le vagin devient alors plus susceptible aux infections (59). Chez certaines femmes, l'intensité de ces symptômes peut nécessiter une consultation en clinique afin d'identifier le traitement approprié.

L'HTR est prescrite depuis plus de 50 ans aux femmes ménopausées afin de traiter les symptômes associés à l'arrêt de la production d'estrogènes par les ovaires aussi bien que pour prévenir des troubles de santé plus sévères. Elle consiste en l'administration d'hormones, des estrogènes ou une combinaison d'estrogènes et de progestérone. Au Canada, plusieurs régimes d'HTR sont disponibles pour traiter les symptômes de la ménopause. En effet, il existe une grande variété de types (estrogènes conjugués, estrogènes estérifiés, estropipate, 17 β -estradiol, etc...), de formes (comprimés, timbres, gels, crèmes, injections) et de concentrations d'HTR afin de répondre aux besoins de chaque femme (59). Une estrogénothérapie est prescrite chez des femmes ayant subi une ablation de l'utérus, tandis qu'une HTR combinée (estrogènes associés à un progestatif) est prescrite chez les femmes ayant un utérus intact. Il est connu depuis 1975 qu'une estrogénothérapie augmenterait le risque de cancer de l'endomètre (68). L'ajout d'un progestatif annule l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre engendrée par la prise d'estrogènes seuls (69).

Des essais cliniques ont montré que l'HTR est très efficace dans le soulagement de des symptômes vasomoteurs (70, 71). Ce traitement pourrait réduire de 50% à 100% les bouffées de chaleur ressenties par les femmes post-ménopausées (72-74), en agissant sur l'hypothalamus (59). L'HTR est également efficace pour traiter les troubles de l'humeur chez les femmes ménopausées. Lorsqu'une HTR est administrée à une femme ménopausée, son taux sanguin de sérotonine augmente, ce qui suggère que les estrogènes favorisent la neurotransmission de la sérotonine

(66). De plus, l'HTR constitue un bon traitement pour restaurer l'élasticité des tissus de la vulve et du vagin, la lubrification et le pH, lorsque l'intensité de ces symptômes est modérée à sévère (59). L'HTR pourrait aussi être un traitement adéquat pour l'incontinence urinaire. En effet, la présence de récepteurs à estrogènes sur la muqueuse de l'urètre explique que ces hormones contribuent à réduire les symptômes de l'incontinence urinaire (75). Toutefois, le mécanisme d'action de l'HTR est encore mal compris.

L'HTR est aussi utilisée en prévention de certains problèmes de santé causés par une exposition prolongée à de faibles niveaux d'estrogènes, tels que l'ostéoporose et les maladies cardiovasculaires, bien que dans ce dernier cas, l'efficacité de l'HTR soit controversée. Chez les femmes pré-ménopausées, l'incidence de maladies du cœur est moins élevée que chez les hommes du même âge, ce qui peut être le résultat de la présence d'estradiol endogène dans leur organisme. Cependant, après la ménopause, l'incidence de maladies cardiovasculaires chez les femmes augmente fortement. Plusieurs études indiquent que l'HTR semble avoir un rôle de protection contre les maladies du cœur en réduisant leur incidence de l'ordre de 30% à 50% (76). En effet, l'estrogène conjugué, le 17- β -estradiol, les estrogènes estérifiés ainsi que l'éthinyl estradiol administrés par voie orale ont pour effet de diminuer les niveaux de cholestérol LDL et d'augmenter les niveaux de cholestérol HDL, ce qui diminue le risque de maladies cardiovasculaires (77-79). Deux essais randomisés de prévention secondaire, Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study I et II (HERS), ont été menés auprès de femmes ménopausées ayant une histoire personnelle de maladies cardiovasculaires (80, 81). Il a été remarqué que l'HTR conjuguée n'a pas réduit le risque d'infarctus du myocarde et de décès lié à une maladie cardiovasculaire, mais a plutôt augmenté le risque d'accident cérébro-vasculaire (80, 81). De plus, l'utilisation d'hormonothérapie augmenterait le risque de maladies cardiovasculaires au cours de la première année de traitement (80, 81). Les auteurs concluent que globalement, l'HTR ne devrait pas être utilisée pour la prévention des maladies cardiovasculaires (80, 81).

L'ostéoporose est décrite comme étant une fragilité diffuse des os due à une déminéralisation par raréfaction de la matrice protéique. Après l'adolescence, la densité osseuse est assurée par un équilibre entre les ostéoblastes et les ostéoclastes (82). L'équilibre entre ces deux types de cellules est maintenu par l'action d'hormones telles que les estrogènes, qui activent les ostéoblastes. Après la ménopause, le manque d'estrogènes pour activer les ostéoblastes induit la résorption des os par les ostéoclastes, ce qui va entraîner une perte de densité osseuse (82). L'utilisation de l'HTR aurait un rôle protecteur contre l'ostéoporose et dans la prévention du risque de fracture, conséquence ultime de l'ostéoporose, chez les femmes ménopausées. Diverses études ont montré que l'utilisation d'HTR est associée à une augmentation de la densité osseuse chez les utilisatrices (83, 84).

1.5 HTR et cancer du sein

Il est connu depuis plusieurs années que le risque de cancer du sein est augmenté par une ménarche précoce ainsi que par une ménopause tardive (85). Cela suggère que de grandes concentrations sériques d'estradiol, de progestérone, ou des deux, chez les femmes pré-ménopausées accroissent le risque de cancer du sein en augmentant le taux de mitoses des cellules épithéliales des seins (86). L'hypothèse la plus plausible actuellement est que l'estradiol est le déterminant principal du taux de mitose des cellules épithéliales du sein chez l'humain et que le risque de cancer du sein est augmenté par de grandes concentrations sériques d'estradiol chez les femmes pré-ménopausées et post-ménopausées (87). De plus, il a été observé que le taux de mitose des cellules épithéliales du sein est plus grand lors de la phase lutéale du cycle menstruel de la femme, ce qui mène à l'hypothèse que la progestérone pourrait augmenter l'action mitotique de l'estradiol (86, 88). Or, le fait d'utiliser une HTR augmente l'exposition des seins à l'estrogène (et à la progestérone dans le cas d'HTR combinée), ce qui expliquerait l'augmentation du risque de cancer du sein suite à l'utilisation de ce traitement.

Différentes études ont observé l'association entre l'utilisation d'HTR et le cancer du sein. En octobre 1997, le *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer* a publié une importante méta-analyse rassemblant les données de 51 études épidémiologiques menées auprès de 52 705 femmes atteintes de cancer du sein et 108 411 femmes sans cancer du sein, et provenant de 21 pays différents. Cette étude avait pour but d'évaluer le risque de cancer du sein associé à la prise d'une HTR. Globalement, chez les utilisatrices d'HTR, le risque d'avoir un cancer du sein diagnostiqué augmente de 2.3% (IC 95%:1,011-1,033) pour chaque année d'utilisation (9). Chez les femmes ayant utilisé une HTR pendant plus de 5 ans, le risque relatif d'avoir un cancer du sein a été estimé à 1,35 (IC 95% : 1,21-1,49) (9). Ces résultats indiquent que l'HTR est un facteur de risque du cancer du sein et que le risque augmente en fonction de la durée d'utilisation.

En juillet 2002, la *Women's Health Initiative* (WHI) publiait les résultats d'un essai clinique randomisé sur les effets de l'HTR. Cette publication a eu un fort impact médiatique (89). Cette étude, menée auprès de 16 608 femmes post-ménopausées, âgées entre 50 et 79 ans et ayant un utérus intact, avait pour but de déterminer les risques et bénéfices liés à l'utilisation à long terme d'HTR combinée (5). Le médicament testé était le Prempro™ (Wyeth Ayerst, Philadelphia, Pa), soit une combinaison d'estrogènes (estrogène conjuguée, 0,626 mg) et de progestatif (acétate de médroxyprogestérone, 2,5 mg). La médication devait être prise à raison d'un comprimé par jour. Pendant la durée de l'étude, une flexibilité dans les dosages était permise afin de bien contrôler les symptômes tels que les saignements vaginaux. Les participantes ont été assignées au hasard à recevoir une HTR ou un placebo. Sur l'ensemble des participantes, 8 506 ont été assignées à recevoir l'HTR et 8 102 ont été assignées au placebo. Pendant le suivi, tous les événements de maladies cardiovasculaires, de cancer ainsi que de fractures liées à l'ostéoporose ont été documentés. Cette étude ayant débuté en 1997 devait se poursuivre sur une période de 8,5 ans pour se terminer en 2005. Cependant, le 31 mai 2002 (après un suivi moyen de 5,2 ans), l'étude a été arrêtée prématurément. Au terme de ce suivi, le risque relatif de cancer du sein était de 1,26 (IC 95% :

1,00-1,59) et le risque de maladies cardiovasculaires était de 1,29 (IC 95% : 1,02-1,63). Les chercheurs ont conclu que les risques liés à l'utilisation d'HTR surpassaient les bénéfices et que l'HTR ne devrait pas être initiée ou continuée pour la prévention primaire des maladies du cœur et de l'ostéoporose (5). Un an après la publication de ces résultats, la WHI a publié un second article expliquant de façon plus détaillée les caractéristiques des cancers observés chez les utilisatrices d'HTR (8). L'utilisation à court terme d'HTR est associée à une augmentation de l'incidence de cancers du sein, lesquels sont diagnostiqués à un stade plus avancé (histologie similaire au groupe placebo, mais de plus grande taille), et augmente le pourcentage de femmes présentant une mammographie anormale (8).

En 2003, les chercheurs de la *Million Women Study* ont publié les résultats d'une étude de cohorte menée auprès de plus d'un million de femmes britanniques visant à préciser les effets de l'HTR sur l'incidence et la mortalité liée au cancer du sein (6). Chez les utilisatrices d'HTR, un risque relatif de cancer du sein de 1,66 (IC 95%: 1,58-1,75) et un risque relatif de décès lié au cancer du sein de 1,22 (IC 95%:1,00-1,48) ont été observés (6). Chez les utilisatrices d'estrogénothérapie, le risque relatif de cancer du sein était de 1,30 (IC 95%:1,21-1,40) tandis que chez les utilisatrices d'HTR combinée il était de 2,00 (IC 95%:1,88-2,12) (6). Les auteurs rapportent aussi que le risque relatif de cancer du sein ne varie pas de façon significative selon la formulation d'HTR utilisée, orale ou transdermale (6). De plus, il a été observé que le risque de cancer du sein augmente avec la durée d'utilisation d'HTR. Ainsi, le risque de cancer du sein chez les utilisatrices d'HTR combinée était de 1,74 (IC 95%:1,60-1,89) pour une durée d'utilisation variant de 1 à 4 ans et était de 2,31 (IC 95%: 2,08-2,56) pour une durée d'utilisation de 10 ans ou plus (6). Le risque relatif de cancer du sein variait aussi selon la dose administrée (6). Les auteurs concluent que l'utilisation d'HTR est associée à une augmentation du risque de cancer du sein, et augmente aussi la mortalité liée à ce cancer. De plus, ces effets sont substantiellement plus importants pour l'HTR combinée que pour les autres types d'HTR (6). En 2004, les chercheurs de la WHI

ont publié les résultats d'un second volet de l'étude WHI portant sur l'utilisation d'HTR chez les femmes post-ménopausées ayant subi une hystérectomie (90). Les résultats de cette étude suggèrent que l'utilisation d'HTR chez les femmes hystérectomisées est associée à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral et à une diminution du risque de fracture de la hanche. Une augmentation du risque de cancer du sein n'a toutefois pas été observée chez ces femmes (90).

Les résultats de ces différentes études suggèrent que l'association entre l'HTR et le cancer du sein varie en fonction du type d'HTR (estrogènes seuls ou combinée) (5-7, 90-93) et de la durée d'utilisation (6, 7, 9). De plus, il semblerait que l'utilisation de l'HTR soit associée à une augmentation de la mortalité par cancer du sein (6).

1.6 Utilisation d'HTR chez les femmes de la population générale

Diverses études indiquent que l'estrogénothérapie a atteint son maximum d'utilisatrices avec 30 millions de prescriptions aux États-Unis en 1975 (94-95). Suite à l'annonce de l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre chez les utilisatrices d'estrogénothérapie (68), l'utilisation de l'HTR a décliné pour atteindre environ 15 millions de prescriptions par année au début de la décennie 80 (94, 95). L'arrivée sur le marché de l'HTR combinée avec un progestatif a eu pour effet de faire augmenter le nombre annuel de prescriptions jusqu'à 36 millions en 1992 aux États-Unis (96). Entre les années 1992 et 1995, l'utilisation de l'HTR aux États-Unis aurait augmenté d'environ 40% (97), pour atteindre 58 millions de prescriptions en 1995 (98). Hersh et al. (2004) ont décrit l'utilisation de l'HTR de 1995 jusqu'à juillet 2003 par les femmes de la population générale états-unienne (98). Entre 1995 et juin 2002, les prescriptions annuelles d'HTR ont augmenté de 57% pour passer de 58 millions à 89 millions (98). Suite à la publication de l'étude de la WHI (5) et de HERS II (80) en juillet 2002, un déclin du nombre de prescriptions d'HTR a été observé et s'est poursuivi les mois subséquents pour

atteindre le niveau le plus bas en juillet 2003, soit 56 millions, ce qui représente une baisse de 38% par rapport à l'année précédente (98). Le déclin le plus marqué a été observé avec l'HTR combinée en comprimés oraux (98). Cette étude a aussi démontré que, depuis juillet 2002, moment de la publication de l'étude de la WHI, plusieurs femmes ont cessé d'utiliser l'HTR, plus particulièrement le Premarin® et le Prempro™, ou encore l'utilisent à de plus faibles doses. La grande couverture médiatique entourant l'HTR a eu pour effet d'augmenter la sensibilisation des femmes face aux risques potentiels qu'entraîne le traitement (99). Cela suggère une réponse rapide aux guides de recommandations révisés ainsi que des changements rapides de la pratique clinique (98).

Au Québec, l'évolution des connaissances et le développement de nouveaux produits hormonaux a entraîné chez une partie du corps médical une attitude de plus en plus favorable face à l'HTR chez les femmes à l'approche de la ménopause (100). Conséquemment, une hausse de la consommation d'HTR chez les femmes âgées de 45 à 64 ans a été remarquée entre 1987 et 1998 (100). En 1987, 22% des Québécoises âgées de 45 à 64 ans faisaient usage d'HTR, comparativement à 29% en 1992-1993 et 36% en 1998. Une étude menée par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) révèle que, en date du 11 juin 2000, 34% des femmes adhérentes assurées âgées entre 50 et 64 ans faisaient usage d'HTR (101). Des chercheurs québécois ont mené une étude ayant pour objectif de déterminer l'impact de la publication de l'étude de la WHI sur le taux de prescription d'HTR au Québec (102). Les résultats obtenus suggèrent que le nombre total d'utilisatrices d'HTR ainsi que le nombre de nouvelles utilisatrices ont diminué de 28% et 50%, respectivement, suivant la publication des résultats de la WHI (102).

Différents facteurs socio-économiques peuvent influencer l'utilisation d'HTR. Il a été démontré que l'âge a un impact sur l'utilisation d'HTR. En effet, les femmes âgées de moins de 60 ans auraient tendance à faire davantage usage d'HTR que les femmes âgées de plus de 60 ans (103-106). De plus, les femmes ayant un

niveau d'éducation plus élevé utiliseraient davantage d'HTR que les femmes ayant un niveau d'éducation moindre (103-107). L'utilisation d'HTR serait aussi directement proportionnelle au revenu annuel (103, 106, 107). Il a été remarqué que l'utilisation d'HTR varie également en fonction de la race, les femmes de race blanche étant plus nombreuses à utiliser l'HTR que les femmes de minorités ethniques (107, 108). Des facteurs d'ordre médicaux peuvent aussi avoir un impact sur l'utilisation d'HTR. En effet, les femmes ressentant des symptômes de ménopause sévères font davantage usage d'HTR que les femmes ayant de faibles symptômes (103). Les femmes ayant subi une hystérectomie avant la survenue naturelle de leur ménopause utiliseraient davantage d'HTR que les femmes n'ayant pas subi cette intervention (103-106). De plus, il a été rapporté que les femmes ayant des antécédents de maladies cardiovasculaires ou d'ostéoporose sont proportionnellement plus nombreuses à faire usage d'HTR (105). L'histoire personnelle de cancer de la femme peut avoir un effet important sur la décision d'avoir recours à une HTR. En effet, il n'est pas recommandé aux femmes ayant déjà eu un cancer du sein d'utiliser une HTR, car ce traitement peut augmenter le risque de récurrence de la maladie. Ces femmes étant déjà à haut risque de cancer du sein ont tendance à faire moins usage de l'HTR que les femmes n'ayant jamais eu de cancer du sein (105-109).

1.7 Utilisation d'HTR chez les femmes à haut risque de cancer du sein héréditaire

L'utilisation d'HTR chez les femmes à haut risque de cancer du sein héréditaire est peu documentée. Les résultats d'une étude publiée en 2004 indiquent que l'utilisation d'HTR par les femmes à haut risque de cancer du sein et ayant recours à un test génétique de prédisposition au cancer est plus faible que celle des femmes du même âge de la population générale. Rouleau et al. (2004) ont décrit l'utilisation d'HTR chez les femmes à haut risque de cancer du sein avant qu'elles soient testées pour des mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2*, et un an suivant la divulgation du résultat de leur test génétique (110). Les données concernant

l'utilisation d'HTR avant le test ont été recueillies lors de la première session de conseil génétique et l'utilisation 12 mois après la divulgation du résultat du test génétique a été mesurée à l'aide d'un questionnaire auto-administré (1). Les données concernant l'utilisation d'HTR dans ce groupe de femmes ont ensuite été comparées à celles de la population générale québécoise provenant de l'Enquête sociale et de santé 1998 (100). Les résultats de cette étude indiquent que, globalement, les femmes testées pour des mutations dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2* avaient moins tendance à faire usage d'HTR que les femmes du même âge de la population générale (110). Au pré-test, 15% des femmes testées pour des mutations sur les gènes *BRCA1* et *BRCA2*, comparativement à 25% des femmes de la population générale, ont rapporté faire usage d'HTR (100, 110). De plus, l'utilisation d'HTR variait selon les groupes d'âge. Chez les femmes âgées de 50 à 59 ans, 15% des femmes testées pour *BRCA1/2* faisaient usage d'HTR au pré-test, comparativement à 47% dans la population générale (110). Chez les porteuses, une diminution marginalement significative de 10% dans l'utilisation d'HTR a été observée après la divulgation du résultat du test génétique (110). Chez les non-porteuses, la diminution observée n'était pas significative (110). L'utilisation d'HTR chez les femmes ayant reçu un résultat non-concluant était faible et demeurait inchangée un an post-divulgation (110). Ces résultats suggèrent donc que les femmes à haut risque de cancer du sein tendent à éviter l'HTR quand des mutations dans les gènes *BRCA1/2* sont suspectées ou présentes (110). Plus récemment, Sade et al. (2006) se sont intéressés à comparer l'utilisation d'HTR chez des patientes de souche juive ashkénaze atteintes de cancer du sein, avec et sans gènes *BRCA1/2* altérés (111). Les résultats de cette étude indiquent que les femmes porteuses (36%) faisaient davantage usage d'HTR que les non-porteuses (14%) ($p=0,007$) (111). Toutefois, comme l'information concernant l'utilisation d'HTR a été recueillie avant que les femmes aient obtenu le résultat de leur test génétique, l'impact du résultat sur l'utilisation d'HTR dans cette population ne peut être déterminé.

1.8 Utilisation d'HTR chez les femmes ayant subi une ovariectomie prophylactique

La salpingo-ovariectomie prophylactique bilatérale (SOPB) peut être utilisée afin de réduire le risque de cancer de sein et de l'ovaire chez les porteuses d'un gène *BRCA1* ou *BRCA2* altéré (112-116). La SOPB réduit le risque de cancer de l'ovaire d'environ 90% (112, 113) et réduit le risque de cancer du sein d'au moins 50 % chez ces femmes (114-116). Cependant, la SOPB a comme conséquence immédiate chez les femmes pré-ménopausées l'induction d'une ménopause chirurgicale et l'apparition de symptômes associés. Conséquemment, plusieurs femmes pré-ménopausées ayant subi une SOPB vont opter pour l'utilisation d'HTR pour une courte durée afin de contrôler ces symptômes. Étant donné que de nombreuses études suggèrent que l'utilisation d'HTR augmente le risque de cancer du sein, des inquiétudes persistent quant à la possibilité que l'utilisation d'HTR annule la réduction de risque de cancer du sein conférée par la SOPB (117). Récemment, Rebbeck et al. (2005) ont toutefois démontré que l'utilisation à court terme d'HTR n'élimine pas l'effet protecteur de la SOPB sur le risque de cancer du sein chez les femmes porteuses de mutations dans les gènes *BRCA1* ou *BRCA2* (117).

1.9 Objectifs

L'objectif général de ce projet est d'évaluer l'effet de la publication de l'étude de la WHI sur l'utilisation d'HTR par les femmes ayant été testées pour une prédisposition génétique au cancer du sein. De façon plus spécifique, cette étude vise à comparer l'utilisation d'HTR, avant et après la publication de l'étude de la WHI en juillet 2002, par les femmes testées pour *BRCA1/2*, en fonction du résultat obtenu au test.

Deux hypothèses ont été émises en regard de cet objectif. Premièrement, la publication de l'étude menée par la WHI suggérant que l'utilisation de l'HTR augmente le risque de cancer du sein sera associée à une réduction dans l'utilisation de cette thérapie, et ce peu importe le résultat. Deuxièmement, l'utilisation d'HTR par les femmes porteuses d'un gène *BRCA1* ou *BRCA2* altéré sera plus faible que celle des non-porteuses et des femmes ayant un résultat non-concluant, et ce, peu importe la période (i.e. avant ou après la publication de la WHI).

CHAPITRE 2 : MÉTHODOLOGIE

2.1 Contexte

Cette étude a été réalisée dans le cadre du programme de recherche Interdisciplinary Health Research International Team on Breast Cancer susceptibility (INHERIT BRCA)s) qui tente d'aborder plusieurs facettes du cancer du sein héréditaire (118). Jusqu'en 2005, ce programme offrait des tests génétiques de prédisposition au cancer aux femmes à haut risque de cancer du sein de l'ensemble du Québec. La dispensation des tests génétiques était coordonnée par le Laboratoire de génomique des cancers (LGC) du Centre de recherche du CHUL, à Québec. Pour avoir recours à ces tests dans le cadre de ce programme de recherche, les personnes devaient être âgées d'au moins 18 ans et avoir 3 parents de premier degré atteints d'un cancer du sein ou de l'ovaire ou un total de 4 parents de premier ou second degré atteints d'un cancer du sein ou de l'ovaire.

Les femmes potentiellement admissibles à cette étude ont été identifiées par les médecins des centres participants (Hôpital du Saint-Sacrement du Centre hospitalier affilié universitaire de Québec (CHAUQ), Hôtel-Dieu du Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ), Hôpital Sacré-Cœur de Montréal, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CUSE) de Sherbrooke, Centre hospitalier de Jonquière et Centre hospitalier de Rimouski). Une conseillère génétique¹ a rencontré individuellement chaque personne référée pour lui expliquer le rôle de l'hérédité dans le développement de certains cancers, établir l'histoire de cancer de la famille et vérifier son admissibilité. Le conseil génétique portait également sur les bénéfices, limites et risques potentiels des tests génétiques ainsi que sur les implications des différents résultats possibles. La

¹ Dans ce mémoire, le terme « conseillère génétique » désigne aussi bien une conseillère génétique certifiée qu'une infirmière spécialement formée à dispenser des services d'information en oncogénétique du cancer du sein et de l'ovaire.

conseillère génétique s'est assurée d'obtenir un consentement libre et éclairé de la part des participantes. Les personnes admissibles au test génétique *BRCA1/2* qui désiraient être testées étaient invitées à fournir un premier échantillon sanguin à partir duquel la recherche des mutations fut effectuée au LGC. Une fois les analyses terminées, le résultat du test était divulgué à la participante par un médecin, qui lui expliquait les recommandations et les options disponibles, selon le résultat obtenu. La conseillère génétique invitait les femmes désirant être testées à participer à une étude prospective sur les habitudes de vie et la qualité de vie. Les données présentées dans ce mémoire ont été obtenues auprès des femmes ayant accepté de participer à cette étude.

2.2 Participantes

Les femmes québécoises d'ascendance française âgées de 35 ans et plus, testées pour une prédisposition génétique au cancer du sein dans le cadre du programme INHERIT BRCA à Québec depuis août 1998 et qui avaient reçu leur résultat depuis au moins 12 mois en date du 28 février 2006 étaient admissibles aux analyses effectuées dans ce mémoire. Le critère d'âge de 35 ans a été choisi afin de sélectionner seulement les femmes potentiellement ménopausées, sans toutefois exclure les femmes qui pourraient avoir subi une ovariectomie préventive en bas âge, et ainsi avoir une ménopause chirurgicale. Les femmes ne désirant pas connaître leur résultat ont été exclues des analyses.

En date du 28 février 2006, 570 femmes participaient à l'étude psychosociale et avaient reçu leur résultat depuis au moins un an. De ce nombre, 18 (3%) avaient refusé de poursuivre dans l'étude, 22 (4%) étaient perdues de vue, 12 (2%) n'avaient pas reçu de questionnaire et 5 (1%) n'avaient pas complété l'information sur l'utilisation d'HTR dans le questionnaire. Parmi les 513 (90%) questionnaires complétés, 28 (5%) femmes ont été exclues des analyses parce qu'elles avaient complété leur questionnaire entre le 17 juillet 2002 et le 15 octobre 2002, ce qui ne correspond pas aux critères des périodes pré-WHI et post-WHI (voir section 2.4).

Parmi les 485 femmes n'ayant pas été exclues précédemment, 28 (5%) ont par la suite été éliminées parce qu'elles étaient âgées de moins de 35 ans au moment de compléter le questionnaire. Le 28 février 2006, les informations provenant de 457 questionnaires étaient disponibles, soit 199 et 258 pour les périodes pré-WHI et post-WHI respectivement.

2.3 Collecte des données

Les données pertinentes à cette étude ont été recueillies à l'aide de questionnaires auto-administrés et dans les dossiers de recherche des participantes. Un questionnaire a été posté aux participantes 12 mois après la divulgation de leur résultat au test *BRCA1/2*. Une fois le questionnaire complété, les participantes devaient le retourner par la poste. Lorsque le questionnaire n'était pas reçu deux semaines après l'envoi, des rappels téléphoniques étaient effectués auprès des femmes. Ces rappels téléphoniques étaient répétés jusqu'à la réception du questionnaire ou d'un changement dans le statut de participation de la femme (refus, décès).

2.4 Mesures

La variable dépendante de cette étude est l'utilisation de l'HTR 12 mois après la divulgation du résultat du test génétique. Pour les fins de ce mémoire, la variable indépendante est la publication de l'étude de la WHI. La période pré-WHI débute le 1^{er} août 1998 et se termine le 17 juillet 2002, date de publication de l'étude de la WHI. La période post-WHI débute 90 jours suivant la publication de l'étude, soit le 15 octobre 2002 et se termine le 28 février 2006. La date de réception des questionnaires indique à quel groupe appartient chacune des participantes. Les variables socio-démographiques considérées sont l'âge, l'éducation, la parité et le statut marital. Les variables concernant l'histoire médicale des participantes telles que le résultat du test génétique (porteuse, non-porteuse, non-concluante), le fait

d'avoir subi une ovariectomie et les antécédents de cancer ont été recueillies lors du conseil génétique.

2.5 Analyse des données

Les statistiques descriptives usuelles ont été utilisées pour présenter les caractéristiques des femmes constituant la population à l'étude. La prévalence d'utilisation d'HTR dans les groupes pré-WHI et post-WHI a été déterminée en calculant des proportions et leurs intervalles de confiance à 95%. L'association entre l'utilisation d'HTR, la publication de l'étude de la WHI et les caractéristiques des participantes a été mesurée par des rapports de prévalences et leurs intervalles de confiance à 95%. La variation dans l'utilisation d'HTR avant et après la publication de l'étude de la WHI a été évaluée à l'aide de la régression binomiale. L'effet confondant potentiel d'un certain nombre de variables a été déterminé en comparant des modèles bruts aux modèles ajustés. Les variables considérées comme étant potentiellement confondantes incluaient l'âge, l'éducation, l'histoire personnelle de cancer et le résultat au test *BRCA1/2*. Dans chaque modèle, l'interaction entre le résultat au test *BRCA1/2* et la période (pré-WHI ou post-WHI) a été mesurée. Les modèles d'équations d'estimation généralisées ont été utilisés afin de tenir compte du fait que certaines participantes provenaient d'une même famille (119, 120). Cependant, comme l'effet de plan était faible, soit 1,05, il n'a pas été considéré dans les analyses subséquentes. Afin d'évaluer la robustesse des résultats obtenus, des analyses de sensibilité ont été effectuées en utilisant des délais de 120 jours et 150 jours entre les périodes pré-WHI et post-WHI. Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel d'analyses statistiques SAS version 9.1 (121). Les analyses ont été réalisées à l'aide de tests bilatéraux avec un seuil de signification alpha de 0,05.

2.6 Considérations éthiques

Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique du CHA, du CHAUQ et des centres participants. Pour les répondantes, le seul inconvénient associé à la participation à l'étude était le temps consacré pour compléter le questionnaire. Lors de l'entrée dans l'étude, les femmes ont donné leur consentement écrit. Les données recueillies lors de cette étude ont été traitées en toute confidentialité. Afin de préserver l'anonymat des participantes, aucune information nominative n'apparaissait sur les questionnaires et ceux-ci étaient identifiés par un code numérique.

BIBLIOGRAPHIE

1. National Cancer Institute of Canada. Canadian cancer statistics 2005. Toronto, Canada; 2005.
2. Couch FJ, Weber BL. The genetic basis of human cancer. In Vogestein B, Kinzler KW ed. New-York: McGraw Hill; 1988.
3. Newman B, Austin MA, Lee M, King M-C. Inheritance of human breast cancer: Evidence for autosomal dominant transmission in high-risk families. Proc Natl Acad Sci USA 1988;85:3044-48.
4. Nagy R, Sweet K, Eng C. Highly penetrant hereditary cancer syndromes. Oncogene 2004;23(38):6445-70.
5. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002;288(3):321-33.
6. Beral V and the Million Women Study collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003;362(9382):419-27.
7. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. JAMA 2000;283(4):485-491.
8. Chlebowski R. T, Hendrix S. L, Langer R. D, Stefanick M. L, Gass M, Lane D, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: The Women's Health Initiative randomized trial. JAMA 2003;289(24):3243-53.
9. Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Lancet 1997;350(9084):1047-59.
10. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Short-term HTR is a safe and effective option for the treatment of distressing menopausal symptoms. Toronto, Canada; 2004.
11. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. The SOGC statement on the WHI report on estrogen and progestin use in postmenopausal women. Toronto, Canada; 2002.

12. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Hormone therapy gets limited nod for menopause. Toronto, Canada; 2006.
13. Société canadienne du cancer. Recommandations à propos de l'hormonothérapie substitutive combinée. Montréal, Canada; 2004.
14. Pesch B, Ko Y, Brauch H, Hamann U, Harth V, Rabstein S, et al. Factors modifying the association between hormone-replacement therapy and breast cancer risk. *Eur J Epidemiol* 2005;20(8):699-711.
15. Couch FJ, DeShano ML, Blackwood MA, Calzone K, Stopfer J, Campeau L, et al. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997;336(20):1409-15.
16. Easton D. Breast cancer genes--what are the real risks? *Nat Genet* 1997;16(3):210-1.
17. Serova OM, Mazoyer S, Puget N, Dubois V, Tonin P, Shugart YY, et al. Mutations in BRCA1 and BRCA2 in breast cancer families: are there more breast cancer-susceptibility genes? *Am J Hum Genet* 1997;60(3):486-95.
18. Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990;250(4988):1684-9.
19. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994;266(5182):66-71.
20. Futreal PA, Liu Q, Shattuck-Eidens D, Cochran C, Harshman K, Tavtigian S, et al. BRCA1 mutations in primary breast and ovarian carcinomas. *Science* 1994;266(5182):120-2.
21. Rosen EM, Fan S, Pestell RG, Goldberg ID. BRCA1 gene in breast cancer. *J Cell Physiol* 2003;196(1):19-41.
22. Milner J, Ponder B, Hughes-Davies L, Seltsmann M, Kouzarides T. Transcriptional activation functions in BRCA2. *Nature* 1997;386(6627):772-3.
23. Sharan SK, Morimatsu M, Albrecht U, Lim DS, Regel E, Dinh C, et al. Embryonic lethality and radiation hypersensitivity mediated by Rad51 in mice lacking BRCA2. *Nature* 1997;386(6627):804-10.
24. Wong AK, Pero R, Ormonde PA, Tavtigian SV, Bartel PL. RAD51 interacts with the evolutionarily conserved BRC motifs in the human breast cancer susceptibility gene BRCA2. *J Biol Chem* 1997;272(51):31941-4.

25. Scully R, Chen J, Plug A, Xiao Y, Weaver D, Feunteun J, et al. Association of BRCA1 with Rad51 in mitotic and meiotic cells. *Cell* 1997;88(2):265-75.
26. Connor F, Bertwistle D, Mee PJ, Ross GM, Swift S, Grigorieva E, et al. Tumorigenesis and a DNA repair defect in mice with a truncating BRCA2 mutation. *Nat Genet* 1997;17(4):423-30.
27. American Society of Clinical Oncology. ASCO cancer genetics core curriculum. Alexandria, VA.: American Society of Clinical Oncology; 1998.
28. Chapman MS, Verma IM. Transcriptional activation by BRCA1. *Nature* 1996;382(6593):678-9.
29. Humphrey JS, Salim A, Erdos MR, Collins FS, Brody LC, Klausner RD. Human BRCA1 inhibits growth in yeast: potential use in diagnostic testing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94(11):5820-5.
30. Easton DF, Ford D, Bishop DT. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1995;56(1):265-71.
31. Ford D, Easton DF. The genetics of breast and ovarian cancer. *Br J Cancer* 1995;72(4):805-12.
32. Easton DF, Bishop DT, Ford D, Crockford GP. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1993;52(4):678-701.
33. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994;265(5181):2088-90.
34. Tavtigian SV, Simard J, Rommens J, Couch F, Shattuck-Eidens D, Neuhausen S, et al. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. *Nat Genet* 1996;12(3):333-7.
35. Easton DF, Steele L, Fields P, Ormiston W, Averill D, Daly PA, et al. Cancer risks in two large breast cancer families linked to BRCA2 on chromosome 13q12-13. *Am J Hum Genet* 1997;61(1):120-8.
36. Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997;336(20):1401-8.
37. Thorlacius S, Struewing JP, Hartge P, Olafsdottir GH, Sigvaldason H, Tryggvadottir L, et al. Population-based study of risk of breast cancer in carriers of BRCA2 mutation. *Lancet* 1998;352(9137):1337-9.

38. Liede A, Karlan BY, Narod SA. Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. *J Clin Oncol* 2004; 22(4): 735-42.
39. Harris CC, Hollstein M. Clinical implications of the p53 tumor-suppressor gene. *N Engl J Med* 1993;329(18):1318-27.
40. de Jong MM, Nolte IM, te Meerman GJ, van der Graaf WT, Oosterwijk JC, Kleibeuker JH, et al. Genes other than BRCA1 and BRCA2 involved in breast cancer susceptibility. *J Med Genet* 2002;39(4):225-42.
41. Chang F, Syrjanen S, Syrjanen K. Implications of the p53 tumor-suppressor gene in clinical oncology. *J Clin Oncol* 1995;13(4):1009-22.
42. Strong LC, Williams WR, Tainsky MA. The Li-Fraumeni syndrome: from clinical epidemiology to molecular genetics. *Am J Epidemiol* 1992;135(2):190-9.
43. Nelen MR, Padberg GW, Peeters EA, Lin AY, van den Helm B, Frants RR, et al. Localization of the gene for Cowden disease to chromosome 10q22-23. *Nat Genet* 1996;13(1):114-6.
44. Myriad Genetic Laboratories. BRACAnalysis™ Technical Specifications; 2005.
45. Davis JG. Predictive genetic tests: problems and pitfalls. *Ann N Y Acad Sci* 1997;833:42-6.
46. Antoniou AC, Pharoah PP, Smith P, Easton DF. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. *Br J Cancer* 2004;91(8):1580-90.
47. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989;81(24):1879-86.
48. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer* 1994;73(3):643-51.
49. Parmigiani G, Berry D, Aguilar O. Determining carrier probabilities for breast cancer-susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet* 1998;62(1):145-58.

50. Shattuck-Eidens D, Oliphant A, McClure M, McBride C, Gupte J, Rubano T, et al. BRCA1 sequence analysis in women at high risk for susceptibility mutations. Risk factor analysis and implications for genetic testing. *JAMA* 1997;278(15):1242-50.
51. Simard J, Tonin P, Durocher F, Morgan K, Rommens J, Gingras S, et al. Common origins of BRCA1 mutations in Canadian breast and ovarian cancer families. *Nat Genet* 1994;8(4):392-8.
52. Smith RA, Saslow D, Sawyer KA, Burke W, Costanza ME, Evans WP, et al. American Cancer Society guidelines for breast cancer screening: update 2003. *CA Cancer J Clin* 2003;53(3):141-69.
53. National Institute for Health and Clinical Excellence; Clinical guidelines for the classification and care of women at risk of familial breast cancer. London, UK; 2004.
54. Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, Cottu PH, Lansac J, Lefranc JP, et al. Identification and management of hereditary predisposition to cancer of the breast and the ovary (update 2004). *Bull Cancer* 2004;91(3):219-37.
55. Dorval M, Gauthier G, Maunsell E, Dugas J M, Rouleau I, Chiquette J, et al. No evidence of false reassurance among women with an inconclusive BRCA1/2 genetic test result. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(12): 2862-7.
56. Greendale GA, Sowers M. The menopause transition. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26(2):261-77.
57. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. The menopausal transition. *Fertil Steril* 2004;82 Suppl 1:S107-10.
58. McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. *Maturitas* 1992;14(2):103-15.
59. American Menopause Society. Menopause guidebook: Helping women make informed healthcare decisions through perimenopause and beyond. Cleveland, OH; 2005.
60. Guthrie JR, Dennerstein L, Hopper JL, Burger HG. Hot flushes, menstrual status, and hormone levels in a population-based sample of midlife women. *Obstet Gynecol* 1996;88(3):437-42.
61. Hickey M, Davis SR, Sturdee DW. Treatment of menopausal symptoms: what shall we do now? *Lancet* 2005;366(9483):409-21.

62. Stearns V, Ullmer L, Lopez JF, Smith Y, Isaacs C, Hayes D. Hot flushes. *Lancet* 2002;360(9348):1851-61.
63. Castelo-Branco C, Palacios S, Calaf J, Vazquez F, Lanchares JL. Available medical choices for the management of menopause. *Maturitas* 2005; 52 Suppl 1 : S61-70.
64. Kronenberg F. Hot flashes: epidemiology and physiology. *Ann N Y Acad Sci* 1990;592:52-86.
65. Kronenberg F. Hot flashes: phenomenology, quality of life, and search for treatment options. *Exp Gerontol* 1994;29(3-4):319-36.
66. Pearlstein T, Rosen K, Stone AB. Mood disorders and menopause. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26(2):279-94.
67. Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol Surv* 1998;92(4 Pt 2):722-7.
68. Ziel HK, Finkle WD. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 1975;293(23):1167-70.
69. Million Women Study collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Obstet Gynecol Surv* 2005;60(9):595-597.
70. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Guthrie JR, Burger HG. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2000;96(3):351-8.
71. Greendale GA, Reboussin BA, Hogan P, Barnabei VM, Shumaker S, Johnson S, et al. Symptom relief and side effects of postmenopausal hormones: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. *Obstet Gynecol* 1998;92(6):982-8.
72. McNagny SE. Prescribing hormone replacement therapy for menopausal symptoms. *Ann Intern Med* 1999;131(8):605-16.
73. MacLennan A, Lester S, Moore V. Oral oestrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1):CD002978.
74. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD002978.

75. Fantl JA, Cardozo L, McClish DK. Estrogen therapy in the management of urinary incontinence in postmenopausal women: a meta-analysis. First report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol* 1994;83(1):12-8.
76. Warren MP. A comparative review of the risks and benefits of hormone replacement therapy regimens. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(4):1141-67.
77. Genant HK, Lucas J, Weiss S, Akin M, Emkey R, McNaney-Flint H, et al. Low-dose esterified estrogen therapy: effects on bone, plasma estradiol concentrations, endometrium, and lipid levels. Estratab/Osteoporosis Study Group. *Arch Intern Med* 1997;157(22):2609-15.
78. Miller VT, Muesing RA, LaRosa JC, Stoy DB, Fowler SE, Stillman RJ. Quantitative and qualitative changes in lipids, lipoproteins, apolipoprotein A-I, and sex hormone-binding globulin due to two doses of conjugated equine estrogen with and without a progestin. *Obstet Gynecol* 1994;83(2):173-9.
79. Speroff L, Rowan J, Symons J, Genant H, Wilborn W. The comparative effect on bone density, endometrium, and lipids of continuous hormones as replacement therapy (CHART study), a randomized controlled trial. *JAMA* 1996;276(17):1397-403.
80. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288(1):49-57.
81. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280(7):605-13.
82. Rosen CJ, Kessenich CR. The pathophysiology and treatment of postmenopausal osteoporosis. An evidence-based approach to estrogen replacement therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26(2):295-311.
83. The Writing Group for the PEPI. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1996;276(17):1389-96.
84. Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA* 2002;287(20):2668-76.

85. Kelsey JL. A review of the epidemiology of human breast cancer. *Epidemiol Rev* 1979;1:74-109.
86. Pike MC, Spicer DV, Dahmouch L, Press MF. Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993;15(1):17-35.
87. Key TJ. Serum oestradiol and breast cancer risk. *Endocr Relat Cancer* 1999;6(2):175-80.
88. Key TJ, Pike MC. The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24(1):29-43.
89. McIntosh J, Blalock SJ. Effects of media coverage of Women's Health Initiative study on attitudes and behavior of women receiving hormone replacement therapy. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62(1): 69-74.
90. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(14):1701-12.
91. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, Pike MC. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(4):328-32.
92. Kirsh V, Kreiger N. Estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and risk of postmenopausal breast cancer in Canada. *Cancer Causes Control* 2002;13(6):583-90.
93. Newcomb PA, Titus-Ernstoff L, Egan KM, Trentham-Dietz A, Baron JA, Storer BE, et al. Postmenopausal estrogen and progestin use in relation to breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11(7):593-600.
94. Kennedy DL, Baum C, Forbes MB. Noncontraceptive estrogens and progestins: use patterns over time. *Obstet Gynecol* 1985;65(3):441-6.
95. Hemminki E, Kennedy DL, Baum C, McKinlay SM. Prescribing of noncontraceptive estrogens and progestins in the United States, 1974-86. *Am J Public Health* 1988;78(11):1479-81.
96. Wysowski DK, Golden L, Burke L. Use of menopausal estrogens and medroxyprogesterone in the United States, 1982-1992. *Obstet Gynecol* 1995;85(1):6-10.

97. Keating NL, Cleary PD, Rossi AS, Zaslavsky AM, Ayanian JZ. Use of hormone replacement therapy by postmenopausal women in the United States. *Ann Intern Med* 1999;130(7):545-53.
98. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA* 2004;291(1):47-53.
99. Haas JS, Kaplan CP, Gerstenberger EP, Kerlikowske K. Changes in the use of postmenopausal hormone therapy after the publication of clinical trial results. *Ann Intern Med* 2004;140(3):184-8.
100. Daveluy C, Pica L, Audet N, Courtemanche R, Lapointe F, Côté L, et al. Enquête sociale et de santé 1998 - Cahier et méthodologique: documentation générale. Institut de la statistique du Québec. Montréal; 2001.
101. Régie de l'assurance maladie du Québec; Portrait quotidien de la consommation médicamenteuse des personnes de 64 ans ou moins. Québec, Canada; 2000.
102. Guay MP, Dragomir A, Pilon D, Moride Y, Perreault S. Changes in pattern of use, clinical characteristics and persistence rate of hormone replacement therapy among postmenopausal women after the WHI publication. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* (sous presse).
103. Phelan EA, Buist DS, Anderson LA, Newton KM, Delaney KM, LaCroix AZ. Understanding attitudes of older women toward hormone replacement therapy. *Prev Med* 2001;32(1):49-56.
104. Fauconnier A, Ringa V, Delanoe D, Falissard B, Breart G. Use of hormone replacement therapy: women's representations of menopause and beauty care practices. *Maturitas* 2000;35(3):215-28.
105. Leveille SG, LaCroix AZ, Newton KM, Keenan NL. Older women and hormone replacement therapy: factors influencing late life initiation. *J Am Geriatr Soc* 1997;45(12):1496-500.
106. Strinic T, Bukovic D, Karelavic D, Despot A, Bukovic N, Giudici E, et al. Socio-demographic characteristics of postmenopausal estrogen users. *Coll Antropol* 2002;26(1):245-9.
107. Wei F, Miglioretti DL, Connelly MT, Andrade SE, Newton KM, Hartsfield CL, et al. Changes in women's use of hormones after the Women's Health Initiative estrogen and progestin trial by race, education, and income. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005;35:106-12.

108. Harris TJ, Cook DG, Wicks PD, Cappuccio FP. Ethnic differences in use of hormone replacement therapy: community based survey. *BMJ* 1999;319(7210):610-1.
109. Moorhead T, Hannaford P, Warskyj M. Prevalence and characteristics associated with use of hormone replacement therapy in Britain. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104(3):290-7.
110. Rouleau I, Chiquette J, Plante M, Simard J, Dorval M. Changes in health-related behaviours following BRCA 1/2 genetic testing: the case of hormone replacement therapy. *J Obstet Gynaecol Can* 2004;26(12):1059-66.
111. Sade RB, Chetrit A, Figer A, Papa MZ, Flex D, Rizel S, et al. Hormone replacement therapy is more prevalent among Jewish BRCA1/2 mutation carriers. *Eur J Cancer* 2006; 42(5): 650-5.
112. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002;346(21):1616-22.
113. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2002;346(21):1609-15.
114. Meijer WJ, van Lindert AC. Prophylactic oophorectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992;47(1):59-65.
115. Parazzini F, Braga C, La Vecchia C, Negri E, Acerboni S, Franceschi S. Hysterectomy, oophorectomy in premenopause, and risk of breast cancer. *Obstet Gynecol* 1997;90(3):453-6.
116. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, Snyder C, Watson P, Cannon-Albright L, et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(17):1475-9.
117. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, Snyder C, Watson P, Cannon-Albright L, et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2005;23(31):7804-10.
118. Avar D, Bridge P, Bucci L, Chiquette J, Dorval M, Durocher F et al. Partening in oncogenetics research- The INHERIT BRCA's experience: opportunities and challenges. *Familial Cancer* 2006; 5(1): 3-13.

119. Ziegler A, Blettner M, Kastner C, Chang-Claude J. Identifying influential families using regression diagnostics for generalized estimating equations. *Genet Epidemiol* 1998;15(4):341-53.
120. Hanley JA, Negassa A, Edwardes MD, Forrester JE. Statistical analysis of correlated data using generalized estimating equations: an orientation. *Am J Epidemiol* 2003;157(4):364-75.
121. Statistical Analysis System Version 9.1. Cary NC: The SAS institute.

CHAPITRE III : ARTICLE DE RECHERCHE

**EFFECT OF THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE STUDY PUBLICATION ON
HORMONE REPLACEMENT THERAPY USE AMONG WOMEN WHO HAVE
UNDERGONE *BRCA1/2* TESTING**

Dorval, Michel, Ph.D.
Vallée, Marie-Hélène, B.Sc.
Plante, Marie, MD
Chiquette, Jocelyne, MD
Gaudet, Michel, M.Sc.
members of INHERIT BRCA
And Simard Jacques, Ph.D.

AOÛT 2006

Résumé

Contexte: Depuis la publication des résultats de l'étude de la Women's Health Initiative (WHI) en juillet 2002, l'utilisation d'hormonothérapie de remplacement (HTR) a diminué substantiellement au sein de la population générale. Cependant, l'impact que les résultats de cette étude ont eu sur l'utilisation d'HTR par les femmes à haut risque de cancer du sein héréditaire demeure inconnu. Cette étude vise à comparer l'utilisation d'HTR, avant et après la publication des résultats de l'étude de la WHI, par les femmes testées pour une prédisposition génétique au cancer du sein.

Méthodes: Les participantes étaient âgées de plus de 35 ans et avaient reçu le résultat de leur test génétique (divulgué dans le cadre du programme de recherche intégré INHERIT BRCA), au plus tard le 28 février 2005. L'utilisation d'HTR a été évaluée à l'aide de questionnaires auto-administrés un an suivant la divulgation du résultat. Les femmes ayant retourné leur questionnaire avant le 2002/07/17 étaient classifiées dans le groupe pré-WHI, tandis que celles l'ayant retourné après le 2002/10/15 étaient incluses dans le groupe post-WHI.

Résultats: 457 femmes (199 et 258 dans le groupe pré- et post-WHI, respectivement) étaient incluses dans les analyses. Globalement, il n'y avait pas de différence dans l'utilisation d'HTR entre les périodes pré- et post-WHI (8% et 11%, respectivement) (RP=0.74, 95% IC=0.43-1.28). Cependant, les femmes non-porteuses de la mutation familiale faisaient moins usage d'HTR après la publication des résultats de l'étude de la WHI (9%) qu'avant (21%) (p=0.03).

Conclusion: Globalement, l'utilisation d'HTR par les femmes testées pour des mutations BRCA1/2 est relativement faible et ne semble pas avoir été influencée par les résultats de la WHI. Cependant, la réduction dans l'utilisation d'HTR chez les non-porteuses est similaire à celle observée chez les femmes de la population générale et est cohérente avec les récentes recommandations de la Société canadienne du cancer concernant l'utilisation d'HTR.

EFFECT OF THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE STUDY PUBLICATION ON HORMONE REPLACEMENT THERAPY USE AMONG WOMEN WHO HAVE UNDERGONE *BRCA1/2* TESTING

Authors: Michel Dorval (1,2,3), Marie-Hélène Vallée (1), Marie Plante (4), Jocelyne Chiquette (2,3), Michel Gaudet (2), INHERIT BRCA_s, and Jacques Simard (5,6).

Michel Dorval and Marie-Hélène Vallée contributed equally to this work and should be regarded as joint first author.

Affiliations : (1) Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec, Canada. (2) Unité de recherche en santé des populations, Centre hospitalier affilié universitaire de Québec, Hôpital du Saint-Sacrement, Québec, Canada. (3) Centre des maladies du sein Deschênes-Fabia, Québec, Canada. (4) Service de gynécologie oncologique, Centre hospitalier universitaire de Québec, Hôtel-Dieu de Québec, Québec, Canada. (5) Faculté de médecine, Université Laval, Québec, Canada. (6) Laboratoire de génomique des cancers, Centre de recherche du CHUL, CHUQ, Québec, Canada.

Financial support : The INHERIT BRCA_s research program is supported by grant CRT-43822 from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR). Michel Dorval is currently a Fonds de la Recherche en Santé du Québec (FRSQ) Chercheur-boursier and Jacques Simard is Chairholder for the Canada Research Chair in Oncogenetics.

Keywords: Hormone replacement therapy; Women's Health Initiative study; Genes, *BRCA1*; Genes, *BRCA2*; Genetic predisposition to disease; Genetic screening.

Abstract

Background: Since the publication, in July 2002, of the Women's Health Initiative (WHI) study, use of hormone replacement therapy (HRT) has decreased substantially in the general population. However, little is known about the impact of these study results on HRT use among women at high risk of breast cancer. The purpose of this study is to compare HRT use, pre- versus post- publication of the WHI study, among women tested for *BRCA1/2* mutations.

Methods: Participants were over 35 years of age and had received their result of genetic testing (delivered within the interdisciplinary research program INHERIT BRCAs), no later than February 28, 2005. HRT use was reported in self-administered questionnaires, 1 year after result disclosure. Women returning their questionnaire before 2002/07/17 were classified as pre-WHI, whereas those returning it after 2002/10/15 comprised the post-WHI group.

Results: 457 women (199 and 258 in the pre- and post-WHI groups, respectively) were included in this analysis. Globally, there was no difference in HRT use between pre-and post- publication of the WHI study (8% and 11%, respectively) (PR=0.74, 95% CI=0.43-1.28). However, non carriers of the familial mutation were less likely to use HRT after publication of the WHI study results (9%) than before (21%) (p=0.03).

Conclusion: Overall, HRT use among women tested for *BRCA1/2* mutations is relatively low and apparently uninfluenced by the WHI study findings. However, the HRT use reduction among non-carriers is similar to that of women in the general population and consistent with the Canadian Cancer Society's recent HRT use recommendations.

Introduction

Since publication, in July 2002, of the first Women's Health Initiative (WHI) study results associating combined hormone replacement therapy (HRT) with a significant increase in both coronary heart disease and breast cancer among postmenopausal women (1), HRT use has decreased substantially in the general population (2, 3). However, little is known about the impact of WHI study results on HRT use among women whose family history places them at high risk of breast cancer. In a study conducted prior to publication of the WHI findings, we reported HRT use as being roughly 3 times lower among women who underwent genetic testing for breast cancer susceptibility than among women in the general population, which suggests that high-risk women tend to avoid HRT when *BRCA1/2* mutations are either suspected or confirmed (4). A more recent study found a greater prevalence of HRT use among *BRCA1/2* carriers than non-carriers (5). However, as *BRCA1/2* mutation status was determined after assessment of HRT exposure in that study, no conclusion can be drawn about the impact of a known *BRCA1/2* test result on HRT use.

Because there are no clear-cut recommendations regarding HRT use to alleviate menopausal symptoms in women who undergo *BRCA1/2* genetic testing, those considering HRT should be counselled regarding its risks and benefits. A better understanding of HRT use in this population can be useful in the provision of genetic services. The decision to take HRT for relieving menopausal symptoms is a difficult one for a woman at increased risk of breast cancer. Thus, documented knowledge of typical reactions of other women confronted with a similar choice may help providers when counseling high-risk women to make an informed decision. The purpose of this study is to compare HRT use, pre- versus post-publication of WHI study results, among women who underwent genetic testing for breast cancer susceptibility. We examine whether the WHI study publication is

associated with a decrease in HRT use in this population, and explore the characteristics associated with HRT use since the WHI study publication.

Methods

This study is part of the multidisciplinary research program, INHERIT BRCA_s (Interdisciplinary Health Research International Team on Breast Cancer susceptibility), which provided *BRCA1/2* genetic testing to French Canadian individuals in the province of Quebec (6). In accordance with genetic testing practice standards (7), pre-test education and result disclosure sessions were offered to *BRCA1/2* test candidates (women over 18 years of age with an extensive family history of breast cancer or ovarian cancer, i.e. 3 first degree relatives or a combined total of 4 first or second degree relatives with breast or ovarian cancer). All women tested for *BRCA1/2* mutations in this program since August 1998 were invited to participate in a psychosocial study assessing quality of life and health-related behaviors. Participants may have received a conclusive test result as being a carrier or non-carrier of the familial mutation or an inconclusive result when all individuals tested within the family were negative for the analyzed panel of *BRCA1/2* mutations previously reported in the French-Canadian population (see references 8 & 9 for further details on this psychosocial study and the *BRCA1/2* analyses carried out in this program). All women aged over 35 years of age who had received their test result no later than February 28, 2005 were eligible for these analyses, thus excluding subjects who chose to remain unaware of their test result. This study was approved by the Institutional Ethics Review Boards of participating hospitals and all participants signed informed consent forms.

Information on current HRT use one year post-disclosure of *BRCA1/2* test result was reported using a self-administered, mail-in questionnaire providing data on age, education, marital status, parity, personal cancer history and oophorectomy

status. Women who returned the 1-year questionnaire before July 17, 2002 were classified as pre-WHI, whereas those who returned it 90 days or more after the WHI study publication, i.e. October 15, 2002, comprised the post-WHI group.

Crude and adjusted associations between the WHI study period, participant characteristics and HRT use were measured by prevalence ratios with 95% confidence intervals using binomial regression models. The potential confounding effect of a number of variables was assessed by comparing crude and adjusted models. Potential confounder variables were age, education, cancer history, oophorectomy status and *BRCA1/2* test result. In each model, the interaction effect of the *BRCA1/2* result and WHI period was also assessed. In order to control for the potential effect of familial clustering, the analyses were repeated using the generalized estimating-equation approach (8). However, because the design effect due to familial clustering was low (1.05), it was not taken into account. Sensitivity analyses were performed with longer time lapses (120 and 150 days) between the pre- and post-WHI periods, to assess result robustness. Statistical analyses were performed using SAS software 9.1 (9). All significance levels are two-sided.

Results

Between August 1, 1998 and February 28, 2006, of the 570 women who participated in the psychosocial study and received their genetic test result at least one year earlier, 18 (3%) refused to participate, 22 (4%) were lost to follow-up, 12 (2%) did not receive a questionnaire and 5 (1%) provided incomplete information about HRT use. Of the 513 women (90%) for whom HRT information was available, 28 were further excluded from the analyses because their questionnaire was completed between July 17, and October 15, 2002, which did not correspond to either the pre-WHI or post-WHI periods. Of the remaining 485 women, 28 were excluded as being under 35 years of age one year post-disclosure. Thus, analyses

are based on 457 women, 199 and 258 in the pre- and post-WHI groups, respectively.

Overall, both groups were similar with respect to age, parity, personal cancer history and oophorectomy status (Table 1). However, proportionally more women had an inconclusive test result in the post-WHI period than in the pre-WHI period. Post-WHI subjects were generally better educated and more likely to be living with a spouse than the pre-WHI women.

Globally, there was no significant difference in pre- and post-WHI study publication HRT use, 8% and 11%, respectively (PR=0.74, 95% CI=0.43-1.28) (Table 2). HRT use varied according to age group with women 50 to 59 years of age and over 60 being roughly 3 and 4 times, respectively, more likely to use HRT than women in the 35 to 49 age group. Women with a history of cancer were less likely to use HRT than unaffected women (PR=0.29, 95% CI=0.13-0.64). Although the prevalence of HRT use among mutation carriers (3%) tended to be lower than non-carriers (16%), this difference was not significant after adjustment for potential confounders. Only three carriers were using HRT one year post-disclosure, two of whom (aged 39 and 43 years) had undergone a prophylactic oophorectomy. The test of interaction between the WHI-period and *BRCA1/2* test result indicated the difference in HRT use between the pre- and post-WHI periods varied according to test result ($p=0.15$). Specifically, non-carriers were less likely to use HRT following publication of the WHI study results (9%) than before (21%) ($p=0.03$) (Figure 1). HRT use was low among carriers and similar for both periods. Finally, HRT use among women with inconclusive results remained stable following the WHI study publication.

Discussion

Globally, HRT use among women at high risk of breast cancer tested for *BRCA1/2* mutations remains relatively low and apparently uninfluenced by the WHI study findings. This observation is consistent with the idea that awareness of being at high risk of developing breast cancer and being a *BRCA1/2* mutation carrier deters women from using HRT to alleviate menopausal symptoms. The same is true, to a lesser degree, of women with an inconclusive result. However, among non-carriers, HRT use decreased substantially following publication of the WHI study findings, a similar reduction to that observed in the general population (2, 3). Despite a family history, the breast cancer risk of non-carriers is similar to that of women in the general population (10). The reduction in HRT use among non-carriers is consistent with the Canadian Cancer Society's HRT use recommendations issued in the wake of the WHI study findings, which consider that "due to increased cancer risk, women should avoid combination hormone replacement therapy for any reason other than to relieve severe menopausal symptoms that have not responded to any other treatment" (11).

The observation that oophorectomy was not statistically associated with HRT use and that very few women who had undergone prophylactic oophorectomy were actually using HRT at the time of the study highlights the lack of formal consensus regarding hormonal management of high-risk women following induction of surgical menopause. Prophylactic oophorectomy is increasingly offered to *BRCA1/2* carriers in an effort to lessen their risk of breast and ovarian cancer (12-14). An immediate consequence of this surgery is surgical menopause and related symptoms (15). For high-risk women, making the decision to use HRT for relieving menopausal symptoms is difficult. In light of the growing body of evidence that short-term HRT use does not reduce the protective effect of prophylactic oophorectomy on the risk of breast and ovarian cancer among *BRCA1/2* mutation carriers (15), developing new decision-making tools may be valuable for women considering this option.

This study presents potential limitations worthy of consideration. First, information on HRT use was self-reported, which could have induced a reporting bias leading to either underestimated or overestimated HRT use. However, because we collected information about current HRT use, it is unlikely the women would fail to remember HRT use. Second, the type of HRT, treatment period and daily dosage were not taken into account. Yet, it is currently recommended that HRT use among carriers be as short a duration as possible and consist of estrogens only (16, 17). Nonetheless, given the already low prevalence of HRT use in this population, it is improbable that stratifying for type, duration or dosage would have changed our conclusions. Third, this study's cross-sectional design makes it impossible to assess how many women discontinued (or initiated) HRT following the WHI study publication. Fourth, this study did not assess the information sources women may have drawn upon when deciding whether or not to use HRT. Some may have received information as part of their genetic testing follow-up, others from a regular appointment with a physician, and others from media coverage of the WHI report. Futures studies are needed to elucidate how health professionals might take advantage of media focus on issues such as the WHI report. Fifth, while identifying the pre-WHI period was relatively straightforward, determining the post-WHI period cut-off date was less so. In this study, we considered the post-WHI period onset as 90 days following first publication of the WHI study findings. Although this may seem short for a behavioural or lifestyle change, sensitivity analyses carried out for longer time lapses between the WHI publication and HRT assessment did not change any of our conclusions.

Our descriptive findings highlight the need for future theoretically-grounded studies to identify mechanisms that may influence health behavior changes in the context of *BRCA1/2* testing. With respect to HRT use in particular, relevant factors could include beliefs about personal risk of cancer, beliefs about the effects of HRT, self-efficacy beliefs about preventing cancer, and motivation to reduce cancer risk (18). A number of existing theories relevant to cancer prevention behavior such as the Health Belief Model (19), the Cognitive-Social Health Information Processing

Model (18), and Leventhal's Commonsense Model (20), could be used for such purposes. Within this context, there is specific evidence suggesting that preventive behaviors among *BRCA1/2* carriers are influenced by cancer knowledge and risk-related beliefs (21).

Media coverage of the WHI study illustrates the increasing importance of the mass media as a vehicle to communicate medical information to the public. A key challenge for health professionals is harnessing the power of the mass media to help individuals make informed health-related decisions. While medical information provided by the media is generally credible, its application varies according to individual profiles. For this reason, the media cannot replace one-on-one counseling with health professionals. Their role remains essential in guiding members of the public to apply mass media information to their individual case and make informed health-related decisions. This is particularly true in the rapidly-evolving field of oncogenetics, as our increasing knowledge of the effects of gene-environment interactions on cancer risks makes this a formidable challenge.

Contributors

We would like to thank, first and foremost, all the women and their families for their generous time and efforts participating in this study. Their co-operation was greatly appreciated. We are also indebted to many other individuals for their contribution towards the completion of this study and unflagging support for this research project, namely Dr. Sylvie Delos and Josée Rhéaume, who took part in the data collection management process; Claire Brousseau, Pascale Léger, Marie-Andrée Lajoie, Nathalie Bolduc, and Andrée MacMillan, responsible for meeting with participants; Hélène Malouin for data management and quality assurance; Dr. Martine Dumont, Carole Samson, Martine Tranchant, and Gilles Leblanc, who performed the molecular analyses. Our thanks also to Isabelle Rouleau, coordinator of the psychosocial study; Karine Bouchard, data entry; Ursula

Donovan for linguistic revision of this manuscript; the various ethics committees and institutional review boards involved; and many others whose valuable input enabled completion of this project.

References

1. Rossouw J, Anderson G, Prentice R, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
2. Hersh A, Stefanick M, Stafford R. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA* 2004;291:47-53.
3. Majumdar S, Almasi E, Stafford R. Promotion and prescribing of hormone therapy after report of harm by the Women's Health Initiative. *JAMA* 2004;292:1983-8.
4. Rouleau I, Chiquette J, Plante M, Simard J, Dorval M. Changes in health-related behaviours following BRCA1/2 genetic testing: the case of hormone replacement therapy. *J Obstet Gynaecol Can* 2004;26:1059-66.
5. Sade R, Chetrit A, Figer A, et al. Hormone replacement therapy is more prevalent among Jewish BRCA1/2 mutation carriers. *Eur J Cancer* 2006;42:650-5.
6. Avar D, Bridge P, Bucci L, et al. Partening in oncogenetics research - The INHERIT BRCA's experience: opportunities and challenges. *Fam Cancer* 2006;5:3-13.
7. American Society of Clinical Oncology. Policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 2003;21:2397-406.
8. Ziegler A, Blettner M, Kastner C, Chang-Claude J. Identifying influential families using regression diagnostics for generalized estimating equations. *Genet Epidemiol* 1998;15:341-53.
9. Statistical Analysis System Version 9.1. Cary (NC): The SAS Institute.

10. Blackwood MA, Weber BL. BRCA1 and BRCA2: from molecular genetics to clinical medicine. *J Clin Oncol* 1998;16:1969-77.
11. Canadian Cancer Society. Recommendation about combined hormone replacement therapy. Montreal, Canada: 2004.
12. Rebbeck T, Levin A, Eisen A, et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1475-9.
13. Rebbeck T, Lynch H, Neuhausen S, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002;346:1616-22.
14. Kauff N, Satagopan J, Robson M, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2002;346:1609-15.
15. Rebbeck T, Friebel T, Wagner T, et al.. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2005;23:7804-10.
16. Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, et al. Identification and management of hereditary predisposition to cancer of the breast and the ovary (update 2004). *Bull Cancer* 2004;91:219-37.
17. McIntosh A, Shaw C, Evans G, et al. Clinical guidelines and evidence review for the classification and care of women at risk of familial breast cancer. London: National Collaborating Centre for Primary Care/University of Sheffield, 2004.
18. Miller SM, Shoda Y, Hurley K. Applying cognitive-social theory to health-protective behavior: breast self-examination in cancer screening. *Psychol Bull* 1996;119: 70-94.
19. Burak LJ, Meyer M. Using the Health Belief Model to examine and predict college women's cervical cancer screening beliefs and behavior. *Health Care Women Int* 1997;18:251-62.

20. Rabin, C., and Pinto, B. Cancer-related beliefs and health behavior change among breast cancer survivors and their first-degree relatives. *Psychooncology*, 2005.
21. Metcalfe KA, Snyder C, Seidel J, Hanna D, Lynch HT, Narod S. The use of preventive measures among healthy women who carry a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Fam Cancer* 2005;4:97-103.

Table 1. Socio-demographic and medical characteristics of participants (one year post- disclosure)

Characteristics	Pre-WHI (n= 199)		Post-WHI (n= 258)	
	n*	(%)	n	(%)
Age (yrs)				
35-49	66	(33)	79	(31)
50-59	69	(35)	101	(39)
≥ 60	64	(32)	78	(30)
Mean ± S.D.	54.6 ± 10.5		54.6 ± 9.7	
Education (yrs)				
≤ 12	116	(58)	119	(46)
> 12	83	(42)	139	(54)
Mean ± S.D.	13.2 ± 6.4		14.6 ± 8.5	
Living with a spouse				
No	60	(31)	55	(23)
Yes	132	(69)	187	(77)
Has children				
No	39	(21)	41	(17)
Yes	151	(79)	202	(83)
Cancer status				
Not affected	113	(57)	147	(57)
Affected	86	(43)	111	(43)
BRCA1/2 test result				
Non carriers	61	(31)	55	(21)
Carriers	51	(25)	38	(15)
Inconclusive	87	(44)	165	(64)
Has had oophorectomy				
No	149	(80)	197	(81)
Yes	38	(20)	45	(19)

* Because of missing data, the number of participants does not always add to the total

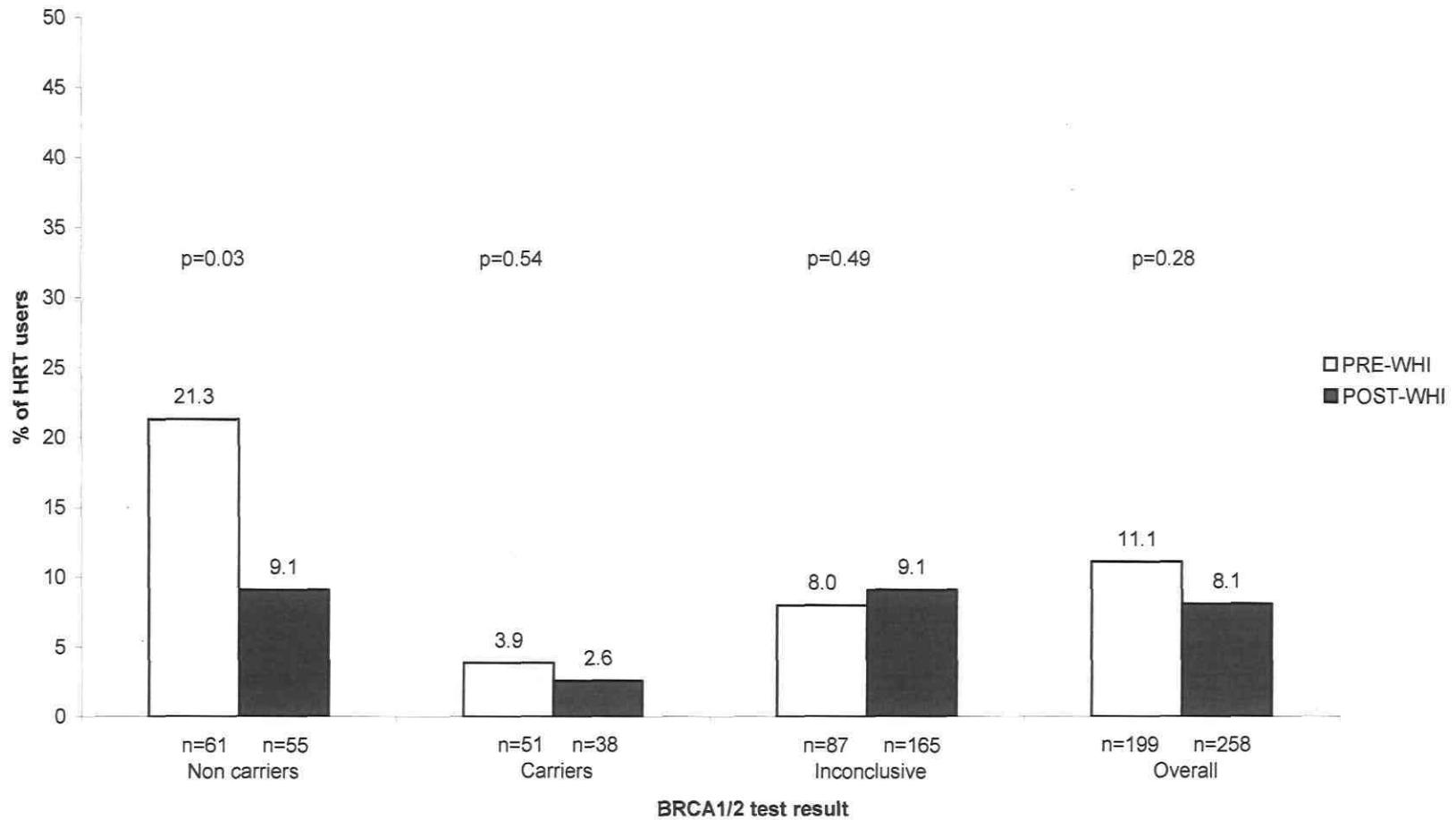
Table 2. Associations of HRT use with participants' characteristics and WHI study period

Characteristics	Users		Non users		Crude		Adjusted	
	n	(%)	n	(%)	PR	95% CI	PR	95% CI
Age (yrs)								
35-49	6	(4)	138	(96)	1	-	1	-
50-59	18	(11)	152	(89)	2.54	(1.04-6.23)	3.18*	(1.30-7.73)
≥ 60	19	(13)	124	(87)	3.19	(1.31-7.75)	4.35*	(1.78-10.65)
Education (yrs)								
≤ 12	23	(10)	212	(90)	1	-	1	-
> 12	20	(9)	202	(91)	0.92	(0.52-1.63)	1.17*	(0.66-2.08)
Cancer status								
Not affected	35	(13)	225	(87)	1	-	1	-
Affected	8	(4)	189	(96)	0.30	(0.14-0.64)	0.29*	(0.13-0.64)
BRCA1/2 test result								
Non carriers	18	(16)	98	(84)	1	-	1	-
Carriers	3	(3)	86	(97)	0.22	(0.07-0.71)	0.43*	(0.12-1.47)
Inconclusive	22	(9)	230	(91)	0.56	(0.31-1.01)	0.74*	(0.41-1.35)
WHI publication								
Pre-WHI	22	(11)	177	(89)	1	-	1	-
Post-WHI	21	(8)	237	(92)	0.74	(0.42-1.30)	0.74*	(0.43-1.28)
Oophorectomy								
No	31	(9)	315	(91)	1	-	1	-
Yes	10	(12)	73	(88)	1.34	(0.69-2.63)	1.61**	(0.82-3.15)

*Adjusted for all other variables with the exception of oophorectomy (because of collinearity)

**Adjusted for WHI publication, result, cancer and education

Figure 1. HRT use before and after the WHI study publication among women tested for a BRCA1/2 mutation, by test result*



*Adjusted for age, cancer, education

CONCLUSION

L'objectif de ce projet de recherche était d'évaluer l'effet de la publication de l'étude de la Women's Health Initiative (WHI) sur l'utilisation d'hormonothérapie de remplacement (HTR) par les femmes ayant été testées pour une prédisposition génétique au cancer du sein. L'utilisation d'HTR par les femmes testées avant la publication de la WHI a été comparée à celle suivant la publication de cette étude.

Les résultats indiquent que, globalement, l'utilisation d'HTR par les femmes ayant été testées pour une prédisposition génétique au cancer du sein est demeurée faible et ne semble pas avoir été influencée par la grande couverture médiatique qu'a reçue l'étude de la WHI. Cette observation suggère que le fait d'avoir un risque élevé de cancer du sein, plus que les changements dans les habitudes de prescription d'HTR suite à la publication de l'étude de la WHI, incite ces femmes à éviter de faire usage d'HTR. Cependant, chez les non-porteuses de la mutation familiale, l'utilisation d'HTR a diminué significativement suivant la publication des résultats de l'étude de la WHI, une réduction similaire à celle observée chez les femmes de la population générale. En effet, depuis la publication de l'étude de la WHI en juillet 2002, plus du tiers des femmes ont cessé d'utiliser l'HTR ou encore l'utilisent à de plus faibles doses. Cette réduction concorde avec les recommandations émises par la Société canadienne du cancer suite à la publication de l'étude de la WHI à propos de l'utilisation d'HTR.

Les résultats indiquent également que très peu de femmes ayant subi l'ablation des ovaires faisaient usage d'HTR au moment de l'étude. Cette observation met en évidence l'absence de consensus formel quant à la gestion de la ménopause chirurgicale chez les femmes à haut risque de cancer du sein héréditaire. L'ovariectomie prophylactique est une chirurgie de plus en plus offerte aux femmes porteuses d'une mutation dans les gènes *BRCA1/2* afin de réduire leur risque de cancer du sein et de l'ovaire. Cependant, une conséquence immédiate de cette

chirurgie est l'induction d'une ménopause chirurgicale et des symptômes qui y sont associés. Pour les femmes à haut risque de cancer du sein héréditaire, la décision d'entreprendre une HTR afin de soulager les symptômes de ménopause peut être difficile à prendre. Or, il y a de plus en plus d'évidences scientifiques qui suggèrent que l'utilisation d'HTR pendant une courte période ne réduit pas l'effet protecteur conféré par l'ovariectomie prophylactique sur le risque de cancer du sein et de l'ovaire. Dans ce contexte, le développement d'outils d'aide à la décision par rapport à l'utilisation d'HTR à l'intention des femmes ayant subi une ovariectomie prophylactique pourrait être pertinent.

Différentes hypothèses pourraient expliquer la diminution dans l'utilisation d'HTR observée chez les non-porteuses de la mutation familiale suite à la publication des résultats de l'étude de la WHI. Il convient ici de rappeler que le risque de cancer de ces femmes est comparable à celui des femmes de la population générale. Avant la publication de cette étude, l'HTR représentait une avancée pour la santé des femmes puisque ce traitement était perçu comme une façon de repousser le vieillissement. Suite à la publication de l'étude de la WHI rapportant que l'HTR était associée à un risque accru de maladies cardiovasculaires et de cancer, les motivations à prescrire l'HTR peuvent avoir changé. Avant la WHI, les bénéfices cardiovasculaires étaient l'une des raisons principales pour prescrire l'HTR alors qu'aujourd'hui, le risque accru de maladies cardiovasculaires est l'une des raisons principales pour la proscrire. Les médecins et gynécologues prescrivent probablement l'HTR avec plus de prudence depuis la WHI. Finalement, la grande couverture médiatique qu'a reçue l'étude de la WHI a pu induire chez certaines femmes une réticence à poursuivre ou à entreprendre une HTR, ce qui suggère une influence croissante d'autres acteurs, tels que les médias, dans la relation patient-médecin.

Les médias sont de plus en plus utilisés afin de transmettre l'information sur les avancées médicales à la population générale. Ceci est particulièrement vrai en oncogénétique, un domaine qui évolue très rapidement. Bien que l'information

médicale communiquée par les médias soit généralement crédible, elle doit être adaptée afin de favoriser une bonne compréhension de la part de chaque individu. Ainsi, les médias ne peuvent remplacer le contact personnel qu'ont les patients avec les professionnels de la santé. Le rôle de ceux-ci demeure essentiel pour interpréter adéquatement l'information fournie par les médias et ainsi aider leurs patients à prendre des décisions éclairées à l'égard de leur santé.

Cette étude présente des limites potentielles qui doivent être considérées. Premièrement, l'information concernant l'utilisation d'HTR était rapportée par les femmes, ce qui a pu induire un biais de rappel, pouvant entraîner une sous-estimation ou une sur-estimation de l'utilisation d'HTR. Cependant, étant donné que les données collectées étaient sur l'utilisation actuelle d'HTR, il est peu probable que les femmes aient rapporté une information erronée.

Deuxièmement, le type d'HTR, la durée du traitement et le dosage quotidien n'ont pas été pris en considération. Or, il est recommandé que l'utilisation d'HTR chez les porteuses soit d'une durée aussi courte que possible et qu'elle consiste d'estrogènes seuls. Cependant, étant donné la prévalence faible d'utilisation d'HTR au sein de cette population, il est improbable que le fait d'avoir stratifié pour le type, la durée et la dose quotidienne ait changé les conclusions.

Troisièmement, cette étude n'a pas pris en compte les diverses sources d'informations que les femmes ont pu consulter et qui ont pu influencer leur décision d'utiliser ou non l'HTR. Certaines femmes peuvent avoir reçu de l'information lors de leur test génétique, certaines lors de rencontres avec leur médecin et d'autres par la couverture médiatique de l'étude de la WHI.

Quatrièmement, bien qu'identifier la période pré-WHI était relativement simple, déterminer la date de commencement de la période post-WHI était plus ardu. Dans la présente étude, la période post-WHI débutait 90 jours suivant la publication des

résultats de l'étude de la WHI. Bien que cette période puisse sembler courte pour changer les comportements ou le style de vie des femmes, des analyses de sensibilité ont révélé qu'une période de temps plus longue entre la période pré- et post-WHI n'entraîne aucun changement aux conclusions.

À notre connaissance, cette étude est l'une des premières à avoir comparé l'utilisation d'HTR avant et après la publication des résultats de la WHI chez les femmes ayant été testées pour une prédisposition génétique au cancer du sein. En l'absence de recommandations formelles relatives à l'utilisation d'HTR par les femmes à haut risque de cancer du sein héréditaire, une prudence concernant la prescription d'HTR est souhaitable, et ce particulièrement lorsque la probabilité d'avoir un gène *BRCA1* ou *BRCA2* altéré est élevée.