

Institut universitaire
de médecine sociale et préventive
Lausanne

ANALYSE ECONOMIQUE DU TRAITEMENT
DE L'OSTEOPOROSE
POST-MENOPAUSIQUE PAR
HORMONOTHERAPIE SUBSTITUTIVE
CHEZ LA FEMME

*Laurence Treina, Bernard Burnand
Fred Paccaud*

Citation suggérée :

Treina L, Burnand B, Paccaud F. Analyse économique du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique par hormonothérapie substitutive chez la femme. Lausanne : Institut universitaire de médecine sociale et préventive, 2000 (Raisons de Santé 51).

Remerciements :

Nos remerciements s'adressent aux Professeurs J.-P. Danthine et A. Holly, à Monsieur P. Zurn, Ecole des HEC de l'Université de Lausanne et au Professeur J.-P. Moatti, Observatoire régional de la santé, Marseille qui ont apporté leurs conseils lors de l'élaboration du modèle.

Aux Dr M. Germond, et Dr H. Welti, Département de gynécologie-obstétrique du Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne.

Aux Dr A. Clerc-Bérod, Dr G. van Melle et Monsieur G. Eichenberger, Institut universitaire de médecine sociale et préventive, Lausanne pour leurs idées lors de la réalisation concrète du modèle Excel.

Bulletin de commande en dernière page

TABLE DES MATIÈRES

RESUME	1
1 Introduction	3
1.1 Présente étude	4
1.2 Littérature relative aux études économiques d'une hormonothérapie de substitution (HTS)	4
1.3 Etat des connaissances relatives aux effets cliniques d'une HTS	7
2 Méthode	9
2.1 Représentation de l'arbre de décision (figures 2.1a et 2.1b)	9
2.2 Réalisation du modèle	12
3 Matériel	15
3.1 Incidences des événements considérés	15
3.1.1 Fractures du fémur proximal	15
3.1.2 Cancers du sein et de l'endomètre	16
3.1.3 Infarctus du myocarde	16
3.2 Survie/mortalité suite aux événements considérés	17
3.2.1 Fractures de la hanche	17
3.2.2 Cancers du sein	18
3.2.3 Cancers de l'endomètre	19
3.2.4 Infarctus du myocarde	19
3.2.5 Autres événements	19
3.3 Valeurs des risques relatifs des événements considérés lors de l'application d'une HTS	22
3.3.1 Risque relatif de fracture du fémur proximal	23
3.3.2 Risque relatif de cancer du sein et de l'endomètre	23
3.3.3 Risque relatif d'accident cardiovasculaire	24
3.4 Observance à une HTS	24
3.5 Prévalence des hystérectomies à 50 ans	25
3.6 Coûts	25
3.6.1 Coûts initiaux du programme de prévention	25
3.6.2 Coûts annuels d'une HTS	26
3.6.3 Coût moyen annuel du suivi	28
3.6.4 Coûts moyens liés à l'hospitalisation primaire pour infarctus du myocarde et cancer du sein	29
3.7 Hypothèses de base	29

4	Résultats	31
4.1	Résultats sous les hypothèses de base	31
4.1.1	Nombre et pourcentage d'événements prévenus et induits par rapport à une situation sans HTS	31
4.1.2	Coûts de l'HTS et de la surveillance médicale	32
4.1.3	Coûts nets des événements	32
4.1.4	Coûts totaux	33
4.1.5	Coûts par fracture de la hanche évitée	33
4.2	Analyse de sensibilité	34
4.2.1	Taux d'escompte	34
4.2.2	Coût de l'HTS et de la surveillance médicale	35
4.2.3	Taux d'incidence et de survie	35
4.2.4	Modulation de l'efficacité du traitement hormonal sur la prévention des fractures du fémur proximal	36
4.2.5	Modulation de l'efficacité du traitement hormonal sur la prévention des infarctus du myocarde	37
4.2.6	Induction plus élevée de cas de cancers du sein	38
4.2.7	Observance	39
4.2.8	Traitement sélectif de la population à risque de fractures	40
5	Discussion	43
6	Conclusion : importance de l'étude considérée	45
7	Références bibliographiques	47

RÉSUMÉ

En raison de leur fréquence élevée et de la possible augmentation de leur incidence, les fractures liées à l'ostéoporose constituent un important problème de santé publique dans un contexte de vieillissement de la population. La fracture du fémur proximal, principalement, entraîne de lourdes conséquences médico-sociales, telles la nécessité d'une hospitalisation avec en général une opération majeure, un accroissement de la mortalité et morbidité post fracture, une diminution des capacités fonctionnelles et de la qualité de vie, une perte de l'indépendance et fréquemment un placement en institution.

Une hormonothérapie substitutive (HTS), appliquée dès la ménopause et proposée systématiquement à la femme à cette période de la vie, permettrait de réduire la fréquence des fractures liées à l'ostéoporose ainsi que leurs conséquences médico-sociales, associées à des coûts importants mais non quantifiés. Elle permettrait également une diminution de la survenue de cardiopathies ischémiques dont la fréquence augmente progressivement dès la ménopause, mais sans oublier qu'une HTS présente des inconvénients par ses effets propres et qu'elle induirait des cancers gynécologiques. Proposée de façon systématique ou sélective, une HTS entraîne des coûts non négligeables principalement dus aux prix des médicaments et à la nécessité d'une surveillance médicale.

Une nouvelle étude d'évaluation économique de l'HTS est proposée afin d'apporter des éléments nouveaux à une précédente analyse économique de l'HTS (Van der Loos, 1986), à savoir, la prise en compte des connaissances actualisées de l'épidémiologie de la fracture de hanche dans le canton de Vaud, la prise en considération des effets favorables de l'HTS sur les maladies cardiovasculaires et des effets néfastes du traitement sur le développement d'un cancer du sein. Une simulation du vieillissement d'une cohorte de femmes a permis d'évaluer la rentabilité comparative de différentes actions de santé par rapport à une situation d'absence de traitement, à savoir : HTS proposée universellement à la femme au moment de la ménopause pendant 5, 10 ans, et 15 ans. Dans chaque cas, le modèle a permis d'estimer un coût par fracture de la hanche évitée (analyse coût-efficacité). L'analyse comprenait, pour les processus décisionnels, des considérations économiques et cliniques. Une analyse de sensibilité a permis de tester les résultats obtenus et de préciser sous quelles hypothèses les rapports coûts par fracture de hanche évitée étaient les plus favorables. Les études publiées après 1995 n'ont pas été prises en compte, ce qui constitue une limitation à la validité actuelle du modèle.

Dans le cas d'un traitement d'une durée de 5 ou 10 ans, les rapports coût-efficacité obtenus étaient très nettement défavorables (de l'ordre du million de francs). En revanche, dans le cadre d'un traitement d'une durée de 15 ans, il fallait investir environ 940'000 francs pour éviter une fracture de hanche (sans taux d'escompte). Ce rapport était élevé malgré les hypothèses d'une bonne efficacité du traitement sur la diminution des fractures de la hanche, d'une induction peu importante de cancers du sein, d'un bénéfice du traitement sur la diminution des infarctus du myocarde et d'une observance de 100%. Ceci provenait du fait que les coûts des médicaments et de la surveillance médicale pour une HTS étaient exorbitants et constituaient la quasi totalité des coûts. Les meilleurs rapports coûts-efficacité étaient obtenus en modulant notamment les coûts d'une HTS, en particulier en utilisant un coût du suivi réduit de moitié et un coût médian de l'HTS (rapport coûts-efficacité de 680'000 francs, taux d'escompte de 5%) ou encore un coût minimum de l'HTS (rapport coûts-efficacité de 640'000 francs, taux d'escompte de 5%). En supposant que l'hormonothérapie était appliquée de façon sélective à une population à risque, pour laquelle les incidences annuelles de fractures de la hanche étaient supposées être le double des incidences de la population féminine, les rapports coûts-efficacité étaient nettement plus favorables du fait que seule la population à risque était traitée : avec l'utilisation d'un coût

médian, ce rapport était de 320'000 francs; avec un coût minimum de l'HTS et une plus forte diminution du risque de fracture de la hanche, ce rapport baissait à 240'000 francs.

Ce modèle pourra intégrer une nouvelle stratégie préventive, lorsque plus de données seront disponibles, à savoir, proposer une HTS de façon sélective aux seules femmes identifiées comme étant à risque (par exemple par une valeur abaissée de leur densité minérale osseuse ou par la présence d'autres facteurs de risques). En outre, le modèle pourra être prolongé et adapté au-delà de 65 ans, en y incorporant des données nouvelles issues d'études plus récemment publiées et non prises en compte dans cette étude. En effet, la prévention des fractures par une HTS devient plus importante après 65 ans du fait que les incidences annuelles de fractures de la hanche augmentent exponentiellement avec l'âge après 50 ans.

1 INTRODUCTION

En raison de leur fréquence élevée et de la possible augmentation de leur incidence, les fractures liées à l'ostéoporose constituent un important problème de santé publique dans un contexte de vieillissement de la population. Les fractures du fémur proximal principalement, qui touchent surtout les femmes après la ménopause, entraînent de lourdes conséquences médico-sociales associées à des coûts importants mais non quantifiés.

Plus de la moitié des fractures du fémur proximal surviennent chez les personnes âgées de 80 ans et plus^a, 90% des cas nécessitent une hospitalisation et le plus fréquemment une opération majeure. La mortalité au cours de l'année qui suit est de l'ordre de 12 à 20% supérieure à celle des témoins du même âge (Cummins et al. 1985). La morbidité post-fracture est importante avec une diminution des capacités fonctionnelles, une perte de l'indépendance et fréquemment un placement en institution. Avec une incidence annuelle pour l'ensemble de la population, toute classe d'âge confondue, de 140/100'000, ce sont au total 9'800 fractures du fémur proximal qui sont survenues en Suisse en 1990, soit près de deux fois plus qu'en 1980 (Gonin, 1986). Lié entre autres au phénomène de vieillissement de la population, ce nombre atteindra probablement 15'000 pour l'année 2020 (Meine et al. 1993). Avec un coût moyen de l'hospitalisation primaire de 15'000 francs par cas (base Veska), la dépense globale pour 1990 a été estimée à environ 146 mio de francs (Meine et al. 1993). En considérant un coût moyen de 72'000 francs par cas (estimation pour les classes d'âge de > de 45 ans selon base de la statistique de l'assurance-accidents obligatoire, Meine et al. 1993) qui comprend en plus des coûts de l'hospitalisation primaire, les coûts liés aux rentes, indemnités journalières et autres indemnités, la dépense globale en 1990 peut être estimée à environ 706 mio de francs et celle pour l'année 2020 à 1,5 mia de francs. Aux Etats-Unis, en 1984, le coût total annuel des fractures de la hanche a été estimé à 7,2 mia de dollars pour 238'000 fractures et pour 2040 à 16 mia de dollars pour 512'000 fractures (Cummins et al. 1990).

L'augmentation probable de l'incidence des fractures au cours des prochaines années, parallèlement au vieillissement de la population contribuera à augmenter considérablement les coûts de la santé. On comprend l'importance des mesures de prévention dans ce domaine, en particulier l'existence de l'hormonothérapie de substitution ou HTS (ce médicament a pour but d'apporter les oestrogènes qui ne sont plus produits naturellement en même quantité lorsqu'apparaît la ménopause). Une HTS, en effet, appliquée dès la ménopause, permettrait de réduire la fréquence des fractures liées à l'ostéoporose. Elle conduirait également à une diminution de la survenue de cardiopathies ischémiques dont la fréquence augmente progressivement dès la ménopause. Par contre, une HTS présente des inconvénients par ses effets propres et induirait des cancers du sein et de l'endomètre. Proposée de façon systématique ou sélective à la population féminine postménopausique, une HTS entraîne des coûts non négligeables principalement dus au prix des médicaments et à la nécessité d'une surveillance médicale.

^a En Suisse, l'incidence annuelle (soit les nouveaux cas) de ces fractures chez les femmes de plus de 65 ans est de 831/100'000 et chez les hommes de plus de 65 ans de 230/100'000. L'incidence annuelle atteint chez les femmes de 90 ans et plus 2'568/100'000 et chez les hommes de 90 ans et plus 1'360/100'000, soit 2,5% de la population de cette classe d'âge (Gonin, 1986).

1.1 PRÉSENTE ÉTUDE

La présente étude est une analyse économique de la prévention des fractures du fémur proximal par hormonothérapie de substitution, de type coût-efficacité, qui permet de rapprocher les bénéfices d'une HTS sur la prévention des fractures de la hanche^b des coûts de cette prévention et de répondre aux questions suivantes :

- combien de francs faut-il investir pour prévenir grâce à une HTS un nombre défini de fractures de la hanche dans une cohorte de 10'000 femmes soumises de façon systématique dès leur 50 ans à une HTS pendant 5, 10 et 15 ans ?
- quels sont les rapports coûts par fracture de la hanche prévenue ?
- quels sont les bénéfices et les risques en termes sanitaires ?
- sous quelles hypothèses, les rapports coûts-efficacité sont-ils les plus favorables (analyse de sensibilité) ?
- quel serait ce rapport si l'on envisageait non pas un traitement systématique mais un traitement sélectif des seules femmes à risque, présentant une faible valeur de leur densité minérale osseuse^c ou encore d'autres facteurs de risques au moment de la ménopause ? Pour cette dernière question, seules des estimations ont été effectuées car il n'a pas été envisagé d'étudier de façon plus conséquente un tel traitement sélectif (analyse de sensibilité).

Avant de répondre à ces questions, une consultation de la littérature, relative aux études économiques d'une HTS ainsi qu'à l'état des connaissances concernant les effets cliniques d'une HTS, a été effectuée.

1.2 LITTÉRATURE RELATIVE AUX ÉTUDES ÉCONOMIQUES D'UNE HORMONOTHÉRAPIE DE SUBSTITUTION (HTS)

Une application à large échelle d'une HTS nécessite, en plus d'une analyse des effets cliniques, une analyse économique dont l'objectif est d'aider les décideurs à évaluer la rentabilité comparative de différentes options de santé en fonction des coûts et des conséquences qui en découlent (Drummond, 1986, Vogt et Dayer, 1995, Moatti, 1994). Les analyses économiques peuvent être de plusieurs types :

- l'analyse *coût-efficacité* rapproche les bénéfices en termes cliniques (nombre de vies sauvées, nombre d'années de vie gagnées, nombre de fractures évitées) des coûts de la stratégie thérapeutique considérée : les résultats s'expriment alors en coûts par vie sauvée, coûts par année de vie gagnée, coûts par fracture évitée,
- dans l'analyse *coût-utilité*, on introduit un jugement de valeur, puisque les bénéfices en termes de santé publique rapprochés des coûts de l'action de santé sont les années de vie

^b Les années de vie gagnées n'ont pas été retenues comme critère d'efficacité clinique : en effet, comme le gain en années de vie est faible vu l'âge avancé de la cohorte soumise à une probabilité de décéder, le calcul d'un rapport coûts par année de vie gagnée semblait peu pertinent.

^c A l'heure actuelle, les techniques d'ostéodensitométrie rendent possible la détermination précise de la densité minérale osseuse et de nombreuses études ont cherché à en montrer le pouvoir prédictif sur la survenue des fractures de la hanche (Cummings et al. 1993, Prince et al. 1993, Stewart et al. 1994).

gagnées pondérées par un indicateur de qualité de vie : les résultats s'expriment en coûts pour une "qualité-année" de vie gagnée, abrégés coûts par QALY (quality-adjusted year of life),

- finalement, dans l'analyse *coût-bénéfice*, les bénéfices d'un traitement sont exprimés en termes monétaires et ramenés aux coûts de l'action préventive de santé : on détermine alors soit le rapport entre les sommes dépensées et épargnées (rapport coût-bénéfice) soit l'épargne (ou la dépense) nette.

Les études d'évaluation économique de la prévention de l'ostéoporose par une hormonothérapie^d sont principalement des analyses coût-utilité qui conduisent à estimer le coût pour une "qualité-année" de vie gagnée : en général, le numérateur de ce rapport est obtenu en additionnant les coûts de la prévention (coûts des médicaments et de la surveillance médicale) et les coûts des effets secondaires (cancers gynécologiques, etc.). A ces coûts sont ensuite déduites toutes les économies réalisées grâce au traitement, qu'elles soient liées à la prévention des fractures de la hanche, ou à la prévention des accidents cardiovasculaires. A noter que l'interprétation des résultats n'est pas aisée puisque tous les coûts sont de nature différente, sans compter que le nombre d'événements sanitaires évités ou induits par une HTS ne figure pas toujours dans les études.

Weinstein (1980), dans son analyse économique du traitement des symptômes de la ménopause et de l'ostéoporose postménopausique par HTS, donnait des indications quant au nombre de fractures prévenues et au nombre d'événements secondaires induits chez les femmes traitées de 50 à 65 ans. L'auteur n'avait pas testé à l'époque l'effet des oestrogènes sur les maladies cardiovasculaires et le traitement considéré n'était composé que d'oestrogènes conjugués (sans progestatifs). Les meilleurs rapports coûts par QALY (\$US, 1980)^e étaient obtenus pour les femmes qui avaient subi dans le passé une hystérectomie et qui présentaient des signes d'ostéoporose (coûts par QALY : 3'250 dollars) ou qui présentaient des symptômes de la ménopause (coûts par QALY : 4'810 dollars). Ces femmes en effet n'étaient plus soumises au risque de cancer de l'endomètre, annulant de ce fait les coûts du suivi (biopsies de l'endomètre) et ceux d'un éventuel traitement. En outre, les meilleurs rapports obtenus chez les patientes présentant des signes d'ostéoporose étaient dus au fait que le traitement avait un effet non négligeable sur la diminution des fractures.

Tosteson et al. (1990) concluaient qu'un traitement sélectif de l'ostéoporose postménopausique par HTS précédé d'un dépistage par ostéodensitométrie présentait un rapport coûts par année de vie gagnée^f plus favorable (les coûts par année de vie gagnée variaient entre 11'700 et 35'100 dollars selon le seuil de densité minérale osseuse considéré, \$US, 1987) qu'un traitement universel par HTS (coûts par année de vie gagnée : 68'900 dollars). En effet, dans ce dernier cas, le traitement permettait d'éviter un plus grand nombre de fractures mais exposait inutilement de nombreuses femmes aux effets secondaires d'une HTS.

Tosteson et Weinstein (1991) considéraient dans leur analyse économique, une HTS aux oestrogènes pour les patientes ayant subi une hystérectomie et une HTS aux oestrogènes et progestatifs pour les patientes à utérus intact. Ils avaient alors posé comme hypothèse qu'un traitement aux oestrogènes seuls provoquait une augmentation de 36% du risque de cancer du

^d Pour obtenir cette littérature, une consultation sur MEDLINE a été réalisée sur la base, entre autres, des mots-clés suivants : "hormone replacement therapy, hip fracture, peri-postmenopausal, cost-analysis, cost-effectiveness, cost-benefit analysis, QALY".

^e Les coûts et les effets en terme de santé publique ont été escomptés au taux de 5%.

^f Le rapport coûts par année de vie permet d'estimer les coûts par année de vie gagnée sans considération de la qualité de vie.

sein et une diminution de 50% de la mortalité par maladies cardiaques, alors que le traitement aux oestrogènes et progestatifs était supposé ne pas avoir d'effet bénéfique sur la diminution des maladies cardiaques. Les résultats en termes de coûts par année de vie gagnée indiquaient qu'il semblait plus favorable de traiter les patientes ayant subi une hystérectomie (coûts par année de vie gagnée : 12'620 dollars^g, \$US de 1990). Chez les patientes à utérus intact, les coûts par année de vie gagnée étaient de 88'500 dollars s'il était supposé un risque nul de cancer du sein et atteignaient 700'000 dollars lorsqu'il était supposé un effet néfaste sur les cancers du sein : ces résultats étaient peu favorables du fait que le traitement aux oestrogènes et progestatifs était supposé n'avoir aucun effet favorable sur la diminution des accidents cardiaques.

En Suisse, une analyse coût-bénéfice de l'application d'une HTS à large échelle a été réalisée par la Dre Marysa Van der Loos à l'Institut universitaire de médecine sociale et préventive de Lausanne sous la direction du Prof. F. Paccaud (Van der Loos 1986). Une estimation des économies réalisées grâce à la diminution des hospitalisations, placements en institution et soins à domicile, liée à une prévention des fractures du fémur proximal dans une population postménopausique, a été rapprochée du coût total de la prévention : ainsi, 100'000 femmes postménopausiques, ne présentant pas de contre-indications (cancers du sein et de l'endomètre) étaient traitées dès 50 ans, soit durant 15 ans, soit tout au long de leur vie. La stratégie de référence consistait à ne pas appliquer de traitement. Dans les deux cas, traitement sur 15 ans et traitement à vie, les coûts de la prévention étaient supérieurs aux économies réalisées grâce à la diminution des fractures du fémur proximal et donc à celle des hospitalisations, des soins à domicile et placements en institution :

- pour une HTS appliquée dès 50 ans pendant 15 ans, les coûts totaux de la prévention étaient estimés à 340 mio de francs et les coûts économisés à 80 mio de francs (soit un déficit de 260 mio de francs),
- pour une HTS appliquée dès 50 ans tout au long de la vie, les coûts totaux de la prévention étaient estimés à 460 mio francs et les coûts économisés à 150 mio francs (soit un déficit de 310 mio de francs).

Le rapport coût-bénéfice divisant les coûts investis par les coûts économisés était de 4,28 pour le traitement d'une durée de 15 ans et de 3.07 pour traitement tout au long de la vie des patientes indiquant un rapport plus favorable en termes économiques pour la stratégie du traitement à vie^h. L'essentiel de cette différence provenait des gains en hospitalisations aux âges avancés.

L'auteur discutait les limites de l'étude, comme la seule prise en compte de l'effet favorable du traitement sur la prévention des fractures du fémur proximal sans considérer celui relatif à la prévention des autres fractures ostéoporotiques ou encore celui lié à l'amélioration de la symptomatologie. A noter que les effets du traitement sur les maladies cardiovasculaires n'avaient pas été testés. En outre, aucun effet indésirable du traitement n'avait été pris en considération, amenant au contraire à une surestimation des coûts économisés. Finalement, l'auteur concluait à l'importance d'une amélioration du bilan financier de ce traitement, notamment par une modification des modes de prise en charge des femmes âgées vers une plus grande part des soins à domicile.

Dans les études économiques de l'HTS, le traitement sans progestatifs consistait généralement en oestrogènes conjugués 0.625 mg par jour (Daly et al. 1992, Weinstein 1980), alors que le

^g Ces résultats sont conditionnels de l'hypothèse d'une diminution du risque d'accidents cardiaques sans laquelle le rapport coûts par année de vie augmentait considérablement (coûts par année de vie gagnée : 400'000 dollars).

^h Ces résultats ont été obtenus avec prise en considération d'un taux d'escompte de 7%, une efficacité moyenne du traitement sur les fractures de la hanche et une observance de 100%.

traitement combiné comportait en plus de l'acétate de médroxyprogestérone 10 mg/jour pendant 10 à 13 jours (Weinstein et Tosteson 1990, Cheung et Wren 1992) ou du levonorgestrel 0.075 mg/jour pendant 12 jours (Daly et al. 1992). Le plus souvent, une à deux consultations supplémentaires par année et la possibilité de biopsies de l'endomètre annuelles ou bisannuelles étaient incluses dans les coûts. Certains auteurs ont également pris en compte les effets secondaires du traitement nécessitant une dilatation ou un curetage impliquant des coûts supplémentaires et une baisse de la qualité de vie (Weinstein 1980, Daly et al. 1992, Cheung et Wren 1992). Les effets sur la santé et les coûts avaient généralement été escomptés au taux de 5% (Cheung et Wren 1992, Weinstein 1980, Tosteson et Weinstein 1991, Tosteson et al. 1990) ou de 6% (Daly et al. 1992).

1.3 ETAT DES CONNAISSANCES RELATIVES AUX EFFETS CLINIQUES D'UNE HTS

Efficace, à court terme en tout cas, dans la *préservation de la masse osseuse* (Lindsay et al. 1984, Riis et al. 1987, Felson et al. 1993), une HTS permettrait une prévention des fractures, en particulier celles du fémur proximal (Ettinger et al. 1985, Kiel et al. 1987, Naessen et al. 1990, Cauley et al. 1995). Les meilleurs bénéfices proviendraient d'une prise régulière des médicaments ainsi que d'un début du traitement dans les 3 à 5 ans après la ménopause; la durée optimale du traitement n'est pas connue, mais serait d'au minimum 10 ans. D'ailleurs, ne sont pas connus les bénéfices d'un début de traitement pour les femmes à un âge plus avancé (de plus de 70 ans), car la plupart des études concernent des femmes plus jeunes.

Selon certaines études cliniques, une *diminution du risque relatif de morbidité cardiovasculaire* chez les femmes qui suivent un traitement oestrogénique de substitution a été observée (Bush et al. 1987, Henderson et al. 1991, Stampfer et al. 1991). A noter que pour certains auteurs, ces bons résultats proviennent de biais de sélection de la population étudiée, notamment par le fait que les femmes choisissant ce traitement sont en général d'un niveau socio-économique plus élevé et souvent en meilleure santé (Posthuma et al. 1994). D'autres auteurs sont arrivés au contraire à la conclusion d'un risque relatif accru (Wilson et al. 1985). D'autres études, notamment une étude randomisée effectuée depuis trois ans dans sept centres aux Etats-Unis et qui est toujours en cours, semblent confirmer une diminution des facteurs de risques cardiovasculaires chez les femmes traitées par HTS, à savoir une baisse du LDL et une augmentation du HDL (The Writing Group for the PEPI Trial, 1994). En outre, la littérature donne peu d'indications claires relatives aux effets de la durée d'une HTS sur la diminution de ce risque, à l'influence de la voie d'administration des oestrogènes, ainsi qu'aux effets du traitement après son arrêt. Concernant l'adjonction de progestatifs à la substitution oestrogénique, recommandée chez les femmes n'ayant pas subi d'hystérectomie (Whitehead et Lobo 1988), elle limiterait les effets bénéfiques des oestrogènes sur le profil lipidique avec pour conséquence une diminution des effets positifs d'une hormonothérapie sur les maladies cardiovasculaires (Barrett-Connor 1993).

L'HTS n'est pas dépourvue d'effets secondaires et de risques dont les plus importants sont les cancers de l'endomètre et du sein.

En ce qui concerne le *cancer de l'endomètre*, de nombreuses études (citées dans Goddard 1990), généralement des études cas-témoins, ont amené leurs auteurs à conclure que son risque relatif est significativement accru lors d'une substitution hormonale aux oestrogènes non associés à des progestatifs, qu'il augmente avec la dose d'oestrogènes et la durée du traitement. A l'heure actuelle, ce risque semble cependant être annulé par une substitution hormonale combinée dans

laquelle les oestrogènes sont associés aux progestatifs (Gambrell et al. 1980, Persson et al. 1989, Voigt et al. 1991).

La relation entre oestrogènes et *cancer du sein* est fort controversée. Il n'y aurait pas de risque d'induction lorsque des oestrogènes sont administrés à court terme, 5 ans ou moins, alors qu'après plusieurs années de traitement, les risques seraient accrus. En ce qui concerne l'adjonction d'un progestatif, les effets sur le risque relatif de cancer du sein sont peu connus : quelques études indiquent que les progestatifs n'auraient aucun effet de protection contre ce risque (Persson et al. 1992, Nachtigall et al. 1992). En conclusion de ce qui précède, tant que des données récentes laissent subsister un doute quant au risque de cancer du sein, les femmes suivant un tel traitement devraient être bien informées des avantages et risques de l'HTS (Feig 1994) et être suivies par des contrôles et examens réguliers.

En ce qui concerne un éventuel effet du traitement sur la *survie*, les conclusions sont également contradictoires : certains auteurs ont conclu à une survie plus élevée chez les femmes qui prennent une HTS mais ils modèrent cependant leurs conclusions, car ces bons résultats peuvent provenir selon eux de biais de sélection de la population étudiée. D'autres, au contraire, n'ont conclu à aucune modification de la survie (Wilson et al. 1985).

2 MÉTHODE

Cette analyse coût-efficacité d'une HTS appliquée de façon systématique dès l'âge de 50 ans pendant 5, 10 et 15 ans, à une cohorte de 10'000 femmes, supposées être en bonne santé et ne présentant pas de contre-indicationsⁱ, nécessite une simulation du vieillissement de cette cohorte dans des conditions normales, sans HTS, et dans le cadre d'une application d'une HTS, selon diverses modalités quant à la durée du traitement, afin de pouvoir comparer chaque alternative de prévention à la situation où aucune HTS n'est administrée^j. Les effets cliniques d'une HTS retenus pour la modélisation sont, outre la diminution du risque de fracture du fémur proximal, la diminution du risque de morbidité cardiovasculaire et l'augmentation du risque de cancer du sein; le traitement a été supposé ne pas modifier la survie; chez les femmes qui ont encore un utérus intact, l'HTS a été supposée ne pas induire de cancer de l'utérus du fait de la composition du médicament (adjonction de progestatifs). La simulation du vieillissement de cette cohorte dans chacune de ces situations a été représentée sous forme d'un arbre de décision et réalisée sur Excel 5.0 (Windows). Le modèle peut être adapté à la publication de nouvelles données dans la littérature médicale, notamment aux études publiées depuis 1995 qui n'ont pas été considérées ici.

2.1 REPRÉSENTATION DE L'ARBRE DE DÉCISION (FIGURES 2.1a et 2.1b)

La visualisation des prises de décision et du vieillissement des cohortes considérées est représentée pour l'année de la mise en application du traitement préventif (figure 2.1a) ainsi que pour les années suivantes (figure 2.1b). Des probabilités y sont indiquées : les probabilités des événements notées p' concernent des probabilités sous HTS, sinon ces probabilités sont notées p ; pour les probabilités de survie suite aux événements, cette distinction n'est pas nécessaire, le traitement étant supposé ne pas avoir d'influence sur la survie.

En début d'année (figure 2.1a), une décision est prise (la décision est représentée par un carré) : soit administrer préventivement une HTS à la cohorte de 10'000 femmes dès leur 50 ans, soit ne pas appliquer l'action de santé à cette population. L'arbre comporte dès lors deux branches (branches "traiter par HTS" vs "ne rien faire") .

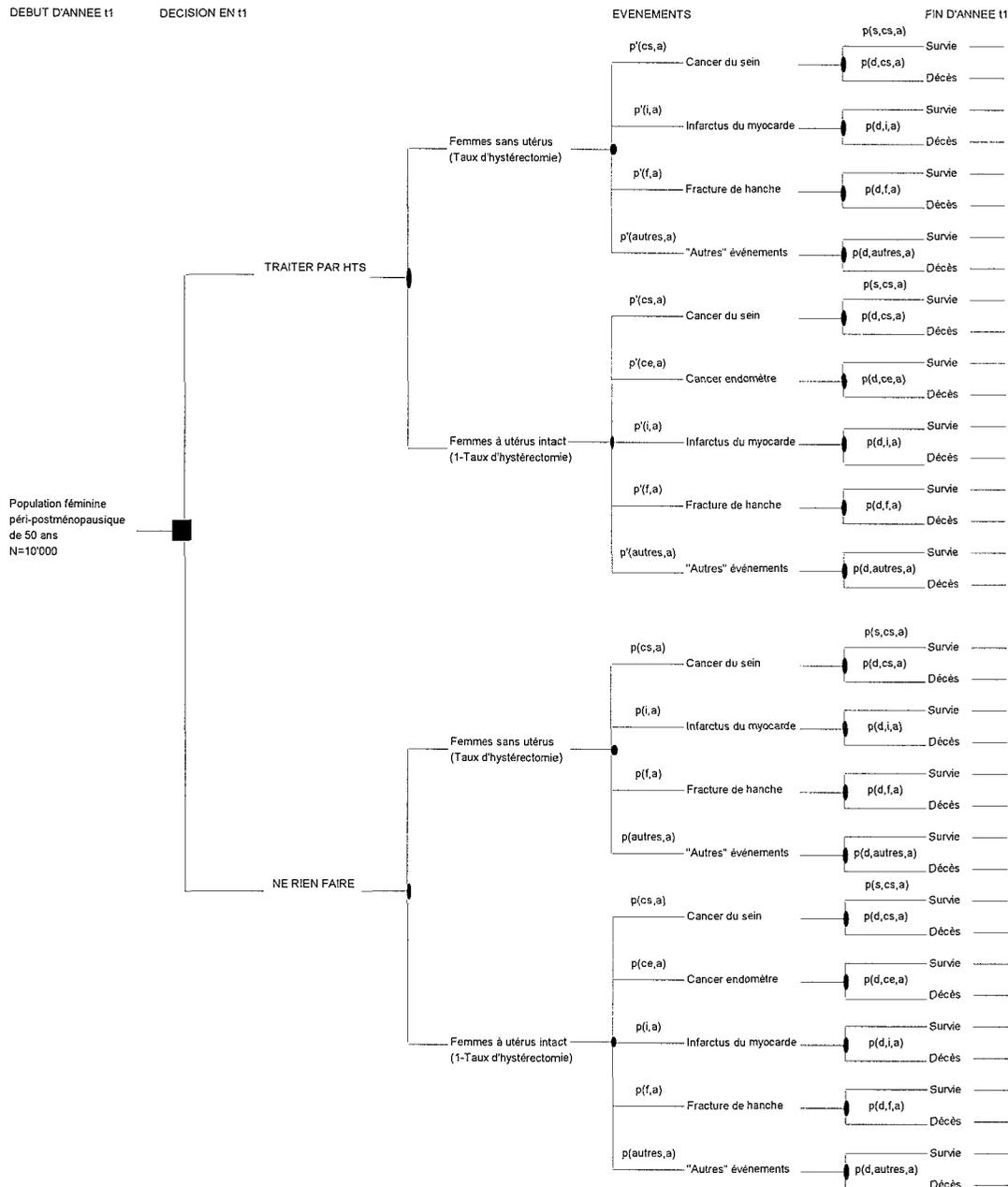
ⁱ Un traitement par oestrogènes n'est pas administré en cas de:

- anamnèse de tumeurs malignes gynécologiques hormonodépendantes, y compris seins,
- anamnèse de maladie thromboembolique récente,
- hyperlipidémie idiopathique,
- tabac et alcool,
- éventuellement diabète, hypertension, céphalées migraineuses.

Un traitement par gestagènes n'est pas administré en cas d'hyperlipidémie, de mastodynie (Communication personnelle, Dr H. Welti).

^j Ce dernier scénario n'est pas réaliste car il ne correspond pas à la pratique; cependant, il s'agit d'un groupe comparatif justifiable.

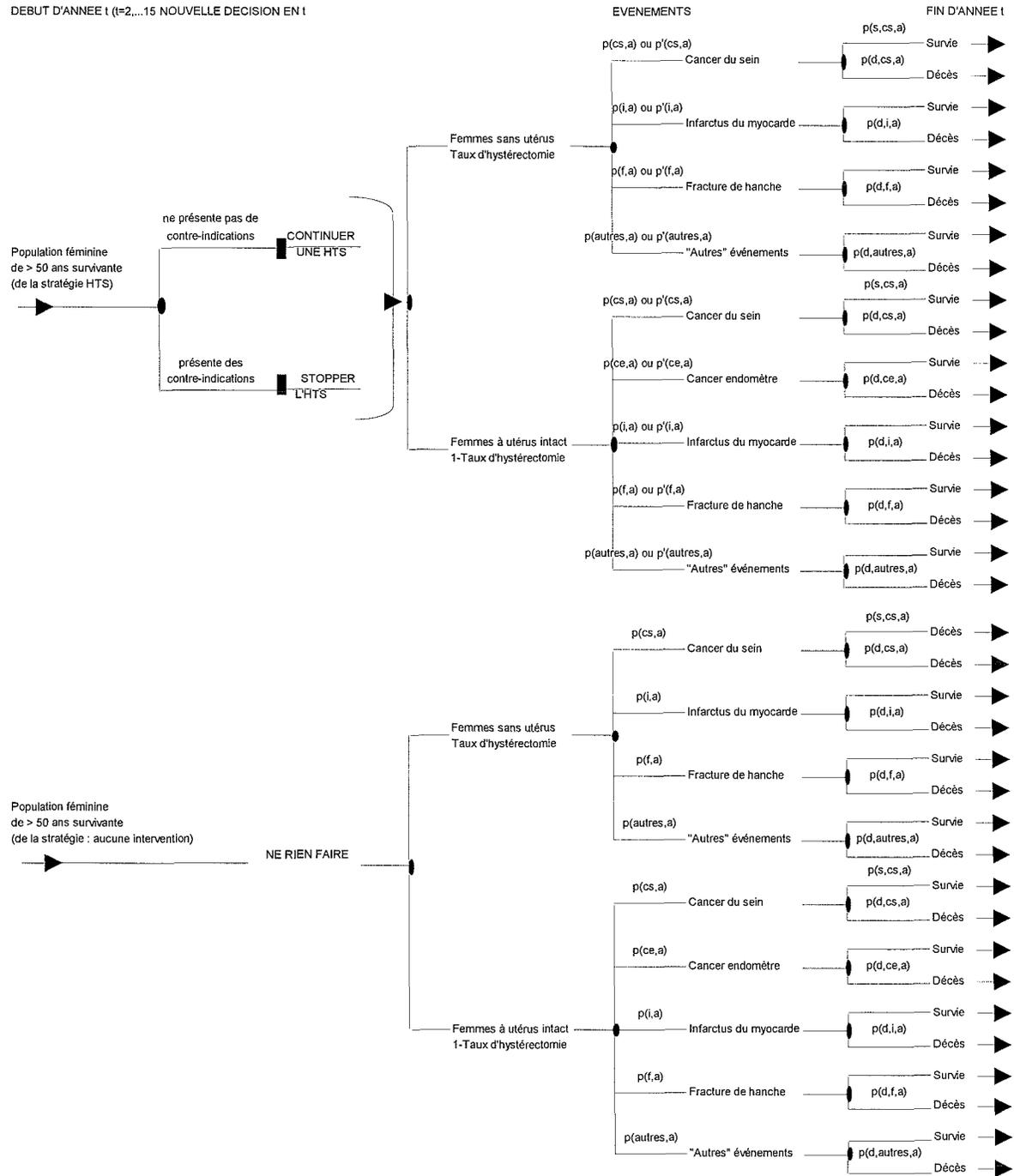
Figure 2.1a : Arbre de décision pour les femmes de 50 ans avec représentation des événements pouvant se produire la première année lorsqu'une HTS est décidée ou non



Légende :

- $p(cs,a)$ probabilité annuelle de cancer du sein dans la classe d'âge a
- $p(ce,a)$ probabilité annuelle de cancer de l'endomètre dans la classe d'âge a
- $p(i,a)$ probabilité annuelle d'infarctus dans la classe d'âge a
- $p(f,a)$ probabilité annuelle de fracture du fémur proximal dans la classe d'âge a
- $p(autres,a)$ probabilité annuelle de ne pas faire une fracture de la hanche ni un infarctus ni un cancer du sein ou de l'endomètre dans la classe d'âge a
- $p(s/d,cs,a)$ probabilité annuelle de survie/décès dans la classe d'âge a suite à un cancer du sein
- $p(s/d,ce,a)$ probabilité annuelle de survie/décès dans la classe d'âge a suite à un cancer de l'endomètre
- $p(s/d,i,a)$ probabilité annuelle de survie/décès dans la classe d'âge a suite à un infarctus du myocarde
- $p(s/d,f,a)$ probabilité annuelle de survie/décès dans la classe d'âge a suite à une fracture de la hanche
- $p(s/d,autres,a)$ probabilité annuelle de survie/décès chez la population qui n'a pas subi les événements considérés dans la classe d'âge a

Figure 2.1b : Arbre de décision pour les femmes dès 51 ans avec représentation des événements pouvant se produire chaque année lorsqu'une HTS est décidée ou non



- $p(cs,a)$ probabilité annuelle de cancer du sein dans la classe d'âge a
- $p(ce,a)$ probabilité annuelle de cancer de l'endomètre dans la classe d'âge a
- $p(i,a)$ probabilité annuelle d'infarctus dans la classe d'âge a
- $p(f,a)$ probabilité annuelle de fracture du fémur proximal dans la classe d'âge a
- $p(\text{autres},a)$ probabilité annuelle de ne pas faire une fracture de la hanche ni un cancer du sein ou de l'endomètre dans la classe d'âge a
- $p(s/d,cs,a)$ probabilité annuelle de survie/décès dans la classe d'âge a suite à un cancer du sein
- $p(s/d,ce,a)$ probabilité annuelle de survie/décès dans la classe d'âge a suite à un cancer de l'endomètre
- $p(s/d,i,a)$ probabilité annuelle de survie/décès dans la classe d'âge a suite à un infarctus du myocarde
- $p(s/d,f,a)$ probabilité annuelle de survie/décès dans la classe d'âge a suite à une fracture de la hanche
- $p(s/d,\text{autres},a)$ probabilité annuelle de survie/décès chez la population qui n'a pas subi les événements considérés dans la classe d'âge a

Branche 1 : traiter par HTS

- Lors de l'administration du traitement aux femmes péri-postménopausiques de 50 ans, une HTS composée d'oestrogènes seuls est administrée aux femmes ayant subi une hystérectomie, alors qu'elle est composée d'oestrogènes et de progestatifs pour les femmes à utérus intact : en Europe, en effet, l'administration d'oestrogènes non opposées par un progestatif est strictement contre-indiquée chez une femme ayant une matrice intacte (Birkhäuser, 1995). Cette distinction nécessite de connaître, au début de la modélisation, la proportion de femmes qui a subi une hystérectomie à 50 ans vs celle qui a un utérus intact à 50 ans.
- Les femmes à utérus intact sont ensuite soumises, de façon exclusive et selon une probabilité qui est modifiée par l'effet du traitement (utilisation des incidences annuelles des événements pour la population péri-postménopausique sous HTS^k comme probabilités), à quatre types d'événements (fracture de la hanche, infarctus du myocarde, cancer du sein et cancer de l'endomètre), alors que la population féminine postménopausique ayant subi une hystérectomie est soumise, de façon exclusive, aux trois premiers événements uniquement, les cancers de l'endomètre étant exclus. L'occurrence de ces événements est symbolisée par des ronds. Le restant de la population qui échappe à ces événements se retrouve dans la branche "autres".
- Suite à ces événements, la population est soumise au risque de décéder (utilisation des probabilités annuelles de survie/décès suite à l'événement considéré).
- Au début de l'année suivante symbolisée par une flèche (figure 2.1b), deux nouvelles branches apparaissent, car une nouvelle décision (symbolisée par un carré) devra être prise pour décider de continuer l'administration de l'HTS ou de l'interrompre : toute femme en effet qui a subi un cancer gynécologique alors qu'elle est en traitement interrompt l'HTS; pour les autres femmes, le traitement peut continuer. Cette condition d'absence de contre-indications pour poursuivre une HTS impose de modéliser les nouveaux cas de cancers du sein et/ou de l'endomètre afin de tenir compte des femmes qui ne peuvent plus suivre une HTS.

Branche 2 : Ne rien faire

- Dans la situation où aucune prévention n'est effectuée, la population féminine avec utérus intact peut subir en début d'année un des quatre événements considérés ou aucun de ces événements et peut en décéder d'ici la fin de l'année.
- Pour la population féminine sans utérus, il ne leur est pas possible de subir un cancer de l'endomètre, mais les autres événements peuvent se produire.

Le modèle est répété ainsi pour plusieurs années (respectivement 5, 10 et 15 ans).

2.2 RÉALISATION DU MODÈLE

Plusieurs hypothèses simplificatrices ont été posées pour faciliter la réalisation du modèle, soit :

- les événements considérés ont lieu en début d'année
- seul un événement est possible par année : un individu peut subir, soit une fracture de la hanche, soit un infarctus, soit un cancer du sein, soit un cancer de l'endomètre ou aucun de ces quatre événements

^k Les incidences annuelles des événements doivent être multipliées par des valeurs de risques relatifs que chacun des événements se produise sous HTS.

- une fois que cet événement a eu lieu, il ne peut plus se répéter au cours de la vie : les récurrences d'infarctus, de fracture de la hanche et de cancer du sein n'ont pas été pas simulées, car nous disposons de trop peu de données épidémiologiques; en ce qui concerne les cancers de l'endomètre, ils conduisent généralement à une hystérectomie empêchant toute récurrence, du même événement, mais non ses complications
- les arbres de décision couvrent la durée maximale de 15 ans (limite nécessaire au moment de l'étude, du fait principalement que les effets d'une HTS étaient rarement connus après 15 ans de traitement)
- lorsque le traitement exerce un effet, cet effet est supposé se faire sentir après un an de traitement, ensuite de quoi, les risques diminuent (ou augmentent) de façon linéaire avec la durée du traitement
- si l'HTS ne peut plus être administrée suite à des contre-indications (cancers du sein/endomètre), l'HTS est supposée ne plus avoir d'effet dans la même année que celle de l'arrêt du traitement.

La modélisation a été développée de façon à tester dans l'analyse de sensibilité, l'introduction de nouvelles valeurs cliniques, épidémiologiques et économiques, et ce, dans le but de connaître leur influence sur les résultats de l'analyse coût-efficacité. Ces analyses de sensibilité sont nécessaires pour les situations dans lesquelles les données sur les coûts ou l'efficacité exacte d'un traitement manquent ou sont sujettes à controverse (Vogt et Dayer, 1995).

La modélisation, effectuée à l'aide du tableur Excel 5 (Windows) a été réalisée en plusieurs étapes, soit :

1. Construction de tableaux indiquant, par classe d'âge quinquennal, les incidences annuelles [cas/100'000 femmes] des événements considérés et les probabilités annuelles de survie suite à ces événements dans la population féminine non soumise à une HTS.
2. Construction d'un tableau comprenant les risques relatifs que chacun des événements considérés se produise sous une HTS en fonction de la durée de traitement (fracture du fémur, cancer du sein, cancer de l'endomètre¹, infarctus du myocarde). Des fonctions linéaires de risques relatifs ont été modélisées à partir des valeurs de risques relatifs après 5 ans et 15 ans de traitement. Ces deux valeurs ont pu d'ailleurs être modifiées selon l'observance au traitement considérée : ainsi, une observance au traitement de 75%^m, est supposée conduire à une augmentation de la valeur des risques relatifs de 25% lorsque l'on considère l'effet du traitement sur la diminution des fractures de la hanche ou sur celle des infarctus du myocarde. Cette même observance conduit au contraire à une réduction de 25% du risque relatif que se produise un cancer gynécologique.
3. Construction d'un tableau indiquant, par classe d'âge quinquennal, les incidences annuelles [cas/100'000 femmes] des événements considérés et les probabilités annuelles de survie à ces événements dans la population féminine péri-postménopausique soumise à une HTS. Les incidences ont été calculées en multipliant les incidences annuelles dans la population féminine générale non soumise à une HTS par les valeurs de risques relatifsⁿ (utilisation des tableaux des étapes 1 et 2). Les probabilités annuelles de survie correspondent à celles de la population non soumise au traitement, le traitement étant supposé ne pas avoir d'effet sur la survie.

¹ Les tableaux comprennent les valeurs de risques relatifs de cancer de l'endomètre, même s'il a été supposé un risque non accru par le traitement; les valeurs de ces risques étaient de 1.

^m Soit une prise de 3 médicaments sur 4.

ⁿ Un risque relatif < 1 : le traitement diminue la survenue d'un événement,
 un risque relatif = 1 : le traitement n'a aucun effet,
 un risque relatif > 1 : le traitement augmente la probabilité que cet événement ait lieu.

4. Construction d'un tableau avec les données de coûts (coûts annuels moyens d'une HTS et de son suivi, coûts moyens de l'hospitalisation des événements considérés).
5. Réalisation de la simulation du vieillissement de la population féminine sans traitement selon la logique de l'arbre de décision (avec notamment l'utilisation des données de l'étape 1).
6. Réalisation de la simulation du vieillissement de la population féminine sous HTS (avec notamment l'utilisation des données de l'étape 3).

Enfin, à ce stade de la modélisation, il a été possible d'effectuer les étapes suivantes :

7. Calcul annuel des cas évités et induits.
8. Calcul annuel des coûts (coûts du traitement et du suivi, coûts économisés et induits suite aux événements considérés) :
 - les coûts annuels de l'HTS et de son suivi ont été calculés par multiplication du nombre de femmes survivantes en début d'année qui peuvent encore prendre une HTS par le coût moyen annuel d'une HTS et de son suivi avec différenciation des coûts selon le statut d'hystérectomie
 - les économies réalisées grâce à la diminution des cas d'infarctus du myocarde ont été obtenues par multiplication du nombre de cas annuels d'infarctus évités et du coût moyen de l'hospitalisation primaire suite à un infarctus avec différenciation des coûts selon que la patiente est décédée ou a survécu
 - les coûts annuels liés à l'augmentation des cas de cancers du sein ont été obtenus par multiplication du nombre de cas annuels de cancer du sein induits et du coût moyen de l'hospitalisation primaire suite à un cancer du sein
 - la somme de ces coûts pouvait être escomptée ou non chaque année.
9. Calcul des coûts totaux de la prévention (médicaments, surveillance médicale) et des coûts nets des événements secondaires (coûts induits dont sont retranchés les coûts économisés) après 5, 10 ou 15 ans d'une HTS appliquée à la population de 10'000 femmes dès 50 ans.
10. Calcul du nombre total de fractures prévenues (calcul également du nombre total d'infarctus évités et de cancers du sein induits).
11. Calcul des rapports coût par fracture de hanche évitée avec indication du nombre total des événements évités et induits.

3 MATÉRIEL

Chaque branche de l'arbre de décision comporte des valeurs qui doivent être connues ou à défaut supposées. Les données proviennent d'études cliniques et épidémiologiques de la littérature nationale et internationale et de consultations de spécialistes dans certains cas. En raison du délai écoulé entre la préparation de ce rapport et sa publication, les études les plus récentes n'ont pas été incluses dans la revue effectuée.

3.1 INCIDENCES DES ÉVÉNEMENTS CONSIDÉRÉS

Les incidences des fractures du fémur proximal (Gonin 1989, Jéquier 1995) et celles relatives aux cancers du sein et de l'endomètre (Lévi 1990) proviennent d'études du Canton de Vaud, alors que pour les incidences des infarctus du myocarde, les données proviennent des études MONICA d'Augsburg (Löwel et al. 1988). La probabilité de ne faire aucun des quatre événements considérés (ou aucun des trois événements dans le cas des femmes sans utérus) a été calculée par déduction.

3.1.1 Fractures du fémur proximal

Les incidences de fractures du fémur proximal (nouveaux cas rapportés à la population féminine du milieu de l'année considérée), utilisées dans notre modèle (tableau 3.1.1), proviennent de l'étude de Gonin (1986) : des taux d'incidence avaient été estimés à partir de patientes vaudoises, victimes en 1986 d'une fracture du fémur proximal (CIM-9 : 820.0 à 820.9 °) avec exclusion des diagnostics de "status après fracture" et des réhospitalisations pour complications. Les données avaient été collectées auprès des dix-huit hôpitaux publics et des cliniques du canton de Vaud, avec également une estimation du nombre de patientes vaudoises, hospitalisées dans les cantons limitrophes. L'utilisation de multiples sources avait été nécessaire du fait qu'en 1986 seule la moitié des hôpitaux participait aux statistiques VESKA (Vereinigung Schweizerischer Krankenhäuser). Ces sources comprenaient, outre la statistique médicale VESKA, le résumé annuel de l'activité hospitalière disponible dans neuf hôpitaux, les répertoires des lettres de sortie du Service d'orthopédie et de chirurgie, les registres des urgences et des opérations, le répertoire des protocoles opératoires.

Les incidences de fractures du fémur proximal, utilisées dans l'analyse de sensibilité, proviennent de l'étude de Jéquier (1995). Ces incidences avaient été estimées à partir de patientes vaudoises victimes d'une fracture du fémur proximal (CIM-9 : 820.0) entre le 1er janvier 1986 et le 31 décembre 1991. Les données hospitalières provenaient uniquement des statistiques VESKA, puisque dès 1987 la plupart des hôpitaux y participaient. Pour l'année 1986, par comparaison avec les résultats de Gonin (1989), Jéquier (1995) obtenait une surestimation d'environ 16% de nouveaux cas, surestimation que l'auteur expliquait notamment par des erreurs de codage. Les données de Jéquier (1995) utilisées dans l'analyse de sensibilité correspondent à la moyenne des estimations pour les années 1986 à 1991 (tableau 3.1.1) :

° Selon la Classification Internationale des Maladies, 9ème révision (CIM-9), les codes 820-820.9 désignent les fractures sous-capitales, trans-cervicales, basi-cervicales, pertrochantériennes et sous-trochantériennes.

Tableau 3.1.1 Incidences annuelles de fractures du fémur proximal chez les résidentes vaudoises (cas pour 100'000 femmes) selon Gonin, 1986 et Jéquier, 1991

Classes d'âge [années]	Incidences annuelles ^p de fractures selon Gonin, 1986	Incidences annuelles ^q de fractures selon Jéquier, 1991
50-54	43	43
55-59	59	83
60-64	138	150
65-69	174	199
70-74	416	446

3.1.2 Cancers du sein et de l'endomètre

Les incidences de ces pathologies proviennent du Registre Vaudois des Tumeurs (Lévi, 1990) et sont définies comme le nombre de nouvelles tumeurs recensées entre 1984 à 1988 rapportées à l'effectif moyen de la population féminine durant cette période (tableau 3.1.2). Les codes de diagnostic correspondent, pour les cancers du sein au code CIM-8 : 174 et pour les cancers de l'endomètre au code CIM-8 : 182. Dans ce dernier cas, seules les tumeurs malignes du corps de l'utérus ont été considérées et non celles du col de l'utérus (CIM-8 : 180), l'hormonothérapie de substitution n'exerçant un effet cancérogène que sur les cellules du corps de l'utérus.

Tableau 3.1.2 Incidences annuelles de tumeurs malignes du sein (CIM-8 : 174) et du corps de l'utérus (CIM-8 : 182) chez les résidentes du canton de Vaud (cas pour 100'000 femmes)

Classe d'âge [années]	Incidences annuelles de cancers du sein	Incidences annuelles de cancers du corps de l'utérus
50-54	187	28
55-59	220	39
60-64	264	69
65-69	264	80
70-74	309	70

Source : Lévi, 1990

3.1.3 Infarctus du myocarde

Pour ces estimations, les données fournies par le centre MONICA d'Augsburg (Löwel, 1988) ont été prises en considération pour les raisons suivantes :

^p Cas de fractures en 1986 rapportés à la population féminine vaudoise du milieu de l'année 1986.

^q Cas de fractures recensées entre 1986 et 1991 rapportés à l'effectif moyen de la population féminine vaudoise durant cette période.

- l'étude MONICA pour la Suisse ne fournissait des incidences que pour la population masculine,
- les incidences pour la population masculine d'Augsburg étaient comparables à celles obtenues en territoire vaudois (WHO MONICA Project, 1994).

Les incidences d'infarctus du myocarde (CIM-9 : 410-414), utilisées dans le modèle, avaient été estimées à partir d'événements ischémiques qui avaient eu lieu en 1985 chez les résidentes de la région d'Augsburg. Les incidences correspondent au nombre d'événements incidents, fatals ou non, rapportés à la population du milieu de l'année (tableau 3.1.3). Les catégories de diagnostics MONICA (MD) correspondaient à :

1. infarctus aigu du myocarde caractérisé
2. infarctus du myocarde possible
3. arrêt cardiaque de type ischémique avec réanimation réussie
9. décès avec données insuffisantes

Tableau 3.1.3 Incidences annuelles d'infarctus du myocarde (CIM-9 : 410-414; MD 1,2,3,9) chez les résidentes de la région d'Augsburg (cas pour 100'000 femmes)

Classe d'âge [années]	Incidences annuelles d'infarctus du myocarde
45-54	23
55-64	136
65-74	495

Source : Löwel (1988)

3.2 SURVIE/MORTALITÉ SUITE AUX ÉVÉNEMENTS CONSIDÉRÉS

Des études de suivi de patients atteints d'une pathologie donnée ont permis d'estimer la fraction du collectif encore en vie plusieurs années après l'apparition d'une maladie. La mortalité qui agit sur le collectif est celle liée à la pathologie elle-même et celle liée à la mortalité générale.

3.2.1 Fractures de la hanche

Des taux de survie observée à 1 an après une fracture du fémur proximal étaient disponibles dans une étude de suivi de 136 patientes du canton de Vaud, de plus de 50 ans, hospitalisées au CHUV en 1991 suite à un premier épisode non pathologique de fracture du fémur proximal (CIM-9 : 820) (Klay, 1994). Ces taux de survie ont été utilisés comme probabilités annuelles de survie (tableau 3.2.1) (pour la classe d'âge 60-69 ans, il a été supposé que la probabilité annuelle de survie était de 90% au lieu de 100%). A noter que les données de la littérature fournissaient en général des taux de survie inférieurs. Fisher et al. (1991) concluaient à un taux de survie de 94% pour des patientes de 65 à 74 ans présentant une faible comorbidité et non placées dans une institution et de 61% pour des femmes âgées de +85 ans à forte comorbidité et placées en institution (CIM-9 : 820-820.9). Schroeder et Erlandsen (1993) concluaient à des taux de survie de 91.5% pour les 50-59 ans, de 90% pour les 60-69 ans et jusqu'à 57% pour les 80-89 ans. On peut noter cependant une comparaison des taux de survie à 1 an obtenus pour les moins de 80 ans

dans l'étude de Klay soit 89%, et ceux estimés par Sernbo (1988), à savoir 88%. Dans l'analyse de sensibilité, il a été tenu compte des résultats de la survie à un an obtenus chez des patientes danoises ayant subi une fracture du fémur proximal entre 1970 et 1985 (Schroeder et Erlandsen, 1993) (tableau 3.2.1) :

Tableau 3.2.1 Probabilités annuelles de survie suite à une fracture du fémur proximal par classes d'âge de 10 ans

Classes d'âge [années]	Probabilités annuelles de survie suite à une fracture selon Klay, 1994	Probabilités annuelles de survie suite à une fracture selon Schroeder et Erlandsen, 1993
50-59	1	0.91
60-69	0.90	0.90
70-79	0.84	0.81
80-89	0.82	0.67
90 et +	0.56	0.54

3.2.2 Cancers du sein

Des taux de survie observée à 1, 2, 5 et 10 ans par classes d'âge quinquennal étaient disponibles dans une étude de suivi de 4'199 patientes atteintes de cancers du sein entre 1974 et 1988 dans le canton de Vaud (Lévi et al. 1992). Ces taux de survie nous ont conduits au calcul de probabilités annuelles moyennes de survie par classes d'âge quinquennal (tableau 3.2.2).

Tableau 3.2.2 Taux de survie observée après un cancer du sein (CIM-8 : 174) à 1 an, 2, 5, et 10 ans et probabilités annuelles de survie par classes d'âge quinquennal

Classes d'âge [années]	Taux de survie observée à 1 an	Taux de survie observée à 2 ans	Taux de survie observée à 5 ans	Taux de survie observée à 10 ans	Probabilités annuelles de survie suite à un cancer du sein
50-54	0.94	0.86	0.67	0.59	0.93
55-59	0.92	0.86	0.64	0.48	0.92
60-64	0.95	0.87	0.68	0.51	0.93
65-69	0.94	0.88	0.71	0.46	0.93
70-74	0.91	0.83	0.63	0.38	0.91

Source : Lévi et al. (1992)

3.2.3 Cancers de l'endomètre

Des taux de survie observée à 5 ans étaient disponibles pour des femmes âgées de < 60 ans et de ≥60 ans sur la base d'un suivi de 435 patientes atteintes d'un cancer du corps utérin (CIM-8 : 182) entre 1974 et 1980 (Lévi et al. 1989). Ces taux de survie nous ont conduit au calcul de probabilités annuelles de survie (tableau 3.2.3).

Tableau 3.2.3 Taux de survie observée à 5 ans après un cancer du corps de l'utérus (CIM-8 : 182) et probabilités annuelles de survie par âge chez les < de 60 ans et les ≥ 60 ans

Classes d'âge [années]	Taux de survie observée à 5 ans suite à un cancer du corps de l'utérus	Probabilités annuelles de survie suite à un cancer du corps de l'utérus
< 60 ans	0.84	0.97
≥ 60 ans	0.58	0.90

Source : Lévi et al. (1989)

3.2.4 Infarctus du myocarde

Beaucoup d'études font référence à un taux de survie à 28 jours (pourcentage d'événements dont l'issue n'est pas fatale dans les 28 jours) (Löwel et al. 1988) qui ne permettent cependant pas de déduire une probabilité annuelle de survie suite à un infarctus du myocarde. Dans une étude américaine, comprenant 322 femmes, dont l'âge moyen était de 63 ans, qui avaient subi un infarctus du myocarde entre 1978 et 1982, le taux de survie observée 3 ans après l'hospitalisation était de 71% (Fiebach et al. 1990), ce qui correspond à une probabilité annuelle de survie de 0.89. Dans une autre étude américaine (Gomez-Marin et al. 1987), les taux de survie observée à 1,2,3,4 ans après une hospitalisation chez 207 femmes ayant subi un infarctus du myocarde en 1980 étaient respectivement de 67%, 64%, 61% et 58%, ce qui correspond à une probabilité annuelle de survie variant entre 0.67 et 0.87. Dans le modèle, il a été considéré une probabilité annuelle de survie suite à un infarctus du myocarde, toute classe d'âge confondue, de 0.90.

3.2.5 Autres événements

La probabilité annuelle de survie pour le groupe qui n'a subi aucun des quatre événements considérés correspond à :

$$p(s, \text{autres}, a) = 1 - p(d, \text{autres}, a)$$

avec :

$p(s, \text{autres}, a)$ probabilité annuelle de survie dans la classe d'âge a pour la population qui n'a pas subi de fractures de la hanche, ni d'infarctus du myocarde ni de cancers gynécologiques dans l'année écoulée

$p(d, \text{autres}, a)$ probabilité annuelle de décès dans la classe d'âge a pour la population qui n'a pas subi de fractures de la hanche, ni d'infarctus du myocarde ni de cancers gynécologiques dans l'année écoulée

Comme la probabilité annuelle de décès toutes causes, y compris les causes de décès attribuables aux fractures de la hanche, aux infarctus du myocarde, aux cancers de sein ou de l'endomètre, correspond à :

$$p(d,a) = p(f,a)xp(d,a|f,a) + p(i,a)xp(d,a|i,a) + p(cs,a)xp(d,a|cs,a) + p(ce,a)xp(d,a|ce,a) + p(\text{autres},a)xp(d,\text{autres},a)$$

avec :

$p(d,a)$	probabilité annuelle de décès toutes causes dans la classe d'âge a
$p(f,a)$	probabilité annuelle de fracture du fémur proximal dans la classe d'âge a
$p(d,a f,a)$	probabilité annuelle de décès dans la classe d'âge a, sous condition d'avoir fait une fracture du fémur proximal dans l'année écoulée; la fracture de la hanche ne constituant que la seule cause de décès
$p(i,a)$	probabilité annuelle d'infarctus dans la classe d'âge a
$p(d,a i,a)$	probabilité annuelle de décès dans la classe d'âge a, sous condition d'avoir fait un infarctus du myocarde dans l'année écoulée; l'infarctus ne constituant que la seule cause de décès
$p(cs,a)$	probabilité annuelle de cancer du sein dans la classe d'âge a
$p(d,a cs,a)$	probabilité annuelle de décès dans la classe d'âge a, sous condition d'avoir fait un cancer du sein dans l'année écoulée; le cancer en question ne constituant que la seule cause de décès
$p(ce,a)$	probabilité annuelle de cancer de l'endomètre dans la classe d'âge a
$p(d,a ce,a)$	probabilité annuelle de décès dans la classe d'âge a, sous condition d'avoir fait un cancer de l'endomètre dans l'année écoulée; le cancer en question ne constituant que la seule cause de décès
$p(\text{autres},a)$	probabilité annuelle de ne pas faire une fracture de la hanche ni un infarctus ni un cancer du sein ni un cancer de l'endomètre dans la classe d'âge a = $1 - [p(f,a) + p(i,a) + p(cs,a) + p(ce,a)]$

On peut alors en déduire la probabilité annuelle de décès dans la classe d'âge a sous condition de ne pas avoir eu de fractures de la hanche, ni d'infarctus ni de cancer du sein ni de cancer de l'endomètre, soit :

$$p(d,\text{autres},a) = \frac{p(d,a) - p(f,a)xp(d,a|f,a) - p(i,a)xp(d,a|i,a) - p(cs,a)xp(d,a|cs,a) - p(ce,a)xp(d,a|ce,a)}{p(\text{autres},a)}$$

Les probabilités de décès attribuables uniquement à la pathologie considérée n'étant connues que dans le cas des cancers gynécologiques, des données de survie relative étant disponibles (Lévi 1986, Lévi 1992), cette limitation a eu pour conséquence d'approximer cette probabilité par la formule :

$$p(d, \text{autres}, a) = \frac{p(d, a) - p(cs, a) \times p(d, a | cs, a) - p(ce, a) \times p(d, a | ce, a)}{p(\text{autres}, a)}$$

Les probabilités annuelles de décès attribuables aux cancers gynécologiques ont été déduites de données de survie relative à 1 an (Lévi, 1986, Lévi et al. 1992) (tableaux 3.2.5a et 3.2.5b).

Tableau 3.2.5a Probabilités annuelles de décès attribuables à un cancer du sein

Classes d'âge [années]	Probabilités annuelles de décès attribuables à un cancer du sein $p(d, a cs, a)$
50-54	0.05
55-59	0.08
60-64	0.04
65-69	0.05
70-74	0.07

Tableau 3.2.5b Probabilités annuelles de décès attribuables à un cancer du corps utérin

Classes d'âge [années]	Probabilité annuelle de décès attribuables à un cancer du corps utérin $p(d, a ce, a)$
< 60 ans	0.08
≥60 ans	0.16

La probabilité de décès toutes causes pour la population féminine de Suisse était disponible dans les tables de mortalité de l'OFS par classe d'âge quinquennal (OFS, 1985). Ces données ont été appliquées à la population féminine péri-postménopausique (tableau 3.2.5c).

Tableau 3.2.5c Probabilités annuelles de décès (toutes causes)
dans la population féminine suisse (1985/1986)

Classe d'âge [années]	Probabilité annuelle de décès toutes causes $p(d,a)$
50-54	0.014
55-59	0.023
60-64	0.035
65-69	0.057
70-74	0.096

Source : Mouvement de la population en Suisse, 1992

Finalement, la probabilité annuelle de décès épurée des causes de décès attribuables aux fractures, infarctus du myocarde et cancers gynécologiques a pu être estimée par classe d'âge quinquennal, soit (tableau 3.2.5d).

Tableau 3.2.5d Approximation de la probabilité annuelle de décès toutes causes, épurée
des causes de décès attribuables aux fractures, infarctus du myocarde et
cancers gynécologiques par classes d'âge quinquennal

Classe d'âge [années]	Probabilité annuelle de décès toutes causes sauf suite fracture, infarctus, cancers gynécologiques $p(d,autres,a)$
50-54	0.012
55-59	0.021
60-64	0.032
65-69	0.054
70-74	0.093

De ces estimations ont été déduites les probabilités de survie pour la population qui n'avait pas subi une fracture de la hanche ni un infarctus du myocarde ni un cancer gynécologique. Ces mêmes estimations ont été utilisées pour les femmes sans utérus.

3.3 VALEURS DES RISQUES RELATIFS DES ÉVÉNEMENTS CONSIDÉRÉS LORS DE L'APPLICATION D'UNE HTS

Un risque relatif égal à 1 signifie que le traitement examiné n'a pas d'effet différent du traitement du groupe de comparaison. Lorsque le risque relatif est inférieur à 1, le traitement diminue la survenue d'un événement, alors que lorsqu'il est plus grand que 1, il augmente la probabilité que cet événement ait lieu. Dans chaque cas, suite aux données de la littérature, des hypothèses ont généralement été posées.

3.3.1 Risque relatif de fracture du fémur proximal

Naessen et al. (1990) ont conclu à un risque diminué de fracture de la hanche chez les femmes traitées par HTS âgées de < 60 ans en estimant un risque relatif (RR) de 0.54 (intervalle de confiance ou IC à 95% : 0.39-0.72). Les résultats de Cauley et al. (1995) suggèrent un risque de fractures de la hanche également diminué chez les utilisatrices actuelles d'une HTS depuis plus de 10 ans (RR=0.27; IC à 95% : 0.08-0.85). Une étude de cohorte composée de 2'873 femmes a permis de conclure qu'une HTS amenait à une réduction de 35% du risque de fractures de la hanche (RR=0.65; IC à 95% : 0.44-0.98) (Kiel et al. 1987). Ces mêmes auteurs ont conclu à une diminution du risque de fractures de hanche plus forte chez les utilisatrices récentes d'une HTS, depuis moins de 2 ans (RR=0.34; IC à 95% : 0.12-0.98), alors que celles qui l'avaient prise par le passé semblaient moins protégées (RR=0.74; IC à 95% : 0.49-1.14). D'autres auteurs ont également montré que ce bénéfice diminuait lorsque le traitement était stoppé (Weiss et al. 1980, Kreiger et al. 1982). Finalement, l'effet de l'HTS sur la prévention des fractures chez les femmes âgées serait variable : diminué (Kanis et al. 1992), nul (Naessen et al. 1990) ou encore nettement présent (Cauley et al. 1995) selon les études. Certains auteurs concluent qu'une HTS composée d'oestrogènes et de progestatifs aurait les mêmes effets qu'une HTS aux oestrogènes seuls (Naessen et al. 1990, Cauley et al. 1995).

La diminution des fractures de la hanche a été supposée de 20% (RR=0.8) après 5 ans de traitement et de 70% (RR=0.3) après 15 ans de traitement. Dans l'analyse de sensibilité, l'efficacité de l'HTS sur les fractures du fémur proximal a été modulée.

3.3.2 Risque relatif de cancer du sein et de l'endomètre

Bergkvist et al. (1989) ont conclu à un risque relatif significativement différent de 1 après 9 ans de traitement aux oestrogènes (RR=1.70; 95% IC : 1.10-2.70). Selon Colditz et al. (1995) les femmes qui avaient pris une HTS depuis 5 à 9 ans présentaient un risque accru (RR=1.46; IC à 95% : 1.22-1.74), de même que celles qui l'avaient prises depuis plus de 10 ans (RR=1.46; IC à 95% : 1.20-1.76). Ils ont conclu également que chez les femmes âgées de 60-64 ans qui avaient pris une HTS depuis plus de 5 ans, le risque était plus élevé (RR=1.71; IC à 95% : 1.34-2.18) que chez les femmes âgées entre 55-59 ans (RR=1.54; IC à 95% : 1.19-2.0). Une méta-analyse récente d'études cas-témoin a permis l'estimation d'un risque relatif après 15 ans de traitement de 1.30 (IC à 95% : 1.20-1.60) (Steinberg et al. 1991) alors qu'une autre méta-analyse^r a conduit à l'estimation de valeurs qui suggèrent plutôt que le traitement aux oestrogènes n'augmente pas ce risque (Dupont et Page 1991). En ce qui concerne l'adjonction d'un progestatif, les effets sur le risque relatif de cancer du sein sont peu connus : quelques études indiquent que les progestatifs n'auraient aucun effet de protection contre ce risque (Persson et al. 1992, Nachtigall et al. 1992).

Dans le modèle, le risque de cancer du sein a été supposé augmenter de 10% (RR=1.10) après 5 ans de traitement et de 30% (RR=1.30) après 15 ans de traitement. Dans l'analyse de sensibilité, il a été supposé que l'HTS avait des effets négatifs plus importants sur les cancers du sein.

En ce qui concerne le risque de cancer de l'endomètre chez les femmes qui n'ont pas subi une hystérectomie, il a été supposé non accru par le traitement puisqu'une hormonothérapie composée d'oestrogènes et de progestatifs leur est prescrite; or, à l'heure actuelle, ce risque semble être annulé par une substitution hormonale combinée dans laquelle les oestrogènes sont associés aux progestatifs (Gambrell et al. 1980, Persson et al. 1989, Voigt et al. 1991).

^r A noter que les études incluses dans ces méta-analyses différaient quant au type du médicament, à la durée du traitement considéré, à l'âge des patientes, au type de ménopause, ce qui rend très complexe une comparaison des résultats.

3.3.3 Risque relatif d'accident cardiovasculaire

Stampfer et al. (1991) ont conclu dans leur méta-analyse à une réduction de 50% du risque d'accidents cardiaques chez les femmes utilisatrices d'oestrogènes (RR=0.50; 95% IC : 0.43-0.56), mais pour certains auteurs, ces bons résultats proviennent de biais de sélection de la population étudiée (Posthuma et al. 1994). D'autres auteurs sont arrivés au contraire à la conclusion d'un risque relatif accru (Wilson et al. 1985). La littérature donne peu d'indications claires relatives aux effets de la durée d'une HTS sur la diminution de ce risque, à l'influence de la voie d'administration des oestrogènes, ainsi qu'aux effets du traitement après son arrêt. Concernant l'adjonction de progestatifs à la substitution oestrogénique, recommandée chez les femmes n'ayant pas subi d'hystérectomie (Whitehead et Lobo 1988), elle limiterait les effets bénéfiques des oestrogènes sur le profil lipidique avec pour conséquence une diminution possible des effets positifs d'une hormonothérapie sur les maladies cardiovasculaires (Barrett-Connor 1993).

Dans le modèle, la diminution des infarctus du myocarde a été supposée de 20% (RR=0,8) après 5 ans de traitement et de 40% (RR=0,6) après 15 ans de traitement. Dans l'analyse de sensibilité, l'efficacité de l'HTS sur les infarctus du myocarde a également été modulée.

3.4 OBSERVANCE À UNE HTS

L'observance du traitement est un facteur important qui détermine l'efficacité d'une stratégie de prévention. Dans le domaine de la prévention des fractures liées à l'ostéoporose par l'HTS, l'observance n'est pas de 100%, et ce, pour de multiples raisons : le traitement est appliqué sur une longue durée, il n'est pas dépourvu d'effets secondaires, les patientes ne sont pas toujours bien informées des effets d'un tel traitement, elles sont peu suivies par leur médecin, etc.

- A l'heure actuelle, la majorité des femmes postménopausées prennent une HTS pour améliorer les symptômes de la ménopause plutôt que pour prévenir une ostéoporose. Dans une étude anglaise, seul 6% des femmes utilisaient une HTS comme prophylaxie de l'ostéoporose contre 80% qui la prenaient pour limiter les symptômes de la ménopause (Roberts 1991).
- L'HTS est souvent refusée car elle comporte des effets secondaires : pour ces raisons, 38% des femmes qui présentaient une faible valeur de leur densité minérale osseuse ont refusé de prendre une HTS (Clement 1994).
- L'observance décroît également avec la durée du traitement. Aux Etats-Unis, moins de 40% des patientes pour lesquelles une HTS avait été prescrite continuaient le traitement après un an (Hammond 1994). Dans une étude suédoise comprenant 1'800 femmes, 49% avaient cessé le traitement après un an (Lindgren et al. 1993), alors que dans une étude australienne, 73% des femmes continuaient le traitement un an après (Wren & Brown 1991). Une autre étude donne des indications relatives à l'observance du traitement chez des patientes entre 40 et 69 ans pour lesquelles une ostéodensitométrie avait été effectuée au préalable : parmi les femmes qui avaient commencé une HTS suite à leur faible valeur de densité osseuse, 28% avaient arrêté 8 mois après, alors que 40% des femmes à qui une HTS avait été conseillée, ne suivaient toujours pas le traitement 8 mois après (Ryan et al. 1992).
- L'observance augmenterait avec un meilleur suivi médical : chez des patientes âgées entre 40 et 60 ans sous HTS et qui étaient suivies périodiquement par un médecin, l'observance variait entre 84% et 92% sur une période de cinq ans (Cooper et Marsh 1992).

Il a été supposé que toutes les femmes prennent régulièrement leur médicament (observance 100%). Puis, dans l'analyse de sensibilité, il a été supposé que toutes les femmes sont

partiellement compliantes. L'observance a donc été modulée entre 90% et 70%. Tester les valeurs d'observance a permis de voir l'importance d'une bonne observance.

3.5 PRÉVALENCE DES HYSTÉRECTOMIES À 50 ANS

Sur les 10'000 femmes constituant la population de départ, 20% des femmes sont supposées avoir subi une hystérectomie et prennent en conséquence une HTS aux oestrogènes sans adjonction de progestatifs. Ce taux de 20% est notamment basé sur des données anglaises : la prévalence (soit le nombre de cas dans la population considérée), estimée pour la période 1975-1985 chez des femmes de la région d'Oxford âgées de 45-49 ans a été estimée à 17% et à 20% chez les femmes de 50-54 ans (Coulter et al. 1988). L'utilisation de ces estimations pour la population féminine suisse actuelle ne semblait pas poser trop de problèmes, du fait que les taux d'hystérectomies au Tessin, après avoir atteint le double des taux anglais en 1982 (dû notamment à une différence dans les systèmes de financement des soins et à un plus grand accès au soins) avaient diminué dès 1983 s'approchant des taux anglais (Domenighetti et al. 1988). D'autres taux figurent dans la littérature : Lancaster et al. (1995) ont estimé le pourcentage de femmes entre 45-64 ans ayant subi une hystérectomie à 15% chez les non utilisatrices d'une hormonothérapie et à 41% chez les utilisatrices d'une HTS.

3.6 COÛTS

Les coûts concernent :

- les coûts initiaux du programme de prévention,
- les coûts annuels d'une HTS et de son suivi,
- les coûts moyens d'une hospitalisation primaire pour infarctus du myocarde et cancer du sein.

3.6.1 Coûts initiaux du programme de prévention

La prévention de l'ostéoporose est supposée se faire directement dans les cabinets des praticiens, en particulier chez les gynécologues, ce qui évite la mise en place d'une structure centrale chargée de cette prévention et limite par ce fait les coûts : les médecins sont supposés expliquer l'existence de l'ostéoporose et de ses conséquences lors des contrôles annuels effectués chez les patientes de 50 ans et proposer de cas en cas un traitement hormonal de substitution. Pour les femmes potentiellement candidates à une hormonothérapie de substitution, la consultation gynécologique est supposée durer un quart d'heure supplémentaire, afin de permettre au médecin d'expliquer le traitement. Le status général et gynécologique complet, y compris frottis cytologique du col et palpation des seins, faisant partie des examens avant tout début de traitement (selon les pratiques les plus généralement appliquées dans le Département de gynécologie-obstétrique du CHUV; communication personnelle, Dr H. Welti), est considéré comme étant déjà effectué dans le cadre du contrôle annuel; il n'est donc pas comptabilisé pour le calcul du coût initial du programme de prévention. Par contre, une mammographie, également examen nécessaire avant un éventuel début de traitement (communication personnelle, Dr H. Welti), a été prise en compte. D'autres examens complémentaires effectués de cas en cas ou à la demande n'ont pas été pris en considération. Les coûts initiaux avant un début de traitement se montent à 288 francs par cas pour un quart d'heure supplémentaire de consultation et une mammographie (y compris consultation) (tableaux 3.6.1a et 3.6.1b).

Tableau 3.6.1a Coûts d'un quart d'heure supplémentaire de consultation

Position	Désignation	Qté	Points/ Quantité	Points	Francs/ point	Montant (en frs)
0018	Vacation de jour par quart d'heure dépassant le premier quart d'heure	1	5.00	5.00	Fr. 3.--	Fr. 15.--

Source : Nomenclature médicale tarifée, janvier 1993

Tableau 3.6.1b Coûts d'une mammographie (y compris une consultation)

Position	Désignation	Qté	Points/ Quantité	Points	Francs/ point	Montant (en frs)
0001	Consultation	1	8.00	8.00	3.00	24.00
2302	Rapport d'interprétation/ Honoraires médicaux	1	8.00	8.00	2.75	22.00
2348	Mammographie/ Honoraires médicaux	1	20.00	20.00	2.75	55.00
2422	Mammographie/ Frais techniques	4	25.00	62.50	2.75	171.85
	Total examen mammographie					272.85

Source : Nomenclature médicale tarifée, janvier 1993

3.6.2 Coûts annuels d'une HTS

Dans la plupart des études pharmaco-économiques, l'estimation du coût d'une hormonothérapie a été effectuée en prenant en considération un coût moyen des différents produits disponibles sur le marché (Cheung et Wren 1992) ou en ne considérant qu'un seul type de produit (Daly et al. 1992). Une liste des types de médicaments les plus généralement appliqués dans le Département de Gynécologie-Obstétrique du CHUV (communication personnelle, Dr H. Welti) ainsi que les recommandations de Birkhäuser et al. (1995) nous ont conduit à retenir les médicaments suivants figurant dans le Compendium Suisse des médicaments avec leurs coûts annuels respectifs pour les femmes ayant ou non subi une hystérectomie (tableaux 3.6.2a et 3.6.2b).

Tableau 3.6.2a Coût annuel d'une HTS aux oestrogènes seuls pour les femmes ayant subi une hystérectomie [Frs, 1994]

Type de médicament	Coût annuel [Fr. 1994]
Estraderm TTS 50 (voie transdermale)	299.60
Estrofem	165.60
Oestrogel	111.20
System 50 : interruption 1 semaine	213.40 ^s
System 50 : forts symptômes climateriques/ traitement en continu	284.50 ^s
Conjugen	124.60
Oestro-Feminal	124.00
Premarin 0.625 mg/jour oestrogènes conjugués	159.55
Transannon mite 0.625 mg/jour oestrogènes conjugués	92.40
Gynodian Dépôt	157.20

Source : Compendium Suisse des Médicaments, 1995

Tableau 3.6.2b Coût annuel d'une HTS aux oestrogènes et progestatifs pour les femmes ayant un utérus intact [Frs, 1994]

Type de médicament	Coût annuel [Frs, 1994]
Estracomb TTS (voie transdermale)	469.80
Kliogest	259.20
Trisequens	234.60
Premarin Plus (0.625 mg oestrogènes conjugués)	223.80
Premella (0.625 mg oestrogènes conjugués et 2.5 mg MPA)	229.40 ^s
Cyclo-Premella (0.625 mg oestrogènes conjugués et 2.5 mg MPA)	223.50 ^s

Source : Compendium Suisse des Médicaments, 1995

Les coûts annuels moyens, médians et minimum d'une HTS pour les femmes ayant ou subi ou non une hystérectomie sont alors les suivants (tableau 3.6.2c).

^s Ces médicaments ne figuraient pas dans le Compendium Suisse des Médicaments de 1995 mais dans celui de 1996 (selon prix 1995). Ces prix ont été escomptés de 2%. Entre 1994-1995, en effet, les coûts des autres médicaments considérés ci-dessus ont augmenté en moyenne d'environ 2%.

Tableau 3.6.2c Coût annuel moyen, médian et minimum d'une HTS pour les femmes ayant subi une hystérectomie et pour celles ayant un utérus intact [Frs, 1994]

Type de patientes :	Femmes sans utérus	Femmes à utérus intact
Coûts annuels [Frs, 1994]		
Coût moyen (modèle de base)	173.00	274.00
Coût médian (analyse de sensibilité)	158.00	232.00
Coût minimum (analyse de sensibilité)	92.40	223.50

Source : Compendium Suisse des Médicaments, 1995

3.6.3 Coût annuel moyen du suivi

Dans les études économiques sont généralement inclus des coûts relatifs à une ou deux consultations par an, les coûts d'une biopsie de l'endomètre chez les femmes ayant un utérus intact, ou encore ceux relatifs à une mammographie ou à une densitométrie osseuse. Comme concluait Whittinton et Faulds (1994), il paraît évident que les coûts prennent des proportions différentes selon le type et la fréquence du suivi considérés dans ces études. A l'heure actuelle, il existe peu de littérature relative aux recommandations pour le suivi des femmes sous hormonothérapie (Guide Canadien de Médecine Clinique et Préventive, Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique 1994). En 1992, il était préconisé un examen clinique annuel des seins chez les femmes de 40 ans, une mammographie annuelle ou biennale des seins à partir de 50 ans et un dépistage précoce chez les femmes à risque accru de cancer du sein (Woolf, 1992).

Les pratiques les plus généralement appliquées dans le Département de gynécologie-obstétrique du CHUV (communication personnelle, Dr H. Welti) en matière de surveillance du traitement^t sont les suivantes : mesure de la tension artérielle, du poids, status général et gynécologique au moins une fois par an et examens complémentaires effectués de cas en cas et à la demande, à savoir :

- dosage des lipoprotéines
- mesure de la glycémie
- biopsie de l'endomètre/curetage explorateur
- examen ultrasonographique (endomètre, myomètre, ovaires)
- mammographie (une avant le début de traitement puis de routine tous les 2 ans dès 50 ans)
- densitométrie osseuse.

Dans le cadre de notre modèle, il a été supposé que pour les femmes qui suivent le traitement, une mammographie de routine, comprenant une consultation, est effectuée tous les deux ans, dès 50 ans. Chaque année, il a été considéré en moyenne un quart d'heure supplémentaire lors de la consultation annuelle pour adapter le traitement en cas d'apparition d'effets secondaires; les examens comprenant le contrôle de la tension artérielle, du poids, le status général et

^t A noter qu'il n'existe aucune directive officielle de la part de la Société Suisse de Gynécologie-Obstétrique.

gynécologique ont été supposés être effectués chez toutes les femmes avec ou sans traitement et n'ont donc pas été comptabilisés. Au total, le coût moyen annuel de la surveillance se monte à 152 francs.

3.6.4 Coûts moyens liés à l'hospitalisation primaire pour infarctus du myocarde et cancer du sein

Les coûts moyens liés à l'hospitalisation primaire pour infarctus du myocarde et cancer du sein proviennent d'estimations de coûts moyens directs estimés par l'Office de la planification et de l'évaluation des Hospices Cantonaux pour des affections traitées au CHUV (communication personnelle, Y. Egli). Les coûts directs, calculés pour le second semestre de 1994, pouvaient être affectés sans arbitraire aux patients hospitalisés (prestations des médecins et infirmiers, de laboratoire, de radiologie, de physiothérapie, d'anesthésie, de salle d'opération et d'hôtellerie). Ces données pouvaient être considérées comme fiables à plus ou moins 10%.

Les coûts moyens directs de l'hospitalisation primaire correspondaient :

- pour un infarctus du myocarde chez un patient décédé à 13'880 francs (codé SC11),
- pour un infarctus du myocarde chez des patients survivants à 11'860 francs (SC9, SC10),
- pour une affection maligne du sein chez les patientes de < 70 ans à 6'660 francs (SF22).

En outre, les charges indirectes, comprenant les services techniques et de maison, la facturation, la comptabilité, la gestion du personnel, la direction, etc., étaient estimées à 4'000 francs par hospitalisation (sans les amortissements des bâtiments). Ainsi, à chacun de ces coûts moyens directs ont été ajoutés 4'000 francs de charges indirectes. Au vu de la littérature des années 1985 à 1990, ces coûts paraissaient sous-estimés, ceci pouvant provenir du fait que dans l'estimation de ces coûts, les charges "Médicaments" et "Prothèses" avaient été réparties en fonction des durées de séjour, les consommations étant connues au niveau des services, mais sans savoir à quels patients elles se rapportaient.

3.7 HYPOTHÈSES DE BASE

Suite aux éléments précédents, nous résumons dans le tableau 3.7 les hypothèses de base qui ont été utilisées pour la simulation du vieillissement de la population des 10'000 femmes péri-postménopausiques avec et sans l'application d'une HTS :

Tableau 3.7 Hypothèses de base

Incidences annuelles (cas pour 100'000 femmes)	
Femmes de 50-54 ans	
Cancer sein	186.6
Cancer endomètre (seulement chez les femmes avec utérus)	28.2
Infarctus myocarde	23.0
Fracture fémur proximal	43.0
Femmes de 55-59 ans	
Cancer sein	220.4
Cancer endomètre	38.9
Infarctus myocarde	136.0
Fracture fémur proximal	59.0
Femmes de 60-64 ans:	
Cancer sein	263.7
Cancer endomètre	68.6
Infarctus myocarde	136.0
Fracture fémur proximal	138.0
Probabilités annuelles de survie	
Femmes de 50-54 ans	
Cancer sein	0.93
Cancer endomètre	0.97
Infarctus myocarde	0.90
Fracture fémur proximal	1.00
"Autres"	0.99
Femmes de 55-59 ans	
Cancer sein	0.92
Cancer endomètre	0.97
Infarctus myocarde	0.90
Fracture fémur proximal	1.00
"Autres"	0.98
Femmes de 60-64 ans	
Cancer sein	0.93
Cancer endomètre	0.90
Infarctus myocarde	0.90
Fracture fémur proximal	0.90
"Autres"	0.97
Coût annuel moyen d'une HTS	
chez les femmes à utérus intact	Frs 274.00
chez les femmes sans utérus	Frs 173.00
Coût annuel moyen de la surveillance des patientes sous HTS	Frs 152.00
Coût moyen de l'hospitalisation primaire suite à un infarctus du myocarde	
personne décédée	Frs 17'880.00
personne survivante	Frs 15'861.00
Coût moyen de l'hospitalisation primaire suite cancer du sein	Frs 10'660.00
Pourcentage de femmes ayant subi une hystérectomie à 50 ans	20%
Observance	100%
Risques relatifs de développer après 5 ans d'HTS	
Cancer sein	1.10
Cancer endomètre	1.00
Infarctus myocarde	0.80
Fracture fémur proximal	0.80
Risques relatifs de développer après 15 ans d'HTS	
Cancer sein	1.30
Cancer endomètre	1.00
Infarctus myocarde	0.60
Fracture fémur proximal	0.30

4 RÉSULTATS

Les résultats sous les hypothèses de base ne conduisent pas à des rapports coûts-efficacité favorables, du fait principalement de l'importance des coûts des médicaments et du suivi ainsi que du faible nombre de fractures prévenues. Par contre, ces rapports sont nettement plus favorables lors de la modification de certaines données (taux d'escompte, données de coûts, risques relatifs, observance, incidences, etc.) dans l'analyse de sensibilité.

4.1 RÉSULTATS SOUS LES HYPOTHÈSES DE BASE

Sous les hypothèses de base du tableau 3.7, l'évaluation économique du traitement par HTS a permis de déterminer, pour les différentes durées de traitement, le nombre et le pourcentage d'événements prévenus ou induits par rapport à une situation sans HTS, les coûts de l'HTS et de la surveillance médicale, les coûts nets des événements et finalement les coûts pour éviter une fracture de la hanche.

4.1.1 Nombre et pourcentage d'événements prévenus et induits par rapport à une situation sans HTS

Un traitement par HTS administré durant 10 ans entraîne une diminution du nombre de fractures de la hanche de 24% (n=11) et une diminution du nombre d'infarctus du myocarde de 23% (n=17) par rapport à la cohorte non traitée avec cependant une augmentation de 11% (n=20) des cas de cancers du sein. Un traitement par HTS administré durant 15 ans entraîne une diminution plus importante encore du nombre de fractures de la hanche, soit de 42% (n=42), et d'infarctus du myocarde, soit de 29% (n=35) par rapport à la cohorte non traitée avec cependant une augmentation de 16% (n=45) des cas de cancers du sein. En termes absolus, dans le cas d'une HTS sur 5 et 10 ans, les fractures de hanche évitées sont en nombre inférieur aux cas de cancers du sein induits par le traitement (soit environ 1 cas de fracture de hanche évitée contre 2 cancers du sein induits). Avec un traitement sur 15 ans, les fractures de la hanche évitées sont presque aussi nombreuses que les cas induits de cancers du sein (42 fractures évitées contre 45 cancers du sein induits) (tableau 4.1.1).

Tableau 4.1.1 Nombre et pourcentage d'événements prévenus et induits par rapport à une situation sans HTS dans une cohorte de 10'000 femmes suivies dès leur 50 ans pendant 5, 10 ou 15 ans

Durée du suivi	Suivi de 5 ans			Suivi de 10 ans			Suivi de 15 ans		
	Sans HTS	Avec HTS	Différence (% prévenu ou induit)	Sans HTS	Avec HTS	Différence (% prévenu ou induit)	Sans HTS	Avec HTS	Différence (%prévenu ou induit)
Fractures fémur proximal	21	19	- 2 (-10%)	47	36	- 11 (-24%)	99	57	- 42 (-42%)
Infarctus du myocarde	11	10	- 1 (-10%)	71	55	- 17 (-23%)	123	88	- 35 (-29%)
Cancers du sein	91	95	+ 4 (+5%)	188	208	+ 20 (+11%)	288	334	+ 45 (+16%)

Résultats obtenus sous les hypothèses de base (tableau 3.7)

4.1.2 Coûts de l'HTS et de la surveillance médicale

Avec un coût annuel moyen d'une HTS de 274 francs pour les femmes à utérus intact et de 172 francs pour les autres, ainsi qu'un coût annuel moyen du suivi de 152 francs, les coûts totaux d'une hormonothérapie et de la surveillance médicale pour 10'000 femmes traitées dès leur 50 ans pendant 5 années atteignent 23 mio de francs. Si elles sont traitées pendant 10 ans, les coûts atteignent 41 mio et si elles le sont pendant 15 ans, ces coûts sont de 52 millions de francs. Les coûts du médicament représentent environ le 63% du coût total de l'HTS et du suivi (tableau 4.1.2).

Tableau 4.1.2 Coûts de l'HTS et de son suivi (en francs) pour une cohorte de 10'000 femmes traitée dès leur 50 ans pendant 5, 10 et 15 ans

Durée du traitement	5 ans	10 ans	15 ans
Coûts (en francs)			
Coûts de l'HTS	14.7 mio	25.7 mio	32.7 mio
Coûts du suivi	8.8 mio	15.4 mio	19.5 mio
Coûts HTS et de son suivi	23.5 mio	41.1 mio	52.2 mio

Résultats obtenus sous les hypothèses de base (tableau 3.7); flux monétaires non escomptés

4.1.3 Coûts nets des événements

Avec un coût moyen de l'hospitalisation primaire de 10'660 francs pour un cancer du sein, de 17'880 francs pour un infarctus du myocarde chez une personne décédée et de 15'861 francs chez une personne survivante, le coût total de l'hospitalisation primaire suite aux cas de cancer du sein induits dans cette population est supérieur aux économies réalisées grâce à la prévention des

cas d'infarctus lors du traitement appliqué sur 5 années, ceci provenant du plus grand nombre de cas de cancer du sein. Pour les autres durées du traitement, une économie est réalisée, soit pour un traitement sur 10 ans de 55'000 francs et pour un traitement sur 15 ans de 81'000 francs (tableau 4.1.3).

Tableau 4.1.3 Coûts nets des événements (coûts induits suite aux cas de cancers du sein dont sont retranchées les économies réalisées liées à la prévention des infarctus du myocarde) après 5, 10 et 15 ans de traitement :

Durée du traitement	5 ans	10 ans	15 ans
Coûts induits ou économies réalisées (en francs)			
Coûts induits suite cancers du sein	48'000.--	213'000.--	476'000.--
Economies suite diminution cas infarctus	- 18'000.--	- 267'000.--	- 557'000.--
Coûts nets des événements	30'000.--	- 54'000.--	- 81'000.--

Résultats obtenus sous les hypothèses de base (tableau 3.7); flux monétaires non escomptés

4.1.4 Coûts totaux

Les coûts totaux sont obtenus en additionnant les coûts de l'HTS et de son suivi ainsi que les coûts nets des événements. Les coûts de l'HTS et de la surveillance constituent la quasi totalité des coûts (tableau 4.1.4).

Tableau 4.1.4 Total des coûts (en francs) après 5, 10 et 15 ans de traitement

Durée du traitement	5 ans	10 ans	15 ans
Coûts ou économies réalisées (en francs)			
Coûts de l'HTS et de son suivi	24 mio	41 mio	52 mio
Coûts nets des événements	30'000.--	- 54'000.--	- 81'000.--
Coûts totaux	24 mio	41 mio	52 mio

Résultats obtenus sous les hypothèses de base (tableau 3.7); flux monétaires non escomptés

4.1.5 Coûts par fracture de la hanche évitée

Le rapport coûts par fracture de la hanche évitée est nettement plus favorable avec une durée de traitement de 15 ans du fait principalement que l'effet du traitement sur les fractures de la hanche devient plus important dans les classes d'âge plus élevées. Ce rapport reste cependant très élevé, de plus d'un million de francs par fracture de la hanche évitée (tableau 4.1.5).

Tableau 4.1.5 : Rapport coûts (en francs) par fracture de hanche évitée après 5, 10 et 15 ans d'HTS

Durée de l'HTS	5 ans	10 ans	15 ans
Coûts*/ fracture hanche évitée	11.4 mio	3.7 mio	1.3 mio

Résultats obtenus sous les hypothèses de base (tableau 3.7); flux monétaires non escomptés

* tout type de coûts confondu, soit ceux de l'HTS et de son suivi et coûts nets des événements

4.2 ANALYSE DE SENSIBILITÉ

L'impact de certaines variables sur les résultats n'a été testé que dans le cas du traitement sur 15 ans, les rapports coût par fracture de la hanche n'étant pas favorables lors des mesures préventives d'une durée de 5 ou 10 ans. Les variables suivantes ont été testées :

- les taux d'escompte
- les coûts du traitement et de la surveillance médicale
- les taux d'incidence et de survie
- modulation de l'efficacité du traitement hormonal sur la prévention des fractures du fémur proximal
- modulation de l'efficacité du traitement hormonal sur la prévention des infarctus du myocarde
- induction plus élevée de cas de cancers du sein
- l'observance (< 100%)
- finalement, dans l'analyse de sensibilité, des rapports coûts-efficacité ont été calculés en considérant que le traitement était appliqué de façon sélective à une population plus restreinte, notamment à des femmes supposées être à très fort risque de fractures (faible valeur de la densité minérale osseuse ou autres facteurs de risque présents au moment de la ménopause) : il a été supposé que chez ces femmes, les incidences de fractures de la hanche correspondent au double des incidences pour la population féminine normale du même âge.

4.2.1 Taux d'escompte

Selon le principe des mathématiques financières, 100 francs dans le futur ont une valeur moindre que 100 francs aujourd'hui, ceci provenant du fait que les ressources aujourd'hui peuvent être investies et rapporter des intérêts et que d'autre part, les individus ont une préférence pour le présent. Plus le futur est éloigné et plus la pondération des coûts futurs est importante. Ainsi, les flux monétaires futurs sont escomptés : chaque franc dépensé au temps t est divisé par le facteur $(1+r)^t$ où r est le taux d'intérêt, selon :

$$CA = \frac{C(t)}{(1+r)^t}$$

Avec :

- CA : valeur actualisée du coût
- C(t) : coûts de l'année t
- t : année t (année t=0 correspondant à l'année du début de traitement)
- r : taux d'escompte

Un taux d'escompte variant de 1% à 10%, appliqué aux flux monétaires futurs^u conduit à une amélioration des rapports coûts-efficacité. Avec un taux d'escompte de 5%, taux qui est le plus généralement utilisé dans les études économiques, et sous toutes les autres hypothèses de base, le rapport coûts-efficacité est de 930'000 francs par fracture de hanche évitée.

4.2.2 Coût de l'HTS et de la surveillance médicale

Un coût annuel du suivi réduit de moitié, soit de 80 francs (réduction qui pourrait se produire s'il existait un organe centralisé pour ce type de surveillance en particulier pour la mammographie) et un coût médian ou minimum d'une HTS améliorent le rapport coûts-efficacité. Le rapport coûts-efficacité atteint 685'000 francs avec un coût médian et 640'000 francs avec un coût minimum (tableau 4.2.2).

Tableau 4.2.2 Rapport coûts (en francs) par fracture de hanche évitée après 15 ans d'HTS

Coûts de l'HTS	Résultats	Coûts/fracture hanche évitée
Utilisation du coût médian de l'HTS et d'un coût du suivi réduit de moitié		Frs 685'000.--
Utilisation du coût minimum de l'HTS et d'un coût du suivi réduit de moitié		Frs 640'000.--

taux d'escompte de 5% appliqué aux flux monétaires; toutes les autres hypothèses selon tableau 3.7.

4.2.3 Taux d'incidence et de survie

Avec l'introduction des taux d'incidence de Jéquier (1995) et des taux de survie moins élevés après une fracture de la hanche, le rapport coût par fracture atteint 800'000 francs : un plus grand nombre de fractures ont été prévenues du fait que les incidences annuelles sont plus élevées; les coûts de l'HTS et du suivi ont diminué, car le nombre de survivantes en début d'année a baissé.

^u Les taux d'escompte n'ont pas été appliqués aux bénéfices sanitaires, partant du principe qu'appliquer un taux d'escompte aux bénéfices sanitaires futurs relève du subjectif.

4.2.4 Modulation de l'efficacité du traitement hormonal sur la prévention des fractures du fémur proximal

Avec une diminution après 5 ans de traitement de 10% seulement du risque de fractures de la hanche et de 20% après 15 ans de traitement (risques relatifs après 5 et 10 ans notés 0.9/0.8), le rapport coûts par fracture de la hanche avoisine les 3 mio de francs (tableau 4.2.4a) : les coûts du traitement et de la surveillance médicale sont exorbitants alors que le nombre de fractures évitées au cours de cette période est très faible. Avec une réduction plus importante du risque de fractures après 15 ans de traitement, le rapport s'améliore (ex : 0,9/0,3 : rapport coûts-efficacité de 1 mio de francs).

Tableau 4.2.4a Coûts (en francs) par fracture de hanche évitée avec une diminution de 10% du risque de fractures de la hanche après 5 ans, nombre de fractures de la hanche évitées et pourcentage prévenu

Risque relatif de fracture de la hanche après 5 et 15 ans d'HTS	0.9/0.8	0,9/0,7	0.9/0,6	0.9/0.5	0,9/0,4	0.9/0.3	0,9/0,2
Coûts/fracture hanche évitée	2,9 mio	2,1 mio	1,7 mio	1,4 mio	1,2 mio	1 mio	905'000.-
Fractures de hanche évitées (% prévenu)	- 13 (-13%)	- 18 (-18%)	- 23 (-23%)	- 28 (-28%)	- 33 (-33%)	- 38 (-38%)	- 43 (-43%)

flux monétaires escomptés à 5%; toutes les autres hypothèses selon tableau 3.7.

Avec une diminution après 5 ans de traitement de 20% du risque de fractures de la hanche, les mêmes conclusions sont obtenues : pour obtenir un rapport coûts-efficacité inférieur à 1 mio de francs, le risque relatif doit valoir 0,3 (tableaux 4.2.4b).

Tableau 4.2.4b Coûts (en francs) par fracture de hanche évitée avec une diminution de 20% du risque de fractures de la hanche après 5 ans, nombre de fractures de la hanche évitées et pourcentage prévenu

Risque relatif de fracture de la hanche après 5 et 15 ans d'HTS	0.8/0.7	0,8/0,6	0.8/0,5	0.8/0.4	0,8/0,3 (modèle de base)	0.8/0.2
Coûts/fracture hanche évitée	1,8 mio	1,4 mio	1,2 mio	1,1 mio	933'000.-	834'000.-
Fractures de hanche évitées (% prévenu)	- 22 (-22%)	- 27 (-27%)	- 32 (-32%)	- 37 (-37%)	- 42 (-42%)	- 47 (-47%)

flux monétaires escomptés à 5%; toutes les autres autres hypothèses selon tableau 3.7.

Avec une diminution après 5 ans de traitement de 30% du risque de fractures de la hanche, pour obtenir un rapport coûts-efficacité inférieur à 1 mio de francs, le risque relatif doit valoir 0,4 (tableau 4.2.4c).

Tableau 4.2.4c Coûts (en francs) par fracture de hanche évitée avec une diminution de 30% du risque de fractures de la hanche après 5 ans, nombre de fractures de la hanche évitées et pourcentage prévenu

Risque relatif de fracture de la hanche après 5 et 15 ans d'HTS	0.7/0.6	0,7/0,5	0.7/0,4	0.7/0.3	0,7/0,2
Coûts/fracture hanche évitée	1,3 mio	1,1 mio	963'000.-	858'000.-	774'000.-
Fractures de hanche évitées (% prévenu)	- 30 (-30%)	- 35 (-35%)	- 40 (-40%)	- 45 (-46%)	- 50 (-50%)

flux monétaires escomptés à 5%; toutes les autres hypothèses selon tableau 3.7.

En conséquence, les résultats les plus favorables s'observent avec une HTS qui a un effet très rapide et toujours important sur la prévention des fractures de la hanche, comme une réduction de 60% du risque après 5 ans et de 80% après 15 ans d'HTS (noté 0.4/0.2) avec un rapport coûts-efficacité de 636'000 francs (tableau 4.2.4d). A noter que lorsque le traitement a une efficacité diminuée sur les fractures du fémur proximal, l'effet bénéfique de l'HTS sur la diminution des infarctus doit toujours être présent, voire même augmenté.

Tableau 4.2.4d Coûts (en francs) par fracture de hanche évitée avec une diminution de 40% à 60% du risque de fractures de la hanche après 5 ans, nombre de fractures de la hanche évitées et pourcentage prévenu

Risque relatif de fracture de la hanche après 5 et 15 ans d'HTS	0.6/0.5	0,6/0,4	0.6/0,3	0.6/0.2	0.5/0.4	0,5/0,3	0.5/0,2	0.4/0.3	0,4/0,2
Coûts/fracture hanche évitée	994'000.-	883'000.-	794'000.-	722'000.-	816'000.-	739'000.-	676'000.-	691'000.-	636'000.-
Fractures de hanche évitées (% prévenu)	-39 (-39%)	-44 (-44%)	-49 (-50%)	-54 (-55%)	-48 (-49%)	-52 (-53%)	-57 (-58%)	-56 (-57%)	-61 (-62%)

flux monétaires escomptés à 5%; toutes les autres hypothèses selon tableau 3.7.

4.2.5 Modulation de l'efficacité du traitement hormonal sur la prévention des infarctus du myocarde

Une modulation de l'effet bénéfique d'une HTS sur les infarctus du myocarde conduit à des rapports coûts-efficacité qui varient entre 935'000 francs et 927'000 francs selon la valeur des risques relatifs. Les rapports coûts-efficacité changent peu malgré une modification importante du nombre de cas d'infarctus, ceci provenant principalement du fait de l'importance des coûts de l'HTS (tableau 4.2.5a,b,c).

Tableau 4.2.5a Coûts (en francs) par fracture de hanche évitée avec une diminution du risque de maladies cardiovasculaires de 10% après 5 ans de traitement, nombre d'infarctus évités et pourcentage prévenu

Risque relatif d'infarctus du myocarde après 5 et 15 ans d'HTS	0.9/0.7	0.9/0.6	0,9/0,4	0,9/0,2
Coûts/fracture hanche évitée	935'000.-	934'000.-	931'000.-	930'000.-
Infarctus évités (% prévenu)	- 23 (-19%)	- 29 (-24%)	- 41 (-33%)	- 53 (-43%)

flux monétaires escomptés à 5%; toutes les autres hypothèses selon tableau 3.7.

Tableau 4.2.5b Coûts (en francs) par fracture de hanche évitée avec une diminution du risque de maladies cardiovasculaires de 20% après 5 ans de traitement, nombre d'infarctus évités et pourcentage prévenu

Risque relatif d'infarctus du myocarde après 5 et 15 ans d'HTS	0.8/0.7	0.8/0.6 (modèle de base)	0,8/0,4	0,8/0,2
Coûts/fracture hanche évitée	934'000.-	933'000.-	931'000.-	929'000.-
Infarctus évités (% prévenu)	- 29 (-24%)	- 35 (-29%)	- 46 (-37%)	- 58 (-47%)

flux monétaires escomptés à 5%; toutes les autres hypothèses selon tableau 3.7.

Tableau 4.2.5c Coûts (en francs) par fracture de hanche évitée avec une diminution du risque de maladies cardiovasculaires de 30% après 5 ans de traitement, nombre d'infarctus évités et pourcentage prévenu

Risque relatif d'infarctus du myocarde après 5 et 15 ans d'HTS	0.7/0.6	0,7/0,4	0,7/0,2
Coûts/fracture hanche évitée	932'000.-	930'000.-	927'000.-
Infarctus évités (% prévenu)	- 40 (-33%)	- 52 (-42%)	- 64 (-52%)

flux monétaires escomptés à 5%; toutes les autres hypothèses selon tableau 3.7.

4.2.6 Induction plus élevée de cas de cancers du sein

Une augmentation de l'effet négatif d'une HTS sur les cancers du sein conduit à des rapports coûts-efficacité moins favorables (tableau 4.2.6). Avec une augmentation de 50% à 100% du

risque de cancer du sein après 15 ans, les rapports coûts-efficacité changent peu malgré une augmentation importante du nombre de cas de cancers du sein, ceci provenant principalement du fait que les coûts totaux d'une HTS constituent la majorité des coûts. En examinant dans le détail les coûts et les résultats cliniques après 15 ans d'HTS, les coûts induits suite aux cancers du sein ont augmenté, alors que les coûts de l'HTS et de la surveillance médicale ont diminué : l'augmentation des risques de cancer du sein modifie la structure du vieillissement de la population féminine postménopausique, puisqu'un plus grand nombre de femmes sont soumises au risque de cancer du sein avec pour chaque année, un nombre de survivantes plus faible que dans le cas où ce risque n'est pas aussi élevé.

Tableau 4.2.6 Coûts (en francs) par fracture de hanche évitée en fonction de l'effet d'une HTS sur le développement d'un cancer du sein, nombre de cancers du sein induits et pourcentage induit

Risque relatif de cancer du sein après 5 et 15 ans d'HTS	1.1/1.3 (modèle de base)	1.1/1.5	1.1/2.0
Coûts/fracture hanche évitée	933'000.-	935'000.-	940'000.-
Cas de cancers induits (% induit)	+45 (+16%)	+66 (+23%)	+119 (+41%)

flux monétaires escomptés à 5%; toutes les autres hypothèses selon tableau 3.7.

4.2.7 Observance

Une observance diminuée, passant de 100% à 90% ou 70%^v, conduit à des rapports coûts-efficacité moins favorables (tableau 4.2.7). Au vu des résultats, l'observance est un élément important en termes de rentabilité économique.

^v Une observance de 90% signifie que les patientes prennent le médicament à 90%, ce qui est supposé amener une diminution de l'effet du traitement de 10%, tant en ce qui concerne les événements évités que ceux induits. Les coûts du médicament et de la surveillance sont cependant comptés dans leur totalité.

Tableau 4.2.7 Rapport coûts (en francs) par fracture de hanche évitée, nombre et pourcentage d'événements prévenus et induits en 15 ans d'HTS en fonction de l'observance

Coûts de l'HTS	Observance 100% (modèle de base)	Observance 90%	Observance 70%
Coûts/fracture hanche évitée	933'000.-	1 mio	1,3 mio
Fractures de la hanche évitées (% prévenu)	- 42 (-42%)	- 37 (-37%)	- 29 (-29%)
Infarctus du myocarde évités (% prévenu)	- 35 (-28%)	- 31 (-25%)	- 24 (-20%)
Cancers du sein induits (% induit)	+ 45 (+16%)	+ 40 (+14%)	+ 31 (+11%)

flux monétaires escomptés à 5%; toutes les autres autres hypothèses selon tableau 3.7.

4.2.8 Traitement sélectif de la population à risque de fractures

En supposant que les incidences annuelles de fractures de la hanche pour une population à risque, présentant une faible valeur de la densité minérale osseuse ou des facteurs de risques au moment de la ménopause, sont le double des incidences pour une population féminine normale du même âge, les rapports coûts-efficacité atteignent 470'000 francs. Ils sont encore plus avantageux, approchant les 320'000 francs, lorsqu'un coût médian est utilisé. En utilisant un coût minimum de l'HTS et une diminution du risque de fracture de la hanche de 60% après 5 ans et de 70% après 15 ans, les rapports coûts-efficacité atteignent 240'000 francs (tableau 4.2.8). Ces résultats sont importants, car ils montrent qu'une hormonothérapie appliquée de façon sélective à une population à risque présente des rapports coûts-efficacité plus favorables du fait que seule la population à risque est traitée (dans le cas d'un traitement non sélectif, des femmes sont traitées sur une longue période alors qu'elles ne risqueront probablement jamais une fracture de la hanche). A noter cependant que les coûts pour déterminer la population à risque (par exemple par une ostéodensitométrie) n'ont pas été pris en compte dans ces estimations. Toutefois, ces coûts sont négligeables par rapport aux coûts d'une HTS et de son suivi.

Tableau 4.2.8 Rapport coûts (en francs) par fracture de hanche évitée après 15 ans d'HTS en supposant que le modèle est appliqué pour une population à risque (pour laquelle les incidences annuelles des fractures de la hanche sont supposées être le double de celles de la population féminine normale)

Coûts de l'HTS	Coûts/fracture hanche évitée
Utilisation du coût moyen de l'HTS et du suivi	470'000 francs (fractures évitées : -82 cas) (% évité : -42%)
Utilisation du coût médian de l'HTS et d'un coût du suivi réduit de moitié	344'000 francs
Utilisation d'un coût minimum de l'HTS et d'un coût du suivi réduit de moitié	320'000 francs
Utilisation d'un coût minimum de l'HTS, d'un coût du suivi réduit de moitié, d'un risque relatif de fracture de la hanche après 5 ans de 0,4 et après 15 ans de 0,3	240'000 francs (fractures évitées : -115 cas) (% évité : -58%)

flux monétaires escomptés à 5%; toutes les autres autres hypothèses selon tableau 3.7.

5 DISCUSSION

Notre évaluation économique du traitement préventif de l'ostéoporose par HTS dans une population de 10'000 femmes postménopausiques a permis de conclure qu'un traitement d'une durée de 15 ans est plus coût-efficace qu'un traitement sur 5 ou 10 ans. En effet, un début d'HTS à 50 ans produira des effets bénéfiques, en termes de nombre de fractures de hanche évitées, à des âges relativement avancés, puisque les incidences annuelles de fractures de la hanche augmentent exponentiellement dès 50 ans.

Sous les hypothèses de base (tableau 3.7) et avec un taux d'escompte de 5%, il faut investir environ 940'000 francs pour éviter une fracture de hanche dans le cadre d'un traitement d'une durée de 15 ans appliqué à une cohorte de femmes dès leur 50 ans. Ce rapport est élevé malgré les hypothèses d'une bonne efficacité du traitement sur la diminution des fractures de la hanche, d'une induction peu importante de cancers du sein, d'un bénéfice du traitement sur la diminution des infarctus du myocarde et d'une observance de 100%. Ceci provient du fait que les coûts des médicaments et de la surveillance médicale pour une HTS sont exorbitants et constituent la quasi totalité des coûts. Les meilleurs rapports coûts-efficacité sont obtenus en modulant notamment les coûts d'une HTS : si au lieu d'un coût moyen, un coût médian d'une HTS est utilisé, de même qu'un coût du suivi réduit de moitié, le rapport s'améliore très nettement passant à environ 680'000 francs par fracture de la hanche évitée. Avec un coût minimum d'une HTS, ce rapport atteint 640'000 francs par fracture évitée. Ainsi, il est important de choisir des médicaments peu onéreux (mais tout autant efficaces) ou encore que les différents partenaires du système de santé permettent une réduction du prix des médicaments et des coûts de la surveillance médicale. L'observance dans ce modèle est également importante : une faible diminution rend peu coût-efficace un traitement par HTS, toujours du fait que les médicaments et le suivi sont onéreux. L'éducation de la patiente (par une information de la pathologie et de la prévention possible) et le rôle du médecin traitant doivent contribuer à une amélioration de l'observance.

En supposant que l'hormonothérapie de substitution est appliquée uniquement à une population à risque, les rapports coûts-efficacité sont plus favorables du fait que seule la population à risque est traitée (les incidences annuelles de fractures de la hanche pour cette population à risque ont été supposées être le double des incidences dans une population normale). Lorsqu'un coût médian est utilisé, le rapport coûts-efficacité atteint 320'000 francs; avec un coût minimum de l'HTS et une plus forte diminution du risque de fracture de la hanche, il atteint 240'000 francs. A l'heure actuelle, cependant, les données concernant une valeur-seuil de densité minérale osseuse ou encore l'importance relative des différents facteurs de risque présents au moment de la ménopause ne permettent pas de sélectionner de manière satisfaisante les femmes risquant de développer plus tard une ostéoporose.

A titre de comparaison, Jönsson et al. (1995) ont estimé le rapport coût-efficacité d'un traitement préventif de l'ostéoporose, d'une durée de 5 ans, chez des femmes âgées de 62 ans qui ont été identifiées au préalable comme étant à risque d'ostéoporose par une valeur de leur densité minérale osseuse plus faible d'un écart-type par rapport à la moyenne. En posant l'hypothèse que le traitement permettait une diminution de 50% du risque annuel de fractures, avec un coût annuel du médicament de 6'000 couronnes suédoises (SEK)^w, le coût pour éviter une fracture de la hanche était de 350'000 couronnes (taux d'escompte de 5%). En supposant une diminution plus forte du risque de fracture, soit de 70%, le rapport baissait à 220'000 couronnes. Avec une diminution du risque de 30%, le rapport était de 650'000 couronnes. Ces rapports étaient plus

^w Pour obtenir les montants en francs suisses, il faut diviser les montants par 5 (taux de change en 1996).

favorables avec un coût du traitement réduit de moitié (ces rapports variaient de 280'000 à 60'000 couronnes selon l'efficacité du traitement sur les fractures). Avec un traitement appliqué dès 62 ans pendant 10 ans, les rapports coûts-efficacité sous les mêmes hypothèses étaient nettement moins favorables (deux fois plus élevés). Les auteurs montraient ainsi l'importance du moment choisi pour commencer un traitement préventif ou décider de le stopper. Les rapports coûts-efficacité obtenus par Jönsson et al. (soit de l'ordre de 10'000 à 150'000 francs suisses selon les hypothèses) s'avèrent être nettement plus favorables que ceux obtenus dans notre étude, du fait principalement que le traitement est appliqué à des femmes âgées de 62 ans, dont les incidences annuelles de fractures de la hanche sont élevées à ces âges. D'autre part, les auteurs ont calculé un rapport coûts-efficacité en utilisant au numérateur les coûts nets du traitement (coûts du traitement moins coûts économisés grâce à la prévention des fractures). Les coûts économisés pour une fracture de la hanche correspondaient à 160'000 couronnes (les coûts comprenaient ceux de l'hospitalisation primaire et de la réadaptation). Finalement, la diminution de 50% du risque annuel de fractures allait bien au-delà de nos hypothèses.

Avec l'introduction des effets secondaires bénéfiques et néfastes, les rapports coûts-efficacité comprennent également les résultats cliniques. Ces données s'avèrent importantes : en effet, comme nous l'avons vu dans l'analyse de sensibilité, une induction plus importante de cas de cancers du sein produite par une HTS a très peu d'effet sur la valeurs des rapports coûts-efficacité alors que le nombre absolu de cancers du sein augmente considérablement, avec pour conséquences notamment des changements dans les processus de décision. Les conclusions sont les mêmes en ce qui concerne une efficacité modulée du traitement sur les infarctus du myocarde.

A ces résultats sont cependant liées toutes les limites d'une évaluation économique. En effet, de nombreuses difficultés apparaissent au niveau méthodologique. Mentionnons le fait que dans un modèle de suivi d'une cohorte, les diverses probabilités peuvent se modifier au cours du temps, en fonction par exemple des changements dans les habitudes de vie, changements qui sont par ailleurs difficiles à évaluer. L'évaluation économique de l'HTS à l'aide d'un modèle de simulation est relativement limitée par les données disponibles; pour en citer quelques-unes : efficacité des différents traitements recommandés, valeurs des risques relatifs des effets de l'HTS, durée optimale du traitement, observance, etc. L'analyse des coûts des soins évités ou induits a été limitée aux coûts pour une hospitalisation primaire. Tous les coûts (évités ou induits) liés à la réadaptation, à des indemnités, mise à l'invalidité, etc, d'ailleurs généralement peu documentés, n'ont pas été pris en compte dans notre évaluation économique.

6 CONCLUSION

IMPORTANCE DE L'ÉTUDE CONSIDÉRÉE

Cette étude a permis d'apporter des éléments nouveaux à une précédente analyse économique en rapport avec la prévention de l'ostéoporose postménopausique par HTS en Suisse (Van der Loos, 1987). En effet, ont été prises en considération les connaissances actualisées relatives à l'épidémiologie de la fracture du fémur proximal dans le Canton de Vaud, relatives également aux effets favorables de l'HTS sur les infarctus du myocarde, en prenant en compte les effets néfastes sur le développement d'un cancer du sein.

Ce modèle pourra intégrer une nouvelle stratégie préventive, lorsque plus de données seront disponibles, à savoir, proposer une HTS de façon sélective aux seules femmes identifiées comme étant à risque (par exemple par une valeur abaissée de leur densité minérale osseuse ou par la présence d'autres facteurs de risques). En outre, il pourra être prolongé au-delà de 65 ans lorsque les effets d'une HTS après plus de 15 ans de traitement seront mieux connus. Ainsi, les rapports coûts par fracture de hanche évitée deviendront beaucoup plus favorables, dans la mesure où un traitement sélectif permet de cibler la population à risque d'ostéoporose : il limite le nombre de femmes exposées inutilement au risque de cancers du sein et limite également les coûts de traitement du fait que moins de femmes prennent une HTS. Finalement, avec une durée de l'application d'une HTS de plus de 15 ans, le nombre de fractures évitées sera plus conséquent, puisque les incidences annuelles des fractures de la hanche augmentent très vite aux âges avancés.

Comme de nombreuses données ne sont pas connues de façon exacte, l'idée prédominante de cette nouvelle évaluation économique de l'HTS a été de modifier les valeurs des différentes variables, et ce, afin d'en dégager les effets sur les résultats d'une analyse décisionnelle. D'autre part, l'analyse comprenait, pour les processus décisionnels, des considérations économiques et cliniques, puisque le traitement, s'il permettait d'éviter un certain nombre de fractures pour un coût donné, induirait en plus un certain nombre d'effets secondaires néfastes et bénéfiques.

7 RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Barrett-Connor E. Estrogen and estrogen-progestogen replacement: therapy and cardiovascular diseases. *Am J Med* 1993;95(Suppl 5A):40S-3S.
2. Bergkvist L, Adami HO, Persson I, Hoover R, Schairer C. The risk of breast cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. *N Engl J Med* 1989;321:293-7.
3. Birkhäuser M. La prévention de l'ostéoporose par les oestrogènes. *Rev Med Suisse Romande* 1995;115:113-20.
4. Bush T, Barrett-Connor E, Cowan L, Criqui M, Wallace R, Suchindran C, et al. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. *Circulation* 1987;75:1002-9.
5. Cauley J, Seeley D, Ensrud K, Ettinger B, Black D, Cummings S. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. *Ann Intern Med* 1995;122:9-16.
6. Cheung A, Wren B. A cost-effectiveness analysis of hormone replacement therapy in the menopause. *Med J Aust* 1992;156:312-16.
7. Clement A. Advances in the treatment of the menopause and osteoporosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:170-4.
8. Colditz G, Hankinson S, Hunter D, Willett W, Manson J, Stampfer W, et al. The use of estrogens and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995;332:1589-93.
9. Compendium Suisse des Médicaments. Morant J, editor. Bâle : Documed;1995,1996.
10. Coope J, Marsh J. Can we improve compliance with long-term HRT? *Maturitas* 1992;15(2):151-8.
11. Coulter A, McPherson K, Vessey M. Do British women undergo too many or too few hysterectomies? *Soc Sci Med* 1988;27:987-94.
12. Cummings S, Kelsey J, Nevitt M, O'Dowd K. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiol Rev* 1985;7:178-208.
13. Cummings S, Rubin S, Black D. The future of hip fracture in the United States. *Clin Orthop* 1990;252:163-6.
14. Cummings S, Black D, Nevitt M, Browner W, Cauley J, Ensrud K, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. *Lancet* 1993;341:72-5.
15. Daly E, Roche M, Barlow D, Gray A, McPherson K, Vessey M. HRT: an analysis of benefits, risks and costs. *Br Med Bull* 1992;48:368-400.
16. Domenighetti G, Luraschi P, Casabianca A, Gutzwiller F, Spinelli A, Pedrinis E. Effect of information campaign by the mass media on hysterectomy rates. *Lancet* 1988;2:1470-3.
17. Drummond M, Stoddart G, Torrance G. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford: Oxford University Press ; 1986.
18. Dupont W, Page D. Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. *Arch Intern Med* 1991;151:67-72.
19. Ettinger B, Genant H, Cann C. Long-term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures. *Ann Intern Med* 1985;102:319-324.
20. Feig DS. Prévention des fractures ostéoporotiques chez la femme au moyen de l'oestrogénothérapie substitutive. In: Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique. Guide Canadien de Médecine Préventive. Ottawa: Canada Communications Group; 1994:703-16.
21. Felson D, Zhang Y, Hannan M, Kiel D, Wilson P, Anderson J. The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *N Engl J Med* 1993;329:1141-6.

22. Fiebach N, Viscoli M, Horwitz R. Differences between women and men in survival after myocardial infarction : biology or methodology? *JAMA* 1990;263:1092-6.
23. Fisher E, Baron J, Malenka D, Barrett J, Kniffin D, Whaly F. Hip fracture incidence and mortality in New England. *Epidemiology* 1991;2:116-22.
24. Gambrell R, Massey F, Castaneda T, Ugenas A, Ricci C, Wright J. Use of the progestogen challenge test to reduce the risk of endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 1980;55(6):732-8.
25. Goddard M. The cost effectiveness of hormone replacement therapy : a review. York:University of York, Centre for Health Economics; 1990. Discussion Paper; 73.
26. Gomez-Marin O, Folsom AR, Kottke TE, Wu SC, Jacobs DR Jr, Gillum Rf et al. Improvement in long-term survival among patients hospitalized with acute myocardial infarction, 1970 to 1980. *New Engl J Med* 1987;316(22):1353-9.
27. Gonin A. Incidence des fractures du fémur proximal dans le Canton de Vaud. Lausanne: Institut universitaire de médecine sociale et préventive; 1989 (Cah Rech Doc IUMSP; 53).
28. Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique. Guide Canadien de Médecine Clinique et Préventive. Ottawa: Canada Communications Group; 1994.
29. Hammond C. Women's concerns with compliance hormone replacement therapy: compliance issues. *Fertil Steril* 1994;62(6 Suppl. 2):157S-60S.
30. Henderson B, Paganini-Hill A, Ross R. Estrogen replacement therapy and protection from acute myocardial infarction. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:312-7.
31. Henderson B, Paganini-Hill A, Ross R. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 1991;151:75-8.
32. Jéquier V, Burnand B, Vader JP, Paccaud F. Hip fracture incidence in the Canton of Vaud, Switzerland, 1986-1991. *Osteoporosis Int* 1995;5:191-5.
33. Jönsson B, Christiansen C, Johnell O, Hedbrandt J. Cost-effectiveness of fracture prevention in established osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1995;5:136-42.
34. Kanis J, Johnell O, Gullberg B, Allander E, Dilsen G, Gennari C, et al. Evidence for efficacy of drugs affecting bone metabolism in preventing hip fracture. *BMJ* 1992;305:1124-8.
35. Kiel DP, Felson DT, Anderson JJ, Wilson PW, Moskowitz MA. Hip fracture and the use of estrogens in postmenopausal women. :the Framingham Study. *N Engl J Med* 1987;317(19): 1169-74.
36. Klay M, Burnand B, Santos-Eggimann B, Siffert C, Landry M, Burckhardt P. Morbidité et mortalité deux ans après une fracture du fémur proximal. *Schweiz Med Wochenschr* 1994;124(Suppl 59)43.
37. Kreiger N, Kelsey J, Holford T, O'Connor T. An epidemiology study of hip fracture in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1982;116:141-8.
38. Lancaster T, Surman G, Lawrence M, Mant D, Vessey M, Thorogood M, et al. Hormone replacement therapy: characteristics of users and non-users in a British general practice cohort identified through computerised prescribing records. *J Epidemiol Community Health* 1995;49:389-94.
39. Levi F. Survie en cas de cancer dans le Canton de Vaud. Rapport statistique descriptif: cas incidents 1974-1980. Lausanne: Institut de médecine sociale et préventive; 1986.(Cah Rech Doc IUMSP 4).
40. Levi F, Mezzanotte G, Van Cong T, La Vecchia C. Cancer survival from incident cases of the Registry of Vaud, Switzerland. *Tumori* 1989;75:83-8.
41. Levi F. Le cancer dans la population vaudoise. Incidence et mortalité 1984-1988.Lausanne :Registre vaudois des Tumeurs; Lausanne, 1990.
42. Levi F, Randimbson L, La Vecchia C. Breast cancer survival in relation to sex and age. *Oncology* 1992;49:413-7.

43. Lindgren R, Berg G, Hammar M, Zuccon E. Hormonal replacement therapy and sexuality in a population of Swedish postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72:292-7.
44. Lindsay R, Hart D, Clark D. The minimum effective dose of estrogen for prevention of postmenopausal bone loss. *Obstet Gynecol* 1984;63(6):759-63.
45. Löwel H, Keil U, Koenig W, Hormann A, Lewis M, Bolte HD, et al. Morbidity and mortality of myocardial infarction in the MONICA Study area Augsburg in 1985. *Soz-Praventivmed* 1988;33:17-21.
46. Meine J, Regazzoni P, König W. Fractures du fémur proximal: rééducation et répercussions socio-économiques. *Z Unfallchir Versicherungsmed* 1993;86, 2:66-80.
47. Moatti J.P. Evaluation économique: un complément nécessaire de l'évaluation médicale. In: Matillan Y, Durieux P, editors. *L'évaluation médicale: du concept à la pratique*. Paris: Flammarion;1994:115-131.
48. Nachtigall M, Smilen S, Nachtigall R, Nachtigall L. Incidence of breast cancer in a 22-year study of women receiving estrogen-progestin replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1992;80:827-30.
49. Naessen T, Persson I, Adami HO, Bergstrom R, Bergkvist L. Hormone replacement therapy and the risk for first hip fracture. A prospective population-based cohort study. *Ann Intern Med* 1990;113:95-103.
50. Office Fédéral de la Statistique. *Mouvement de la population en Suisse*. OFS;1993, p. 71.
51. Persson I, Adami HO, Bergkvist L, Lindgren A, Pettersson B, Hoover R, et al. Risk of endometrial cancer after treatment with oestrogens alone or in conjunction with progestogens: results of a prospective study. *BMJ* 1989;298:147-51.
52. Persson I, Yuen J, Bergkvist L, Adami H, Hoover R, Schairer C. Combined estrogen-progestogen replacement and breast cancer risk. *Lancet* 1992;340(8826):1044.
53. Posthuma W, Westendorp R, Vandenbroucke J. Cardioprotective effect of hormone replacement therapy in postmenopausal women: is this evidence biased? *BMJ* 1994;308:1268-9.
54. Prince R, Geelhoed E, Harris T et al. Screening for osteoporosis by bone densitometry: a stratified intervention approach. *Osteoporos Int* 1993;1 Suppl: 75-7.
55. Riis B, Thomsen K, Strom V, Christiansen C. The effect of percutaneous estradiol and natural progesterone on postmenopausal bone loss. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:61-5.
56. Roberts PJ. The menopause and hormone replacement therapy: views of women in general practice receiving hormone replacement therapy. *Br J Gen Pract* 1991;41:421-4.
57. Ryan P, Harrison R, Blake G, Fogelman I. Compliance with hormone replacement therapy after screening for post menopausal osteoporosis. *Br J of Obstet Gynaecol* 1992;99(4):325-8.
58. Schroeder H, Erlandsen M. Age and sex determinants of mortality after hip fracture: 3'895 patients followed for 2.5-18.5 years. *J Orthop Trauma* 1993;6:525-31.
59. Sernbo I. Hip fracture [dissertation]. Malmö, Sweden: Lund University, Department of Orthopaedics, Malmö General Hospital; 1988.
60. Stampfer M, Colditz G, Willett W, Manson J, Rosner B, Speizer F, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1991;325:756-62.
61. Steinberg K, Thacker S, Smith S, Stroup D, Zack M, Flanders D, et al. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991;265:1985-90.
62. Stewart A, Reid D, Porter R. Broadband ultrasound attenuation and dual energy X-ray absorptiometry in patients with hip fractures: which technique discriminates fracture risk. *Calcif Tissue Int.* 1994;54: 466-469.
63. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1994;273:199-208.

64. Tosteson A, Rosenthal D, Melton J, Weinstein M. Cost effectiveness of screening perimenopausal white women for osteoporosis: bone densitometry and hormone replacement therapy. *Ann Intern Med* 1990;113:594-603.
65. Tosteson A, Weinstein M. Cost-effectiveness of hormone replacement therapy after the menopause. *Baillières Clin Obstet Gynaecol* 1991;5:943-59.
66. Van der Loos M. Prévention de l'ostéoporose postménopausique par l'hormonothérapie substitutive: éléments d'analyse coût-bénéfice. Lausanne: Institut universitaire de médecine sociale et préventive; 1986 (Cah Rech Doc IUMSP; 13).
67. Vogt N, Dayer P. Comment lire un essai pharmaco-économique ? *Med Hyg* 1995;53:877-81.
68. Voigt L, Weiss N, Chu J, Dalinf J, McKnight B, van Belle G. Progestagen supplementation of exogenous oestrogens and risk of endometrial cancer. *Lancet* 1991;338:274-7.
69. Weinstein M. Estrogen use in postmenopausal women: cost, risks and benefits. *N Engl J Med* 1980;303 (6): 308- 316.
70. Weinstein M, Tosteson A. Cost-effectiveness of hormone replacement. *Ann N Y Acad Sci* 1990;592:162-72.
71. Weiss N, Ure C, Ballard J, Williams A, Daling J. Decreased risk of fractures of the hip and lower forearm with postmenopausal use of oestrogen. *N Engl J Med* 1980;303: 1195-1198.
72. Whitehead M, Lobo R. Progestagen use in postmenopausal women : consensus conference report. *Lancet*, 1988;ii: 1243-1244.
73. Whittington R, Faulds D. Hormone Replacement Therapy. I:a pharmaco-economic appraisal of its therapeutic use in menopausal symptoms and urogenital estrogen deficiency. *Pharmacoeconomics* 1994;5(5):419-45.
74. WHO MONICA Project. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Organization MONICA Project. *Circulation* 1994;90:583-612.
75. Wilson P, Garrison R, Castelli W. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking, and cardiovascular morbidity in women over 50: the Framingham Study. *N Engl J Med* 1985;313:1038-43.
76. Woolf SH. United States Preventive Services Task Force recommendations on breast cancer screening. *Cancer* 1992;69:1913-18.
77. Wren BG, Brown L. Compliance with hormonal replacement therapy. *Maturitas* 1991;13:17-21.

Liste des parutions

- N° 1 *Burnand B, Paccaud F, eds.* Maîtrise de la qualité dans les hôpitaux universitaires: satisfaction des patients. Lausanne : IUMSP, 1997. CHF 20.-
- N° 2 *Addor V, Fawer C-L, Santos-Eggimann B, Paccaud F, Calame A, Groupe Eden.* Naissances vaudoises 1993-1994 : caractéristiques et facteurs de risque pour une affection chronique. (Rapport EDEN, 1). Lausanne : IUMSP, 1996. CHF 18.-
- N° 3 *Yalcin T, Seker E, Beroud C, Eggli Y.* Planification des lits du CHUV: projections 1994-2005. Lausanne : Hospices cantonaux, 1997. CHF 10.-
- N° 4 *Narring F, Michaud P-A, Wydler H, Davatz F, Villaret M.* Sexualité des adolescents et sida : processus et négociations autour des relations sexuelles et du choix de la contraception. Lausanne : IUMSP, 1997. CHF 30.-
- N° 5 *Eggli Y, Yalcin T, Basterrechea L.* Le système d'information dirigeant des Hospices : conception générale. Lausanne : Hospices cantonaux, 1997. CHF 10.-
- N° 6 *Eggli Y, Basterrechea L, Beroud C, Halfon P, Nguyen N, Perret A, Seker E, Yalcin T.* Tableaux de bord et de suivi conception détaillée. Lausanne : Hospices cantonaux, 1997. CHF 10.-
- N° 7 *Nguyen N, Eggli Y, Ruchet T, Schenker L.* Prévision budgétaire . Instructions, méthode et manuel d'utilisation. Lausanne : Hospices cantonaux, 1997. CHF 20.-
- N° 8 Manuel du Programme « Qualité » des Hospices. Lausanne : Hospices cantonaux, 1997. CHF 15.-
- N° 9 *Meystre-Agustoni G, Jeannin A, Dubois-Arber F, Paccaud F.* Dépistage du cancer du sein par mammographie : évolution des conséquences psychologiques négatives chez les participantes. Lausanne : IUMSP, 1997. CHF 12.-
- N° 10 *Ferron C, Cordonier D, Schalbetter P, Delbo Piot I, Michaud P-A.* Santé des jeunes en rupture d'apprentissage : une recherche-action sur les modalités de soutien, les déterminants de la santé et les facteurs favorisant une réinsertion socio-professionnelle. Lausanne : IUMSP, 1997. CHF 20.-
- N° 11 *Narring F, Berthoud A, Cauderay M, Favre M, Michaud P-A.* Condition physique et pratiques sportives des jeunes dans le canton de Vaud. Lausanne : IUMSP, 1998. CHF 20.-
- N° 12 *Berthoud A, Michaud PA.* Accompagnement et prévention des ruptures d'apprentissage : une recherche menée dans les cantons romands. Lausanne : IUMSP, 1997. CHF 20.-
- N° 13 *Moreau-Gruet F, Cochand P, Vannotti M, Dubois-Arber F.* L'adaptation au risque VIH/sida chez les couples homosexuels : version abrégée. Lausanne : IUMSP, 1998. CHF 12.-

- N° 14 *Ferron C, Michaud PA, Dubois-Arber F, Chollet-Bornand A, Scheder P-A.* Evaluation des unités de prévention et de traitements pour jeunes suicidants à Genève. Lausanne : IUMSP, 1998. CHF 20.-
- N° 15 *Addor V, Fawer C-L, Santos-Eggimann B, Paccaud F, Calame A.* EDEN : Incidence et prévalence des affections chroniques à l'âge de 18 mois dans une cohorte d'enfants vaudois. (Rapport EDEN, 2). Lausanne : IUMSP, 1998. CHF 15.-
- N° 16 Les professions de la santé. Guide des formations. Lausanne : Hospices cantonaux, 1998. CHF 20.-
- N° 17 *Meystre-Agustoni G, Thomas R, Häusermann M, Chollet-Bornand A, Dubois-Arber F, Spencer B.* La sexualité des personnes vivant avec le VIH/sida. Lausanne : IUMSP, 1998. CHF 18.-
- N° 18 *Dubois-Arber F, Haour-Knipe M.* Identification des discriminations institutionnelles à l'encontre des personnes vivant avec le VIH en Suisse. Lausanne : IUMSP, 1998. CHF 20.-
- N° 19 *Vader JP, Porchet F, Larequi-Lauber T, Burnand B.* Indications à la laminectomie : adéquation et nécessité. Lausanne : IUMSP, 1998. CHF 20.-
- N° 20a *Huissoud T, Gervasoni JP, Benninghoff F, Dubois-Arber F.* Epidémiologie de la toxicomanie dans le canton de Vaud et évaluation des nouveaux projets financés par le canton de Vaud depuis 1996. Lausanne : IUMSP, 1998. CHF 20.-
- N° 20b *Huissoud T, Gervasoni JP, Benninghoff F, Dubois-Arber F.* Epidémiologie de la toxicomanie dans le canton de Vaud et évaluation des nouveaux projets financés par le canton de Vaud depuis 1996 : version abrégée du rapport d'août 1998. Lausanne : IUMSP, 1998. CHF 10.-
- N° 21 *Meystre-Agustoni G, Jeannin A, Dubois-Arber F.* Evaluation des effets induits de l'Opération Nez rouge. Lausanne : IUMSP, 1998. CHF 10.-
- N° 22 *Ernst M-L, Haour-Knipe M, Spencer B.* Evaluation des Aktionsprogrammes "Gesundheit von Frauen: Schwerpunkt HIV-Prävention 1994-1997". Evaluation of the "Women's Health: HIV Prevention Programme 1994-1997". Lausanne : IUMSP, 1998. CHF 15.-
- N° 23 *Livio F, Buclin T, Yersin B, Maghraoui A, Burnand B, Biollaz J.* Hospitalisations pour effet indésirable médicamenteux : recensement prospectif dans un service d'urgences médicales. Lausanne : IUMSP, 1998. CHF 35.-
- N° 24 *Narring F, Michaud PA.* Etude sur les attentes des élèves par rapport au médiateur scolaire. IUMSP, 1998. CHF 10.-
- N° 25 *Cassis I, Burnand B, Decrey H, Jacquet B, Bertona M, Pécoud A, Paccaud F.* La consultation des 50 ans : prévention et promotion de la santé en entreprise. IUMSP, 1998. CHF 18.-
- N° 26 *Peer L, Renard D, Santos-Eggimann B.* Evaluation de la mise en œuvre du programme Interface : Rapport final. IUMSP, 1999. CHF 15.-

- N° 27 *Bouzourène K, Burnand B, Gallant S, Ricciardi P, Richard JL, Sudre P, Iten A.* Evaluation de la qualité de vie chez les personnes infectées par le VIH. Lausanne : IUMSP, 1999. CHF 20.-
- N° 28 *Richard JL, Bouzourène K, Gallant S, Ricciardi P, Sudre P, Iten A, Burnand B.* Validation et normes du SF-36 dans la population du canton de Vaud. Lausanne : IUMSP, 2000. CHF 18.-
- N° 29 *Dubois-Arber F, Jeannin A, Spencer B, Meystre-Agustoni G, Haour-Knipe M, Moreau-Gruet F, Benninghoff F, Paccaud F.* Evaluation de la stratégie de prévention du sida en Suisse sur mandat de l'Office fédéral de la santé publique : sixième rapport de synthèse 1996-1998. Lausanne : IUMSP, 1999. CHF 20.-
- N° 30 *Beroud C, Eggli Y, Fossati M, Perret A.* Satisfaction du personnel des Hospices cantonaux en 1996. Lausanne : Hospices cantonaux, 1998. CHF 15.-
- N° 31 *Beroud C, Eggli Y, Perret A.* Satisfaction des patients du CHUV en 1996-1997. Lausanne : Hospices cantonaux, 1998. CHF 15.-
- N° 32 *Blanc JY, Chavaz N, Dubois A, Pegda JE, Renard D, Santos-Eggimann B.* Evaluation du programme vaudois d'hospitalisation à domicile (HAD) : Rapport sur la première année d'activité. Lausanne : IUMSP, 1999. CHF 15.-
- N° 33 *Addor V, Fawer C-L, Santos-Eggimann B, Paccaud F.* EDEN : Incidence et prévalence des affections chroniques à l'âge de 4 ans dans une cohorte d'enfants vaudois. (Rapport EDEN, 3). Lausanne : IUMSP, 1999. CHF 18.-
- N° 34 *Meystre-Agustoni G, Cornuz J.* Carrières de fumeurs : Facteurs entravant ou facilitant l'abandon de la cigarette. Lausanne : IUMSP, 1999. CHF 15.-
- N° 35 *Castillo V, Halfon P, Eggli Y, Genoud P, Bogousslavsky J.* Revue des hospitalisations du service de neurologie du CHUV en 1997. Lausanne : Hospices cantonaux, 1999. CHF 12.-
- N° 36 *Hascoet C, Halfon P, Eggli Y, Genoud P, Hauri S, Gillet M.* Revue des hospitalisations du service de chirurgie générale du CHUV en 1997. Lausanne : Hospices cantonaux, 1999. CHF 12.-
- N° 37a *Ernst M-L, Aeschbacher M, Spencer B.* Gesundheitliche Aspekte der Polizeiarbeit im Drogenbereich. Lausanne : IUMSP, 1999. CHF 12.-
- N° 37b *à paraître*
- N° 38 *Geense R, Huissoud T, Gervasoni J-P.* Evaluation du bus de l'Association « Fleur de Pavé » : structure d'accueil pour femmes prostituées. Lausanne : IUMSP, 1999. CHF 12.-
- N° 39 *Santos-Eggimann B, Dubois A, Chavaz Cirilli N, Blanc J-Y, Peer L, Najda A.* Evaluation médicale du programme vaudois d'hospitalisation à domicile : rapport final. Lausanne : IUMSP, 1999. CHF 22.-

- N° 40 *Hausser D.* Prévention de la transmission du VIH dans les prisons suisses : analyse secondaire sur la base de la littérature disponible. Lausanne : IUMSP, 1999. CHF 15.-
- N° 41 *Haour-Knipe M, Meystre-Agustoni G, Dubois-Arber F, Kessler D, avec la collaboration de Delbos Piot I.* 'Médiateurs' et prévention du VIH/sida. Lausanne : IUMSP, 1999. CHF 17.-
- N° 42 *Kellerhals C, Gervasoni J-P.* Evaluation des différents modes de délégation adoptés par l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) dans le cadre du Programme de Mesures de santé publique de la Confédération en vue de réduire les problèmes de Drogue (ProMeDro). Lausanne : IUMSP, 1999. CHF 15.-
- N° 43 *Zobel F, Gervasoni J-P, Jeannin A.* Enquête auprès des partenaires de l'OFSP dans le domaine de la toxicomanie (drogues illégales) dans le cadre de l'évaluation globale du ProMeDro. Lausanne : IUMSP, 1999. CHF 15.-
- N° 44 *Marty-Tschumi E.* Etude sur le suicide en Valais. Lausanne : IUMSP, 1999. CHF 18.-
- N° 45 *Thomas R, Dubois-Arber F.* Evaluation du programme HSH de l'Aide Suisse contre le Sida : 2ème phase : 1998-1999. Lausanne : IUMSP, 2000. CHF 18.-
- N° 46 *Geense R, Kellerhals C.* Evaluation de l'impact de l'Opération Nez rouge pendant la Fête des vigneronns 1999. Lausanne : IUMSP, 2000. CHF 15.- (A paraître).
- N° 47 *Dubois-Arber F, Gervasoni J-P, Ackermann-Liebrich U, Quinto C, Seifert B, Vranesic T, Bachmann N, Cloetta B, Chamot E, Bauer G, Faisst K.* Evaluation de la stratégie de lutte contre le cancer en Suisse, phase I, 1999. Document de synthèse. Lausanne : IUMSP, 2000. CHF 12.-
- N° 48 *Dubois-Arber F, Gervasoni J-P, Meystre-Agustoni G.* Evaluation de la stratégie de lutte contre le cancer en Suisse, phase I, 1999. Etude 1 : évaluation de la conception et de la mise en œuvre de la stratégie au niveau national (évaluation globale). Lausanne : IUMSP, 2000. CHF 15.-
- N° 49 *Ackermann-Liebrich U, Quinto C, Seifert B, Vranesic T.* Evaluation des Nationalen Krebsbekämpfungsprogrammes, Phase I, 1999. Studie 2: Inventar der vorhandenen Datenquellen und Indikatoren. Basel: ISPM der Universität Basel, 2000. CHF 18.-
- N° 50 *Bachmann N, Haerter A, Cloetta B.* Evaluation der Nationalen Krebsbekämpfungsprogramme, Phase I, 1999. Studie 3: Konzeptualisierung und Stand der Umsetzung der vier Krebsbekämpfungsprogramme. Bern: ISPM der Universität Bern, 2000. CHF 20.-
- N° 51 *Treina L, Burnand B, Paccaud F.* Analyse économique du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique par hormonothérapie substitutive chez la femme. Lausanne : IUMSP, 2000. CHF 20.-



**Bulletin de commande
à adresser à**

Service d'édition et de diffusion - SED
Institut universitaire de médecine sociale et préventive
17, rue du Bugnon
CH - 1005 Lausanne

Téléphone ■ ■ 41 21 314 72 77
Téléfax ■ ■ 41 21 314 73 73
e-mail Claude.Muhlemann@inst.hospvd.ch

Je désire recevoir

	n° _____
Auteur/s
Titre
	Nombre d'exemplaires _____
<hr/>	
	n° _____
Auteur/s
Titre
	Nombre d'exemplaires _____
<hr/>	
	n° _____
Auteur/s
Titre
	Nombre d'exemplaires _____
<hr/>	
La liste complète de nos titres <input type="checkbox"/>	

A l'adresse suivante :

Nom et prénom

Institution

Rue

NPA/Ville

Téléphone/téléfax

