

Mémoire de Maîtrise en médecine No 5795

Follow-up des patientes avec cancer du sein qui ont bénéficié d'un traitement de préservation de la fertilité

Follow-up of breast cancer patients following fertility preservation

Etudiante
Sara Garcia

Tuteur
Dr. Nicolas Vulliemoz, MER
Unité de médecine de la fertilité
Département femme-mère-enfant
CHUV

Expert
Dr. Khalil Zaman, PD MER
Service d'oncologie médicale
Département d'oncologie
CHUV

Lausanne, le 15.01.2018

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION	4
1.1 Cancer du sein et fertilité	4
Epidémiologie	4
Facteurs de risque	4
Critères anatomopathologiques	5
Dépistage et traitements du cancer du sein	7
Impact des traitements contre le cancer sur la fertilité et la grossesse	8
1.2 Stimulation ovarienne et suivi	9
1.3 Hypothèse et objectifs	11
2. MÉTHODOLOGIE	11
2.1 Protocole de stimulation ovarienne appliqué	13
2.2 Codage et confidentialité	13
2.3 Biais	14
2.4 Analyse statistique	14
3. RÉSULTATS	14
4. DISCUSSION	20
5. RÉFÉRENCES	23
6. ANNEXE: QUESTIONNAIRES	26

ABSTRACT

Contexte et objectifs :

Le carcinome du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme en Suisse et le diagnostic est souvent posé chez des femmes jeunes n'ayant pas accompli leur projet parental au moment des traitements (1)(2). Avant de débiter un traitement gonadotoxique tel que la chimiothérapie, une stimulation ovarienne (SO) avec ajout de létrozole suivie de la cryoconservation des ovocytes et/ou embryons représente une technique validée de préservation de la fertilité. Le premier objectif de cette étude est d'évaluer la sécurité de la stimulation ovarienne avec létrozole chez les patientes atteintes de cancer du sein suivies au CHUV. Le deuxième objectif est de savoir dans quelle mesure la stimulation ovarienne est bénéfique dans la prise en charge de la fertilité chez ces patientes, en s'intéressant à la suite de leur vie reproductive et à leurs possibilités et projets de grossesse. Cette étude s'intéresse également à évaluer la satisfaction ou le regret des patientes vis à vis de leur décision d'entreprendre un traitement de préservation de la fertilité et à leur qualité de vie suite à la procédure.

Méthode :

Cette étude est une analyse rétrospective, basée sur les dossiers médicaux, et prospective, basée sur des questionnaires adressés aux patientes s'intéressant à l'évolution de la maladie et à la suite de leur vie reproductive. L'enquête incluait également 3 questionnaires validés se concentrant sur le regret et la qualité de vie. Les patientes ont été initialement contactées par téléphone afin de donner leur consentement, puis les questionnaires ont été envoyés sous format papier aux patientes acceptant de participer. L'étude a inclus les patientes qui ont accepté de participer ainsi que les patientes décédées, afin de ne pas biaiser les résultats. Les patientes perdues de vue, non enregistrées dans les registres de décès, ont été exclues.

Résultats :

52 patientes ont été diagnostiquées d'un cancer du sein et ont eu recours à un traitement de préservation de la fertilité par stimulation ovarienne avec létrozole, suivie de la cryoconservation d'ovocytes/ovocytes imprégnés entre 2007 et 2016 à l'Unité de médecine de la fertilité (UMF) du CHUV. Un total de 31 dossiers médicaux a été disponible pour évaluation (21 patientes ont été impossibles à contacter). Parmi ces 31 patientes, 3 patientes étaient décédées, 1 a refusé de participer à l'étude et 27 ont donné leur accord. La durée de suivi moyen est de 7.1 ans (2-11) après le diagnostic. L'âge médian au moment du diagnostic était de 31 ans (25-39) avec 82.8% de patientes nullipares. Le carcinome invasif NST est le plus fréquent en type histologique, suivi par le carcinome lobulaire invasif. La majorité des tumeurs était, lors du diagnostic, de stade II. Dans le groupe des 27 patientes qui ont accepté de participer à l'étude, 25 patientes ont répondu aux questionnaires. Parmi ces patientes, 17 ont désiré une grossesse après la fin des traitements, dont 11 ont réalisé leur projet parental. Dix patientes ont obtenu des grossesses spontanées, avec une moyenne de 1.5 enfants par femme. Deux patientes ont eu recours aux ovocytes cryoconservés. Pour une patiente le transfert d'embryons a échoué et pour l'autre il a permis d'obtenir une grossesse unique et la naissance d'un enfant en bonne santé. Le collectif de patientes de l'étude compte 5 récurrences (16.7%), dont 3 métastatiques (10%). Trois patientes sont décédées (10%), deux des suites d'une récurrence métastatique et une de cause inconnue.

Le questionnaire évaluant le regret montre que les patientes ayant participé à l'étude sont satisfaites de leur décision d'avoir entrepris une stimulation ovarienne avec cryoconservation des ovocytes/ovocytes imprégnés. Les questionnaires de qualité de vie obtiennent des scores élevés associés à une bonne qualité de vie et à la satisfaction subjective des participantes concernant leur quotidien.

Conclusion :

Dans cette étude rétrospective, le taux de récurrence est semblable à ceux retrouvés dans la littérature. Ces chiffres doivent être interprétés avec précaution étant donné la petite taille de l'échantillon et surtout le nombre important de patientes qui n'ont pas pu être contactées. Par conséquent un suivi prospectif systématique est essentiel pour permettre une évaluation fiable. Il est intéressant d'observer que parmi les 17 patientes souhaitant une grossesse après le traitement, 10 ont eu une grossesse spontanée et une après utilisation des ovocytes cryoconservés. Les patientes qui sont conseillées par un spécialiste au sujet de leur fertilité et qui bénéficient d'un traitement de préservation de la fertilité ne semblent pas avoir de regret à long terme et semblent avoir une bonne qualité de vie, tous domaines confondus. Le traitement de préservation de la fertilité représente un espoir pour ces patientes, qui le voient comme un moteur de guérison et une promesse d'avenir.

Mots clés : Breast cancer, ovarian stimulation, fertility preservation, pregnancy after breast cancer.

1. INTRODUCTION

1.1 Cancer du sein et fertilité

Epidémiologie

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme en Suisse en termes d'incidence et de mortalité, avec environ 6000 nouveaux cas et 1400 décès par an (1)(3). On estime à 20 % le nombre de femmes atteintes qui sont diagnostiquées avant l'âge de 50 ans (4). Certaines données suggèrent une augmentation de l'incidence chez les femmes de moins de 40 ans, pouvant être en lien avec l'augmentation de la surveillance et du dépistage (2).

Le pronostic de 84 % à 5 ans, tous stades confondus, s'est significativement amélioré durant les dernières décennies. Cette amélioration est due, d'une part, au dépistage qui augmente le nombre de femmes post-ménopausées diagnostiquées précocement. D'autre part, les traitements adjuvants administrés en complément de la chirurgie ont permis de diminuer le taux de mortalité, augmentant le nombre de femmes, notamment jeunes, qui survivent à un cancer du sein. Ainsi, face à l'augmentation du nombre de femmes survivant à un cancer du sein, la question de leur qualité de vie prend de l'importance, notamment par rapport à leur fertilité future et au risque gonadotoxique associé à la chimiothérapie (5)(3).

La plupart des femmes atteintes de cancer du sein sont diagnostiquées à un stade précoce. Cependant, les cancers du sein chez les femmes jeunes sont plus souvent de biologie agressive et découverts à des stades plus avancés. Ces patientes auront donc besoin plus souvent d'une combinaison de traitements tels la chimiothérapie (6)(7).

L'augmentation de l'incidence de cancer du sein avec l'âge, couplée à la tendance sociétaire qui voit augmenter l'âge lors du premier enfant, font que le cancer du sein est diagnostiqué de plus en plus souvent chez des jeunes femmes n'ayant pas accompli leur projet parental au moment des traitements contre le cancer. Ces traitements, notamment la chimiothérapie, sont à risque de compromettre leur fertilité alors que ces jeunes femmes peuvent désirer une grossesse au moment du diagnostic ou dans le futur (5)(8).

Facteurs de risque

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle dont un seul facteur causal ne peut être identifié.

Différentes études mettent en évidence plusieurs facteurs qui favorisent l'apparition de la maladie. Les facteurs de risque les plus connus sont :

- L'âge : l'incidence de cancer du sein augmente avec l'âge (9)(10).

- Une prédisposition héréditaire en lien avec des mutations génétiques : l'existence d'un cancer du sein chez des parentes du 1^{er} degré augmente de 2 à 3 fois le risque de cancer du sein (9). Le facteur de risque le plus prédictif de l'apparition d'un cancer du sein est la mutation de certains gènes, dont les plus fréquents sont BRCA1 ou BRCA2, gènes suppresseurs de tumeur. Ces mutations ne sont présentes que chez 5 à 10% des femmes avec cancer du sein, mais peuvent augmenter chez les femmes porteuses le risque de développer ce cancer jusqu'à 80% (11)(12).

- L'exposition aux estrogènes endogènes ou exogènes: nulliparité, ménarche précoce ou ménopause retardée augmenteraient le risque (13). La contraception orale augmenterait faiblement le risque de cancer du sein (14).

Table 5.2 Established risk factors for breast cancer.

Factor	Relative risk	High risk group
Age	>10	Aged >55
Genetic	10	BRCA1, BRCA2 carriers
Previous benign disease	4-5	Atypical hyperplasia or LCIS*
Geographical location	4	Developed countries
Mammographic density	4	>75% of film opaque
Exposure to radiation	3	Very high exposure in females aged 10-25
Family history	≥2	Breast cancer in first-degree relative when aged 50 or younger
Combined hormone replacement therapy	2.3	Current use
Age at menopause	2	After age 54
Age at first full pregnancy	2	First child >30 years or nulliparous
Weight	2	Body mass index >30 in postmenopausal women
Alcohol consumption	1.3	Excessive intake
Oral contraceptives	1.3	Current use

*LCIS, lobular carcinoma in situ (see Chapter 16).

Figure 1 : facteurs de risque établis, ABC of Breast Diseases, Fourth edition, J Michael Dixon, Chapter 8 Breast Cancer.

- L'alimentation, l'alcool, l'obésité ou encore l'exposition environnementale (perturbateurs endocriniens, irradiation) seraient également des facteurs prédisposants (15)(16)(17).

Critères anatomopathologiques

La glande mammaire est formée de tissu glandulaire, adipeux et conjonctif, constitué de différents compartiments formés par les canaux galactophores et les lobules. Les lobules mammaires sont composés de plusieurs acini chacun, entourés d'une membrane basale. Sur cette membrane se trouvent des cellules épithéliales, au contact de la lumière des acini et dites « luminales », et des cellules myoépithéliales (9).

Les carcinomes du sein, tous types confondus, se développent à partir de l'épithélium canalaire. Les adénocarcinomes sont majoritaires. Les formes non invasives de cancer du sein sont présentes uniquement sur le site initial de développement des cellules tumorales sans invasion des tissus autour, carcinome dit *in situ*. Les carcinomes sont appelés *in situ* lorsque les cellules malignes sont localisées au niveau des canaux galactophores et des acini, sans franchir la membrane basale. Ils n'induisent pas de risque de métastases, mais sont susceptibles d'évoluer en carcinome infiltrant. C'est le cas des carcinomes canalaire *in situ* (CCIS) et du carcinome lobulaire *in situ* (CLIS). Le carcinome canalaire *in situ* correspond à 20% des cancers du sein diagnostiqués par dépistage. Le carcinome lobulaire *in situ* est plus rare, avec 1 à 3.8 % des diagnostics (9)(18).

Le cancer du sein est considéré comme infiltrant quand il franchit la membrane basale et infiltre le stroma mammaire, se répandant ainsi au tissu avoisinant. La forme la plus répandue de cancer infiltrant est le carcinome invasif sans type spécifique (*No special type - NST*), aussi appelé carcinome canalaire invasif ou *not otherwise specified (NOS)*. Ce dernier représente d'après breastcancer.org 80% des carcinomes infiltrants. C'est un groupe de tumeurs qui ne montre pas de caractéristiques spécifiques, assimilables à d'autres types définis, sur plus de 50% de sa masse tumorale. Si 10 à 49% de la masse tumorale n'est pas spécifique, mais que le reste l'est, la tumeur est classée dans les groupes mixtes : invasive mixte NST et type spécial ou invasive mixte NST et carcinome lobulaire (19).

Le carcinome lobulaire invasif représente 5 à 15% des carcinomes infiltrants. Les carcinomes infiltrants comprennent d'autres sous types tels que le tubulaire, mucineux, apocrine, papillaire ou encore neuroendocrine, définis suivant leur type morphologique et leurs caractéristiques moléculaires (18)(19).

Par la suite, des cellules cancéreuses peuvent se répandre jusqu'aux ganglions axillaires ou ailleurs formant des métastases à distance; les principales métastases du carcinome mammaire sont au squelette, au poumon, au foie et /ou au cerveau, suivant le type du cancer (20).

Le stade du carcinome mammaire est défini en fonction de la taille et du type de la tumeur, allant de 0, représentant une tumeur non invasive, à IV représentant une tumeur invasive. L'étendue du cancer est précisée par la classification TNM (Tumor, Nodes, Metastasis), qui permet une description de la situation anatomique de l'atteinte, en incluant la localisation et la taille de la tumeur, l'atteinte de ganglions lymphatiques et la présence de métastases à distance. Cette classification répartit donc le cancer en 3 stades, un localement limité dit précoce, un stade locorégional avancé et le stade métastatique (21). Le grade histologique caractérise la différenciation tumorale. Il distingue 3 degrés d'agressivité de G1 à G3, en fonction de la différenciation tubulaire, du pléomorphisme nucléaire et du nombre de mitoses (18).

Table 8.2 TNM classification of breast tumours.

T _{is} Cancer in situ	T _{4d} Inflammatory cancer
T ₁ ≤2 cm (T _{1a} ≤0.5 cm, T _{1b} >0.5–1, T _{1c} >1–2 cm)	N ₀ No regional node metastases
T ₂ >2–5 cm	N ₁ Palpable mobile involved ipsilateral axillary nodes
T ₃ >5 cm	N ₂ Fixed involved ipsilateral axillary nodes
T _{4a} Involvement of chest wall	N ₃ Ipsilateral internal mammary node involvement (rarely clinically detectable)
T _{4b} Involvement of skin (includes ulceration, direct infiltration, peau d'orange and satellite nodules)	M ₀ No evidence of metastasis
T _{4c} , T _{4a} and T _{4b} together	M ₁ Distant metastasis (includes ipsilateral supraclavicular nodes)

Figure 2 : Classification TNM, ABC of Breast Diseases, Fourth edition, J Michael Dixon, Chapter 8 Breast Cancer.**Figure 3 : Stades des carcinomes mammaires selon la classification TNM, ABC of Breast Diseases, Fourth edition, J Michael Dixon, Chapter 8 Breast Cancer.****Table 8.3** Correlation of UICC (1987) and TNM classification of tumours.

UICC stage	TNM classification
I	T ₁ , N ₀ , M ₀
II	T ₁ , N ₁ , M ₀ ; T ₂ , N ₀₋₁ , M ₀
III	Any T, N ₂₋₃ , M ₀ ; T ₃ , any N, M ₀ ; T ₄ , any N, M ₀
IV	Any T, any N, M ₁

Grâce à l'analyse du prélèvement après la biopsie ou la chirurgie, il est également possible de distinguer des caractéristiques moléculaires afin de préciser le diagnostic, importantes pour le pronostic et prédictives pour le choix du traitement.

La majorité des cancers du sein expriment des récepteurs hormonaux, récepteurs aux estrogènes (RE) ou/et à la progestérone (RP), et sont appelés dans ce cas hormonosensibles. Ces hormones qui participent au développement du sein peuvent contribuer à la croissance de ce type de carcinome, ce qui est le cas de 2/3 à 3/4 des carcinomes mammaires (22). Certains cancers ne présentent pas de récepteurs aux estrogènes ou à la progestérone, et sont dits hormonorésistants (9)(10).

Les carcinomes mammaires hormonosensibles ont un risque de mortalité plus faible que les cancers avec RE ou RP négatifs, grâce à l'hormonothérapie à laquelle ils sont sensibles. Ils ont un risque de rechute plus faible à court terme mais ont un plus grand risque de récurrence tardive (23)(24). Les cancers hormonosensibles sont à risque de métastases en premier lieu osseuses (25). Les cancers exprimant des récepteurs hormonaux sont distingués en 2 types luminaux, le sous-type luminal A et le sous-type luminal B. Le sous-type luminal A décrit un cancer caractérisé par des récepteurs hormonaux positifs, HER2 négatif et Ki-67 bas. Ce sous-type est le plus fréquent parmi les cancers du sein et bénéficie d'une évolution favorable, avec une prolifération cellulaire lente et une bonne réponse à l'hormonothérapie (26). Le sous-type luminal B décrit lui un cancer HER2 négatif ou positif, avec le ki-67 élevé et les récepteurs à l'estrogène et à la progestérone plus faibles. Il est plus sensible à la chimiothérapie que le luminal A, et la sensibilité à l'hormonothérapie est variable. Ayant une forte prolifération cellulaire, ce type est caractérisé par un pronostic plus sombre (26)(27).

Le Ki67 est une protéine intra-nucléaire participant à la synthèse précoce de l'ARN, qui témoigne, lorsque présente en quantité élevée, de l'augmentation du taux de prolifération des cellules cancéreuses et indique un mauvais pronostic à court terme (28). Le pourcentage de Ki67 est un paramètre pronostique continu sans cutoff. Selon les études, le taux de prolifération élevé est défini comme >14 ou >20 % (29)(30).

Un autre examen de routine est l'analyse de la protéine HER 2 (human epidermal growth factor receptor 2, récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain), récepteur transmembranaire avec activité tyrosine kinase qui contribue à la croissance cellulaire. Un cancer du sein est HER2 positif quand il exprime une quantité importante de récepteurs HER2 à la surface des cellules, les stimulant à se développer. Environ 15-20 % des cancers du sein sont caractérisés par une surexpression de HER2 (31). Ce type est sensible aux thérapies anti-HER2 et aux chimiothérapies. Ces cancers sont associés à une maladie plus agressive, avec une forte prolifération et avaient un pronostic plus réservé avant les thérapies anti-HER2 (26)(32).

Une tumeur ne présentant ni récepteurs hormonaux ni HER2 est une tumeur triple négative, tumeur agressive souvent de grade 3. Cette forme a généralement un plus mauvais pronostic, des taux de rechute supérieurs et est traitée principalement par chimiothérapie. Dent et al ont démontré que les tumeurs triple négatives font des métastases plus souvent et de manière plus précoce, surtout des métastases viscérales, mais le risque s'égalise à celui des autres groupes à 5 ans (25)(33).

Le type triple négatif est le principal composant du phénotype basal. Ce sous-groupe est défini par les signatures génomiques et également par une expression d'EGFR ou encore des cytokératines 5 ou 6. Le sous-type basal est associé à un carcinome mammaire à un plus jeune âge et souvent associé à un cancer à plus haut risque. Ce phénotype est le plus souvent présent chez les femmes porteuses de mutation BRCA1 (9)(26)(34).

Un autre élément primordial dans le diagnostic de cancer du sein est la présence de la mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2, mutation autosomale dominante présente chez 5 % des patientes atteintes de cancer du sein. Les gènes BRCA ont un rôle dans la réparation de l'ADN. Leur mutation est associée à une augmentation du risque des formes familiales de cancer du sein et de l'ovaire (11)(35). La mutation BRCA augmente jusqu'à 80 % le risque de développer un cancer du sein et les femmes porteuses développent la maladie plus jeunes, dès 25-30 ans en ce qui concerne BRCA1 (11)(36). La mutation BRCA1 représente un risque plus élevé que la BRCA2 de développer un cancer du sein et/ou de l'ovaire et les patientes porteuses de cette mutation sont atteintes dans la majorité des cas d'un cancer triple négatif. Celles porteuses de la mutation BRCA2 développent en général un cancer hormonosensible (37). Le pronostic de la maladie ne semblerait pas différent entre une femme porteuse de la mutation BRCA ou non (38).

Dépistage et traitements du cancer du sein

Le dépistage effectué par mammographie est mis en place de routine dès l'âge de 50 ans dans le canton de Vaud, mais chez les femmes jeunes le cancer du sein se manifeste en général par une masse palpée, nécessitant des examens complémentaires réalisés par échographie et/ou mammographie. Le diagnostic est ensuite confirmé par biopsie (9).

Le traitement du cancer du sein dépend de différents facteurs, notamment de la classification TNM, de l'agressivité de la maladie, de la classification histologique ou encore des caractéristiques moléculaires. Il se compose d'un ensemble de chirurgie, chimiothérapie, hormonothérapie, radiothérapie, thérapies ciblées et/ou immunothérapie et est de plus en plus adapté à chaque cas (39). Dans certains cas, lors de tumeurs agressives, le traitement peut débuter par une chimiothérapie néoadjuvante en vue de diminuer la taille de la tumeur et de permettre une chirurgie plus conservatrice au niveau mammaire ou axillaire. Le traitement peut débuter par l'intervention chirurgicale afin de retirer la tumeur, par tumorectomie pour une tumeur localisée ou mastectomie pour une tumeur plus étendue. La chirurgie peut dans certains cas suffire à traiter la maladie, mais dans le but de détruire les possibles cellules résiduelles, les traitements adjuvants suivants sont dans la plupart des cas employés.

La radiothérapie est employée après toute chirurgie conservatrice et après une mastectomie chez les patientes à haut risque de récurrence. La radiothérapie diminue le risque de récurrences locales et améliore la survie (10). L'étendue des dommages des radiations sur la fonction gonadique dépend de l'âge de la patiente, de la dose et du champ d'irradiation et est à risque de diminuer le nombre de follicules (40). Cependant, la radiothérapie étant dans le traitement

du cancer du sein localisée, excluant le pelvis, elle ne semble pas avoir d'incidence sur la réserve ovarienne ou sur la fertilité (41)(42).

La chimiothérapie est utilisée pour une tumeur typiquement agressive, avec des ganglions lymphatiques positifs ou une tumeur triple négative qui y répondra bien. L'effet cytotoxique de la chimiothérapie est d'interrompre les processus cellulaires essentiels et d'arrêter la prolifération cellulaire et peut, en altérant la réserve de follicules, provoquer une insuffisance ovarienne prématurée (40). La toxicité gonadique des chimiothérapies dépend, entre autres, du protocole de chimiothérapie, des combinaisons employées, de l'âge de la femme et de la réserve ovarienne (43).

Les agents alkylants comme le cyclophosphamide sont les plus gonadotoxiques, détruisant directement les ovocytes et les follicules avec un effet dose dépendant ; les tissus avec un haut taux de cellules en prolifération (moelle osseuse, follicules ovariens en croissance) étant les plus sensibles à leurs effets (43). Mais les agents alkylants n'étant pas spécifiques à une partie du cycle cellulaire, ils sont également cytotoxiques pour les cellules au repos et peuvent notamment endommager les follicules ovariens menant à une déplétion folliculaire et une insuffisance ovarienne (44)(45). Ces agents peuvent également provoquer de la fibrose corticale et des dégâts des vaisseaux sanguins ovariens, participant à la déplétion folliculaire. Le nombre de follicules étant défini durant la vie fœtale, cet effet sur les ovaires est irréversible et quand la déplétion folliculaire est significative, elle induit une insuffisance ovarienne prématurée (43).

D'autres agents de chimiothérapie, comme les anthracyclines, sont des mutagènes causant des aberrations chromosomiques et des interférences avec l'ADN. La cisplatine peut causer une insuffisance ovarienne ; les vinca alcaloïdes sont connus pour être des inducteurs aneuploïdes (46)(40). Les agents de chimiothérapie ont été classés en 3 classes selon leur gonadotoxicité, bas risque, risque moyen et haut risque (47).

Les cancers du sein HER2 positifs peuvent bénéficier d'une thérapie ciblée, comme le trastuzumab (Herceptin®) qui est un anticorps monoclonal humanisé qui empêche l'activation des récepteurs HER2 et bloque ainsi la prolifération cellulaire. Les thérapies ciblées anti-HER2 sont très efficaces et ont nettement amélioré le pronostic des femmes atteintes (32).

L'hormonothérapie adjuvante est utilisée en prévention pour les cancers du sein hormonosensibles afin de prévenir une rechute mammaire locorégionale, controlatérale, et le risque de métastases à distance (48). Employés généralement après la chirurgie, les traitements anti-hormonaux comprennent les inhibiteurs de l'aromatase (IA), le tamoxifène et les agonistes de l'hormone de libération des gonadotrophines (agonistes du GnRH)(48).

Les IA inhibent la conversion en estrogènes des androgènes au niveau des tissus périphériques et tumoraux. Il existe deux types d'IA, l'inhibiteur stéroïdien (exémestane) qui forme une liaison irréversible avec l'aromatase et les inhibiteurs non stéroïdiens réversibles (létrozole et anastrozole), inhibiteurs compétitifs de l'aromatase. Le tamoxifène, modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes, a une action anti-estrogénique sur les cellules cancéreuses du tissu mammaire qui lui permet d'inhiber la prolifération tumorale (44). Prescrit pour une durée de 5 ans, le tamoxifène est le traitement de référence chez les femmes jeunes non ménopausées, diminuant ainsi le risque de récurrence et de mortalité (48). Cependant, en raison d'un risque de rechute présent même au-delà de 5 ans en ce qui concerne les cancers hormonosensibles, différentes études recommandent ces dernières années la prolongation de l'hormonothérapie par tamoxifène au-delà des 5 ans établis. C'est le cas de l'étude ATLAS, qui a comparé le traitement de 5 ans de tamoxifène à un traitement de 10 ans et montre le bénéfice du prolongement de l'hormonothérapie sur la diminution du risque de mortalité et de récurrence tardive, au-delà de 10 ans (49).

Impact des traitements contre le cancer sur la fertilité et la grossesse

Les traitements contre le cancer, notamment la chimiothérapie, ne semblent pas induire de risque durant une grossesse quelques années après leur fin. Meirou et al mentionnent que le taux de malformations fœtales semble plus élevé dans l'année après une chimiothérapie, suggérant que les chimiothérapies pourraient induire des mutations génétiques au niveau des

ovocytes. Cependant, ils démontrent dans leurs études que des grossesses survenant plus de 2 ans après la fin des traitements ne sont pas liées à une augmentation du taux d'anomalies congénitales ou de fausses couches (46)(43)(50).

Ainsi, les grossesses survenant après les traitements contre un cancer du sein n'augmenteraient pas le risque de malformations congénitales. Il est tout de même recommandé d'attendre 2 ans après la chimiothérapie pour concevoir afin de réduire le risque que la fertilisation ne se fasse avec un ovocyte qui aurait été exposé à la chimiothérapie, le développement des follicules prenant plusieurs mois (43)(50)(51). Par ailleurs, d'après Azim et al les patientes ayant une grossesse après un traitement contre le cancer ne présentent pas plus de risques de récurrence de la maladie et sembleraient même avoir un taux de décès abaissé (52).

Les chimiothérapies utilisées dans le cancer ont un impact différent sur la fertilité. Chez la femme, la réserve folliculaire est définie à la naissance. Au cours de la vie reproductive, il y a un déclin physiologique du nombre de follicules et de leur qualité amenant à une diminution de la fertilité puis aboutissant à la ménopause, aux alentours de 50 ans (46)(53). La réserve folliculaire est maintenue par une homéostasie, réglée entre autres par la voie de signalisation PI3K/PTEN/Akt dans l'ovocyte, qui garde la majorité des follicules à un stade de repos. Une agression extérieure, notamment un agent cytotoxique, perturbe cette balance, activant la voie PI3K/PTEN/Akt. Cette activation a pour conséquence le recrutement de plus de follicules primordiaux menant à la déplétion folliculaire, aussi nommée le « burn-out » folliculaire (54). La chimiothérapie est gonadotoxique et peut aussi détruire directement la réserve folliculaire, constituant ainsi un risque pour la réserve ovarienne chez les femmes jeunes n'ayant pas accompli leur projet familial (40).

De plus, 80 % des cancers étant hormonosensibles, la majorité des femmes se voient également proposer un traitement antihormonal pour une durée de 5 ans, ou selon le niveau de risque jusqu'à 10 ans (49).

Le tamoxifène n'est en soi pas gonadotoxique, mais une grossesse est déconseillée pendant la durée du traitement en raison de son risque tératogène (55). Cela rajoute, en conséquent, des années d'attente pour les patientes n'ayant pas accompli leur projet parental au moment du diagnostic (44). La réserve ovarienne diminuant avec l'âge de la femme, la fertilité commence à diminuer dès l'âge de 37 ans (8). Ainsi, les femmes jeunes qui survivent à un cancer du sein risquent de voir leur fertilité diminuer non seulement à cause des dommages de la chimiothérapie, mais également à cause des années d'attente imposées par le besoin d'un traitement hormonal (8).

Il a été démontré dans différentes études que la préservation de la fertilité a une grande importance pour les femmes atteintes d'un cancer, ayant sur elles un fort impact psychologique (56). Letourneau et al relèvent que conseiller les femmes sur le risque d'infertilité et leur proposer une méthode de préservation de la fertilité diminue leur regret et améliore leur qualité de vie (57)(58). C'est pour cette raison que les guidelines de la Société Américaine d'Oncologie ainsi que du Collège Américain de Gynécologie-Obstétrique concernant la préservation de la fertilité soulignent l'importance de discuter du risque d'infertilité et de référer toute patiente en âge de procréer à un spécialiste en médecine de la reproduction avant le début d'un traitement potentiellement gonadotoxique (5)(39)(57).

1.2 Stimulation ovarienne et suivi

Différentes méthodes de préservation de la fertilité sont actuellement proposées, comprenant le prélèvement de tissu ovarien, la ponction d'ovocytes immatures et, la méthode de première intention, la stimulation ovarienne (SO) avec prélèvement d'ovocytes matures pour la cryoconservation d'ovocytes ou d'embryons.

La SO avec cryoconservation d'ovocytes ou d'embryons est la méthode de préservation de la fertilité de choix et n'est plus considérée comme expérimentale. Cette méthode se fait dans l'intervalle entre la chirurgie et le début de la chimiothérapie, si le délai le permet, ou également avant une chimiothérapie néoadjuvante (5). La SO consiste à stimuler la croissance des follicules par l'injection de gonadotrophines (FSH ou FSH/LH), puis à déclencher l'ovulation et

récolter les ovocytes matures. Ensuite, selon le choix de la patiente, les ovocytes sont soit cryoconservés soit fécondés avec les spermatozoïdes du partenaire puis les embryons cryoconservés.

Cette procédure peut débuter à tout moment du cycle menstruel, protocole appelé random start, et dure environ 2 semaines. Il est important que l'intervalle avant la chimiothérapie ou entre la chirurgie et le début de la chimiothérapie soit court, afin de ne pas péjorer le pronostic. La fenêtre acceptée se situe entre 4 et 6 semaines, suffisant dans la majorité des cas au déroulement d'un cycle de SO, d'où l'importance de garantir le nombre et la qualité des ovocytes lors de cet unique cycle (5).

La principale inquiétude liée à cette procédure avec injection de gonadotrophines est qu'elle augmente les taux d'oestradiol sériques. La majorité des cancers du sein étant hormonodépendante, ceci pourrait augmenter le risque de récurrence ou de croissance de la tumeur (59). Il est donc actuellement recommandé de rajouter durant la stimulation un inhibiteur de l'aromatase afin de maintenir le taux d'oestradiol le plus bas possible (60). Dans une étude de 2005, Oktay et al décrivent que le létrozole est l'inhibiteur de l'aromatase qui semble maintenir les taux estradiol les plus bas, il est donc le plus utilisé (60).

En comparant le risque de récurrence de cancer du sein entre un groupe de patientes ayant bénéficié d'une SO avec létrozole et un groupe n'ayant pas eu recours à un traitement de préservation de la fertilité, Kim et al ont démontré que les deux groupes ont le même taux de récurrences sans augmentation du risque de rechutes (61)(5). Par ailleurs, le létrozole augmenterait même le nombre d'ovocytes prélevés, et les patientes désirant un enfant après ce protocole obtiendraient le même taux de grossesses et de naissances vivantes que les femmes infertiles de même âge ayant recours à une FIV, sans malformations congénitales rapportées (8)(60)(62).

Le protocole de SO, initialement décrit par Oktay, était au départ débuté uniquement en phase folliculaire, nécessitant d'attendre le début du cycle menstruel. Ce protocole démarre dès le 2^{ème} jour des règles par une échographie pelvienne et l'administration de létrozole en quantité 5 mg par jour). Au 4^{ème} jour débute la stimulation de la cohorte folliculaire par injection journalière de gonadotrophines, avec une dose quotidienne de FSH ou FSH/LH comprise entre 150 et 375 IU. Le développement folliculaire est suivi par échographie transvaginale et dosage de l'oestradiol environ tous les 1 à 2 jours. Quand un follicule atteint 13-14 mm, un antagoniste du récepteur de la GnRH est injecté afin de prévenir un pic de LH qui déclencherait une ovulation prématurée (63).

L'intervalle d'attente de 2 à 6 semaines pour ce protocole était astreignant et demandait de retarder la chimiothérapie. Dans une étude de 2009, von Wolff et al décrivent un nouveau protocole de SO qui est débuté durant la phase lutéale du cycle, obtenant le même nombre d'ovocytes prélevés et de fertilisation que le protocole habituel démarré en phase folliculaire. Cette méthode est idéale pour les patientes chez qui il n'est pas possible d'attendre le prochain cycle menstruel (64). Chen et al relèvent par ailleurs que les 2 protocoles semblent avoir des taux similaires de grossesse, sans malformations notables (65).

Actuellement, le protocole de choix est un protocole random start, pouvant commencer à tout moment du cycle, c'est-à-dire en phase folliculaire précoce, tardive ou lutéale. Ce protocole permet d'obtenir le même nombre d'ovocytes matures prélevés quelle que soit la variante (66).

En présence de 2-3 follicules qui ont atteint une taille supérieure à 17 mm, l'ovulation est déclenchée par l'injection d'un agoniste du GnRH. Les ovocytes sont alors prélevés 36 heures après le déclenchement par une technique d'aspiration transvaginale sous contrôle échographique. Ensuite, il existe 2 techniques de cryoconservation suivant le choix de la patiente. Pour la première, les ovocytes prélevés sont cryoconservés sous cette forme, permettant à la patiente de les féconder plus tard avec le partenaire de son choix. Pour la deuxième possibilité, les ovocytes sont fécondés avec les spermatozoïdes du partenaire par FIV et cryoconservés sous forme d'embryons. Les 2 techniques peuvent être choisies si le nombre d'ovocytes le permet (63).

Pour le déclenchement de l'ovulation, les agonistes du GnRH sont actuellement préférés à l'HCG afin de réduire le risque d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne, qui retarderait la chimiothérapie et induit un risque thromboembolique (5)(61)(48).

1.3 Hypothèse et objectifs

La procédure de SO avec létrozole a actuellement un effet considéré comme sûr, sans incidence sur le risque de récurrence du cancer du sein ni sur le pronostic de la maladie (61)(67)(8). Les données à disposition étant relativement limitées et le suivi court, il est important de s'assurer de la sécurité à long terme de ce protocole.

Le premier objectif de cette étude est de confirmer tout d'abord la sécurité de cette procédure sur l'évolution de la maladie en étudiant le taux de récurrences, par le suivi des patientes avec cancer du sein ayant bénéficié d'un traitement de préservation de la fertilité à l'UMF du CHUV.

Le deuxième objectif est de déterminer chez les patientes avec cancer du sein traitées au CHUV l'impact d'une SO en s'intéressant à la suite de leur vie reproductive, leurs possibilités et projets de grossesse. Cette étude s'intéresse également à évaluer la satisfaction ou le regret des patientes vis à vis de leur décision d'entreprendre un traitement de préservation de la fertilité et à leur qualité de vie suite à la procédure.

2. MÉTHODOLOGIE

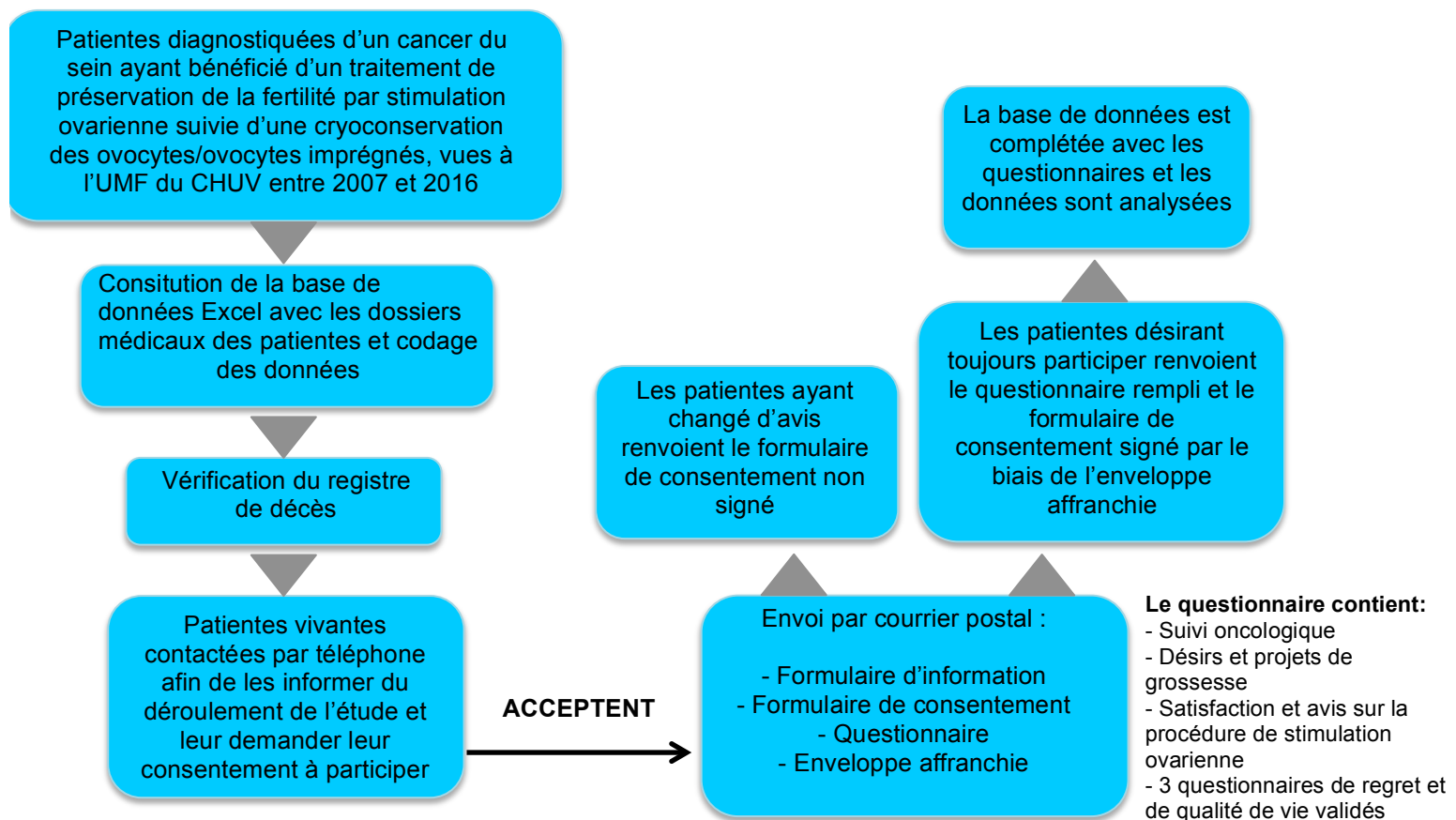


Figure 4 : représentation de la méthodologie

Cette étude est une analyse rétrospective (basée sur les dossiers médicaux) et prospective (basée sur des questionnaires), conduite entre mai et décembre 2018. L'étude a été approuvée par la commission cantonale d'éthique de la recherche de l'être humain du canton de Vaud (CER-VD), n° de projet 2018-00134.

L'étude inclut les patientes qui ont présenté un cancer du sein et ont bénéficié d'une SO (entre la chirurgie et la chimiothérapie), suivie de la cryoconservation des ovocytes ou ovocytes imprégnés à l'UMF du CHUV entre 2007 et 2016. Les critères d'exclusion comprennent les patientes refusant de participer et toutes les patientes perdues de vue, mais n'étant pas enregistrées dans le registre de décès. Pour les patientes vivantes acceptant de participer, l'étude s'est basée sur leurs dossiers médicaux et leurs réponses au questionnaire. Pour les patientes décédées, l'analyse des résultats s'est basée uniquement sur les dossiers médicaux.

Les registres de décès ont été vérifiés afin d'éviter la prise de contact avec la famille d'une patiente décédée. En plus des questionnaires envoyés aux patientes, des renseignements plus spécifiques, en lien avec les caractéristiques du cancer, ont été récoltés dans certains cas auprès des médecins traitants (gynécologue, oncologue, médecin de famille) avec l'accord des patientes.

En cas de réponse positive, le formulaire d'information et de consentement et les questionnaires (cf. annexe) ont été envoyés aux patientes, avec une enveloppe affranchie, afin qu'elles puissent décider de manière libre et éclairée de prendre part au projet de recherche. Les patientes décidant de ne pas participer ont été invitées à renvoyer le formulaire non signé.

Les patientes acceptant de participer à l'étude ont renvoyé le formulaire de consentement et le questionnaire remplis. Le temps de participation des patientes nécessaire pour remplir le questionnaire était estimé à une moyenne de 30 minutes. Les questionnaires s'intéressent à la santé actuelle de la patiente, à l'évolution de la maladie et à la suite de leur vie reproductive (désir de grossesse, arrêt prématuré de l'hormonothérapie pour désir de grossesse, éventuelle grossesse spontanée, utilisation des ovocytes/ovocytes imprégnés, réussite du transfert d'embryon(s) si celui-ci a lieu).

La récurrence est définie par la détection d'une tumeur locorégionale (paroi thoracique, ganglions locorégionaux), des métastases à distance ou par un cancer du sein contro-latéral. Le temps jusqu'à la récurrence est calculé depuis la date du diagnostic.

Finalement, les questionnaires contenaient également des questions visant à évaluer la satisfaction de la patiente concernant le traitement de préservation de la fertilité par la SO et sa qualité de vie depuis le traitement. Tout comme dans l'étude de Letourneau et al s'intéressant à la qualité de vie des patientes atteintes de cancer recevant des conseils ou entreprenant un traitement de préservation de la fertilité, les questions sur la qualité de vie de cette étude se basent sur 3 questionnaires validés : Satisfaction With Life Scale (SWLS), Decision Regret Scale (DRS), et une version raccourcie du World Health Organization QOL (WHOQOL-BREF) (58).

La SWLS mesure la satisfaction de la participante dans la vie et le bien-être subjectif, en rapport avec la santé mentale. Le questionnaire comporte 5 questions et la patiente indique sur une échelle de 1 à 7 si elle est « totalement en accord » (7) ou « totalement en désaccord » (1) avec chaque proposition. Le score total va donc de 5 à 35, 20 représentant un état neutre. De 30 à 35 c'est un score très élevé, la patiente est considérée comme très satisfaite, de 25 à 29 elle est considérée comme satisfaite, de 20 à 24 moyennement satisfaite, de 15 à 19 légèrement insatisfaite, de 10 à 14 insatisfaite et de 5 à 9 très insatisfaite (68)(69).

La DRS comporte 5 questions visant à connaître le regret ou la satisfaction de la participante en rapport avec une décision médicale précise, ici la décision d'entreprendre une stimulation ovarienne avec cryoconservation des ovocytes ou embryons pour un futur projet de grossesse. Ce questionnaire s'intéresse notamment à savoir si la patiente estime avoir pris la bonne décision, si elle referait le même choix, si elle estime que la décision lui a été bénéfique ou néfaste. Il est demandé à la patiente d'indiquer si elle est en accord avec les propositions, de 1, représentant « totalement en accord » à 5, représentant « totalement en désaccord ». Le résultat se mesure en faisant la moyenne des scores des 5 questions.

Pour ce faire, il est nécessaire, suivant les instructions de l'auteur, de convertir les scores sur une échelle de 0 (pas de regret) à 100 (grand regret), en soustrayant 1 et en multipliant par 25, tout en inversant les scores des 2 questions construites dans un sens négatif. Un score de 0 signifie pas de regret et un score de 100 signifie un grand regret (70). Afin de pouvoir comparer les résultats avec l'article de Letourneau et al, nous avons également reporté les résultats sur une échelle de 5 à 25, un plus haut score étant équivalent à plus de regret (58).

La perception de la patiente sur sa qualité de vie générale est évaluée par le *WHOQOL-BREF*, version raccourcie du WHOQOL-100, composé de 26 questions survolant la santé psychologique (image corporelle, estime de soi, mémoire,..), la santé physique (qualité de sommeil, capacité de travail, ..), la qualité de l'environnement (ressources financières, accès aux soins..), les relations sociales (liens sociaux, activité sexuelle,..) et la santé et la qualité de vie générales. La participante indique de 1 « pas du tout / très insatisfaite » à 5 « extrêmement / très satisfaite » selon les énoncés proposés. Il est nécessaire d'inverser les scores de 3 questions tournées dans un sens négatif. Plus le score est élevé dans chaque domaine, meilleure est la qualité de vie correspondant à ce domaine (71). Le résultat par domaine s'obtient en faisant la moyenne des scores. Le résultat global va de 4 à 20 par domaine.

Les résultats de chaque objectif ont été finalement comparés à la littérature internationale portant sur le sujet. La recherche de littérature a été effectuée sur pubmed avec les mots « breast cancer », « breast cancer survivor », « fertility preservation », « ovarian stimulation safety », « pregnancy after breast cancer », « pregnancy outcomes ». Des références ont ensuite été sélectionnées depuis les articles afin de compléter de manière pertinente.

2.1 Protocole de stimulation ovarienne appliqué

La SO a été réalisée par l'injection de gonadotrophines (FSH ou FSH/LH) associée au létrozole. Cette combinaison a été appliquée que le cancer soit hormonodépendant ou non, compte tenu du possible effet des estrogènes même sans la présence des récepteurs. Le protocole a été réalisé entre la chirurgie et la chimiothérapie. Il était soit débuté au 2^{ème} /3^{ème} jour du cycle ou après synchronisation avec une pilule estro-progestative. L'ovulation était déclenchée par un agoniste du GnRH ou de l'HCG et les ovocytes matures ont été prélevés. Par la suite, les ovocytes prélevés ont été soit cryoconservés sous cette forme, soit sous forme d'ovocyte imprégné suite à la fécondation in vitro avec les spermatozoïdes du partenaire, suivant le choix de la patiente. Les embryons ont été cryoconservés au stade d'ovocyte imprégné, comme l'exigeait, à cette période, la loi fédérale sur la procréation médicalement assistée (LPMA).

2.2 Codage et confidentialité

Les données récoltées des dossiers médicaux et des questionnaires ont été codées et enregistrées dans une base de données Excel afin d'être analysées. Cette base de données était accessible uniquement au personnel autorisé dans cette étude.

Les informations étaient strictement confidentielles et le codage a assuré la confidentialité (le codage correspond à un code qui contient la 2^{ème} lettre du prénom, la 3^{ème} et la 4^{ème} lettre du nom de famille et l'année de naissance). En effet, aucun nom, date de naissance ou adresse n'ont été relevés à partir de la base de données ; seuls les numéros d'identification ainsi que les données relatives à la pathologie, au traitement de préservation de la fertilité et à l'évolution de chaque cas ont été utilisés et synthétisés dans un fichier Excel protégé par un mot de passe. Sur les questionnaires les patientes ont été identifiées uniquement avec le code correspondant. Tous les documents papier ont été mis sous clé afin que seules les personnes autorisées puissent y avoir accès. Tous les documents relatifs à cette étude ont été archivés pendant la durée de l'étude et seront conservés sous clé pendant une durée de dix ans. Après ce délai, les données seront supprimées.

2.3 Biais

Un des biais de ce type de méthode est que certaines patientes vues à l'UMF et incluses refusent de participer à l'étude ou ne soient pas joignables, induisant un biais de sélection.

2.4 Analyse statistique

Les données issues des différents scores ont été évaluées en analysant les moyennes. Les taux de récurrences, grossesses, utilisation des ovocytes/ovocytes imprégnés, etc. sont présentés sous forme de proportions.

3. RÉSULTATS

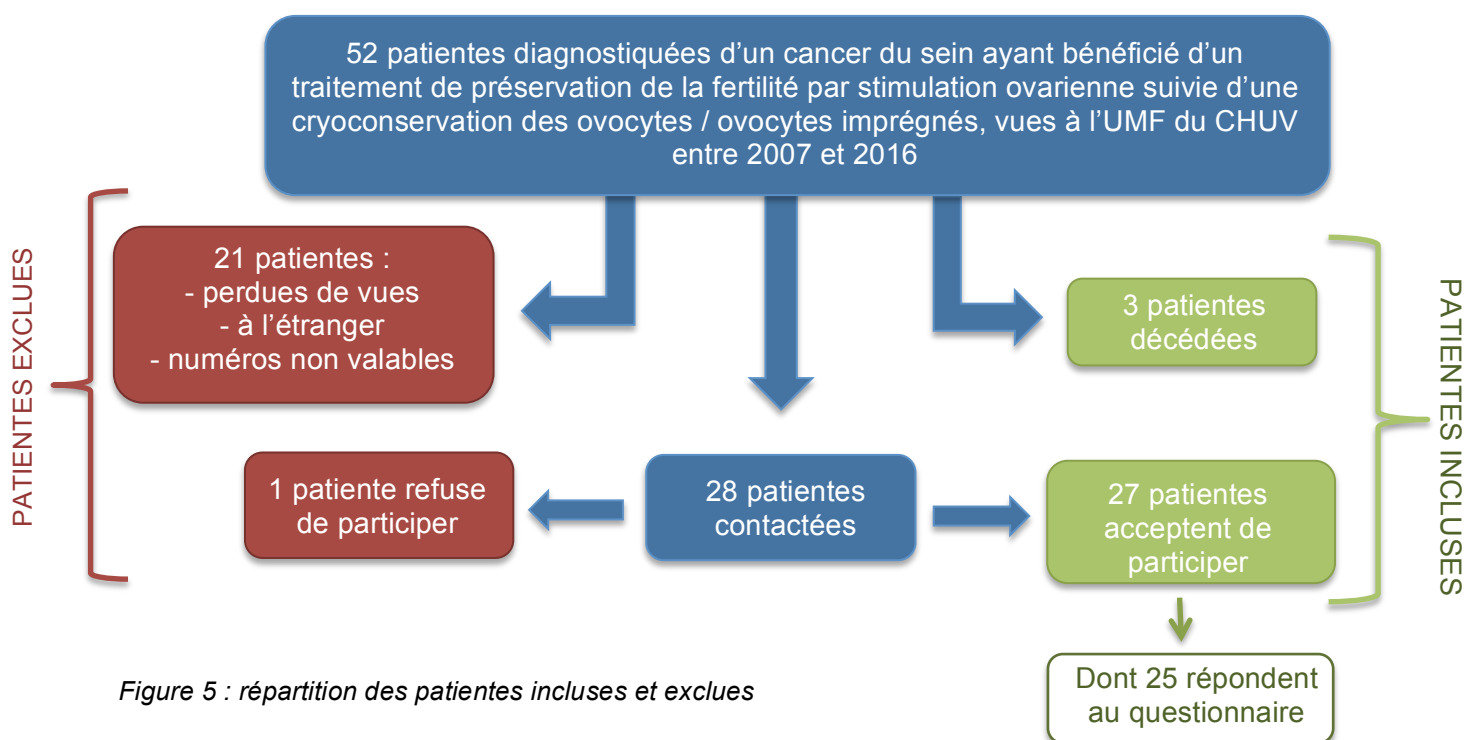


Figure 5 : répartition des patientes incluses et exclues

52 patientes ont été vues à l'UMF du CHUV pour une SO avec cryoconservation des ovocytes ou embryons suite à un diagnostic de cancer du sein entre 2007 et 2016. Parmi ces patientes, 28 ont pu être contactées par téléphone, dont 27 acceptent de participer à l'étude et une patiente refuse. Parmi les patientes acceptant de participer, 25 ont rempli le questionnaire. Quant au reste des patientes, il y a 3 décès causés par une rechute de la maladie ou de cause inconnue et 21 patientes ont été perdues de vue ou n'ont pu être jointes.

Les données épidémiologiques et oncologiques sont résumées dans le tableau 1. L'âge moyen des patientes était de 31.5 ans avec 82.7% de patientes nullipares et un suivi moyen de 7.1 ans. Le carcinome invasif NST est le plus fréquent en type histologique, suivi par le carcinome lobulaire invasif. La majorité des tumeurs était, lors du diagnostic, de stade II. Le délai entre le diagnostic et l'intervention chirurgicale était d'environ 1 mois. Le délai entre l'opération et le début de la chimiothérapie était compris entre 3 semaines et 2 mois, avec une médiane à 34.5 jours, sans variation observée en fonction des années.

D'après les dossiers médicaux et les questionnaires envoyés aux patientes, il ressort que, parmi les 30 patientes, 5 d'entre elles ont eu une rechute après le traitement contre le cancer du sein. Pour une patiente, dont le cancer correspondait à T1N0M0 de stade IA hormononégatif, le type de récurrence est inconnu, et la patiente est décédée 5 ans après le diagnostic. 3 patientes ont eu des métastases pulmonaires et cérébrales, dont 2 en sont décédées 2 et 6 ans après la date du diagnostic, avec des cancers lors du diagnostic de caractéristiques, respectivement, T1N0M0 de stade IA triple négatif et T3N3M0 de stade IIIC hormonosensible. La 3^{ème} patiente présentant des métastases pulmonaires et cérébrales avait un carcinome de stade IIA T2N0M0 hormonosensible et est actuellement dans un état stable, après avoir bénéficié d'une radiothérapie stéréotaxique, d'une lobectomie, d'un curage hilair et d'une chimiothérapie. Une patiente, dont le cancer était de stade IIA T1N1M0 hormonosensible, a présenté une progression de la maladie au niveau hilair et une métastase osseuse, et est actuellement en bonne santé générale. Ces résultats correspondent à 16.7% de rechutes et 10% de décès. Les 25 autres patientes n'ont pas présenté de récurrence de la maladie. D'après le questionnaire, comportant une question ouverte sur leur évolution et leur état de santé, les patientes se disent en bonne santé, bien que 7 patientes relèvent subir, depuis les traitements, des effets adverses dans leur quotidien, tels que fatigue, douleurs chroniques et troubles de la concentration, ou encore mentionnent un état d'anxiété causé par la peur d'une récurrence.

Le tableau 2 décrit les détails de la SO. La médiane entre l'intervention chirurgicale et la ponction des ovocytes est de 24 jours. La SO a duré en moyenne 10 jours. Pour une patiente les données de la SO ne sont pas connues. La procédure a échoué chez 3 patientes, un échec de cause inconnue, chez une patiente la ponction n'a pu être réalisée à cause d'une ovulation prématurée et chez une autre patiente aucun ovocyte n'a été récolté. Pour les 26 autres patientes, le nombre d'ovocytes récoltés varie de 0 à 77 par femme, avec une moyenne à 14.8 et une médiane à 12.5 ovocytes récoltés par femme. En moyenne 9.4 de ces ovocytes récoltés sont mûrs. Parmi ces ovocytes mûrs, en moyenne 10 ont été cryoconservés sous forme d'ovocyte et 5 sous forme d'ovocytes imprégnés. Neuf patientes ont choisi de cryoconserver uniquement des ovocytes, 10 uniquement des embryons et 7 patientes ont cryoconservé les 2.

Les désirs et projets de grossesse sont résumés dans le tableau 3. Parmi les 25 patientes ayant répondu au questionnaire, 4 ont eu l'occasion de discuter avec d'autres femmes ayant eu recours à la SO pour la préservation de la fertilité avant de prendre leur décision. Sur les 21 n'ayant pas eu l'occasion de rencontrer une autre patiente, 4 auraient souhaité avoir cette opportunité. Parmi les 25 patientes qui ont participé au questionnaire, 20 n'avaient pas d'enfants lors du diagnostic dont 8 n'ont pas désiré de grossesse depuis la fin des traitements. Sur les 25 patientes, 17 ont désiré une grossesse depuis ce moment, dont 11 ont pu réaliser leur projet parental. Parmi ces patientes, 10 ont obtenu des grossesses spontanées, avec un taux de 1 à 3 enfants et une moyenne de 1.5 enfant par femme. Deux patientes ont eu recours aux ovocytes cryoconservés : pour une patiente le transfert d'embryon(s) a échoué et pour l'autre il a abouti à une grossesse unique qui s'est bien déroulée avec la naissance d'un enfant en bonne santé. Chez les 14 patientes sous hormonothérapie, une seule a arrêté le traitement pour un désir de grossesse, et 2 en raison des effets adverses.

La suite des questionnaires comprenait des questionnaires validés de regret et de qualité de vie. 24 patientes ont répondu au *DRS* et 25 ont répondu au *SWLS* et au *WHOQOL-BREF*. Le *DRS* converti, suivant les instructions de l'auteur, sur une échelle de 0 (pas de regret) à 100 (grand regret) a un score moyen de 14.79 +/- 2.97, avec un score maximal à 55. Sur une échelle de 5 à 25 ce questionnaire obtient un score de 7.96 +/- 2.91. Les données sont représentées dans la figure 6. Le *SWLS* sur une échelle de 5 (très insatisfaite) à 35 (très satisfaite) a un score moyen de 25.48 +/- 8.72. Le score minimal est à 7 et le maximal à 35. Le *WHOQOL-BREF* évalue la perception de la qualité de vie de la patiente en 26 questions sur différents domaines, avec un score de 4 à 20 par domaine, un score plus élevé correspondant à une meilleure qualité de vie. Les moyennes pour la santé physique, psychologique, sociale et environnementale correspondent à, respectivement, 13.14, 14.37, 15.36 et 15.98. La santé physique a des scores allant de 8 à 16.

La santé psychologique a un score minimal à 10 et maximal à 18. Le score de la qualité des relations sociales est compris entre 8 et 20, et celui de la qualité de l'environnement entre 13 et 20. Le tableau 4 résume les scores des 3 questionnaires validés.

Deux questions ouvertes faisaient également partie des questionnaires afin de connaître l'opinion des patientes sur la procédure, de savoir si elles s'estimaient bien conseillées au sujet des méthodes de préservation de la fertilité et de connaître leur ressenti quant à la méthode de SO. Toutes les patientes ayant répondu au questionnaire estiment avoir été bien conseillées sur les différentes méthodes à disposition et sur celle qui leur convenait le plus, et se disent satisfaites des équipes médicales qui les ont suivies. Beaucoup soulignent le délai très court pour prendre une décision et mener à bien le protocole de SO, induisant un grand stress à un moment déjà particulièrement difficile à l'annonce du diagnostic. Décision d'autant plus délicate qu'il est leur est demandé de se projeter dans l'avenir face à un diagnostic compromettant leur survie. Par ailleurs, en plus du stress causé par la situation, il est également relevé la grande fatigue causée par la procédure suite à l'intervention chirurgicale. Les réponses mettent également en avant les difficultés financières engendrées par cette procédure couteuse, chez des patientes jeunes n'ayant pas toujours les moyens financiers. Les patientes soulignent le stress supplémentaire qui s'ajoute à l'annonce des traitements qu'elles doivent subir. Cependant, toutes se disent satisfaites d'avoir entrepris une SO, le considérant comme une chance. Toutes les participantes ayant répondu au questionnaire relèvent l'espoir et le soulagement que la cryoconservation des ovocytes ou ovocytes imprégnés leur apporte avant les différents traitements. Une patiente regrette le choix d'avoir cryoconservé uniquement des ovocytes imprégnés, expliquant être très jeune au moment du diagnostic et s'être depuis séparée de son compagnon. Les ovocytes imprégnés appartenant juridiquement aux 2 partenaires, elle souhaiterait qu'il soit conseillé de cryoconserver également quelques ovocytes. Une autre patiente regrette de ne pas avoir été mieux préparée à l'idée que le protocole pouvait échouer, ayant dans son cas mal répondu à la SO et n'ayant pas pu avoir de ponction d'ovocytes. Il ressort d'un autre témoignage l'importance d'intégrer le partenaire dans la prise en charge, une participante expliquant que son conjoint s'est senti mis de côté et n'a pu obtenir les réponses à ses questions. Il est aussi souligné la difficulté d'assimiler toutes les informations et consignes médicales, concernant notamment les traitements et injections mis en place, à un moment de fatigue et de fragilité ; une patiente suggère ainsi l'idée d'un accompagnement infirmier plus rapproché, aidant à la transition entre l'hôpital et le domicile.

Tableau 1 : Caractéristiques épidémiologiques et oncologiques

Caractéristiques	N	%
Age lors du diagnostic (années)		
Moyenne		31.7
Ecart type		4.2
Médiane		31.0
Suivi moyen (années)		7.1
Années de prise en charge		
2007	2	6.7
2008	4	13.3
2009	4	13.3
2010	4	13.3
2011	5	16.7
2012	3	10
2013	4	13.3
2014	1	3.3
2015	1	3.3
2016	2	6.7

Enfants lors du diagnostic (moyenne)			
	1 enfant ou plus	5	17.2
	Pas d'enfant	24	82.7
	Inconnu	1	3.3
Grade histologique			
	1	1	3.3
	2	11	36.6
	3	18	60
Stade			
	I	10	33.3
	II	13	43.3
	III	3	10
Extension de la tumeur			
	T1	13	43.3
	T2	15	50
	T3	2	6.7
Ganglions lymphatiques			
	N0	19	63.3
	N1	9	30
	N2	1	3.3
	N3	1	3.3
Métastases			
	M0	25	83.3
	Inconnu	5	16.7
Récepteur à l'oestrogène			
	ER+	18	60
	ER-	11	36.7
	Inconnu	1	3.3
Récepteur à la progestérone			
	PR+	16	53.3
	PR-	12	40
	Inconnu	1	3.3
	Non évaluable	1	3.3
Status HER2			
	HER2 +	10	33.3
	HER2 -	18	60
	Inconnu	2	6.7
Mutation BRCA1/2			
	BRCA1 +	4	13.3
	BRCA2 +	1	3.3
	BRCA1/2 -	6	20
	Inconnu	19	63.3
Chirurgie			
	Tumorectomie + curage ggl axillaire/ recherche ggl sentinelle	11	36.7
	Mastectomie+ recherche ggl sentinelle	9	30
	Inconnu	10	33.3
Traitements adjuvants (nombre d'utilisations)			
	Chimiothérapie	29	96.7
	Radiothérapie	13	43.3
	Hormonothérapie	12	40
	Inconnu	1	3.3

Délai entre diagnostic initial et la chirurgie (mois)		
	Moyenne	1 mois
Délai entre la chirurgie et le début de la chimiothérapie		
	Médiane	34.5 jours
Nombre de récurrences	5	16.7
Métastases	3	10
Loco-régionales	1	3.3
Inconnu	1	3.3
Nombre de décès	3	10

Tableau 2 : Caractéristiques du protocole de stimulation ovarienne

Caractéristiques de la stimulation ovarienne	N	%
Délai entre la chirurgie et la ponction ovocytes		
Médiane		24 jours
Durée de la stimulation ovarienne		
Moyenne		10 jours
Résultat de la stimulation ovarienne		
Réussite de la procédure	26	86.7
Echec de la procédure (ovulation prématurée, ponction blanche...)	3	10
Inconnu	1	3.3
Causes de l'échec de la stimulation ovarienne		
Ovulation prématurée	1	3.3
Ponction blanche	1	3.3
Inconnu	1	3.3
Ovocytes récoltés/femme		
Min		0
Max		77
Moyenne		14.8
Médiane		12.5
Ovocytes récoltés matures/femme		
Moyenne		9.4
Médiane		7
Choix de la forme de cryoconservation		
Ovocytes	9	30
Embryons	10	33.3
Ovocytes + embryons	7	23.3
Inconnu	1	3.3
Nombre d'ovocytes cryoconservés/femme		
Moyenne		10
Nombre d'embryons cryoconservés/couple		
Moyenne		5

Tableau 3 : Réponses au questionnaire des 25 participantes concernant leur désirs et projets de grossesse

Caractéristiques	N	%
Enfants lors du diagnostic		
1 enfant ou plus	5	20
Pas d'enfant	20	80
Désir de grossesse depuis la fin des traitements		
Oui	17	68
Non	8	32
Grossesse spontanée	10	40
Moyenne d'enfant par femme	1.5	
Recours au ovocytes/ ovocytes imprégnés cryoconservés	2	8
Réussite du transfert d'embryon et grossesse	1	4
Arrêt de l'hormonothérapie pour désir de grossesse	1	4



Figure 6: répartition des réponses de la Decision Regret Scale (DRS)

	n	Moyenne	Ecart-type	IC à 95%
Decision Regret Scale	24	14.79	2.97	8.64 - 20.94
Satisfaction with Life Scale	25	25.48	8.72	21.88 - 29.08
WHOQOL-BREF				
Physical	25	13.14	0.39	12.33 - 13.96
Psychological	25	14.37	0.44	13.46 - 15.29
Social	25	15.36	0.61	14.11 - 16.61
Environment	25	15.98	0.43	15.09 - 16.87

Tableau 4 : scores des 3 questionnaires validés

4. DISCUSSION

Le carcinome du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme en Suisse et le diagnostic est souvent posé chez des femmes jeunes n'ayant pas accompli leur projet parental au moment des traitements (1)(2). Les méthodes de préservation de la fertilité ont progressé et sont de plus en plus utilisées chez ces jeunes femmes désirant une grossesse au moment du diagnostic ou plus tard.

Nous observons dans cette étude que les caractéristiques tumorales des participantes sont plus agressives que chez les patientes avec cancer du sein en général, en termes de grade de différenciation (60% de grade 3), ou d'expression de HER2 (surexpression chez 33.5%). (61)(72). Le protocole de stimulation ovarienne combinant un inhibiteur de l'aromatase comme le létrozole à des gonadotropines est une méthode actuellement confirmée (72). Cette combinaison est souvent appliquée, comme dans cette étude, que le cancer soit hormonodépendant ou non, compte tenu du possible effet des oestrogènes même sans la présence des récepteurs. Quant aux résultats de la SO, nous observons une moyenne d'ovocytes matures prélevés par femme à 9.4 et une moyenne de 5 ovocytes imprégnés cryoconservés par femme. Ces chiffres sont équivalents à ceux d'Oktay et al dans leur étude de 2015 s'intéressant aux résultats en termes de préservation de la fertilité et de grossesses suite au protocole avec létrozole, qui obtiennent un nombre moyen d'ovocytes matures à 11.8 ± 8.9 et un nombre moyen d'embryons cryoconservés de 6.5 ± 4.9 (8).

Nous observons 5 cas de récurrences, 3 par métastases pulmonaires et cérébrales, une récurrence loco-régionale et une de type inconnu. Parmi les patientes ayant une récurrence, 3 en sont décédées, ce qui correspond à 16.7% de rechutes et 10% de décès parmi le collectif de patientes de cette étude. Dans leur étude de 2016, Kim et al comparent un groupe de patientes ayant eu recours à une stimulation ovarienne à un groupe contrôle, et observent 5% de récurrences ou récurrences contralatérales dans le groupe ayant bénéficié de la préservation de la fertilité contre 5.5% dans le groupe contrôle. Ils ne relèvent par ailleurs pas de différences de survie entre les 2 groupes sur un suivi moyen de 5 ans (61). Le pourcentage de récurrences que nous observons est plus élevé que dans cette étude, mais est concordant avec le taux de rechutes attendu selon la littérature (73)(74). Ces résultats doivent être interprétés avec précaution en raison d'un important biais de sélection car presque la moitié des patientes du collectif de départ ont été perdues de vue et la population analysée est particulièrement petite. Il apparaît donc essentiel de pouvoir suivre ces patientes de manière systématique et prospective afin de pouvoir évaluer le risque de récurrence de manière fiable. Le cancer du sein pouvant rechuter tardivement, un suivi prolongé est indiqué.

Le délai entre l'opération et le début de la chimiothérapie était compris entre 3 semaines et 2 mois, avec une médiane à 34.5 jours. Ce délai ne devrait pas compromettre le pronostic des patientes, étant compris dans l'intervalle de 2 à 6 semaines reconnu pour ne pas péjorer le risque de récurrence (5). Bien que ce délai n'ait pas d'impact sur le pronostic du cancer, il semble avoir des conséquences sur le vécu psychologique des patientes.

Sur les 25 participantes ayant répondu au questionnaire, 17 ont souhaité une grossesse depuis la fin des traitements et 11 (40%) ont obtenu une grossesse spontanée. Ces résultats concernant la fertilité sont plutôt encourageants pour ces patientes jeunes diagnostiquées d'un cancer du sein. Deux patientes ont jusqu'à présent eu recours aux ovocytes/ovocytes imprégnés cryoconservés et l'implantation n'a réussi que chez l'une d'entre elles. Ainsi, 40 % des patientes ont pu avoir une grossesse spontanée et uniquement une patiente a eu une grossesse grâce à la SO et cryoconservation des ovocytes. Cependant, les patientes suivies à l'UMF bénéficient d'un suivi plus complet et pourraient se voir proposer plus souvent un analogue de la GnRH pendant la chimiothérapie, traitement semblant protéger de la gonadotoxicité et permettre plus de grossesses spontanées (75). Ceci appuie l'importance d'un suivi systématique à long terme dans cette population et dans celle n'entreprenant pas de SO, afin de vérifier les bénéfices de la procédure.

Les 2 patientes ayant eu recours aux ovocytes/ovocytes imprégnés représentent 6.6 % des patientes incluses dans cette étude. Ce pourcentage est bas par rapport à l'étude d'Oktay et al dans laquelle 33 sur 131 patientes incluses ont eu recours aux ovocytes ou embryons cryoconservés. A noter dans notre étude une proportion importante de patientes qui a pu obtenir une grossesse spontanée et 32% qui n'ont jusqu'à présent pas désiré de grossesse depuis la fin des traitements. De même, plusieurs patientes signalent dans le questionnaire être encore sous hormonothérapie ou avoir un projet de parentalité récent et sont susceptibles d'utiliser les ovocytes ou embryons cryoconservés dans les prochaines années. Par ailleurs, dans l'étude d'Oktay et al un nombre conséquent de participantes ont eu recours à des mères porteuses, possibilité encore illégale en Suisse (8). Concernant l'utilisation des ovocytes ou embryons cryoconservés, il faut également prendre en compte l'impact de l'aspect financier. Dans les questionnaires, beaucoup de patientes soulignent les difficultés financières engendrées par la procédure de SO et cryoconservation. Ces patientes jeunes, n'ayant pas toujours les moyens de faire face à ces dépenses, se retrouvent parfois dans des situations délicates, expliquant dans les témoignages devoir aller jusqu'à emprunter de l'argent pour pouvoir bénéficier de la procédure. Les participantes ont également relevé que des années plus tard, le transfert d'embryon(s) avec les ovocytes ou embryons cryoconservés doit également être financé, étant pour plusieurs un nouveau frein à la concrétisation de leur projet parental. Les patientes regrettent ainsi que les frais liés à la SO, cryoconservation des ovocytes ou embryons et FIV ne soient pas pris en charge par l'assurance obligatoire des soins.

Le dernier objectif de cette étude concernait le regret /la satisfaction des patientes et leur qualité de vie suite au traitement de préservation de la fertilité et cryoconservation des ovocytes ou ovocytes imprégnés. Nous comparons les résultats des 3 questionnaires validés à ceux de l'étude de Letourneau et al de 2012, qui suit par le biais d'une enquête la qualité de vie des patientes avec cancer qui ont reçu ou non des conseils au sujet de la préservation de la fertilité, et qui ont bénéficié ou non d'un traitement de préservation de la fertilité (58). D'abord, la *DRS* mesurant sur une échelle de 0 (pas de regret) à 100 (grand regret) la satisfaction ou le regret de la patiente quant au choix d'entreprendre une SO avec cryoconservation des ovocytes/embryons, obtient un score moyen de 14.79 ± 2.97 , démontrant que les participantes sont satisfaites de leur décision d'entreprendre une SO et ne regrettent pas leur décision. Sur une échelle de 5 à 25, nous obtenons un score de 7.96 ± 2.91 , comparable à celui de l'étude de Letourneau et al de 6.6 ± 3.2 dans le groupe ayant reçu des renseignements et bénéficié d'un traitement de préservation de la fertilité (58). Ensuite, la *SWLS* obtient un score élevé à 25.48 ± 8.72 correspondant à la valeur observée par Letourneau et al de 24.0 ± 9.2 , toujours dans le groupe ayant bénéficié de conseils et ayant eu recours à un traitement de préservation de la fertilité. Ce résultat démontre que les participantes évaluent subjectivement avoir une bonne qualité de vie et un haut niveau de bien-être (58). Finalement, le *WHOQOL-BREF* obtient également des moyennes comparables pour la santé physique, psychologique, sociale et environnementale correspondant à, respectivement, 13.14 ± 0.39 , 14.37 ± 0.44 , 15.36 ± 0.61 et 15.98 ± 0.43 , contre 17.6 ± 2.5 , 16.4 ± 2.1 , 16.8 ± 3.0 et 17.2 ± 2.0 dans l'étude de Letourneau et al (58). Ces résultats démontrent une amélioration de la qualité de vie des patientes ayant bénéficié d'un traitement de préservation de la fertilité. Dans nos résultats, la santé physique obtient un score moyen relativement élevé, mais est le domaine avec le score minimal le plus bas, soit 8. Cela nous montre que certaines patientes sont peu satisfaites de leur qualité de vie du point de vue de la santé physique, ce qui pourrait être mis en lien avec les effets adverses des traitements, plusieurs patientes relevant dans leurs réponses souffrir d'effets secondaires handicapants dans leur quotidien tels que fatigue, douleurs chroniques et troubles de la concentration.

Nous observons à travers nos résultats que les patientes qui ont participé à cette étude sont satisfaites de leur décision d'avoir entrepris une SO avec cryoconservation des ovocytes ou ovocytes imprégnés et sont, pour la grande majorité, satisfaites de leur qualité de vie, tous domaines confondus. Ces résultats peuvent être mis en corrélation avec ceux de la publication de Letourneau et al, qui démontre que les femmes atteintes de cancer qui ont reçu des conseils de spécialistes et bénéficié d'un traitement de préservation de la fertilité ont moins de regret à long terme, sont plus satisfaites de leur vie et bénéficient d'une meilleure qualité de vie (58).

Ces résultats sont appuyés par les témoignages des participantes de notre étude, qui se disent toutes satisfaites d'avoir bénéficié d'un traitement de préservation de la fertilité par SO. Les patientes mentionnent le grand soulagement que cela représente pour elles d'avoir « une solution de secours » avant les différents traitements contre le cancer risquant de compromettre leur fertilité. Toutes les participantes expliquent ainsi l'espoir que la cryoconservation des ovocytes/ ovocytes imprégnés leur a donné, leur permettant une projection dans l'avenir plus sereine.

Dans les questionnaires, les patientes relèvent l'anxiété générée par l'attente de la chimiothérapie et par le délai très court pour prendre une décision et mener à bien un protocole de stimulation ovarienne. Une patiente explique avoir eu l'impression de choisir entre se soigner rapidement avec un potentiel problème de stérilité ou entreprendre la stimulation ovarienne avec un risque sur l'évolution de la maladie. Actuellement, le protocole de SO utilisé de routine est le random start, permettant de raccourcir le délai avant la chimiothérapie en débutant à n'importe quelle phase du cycle. Ce type de protocole diminuant le délai d'attente avant la chimiothérapie, ou donnant plus de temps de réflexion, pourrait diminuer le grand stress vécu par les patientes et améliorer leur état psychologique. Il serait intéressant pour de futures études de suivre les résultats en termes de récurrences pour ce protocole permettant un délai avant la chimiothérapie plus court, tout comme suivre son impact sur le vécu psychologique des patients.

Les limitations de cette étude sont la petite taille de l'échantillon ainsi que l'important biais de sélection avec 21 patientes remplissant les critères de sélection mais qui n'ont pu être jointes et ont été exclues. Ce taux de participation est cependant semblable à ceux d'autres recherches se basant sur des enquêtes auprès de patientes survivant à un cancer (58)(56). Il aurait été intéressant pour approfondir cette étude de bénéficier des taux de patientes ayant une insuffisance ovarienne causée par la chimiothérapie. D'autre part, les données concernant les patientes n'ayant pas souhaité avoir recours à la cryopréservation des ovocytes n'étaient pas disponibles pour permettre des comparaisons en termes de risques de rechute, de grossesses ou de qualité de vie entre les 2 populations.

Cette recherche est une des premières en Suisse à s'intéresser au suivi des patientes avec cancer du sein ayant bénéficié d'un traitement de préservation de la fertilité, constituant une de ses plus-values. Un autre atout est l'intérêt porté à l'avis et au vécu des patientes suite à leur traitement ainsi qu'à leur qualité de vie, incluant la santé physique, mentale, sociale et environnementale, aspects moins souvent investigués dans d'autres études.

En conclusion, cette étude démontre que le protocole de stimulation ovarienne avec létrozole est une méthode efficace de cryoconservation des ovocytes pour les jeunes patientes atteintes de cancer du sein. Le taux de récurrence tumorale ne semble pas supérieur à ce qui peut être attendu. Toutefois, une seule patiente a eu une grossesse grâce à la SO avec cryoconservation rendant le suivi systématique, prospectif et à long terme indispensable pour s'assurer de la sécurité et du bénéfice de ces procédures. Les patientes qui sont conseillées par un spécialiste au sujet de leur fertilité et qui bénéficient d'un traitement de préservation de la fertilité semblent ne pas avoir de regrets à long terme et avoir une bonne qualité de vie. Le traitement de préservation de la fertilité représente un espoir pour ces patientes, qui le voient comme un moteur de guérison et une promesse d'avenir. Ces résultats confirment la place des traitements de préservation de la fertilité dans la prise en charge du cancer du sein au CHUV, ainsi que l'importance de référer le plus tôt possible les patientes jeunes atteintes de la maladie, n'ayant pas accompli leur projet parental, à un spécialiste en médecine de la fertilité afin de les conseiller sur les différentes méthodes à disposition.

« Le prélèvement d'ovocytes a été pour moi un moteur qui me laissait entrevoir de la lumière au bout du tunnel ».

Une patiente.

5. RÉFÉRENCES

1. Le cancer en Suisse, rapport 2015 [Internet]. [cité 6 mars 2017]. Disponible sur: <https://www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home/statistiques/sante.assetdetail.40068.html>
2. Bodmer A, Feller A, Bordoni A, Bouchardy C, Dehler S, Ess S, et al. Breast cancer in younger women in Switzerland 1996-2009: a longitudinal population-based study. *Breast Edinb Scotl. avr* 2015;24(2):112-7.
3. www.nicer.org.
4. NICER, Le cancer en Suisse Etat et évolution de 1983 à 2007.
5. Reddy J, Oktay K. Ovarian stimulation and fertility preservation with the use of aromatase inhibitors in women with breast cancer. *Fertil Steril. déc* 2012;98(6):1363-9.
6. Rosenberg SM, Partridge AH. Management of breast cancer in very young women. *The Breast. 1 nov* 2015;24:S154-8.
7. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet. 14 mai* 2005;365(9472):1687-717.
8. Oktay K, Turan V, Bedoschi G, Pacheco FS, Moy F. Fertility Preservation Success Subsequent to Concurrent Aromatase Inhibitor Treatment and Ovarian Stimulation in Women With Breast Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 août* 2015;33(22):2424-9.
9. Jean-Marc Classe, Mario Campone, Céline Lefebvre-Lacoeuille. In: *Cancer du sein, dépistage et prise en charge*. Elsevier Masson; 2016.
10. J Michael Dixon. *ABC of Breast Diseases*. Fourth Edition. BMJ Books;
11. Wang F, Fang Q, Ge Z, Yu N, Xu S, Fan X. Common BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer families: a meta-analysis from systematic review. *Mol Biol Rep. 1 mars* 2012;39(3):2109-18.
12. Vos JR, Hsu L, Brohet RM, Mourits MJE, de Vries J, Malone KE, et al. Bias Correction Methods Explain Much of the Variation Seen in Breast Cancer Risks of BRCA1/2 Mutation Carriers. *J Clin Oncol. 10 août* 2015;33(23):2553-62.
13. Clavel-Chapelon F, Gerber M. Reproductive factors and breast cancer risk. Do they differ according to age at diagnosis? *Breast Cancer Res Treat. mars* 2002;72(2):107-15.
14. Breast cancer and hormonal contraceptives: further results. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Contraception. sept* 1996;54(3 Suppl):1S-106S.
15. Picon Ruiz M, Morata Tarifa C, Valle Goffin JJ, Friedman ER, Slingerland JM. Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention. *Ca. 2017*;67(5):378-97.
16. Gray JM, Rasanayagam S, Engel C, Rizzo J. State of the evidence 2017: an update on the connection between breast cancer and the environment. *Environ Health [Internet]. 2 sept* 2017 [cité 26 oct 2018];16. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5581466/>
17. Cifu G, Arem H. Adherence to lifestyle-related cancer prevention guidelines and breast cancer incidence and mortality. *Ann Epidemiol [Internet]. 18 sept* 2018 [cité 26 oct 2018]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1047279718304952>
18. Tavassoli F.A., Devilee P. (Eds.). *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. 2003;
19. Sinn H-P, Kreipe H. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. *Breast Care. mai* 2013;8(2):149-54.
20. Colzani E, Johansson ALV, Liljegren A, Foukakis T, Clements M, Adolfsson J, et al. Time-dependent risk of developing distant metastasis in breast cancer patients according to treatment, age and tumour characteristics. *Br J Cancer. 4 mars* 2014;110(5):1378-84.
21. Veronesi U, Viale G, Rotmensz N, Goldhirsch A. Rethinking TNM: Breast cancer TNM classification for treatment decision-making and research. *The Breast. 1 févr* 2006;15(1):3-8.
22. Roodi N, Bailey LR, Kao WY, Verrier CS, Yee CJ, Dupont WD, et al. Estrogen receptor gene analysis in estrogen receptor-positive and receptor-negative primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst. 15 mars* 1995;87(6):446-51.
23. Jatoi I, Anderson WF, Jeong J-H, Redmond CK. Breast Cancer Adjuvant Therapy: Time to Consider Its Time-Dependent Effects. *J Clin Oncol. 10 juin* 2011;29(17):2301-4.
24. Dunnwald LK, Rossing MA, Li CI. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res. 2007*;9(1):R6.
25. Dent R, Hanna WM, Trudeau M, Rawlinson E, Sun P, Narod SA. Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat. mai* 2009;115(2):423-8.
26. Brenton JD, Carey LA, Ahmed AA, Caldas C. Molecular Classification and Molecular Forecasting of Breast Cancer: Ready for Clinical Application? *J Clin Oncol. 10 oct* 2005;23(29):7350-60.
27. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer. *J Clin Oncol. 20 mai* 2009;27(10):1736-50.
28. Penault-Llorca F, Radosevic-Robin N. Ki67 assessment in breast cancer: an update. *Pathology (Phila). 1 févr* 2017;49(2):166-71.
29. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol. sept* 2013;24(9):2206-23.
30. Prat A, Cheang MCU, Martín M, Parker JS, Carrasco E, Caballero R, et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 janv* 2013;31(2):203-9.
31. Krishnamurti U, Silverman JF. HER2 in breast cancer: a review and update. *Adv Anat Pathol. mars* 2014;21(2):100-7.
32. Treatment of HER2-positive breast cancer: current status and future perspectives | *Nature Reviews Clinical Oncology [Internet]. [cité 28 oct 2018]*. Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/nrclinonc.2011.177>
33. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med. 11 nov* 2010;363(20):1938-48.
34. Cheang MCU, Voduc D, Bajdik C, Leung S, McKinney S, Chia SK, et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 1 mars* 2008;14(5):1368-76.
35. Roy R, Chun J, Powell SN. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer. 23 déc* 2011;12(1):68-78.
36. Arpino G, Pensabene M, Condello C, Ruocco R, Cerillo I, Lauria R, et al. Tumor characteristics and prognosis in familial breast cancer. *BMC Cancer [Internet]. 29 nov* 2016 [cité 26 oct 2018];16. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5129604/>
37. Mutations de BRCA1/2 : d'Angelina Jolie à la thérapie - *Revue Médicale Suisse [Internet]. [cité 17 août 2018]*. Disponible

sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-519/Mutations-de-BRCA1-2-d-Angelina-Jolie-a-la-therapie>

38. Ten-Year Survival in Patients With BRCA1-Negative and BRCA1-Positive Breast Cancer: Journal of Clinical Oncology: Vol 31, No 26 [Internet]. [cité 28 oct 2018]. Disponible sur: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2012.45.3571?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%3Dpubmed
39. Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 126: Management of gynecologic issues in women with breast cancer. *Obstet Gynecol.* mars 2012;119(3):666-82.
40. Maltaris T, Seufert R, Fischl F, Schaffrath M, Pollow K, Koelbl H, et al. The effect of cancer treatment on female fertility and strategies for preserving fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* févr 2007;130(2):148-55.
41. Madsen BL, Giudice L, Donaldson SS. Radiation-induced premature menopause: a misconception. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 30 juill 1995;32(5):1461-4.
42. Kasum M, Beketić-Orešković L, Peddi PF, Orešković S, Johnson RH. Fertility after breast cancer treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1 févr 2014;173:13-8.
43. Blumenfeld Z. Chemotherapy and fertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 1 juin 2012;26(3):379-90.
44. Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Chapter 4- Fertility preservation in women with breast cancer. *Clin Obstet Gynecol.* déc 2010;53(4):753-62.
45. Blumenfeld Z. Preservation of fertility and ovarian function and minimalization of chemotherapy associated gonadotoxicity and premature ovarian failure: the role of inhibin-A and -B as markers. *Mol Cell Endocrinol.* 22 févr 2002;187(1-2):93-105.
46. Meirou D, Biederman H, Anderson RA, Wallace WHB. Toxicity of chemotherapy and radiation on female reproduction. *Clin Obstet Gynecol.* déc 2010;53(4):727-39.
47. Fleischer RT, Vollenhoven BJ, Weston GC. The effects of chemotherapy and radiotherapy on fertility in premenopausal women. *Obstet Gynecol Surv.* avr 2011;66(4):248-54.
48. Hormonothérapie dans le cancer du sein invasif, update 2016 - Revue Médicale Suisse [Internet]. [cité 16 août 2018]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-531/Hormonotherapie-dans-le-cancer-du-sein-invasif-update-2016>
49. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet.* 9 mars 2013;381(9869):805-16.
50. Meirou D, Schiff E. Appraisal of chemotherapy effects on reproductive outcome according to animal studies and clinical data. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2005;(34):21-5.
51. Gougeon A. Human ovarian follicular development: from activation of resting follicles to preovulatory maturation. *Ann Endocrinol.* mai 2010;71(3):132-43.
52. Azim HA, Santoro L, Pavlidis N, Gelber S, Kroman N, Azim H, et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. *Eur J Cancer Oxf Engl.* 1990. janv 2011;47(1):74-83.
53. te Velde ER, Scheffer GJ, Dorland M, Broekmans FJ, Fauser BC. Developmental and endocrine aspects of normal ovarian aging. *Mol Cell Endocrinol.* 25 oct 1998;145(1-2):67-73.
54. Roness H, Gavish Z, Cohen Y, Meirou D. Ovarian follicle burnout: A universal phenomenon? *Cell Cycle.* 15 oct 2013;12(20):3245-6.
55. Braems G, Denys H, De Wever O, Cocquyt V, Van den Broecke R. Use of Tamoxifen Before and During Pregnancy. *The Oncologist.* nov 2011;16(11):1547-51.
56. Web-Based Survey of Fertility Issues in Young Women With Breast Cancer: Journal of Clinical Oncology: Vol 22, No 20 [Internet]. [cité 30 oct 2018]. Disponible sur: <http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2004.01.159>
57. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Haggerty K, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 juin 2006;24(18):2917-31.
58. Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, Katz A, Ai WZ, Chien AJ, et al. Pre-treatment fertility counseling and fertility preservation improve quality of life in reproductive age women with cancer. *Cancer.* 15 mars 2012;118(6):1710-7.
59. Cahill DJ, Wardle PG, Harlow CR, Hunt LP, Hull MG. Expected contribution to serum oestradiol from individual ovarian follicles in unstimulated cycles. *Hum Reprod Oxf Engl.* sept 2000;15(9):1909-12.
60. Oktay K, Buyuk E, Libertella N, Akar M, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 juill 2005;23(19):4347-53.
61. Kim J, Turan V, Oktay K. Long-Term Safety of Letrozole and Gonadotropin Stimulation for Fertility Preservation in Women With Breast Cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2016;101(4):1364-71.
62. Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate - Fertility and Sterility [Internet]. [cité 22 août 2018]. Disponible sur: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(06\)00843-0/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(06)00843-0/fulltext)
63. Reddy J, Turan V, Bedoschi G, Moy F, Oktay K. Triggering final oocyte maturation with gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) versus human chorionic gonadotropin (hCG) in breast cancer patients undergoing fertility preservation: an extended experience. *J Assist Reprod Genet.* juill 2014;31(7):927-32.
64. von Wolff M, Thaler CJ, Frambach T, Zeeb C, Lawrenz B, Popovici RM, et al. Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase. *Fertil Steril.* oct 2009;92(4):1360-5.
65. Chen H, Wang Y, Lyu Q, Ai A, Fu Y, Tian H, et al. Comparison of live-birth defects after luteal-phase ovarian stimulation vs. conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization and vitrified embryo transfer cycles. *Fertil Steril.* mai 2015;103(5):1194-1201.e2.
66. Cakmak H, Rosen MP. Random-start ovarian stimulation in patients with cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.* juin 2015;27(3):215-21.
67. Moffat R, Güth U. Preserving fertility in patients undergoing treatment for breast cancer: current perspectives. *Breast Cancer Dove Med Press.* 2014;6:93-101.
68. Pavot, W., & Diener, E.. (2013) . The Satisfaction with Life Scale (SWL) . Measurement Instrument.
69. Diener E, Emmons RA, Larsen RJ, Griffin S. The Satisfaction With Life Scale. *J Pers Assess.* 1 févr 1985;49(1):71-5.
70. Validation of a Decision Regret Scale - Jamie C. Brehaut, Annette M. O'Connor, Timothy J. Wood, Thomas F. Hack, Laura Siminoff, Elisa Gordon, Deb Feldman-Stewart, 2003 [Internet]. [cité 10 sept 2018]. Disponible sur: http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0272989X03256005?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rft_dat=cr_pub%3Dpubmed&
71. THE WHOQOL GROUP. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF Quality of Life Assessment. *Psychological Medicine.* Cambridge University Press; 1998;28(3):551-8.
72. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 juin 2008;26(16):2630-5.
73. Conlon N, Howard J, Catalano J, Gallagher M, Tan LK, Corben AD. Breast Carcinoma in Young Women: No Evidence of

Increasing Rates of Metastatic Breast Carcinoma in a Single Tertiary Center Review. *Breast J.* mai 2016;22(3):287-92.

74. Christine Bouchardy, Matthias Lorez, Volker Arndt, and the NICER Working Group. Effects of age and stage on breast cancer survival in Switzerland. *Schweiz Krebsbulletin.* 2015;Nr. 2/2015:152.

75. Moore HCF, Unger JM, Phillips K-A, Boyle F, Hitre E, Porter D, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med.* 5 mars 2015;372(10):923-32.

6. ANNEXE: QUESTIONNAIRES

Questionnaires destinés aux patientes

- En quelle année a été diagnostiqué votre cancer du sein ?
- Caractéristiques du cancer (type, stade): ...
- De quel traitements avez vous bénéficié et en quelle année (chimiothérapie, hormonothérapie, radiothérapie, stimulation ovarienne) ? ...
- Quelle est votre évolution depuis la fin du traitement (récidives,...) et votre état de santé actuel ?
- Aviez-vous des enfants au moment du diagnostic de cancer du sein ? Oui Non
Combien ?
- Avez-vous désiré une grossesse depuis la fin de votre traitement? Oui Non
- Avez-vous été enceinte depuis la fin de votre traitement? Oui Non
Si oui :
 - Votre grossesse était-elle spontanée ? Oui Non
 - Avez-vous eu recours aux ovocytes/ovocytes
impregnés cryoconservés? Oui Non
L'implantation a-t-elle réussi ? Oui Non
 - Combien de grossesses avez-vous eues ?
 - Comment s'est déroulé votre/vos grossesses ?
 -
- Avez-vous pris régulièrement l'hormonothérapie (si prescrite) ? Oui Non
- Avez-vous interrompu prématurément l'hormonothérapie en raison
d'un désir de grossesse ? Oui Non
- Désirez-vous actuellement une nouvelle grossesse ? Oui Non
- Estimez-vous avoir été bien conseillée au sujet des méthodes de préservation de la fertilité ?
- J'ai eu l'opportunité de discuter avec une autre patiente ayant eu
recours à une procédure de stimulation ovarienne Oui Non
- J'aurais aimé l'avoir l'occasion de discuter avec une autre patiente
ayant eu recours à la stimulation ovarienne Oui Non

Repensez à votre décision d'avoir recours à un traitement de préservation de la fertilité par stimulation ovarienne suite aux rencontres avec vos spécialistes. Veuillez indiquer votre accord ou désaccord avec les énoncés suivants en entourant de 1 (totalement en accord) à 5 (totalement en désaccord).

	Totalement en accord	Plutôt en accord	Ni en accord, ni en désaccord	Plutôt en désaccord	Totalement en désaccord
1. Je pense que ce choix de traitement était la bonne décision	1	2	3	4	5
2. Je regrette le choix de traitement qui a été fait	1	2	3	4	5
3. Je referais le même choix de traitement si j'avais à le reprendre à nouveau	1	2	3	4	5
4. Ce choix de traitement m'a causé du tort	1	2	3	4	5
5. Ce choix de traitement m'a été bénéfique	1	2	3	4	5

https://decisionaid.ohri.ca/francais/docs/echelle_regret_decisionnel.pdf / http://decisionaid.ohri.ca/docs/develop/User_Manuals/UM_Regret_Scale.pdf

Pour chacun des énoncés suivants, veuillez entourer le chiffre qui correspond le mieux à votre degré d'accord ou de désaccord.

	Totalement en désaccord	En désaccord	Légèrement en désaccord	Ni en désaccord, ni en accord	Légèrement en accord	En accord	Totalement en accord
1. En général, ma vie correspond de près à mes idéaux	1	2	3	4	5	6	7
2. Mes conditions de vie sont excellentes.	1	2	3	4	5	6	7
3. Je suis satisfaite de ma vie.	1	2	3	4	5	6	7
4. Jusqu'à maintenant, j'ai obtenu les choses importantes que je voulais de la vie.	1	2	3	4	5	6	7
5. Si je pouvais recommencer ma vie, je n'y changerais presque rien.	1	2	3	4	5	6	7

https://www.researchgate.net/profile/Luc_Pelletier3/publication/232520893_L%27Echelle_de_satisfaction_de_vie_Validation_canadienne-francaise_du_Satisfaction_With_Life_Scale/links/56a11acd08ae2afab88288c0/L'Echelle-de-satisfaction-de-vie-Validation-canadienne-francaise-du-Satisfaction-With-Life-Scale.pdf

Les questions suivantes s'intéressent à votre ressenti sur votre qualité de vie, santé, et autres domaines. Veuillez répondre à toutes les questions en cochant la réponse qui vous paraît la plus appropriée pour vous.

	très mauvaise	mauvaise	ni mauvaise ni bonne	bonne	très bonne
1. Comment évaluez-vous votre qualité de vie ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	très insatisfait	insatisfaite	ni satisfaite ni insatisfaite	satisfaite	très satisfaite
2. Etes-vous satisfaite de votre santé ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	pas du tout	un peu	modérément	beaucoup	extrêmement
3. La douleur physique vous empêche t'elle de faire ce dont vous avez envie ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Avez-vous besoin d'un traitement médical quotidiennement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Aimez-vous votre vie ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Estimez-vous que votre vie a du sens ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Etes-vous capable de vous concentrer ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Vous sentez-vous en sécurité dans votre vie quotidienne ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Vivez-vous dans un environnement sain ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Avez-vous assez d'énergie dans votre vie quotidienne ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Acceptez-vous votre apparence physique ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Avez-vous assez d'argent pour satisfaire vos besoins ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Avez-vous accès aux informations nécessaires pour votre vie quotidienne ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

14. Avez-vous souvent l'occasion de pratiquer des loisirs ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	très difficilement	difficilement	assez facilement	facilement	très facilement
15. Comment arrivez-vous à vous déplacer ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	très insatisfaite	insatisfaite	ni satisfaite ni insatisfaite	satisfaite	très satisfaite
16. Etes-vous satisfaite de votre sommeil ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Etes-vous satisfaite de votre capacité à effectuer les tâches de la vie quotidienne ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Etes-vous satisfaite de votre capacité à effectuer votre activité professionnelle ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Etes-vous satisfaite de vous ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Etes-vous satisfaite de vos relations avec les autres ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Etes-vous satisfaite de votre vie sexuelle ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Etes-vous satisfait du soutien de vos amis ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Etes-vous satisfaite de votre lieu de vie ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Etes-vous satisfaite de votre accès aux services de santé ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Etes-vous satisfaite de votre moyen de transport ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	jamais	parfois	assez souvent	très souvent	tout le temps
26. Avez-vous souvent des sentiments négatifs tels que la mélancolie, le désespoir, l'anxiété ou la dépression ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

http://www.who.int/mental_health/media/en/76.pdf / <http://www.lab-epsilon.fr/upload/Questionnaire/WHOQOL-BREF.pdf>

- Avez-vous des commentaires supplémentaires ?

Merci de votre participation !