Année 2022/2023

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État
par

Cam DUONG

Née le 11 avril 1994 à Neuilly-sur-Seine (92)

Les troubles anxio-dépressifs chez les patientes atteintes de cancer du sein : quels critères socio-démographiques associés et quels impacts sur les facteurs pronostiques, la rechute et la survie ?

Présentée et soutenue publiquement le **21 septembre 2023** devant un jury composé de :

Présidente du jury :
Pr Lobna OULDAMER, Gynécologie Obstétrique, Faculté de médecine de Tours

Membres du jury :
Pr Christophe VANDIER, directeur de l'unité Inserm Nutrition Croissance et Cancer - Université de Tours
Dr Julie DELVALLEE, Gynécologie Obstétrique - PH - CHU - Tours
Dr Jérôme LORENZINI, Gynécologie Obstétrique - CCA - Faculté de Médecine - Tours
Dr Bertrand PORRO, Psychologie – Institut de Cancérologie de l'Ouest - Nantes

Directrice de thèse : Dr Caroline GOUPILLE Praticien hospitalier - Unité Inserm Nutrition Croissance et Cancer – CHU - Tours

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN
Pr Henri MARRET

ASSESSEURS
Pr Denis ANGOULVANT, Pédagogie
Pr Mathias BUCHLER, Relations internationales
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, Moyens – relations avec l'Université
Pr Clarisse DIBAO-DINA, Médecine générale
Pr François MAILLOT, Formation Médicale Continue
Pr Patrick VOURC'H, Recherche

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE
Mme Carole ACCOLAS

****

DOYENS HONORAIRES
Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES
Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Luc FAVARD
Pr Bernard FOUQUET
Pr Yves GRUEL
Pr Gérard LORETTE
Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES
P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINE – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE - A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis .....Cardiologie
APETOH Lionel .....Immunologie
AUPART Michel.....Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique .....Cardiologie
BACLE Guillaume.....Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....Psychiatrie ; addictologie
BARBIER François.....Médecine intensive et réanimation
BARILLOT Isabelle.....Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe .....Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora .....Pharmacologie clinique
BERHOUET Julien.....Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne .....Cardiologie
BERNARD Louis .....Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle ....Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique .....Physiologie
BOURGUIGNON Thierry .....Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent .....Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....Urologie
BUCHLER Matthias.....Néphrologie
CAILLE Agnès .....Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles.....Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....Neurologie
COTTIER Jean-Philippe .....Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....Thérapeutique
DESMIDT Thomas .....Psychiatrie
DESOUBEAUX Guillaume.....Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe .....Anatomie
DI GUISTO Caroline .....Gynécologie obstétrique
DIOT Patrice.....Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague .....Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri .....Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan .....Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure.....Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent .....Cardiologie
FOUGERE Bertrand .....Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle .....Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe .....Rhumatologie
GUERIF Fabrice .....Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge .....Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....Thérapeutique
HANKARD Régis.....Pédiatrie
HERAULT Olivier .....Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis .....Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....Biologie cellulaire
IVANES Fabrice .....Physiologie
LABARTHE François .....Pédiatrie
LAFFON Marc .....Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique .....Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....Gastroentérologie, hépatologie

LEGRAS Antoine.....Chirurgie thoracique
LESCANNE Emmanuel.....Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric.....Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude .....Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent .....Dermato-vénéréologie
MAILLOT François .....Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain .....Pneumologie
MARRET Henri .....Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel .....Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine .....Pédiatrie
MOREL Baptiste.....Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain.....Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa .....Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....Rhumatologie
ODENT Thierry.....Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi .....Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles .....Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric .....Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck .....Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....Physiologie
REMERAND Francis .....Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab .....Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria .....Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte.....Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre .....Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....Génétique
VELUT Stéphane.....Anatomie
VOURC'H Patrick.....Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé .....Immunologie
ZEMMOURA Ilyess .....Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien .....Soins palliatifs
ROBERT Jean.....Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra.....Médecine interne
BISSON Arnaud .....Cardiologie (CHRO)
BRUNAULT Paul .....Psychiatrie d'adultes, addictologie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas.....Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie .....Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane .....Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas .....Physiologie
GOUILLEUX Valérie.....Immunologie
HOARAU Cyrille .....Immunologie
KERVARREC Thibault.....Anatomie et cytologie pathologiques
LE GUELLEC Chantal.....Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie .....Dermatologie
LEFORT Bruno.....Pédiatrie
LEJEUNE Julien .....Hématologie, transfusion
LEMAIGNEN Adrien .....Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine .....Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas.....Médecine d'urgence
PARE Arnaud.....Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric.....Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme .....Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie .....Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....Bactériologie
TERNANT David.....Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline.....Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....Neurosciences
NICOGLOU Antonine .....Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile .....Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain .....Médecine Générale
BARBEAU Ludivine.....Médecine Générale
CHAMANT Christelle .....Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle.....Médecine Générale
LAMARRE Valérie.....Médecine Générale
LE GALLOU Laurence .....Médecine Générale
PAUTRAT Maxime .....Médecine Générale
RUIZ Christophe.....Médecine Générale
SAMKO Boris.....Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache .....Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit.....Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie .....Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues .....Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie.....Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice .....Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GUEGUINOU Maxime.....Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HEUZE-VOURCH Nathalie.....Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne.....Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric .....Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie .....Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe .....Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe .....Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William .....Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha .....Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille .....Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud .....Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
WARDAK Claire.....Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale
BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale
LAMANDE Marc .....Praticien Hospitalier

Pour l'orthophonie
BATAILLE Magalie.....Orthophoniste
CLOUTOUR Nathalie.....Orthophoniste
CORBINEAU Mathilde.....Orthophoniste
EL AKIKI Carole .....Orthophoniste
HARIVEL OUALLI Ingrid .....Orthophoniste
IMBERT Mélanie .....Orthophoniste
SIZARET Eva .....Orthophoniste

Pour l'orthoptie
BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes
de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois d'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits aux indigents,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couverte d'opprobre
Et méprisée de mes confrères et consœurs
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Aux membres de mon jury,

A Madame le Professeur Lobna OULDAMER,
Vous me faites l'honneur de présider le jury de ma thèse. Vous avez grandement contribué à mon apprentissage et à ma formation chirurgicale. Vous avez été d'un grand soutien durant mes semestres en chirurgie gynécologique. Je vous suis profondément reconnaissante pour l'enseignement que vous m'avez apporté.

A ma directrice de thèse, Madame le Docteur Caroline GOUPILLE,
Merci d'avoir accepté de diriger ma thèse. Merci pour votre rigueur, votre disponibilité, vos encouragements et vos précieux conseils. Réaliser cette étude avec vous a été un réel plaisir et je suis très fière du travail que nous avons mené.

A Monsieur le Professeur Christophe VANDIER,
Vous me faites l'honneur de juger mon travail et je vous en remercie. Soyez assuré de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Bertrand PORRO,
Vous me faites l'honneur de juger mon travail et je suis ravie de vous compter parmi les membres de mon jury.

A Madame le Docteur Julie DELVALLEE,
Merci d'avoir accepté de juger ma thèse. Tu réponds présente depuis mes débuts à Tours. Merci pour tout le savoir chirurgical que tu m'as transmis et pour tes précieux conseils. Avec toi j'ai appris la rigueur et je suis toujours restée confiante, car je savais que je pouvais toujours compter sur toi.

A Monsieur le Docteur Jérôme LORENZINI,
Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci pour le savoir que tu m'as transmis, pour ta patience et ton soutien. Tu m'as connue à mes débuts et si j'ai évolué favorablement, c'est bien grâce à toi.

A l'ensemble des équipes,

A Monsieur le Professeur Henri MARRET,
Merci pour l'écoute et la gentillesse dont vous avez toujours su faire preuve, pour votre confiance et votre disponibilité.

A Monsieur le Professeur Frank PERROTIN,
Merci pour l'enseignement que vous m'avez apporté, notamment en salle de naissance et en médecine fœtale.

A Madame le Professeur Caroline DIGUISTO,
Merci pour la formation de qualité que tu m'as offerte, pour ton calme même dans les situations d'urgence, travailler avec toi est un réel plaisir.

A Joseph et Vanda, vous avez été mes premiers chefs de clinique et vous m'avez appris les bases de l'obstétrique et de la chirurgie. Vous m'avez guidée avec bienveillance et rigueur et je vous remercie.

A Jérôme P., merci pour ta disponibilité et ta présence depuis mes débuts. Tu as toujours quelque chose à m'apprendre et si j'ai grandi, du moins intérieurement, c'est en partie grâce à toi.

A Caroline, tu m'as appris à sortir des protocoles et à réfléchir autrement, merci pour tes précieux conseils et ton soutien.

A Lauranne, Marion, Carine, Amaury, Laura, Anne-Charlotte, Marie, Roxane et Thomas, merci de m'avoir guidée et accompagnée en salle comme au bloc, pour vos précieux conseils et votre disponibilité.

A l'équipe des SF, des AP et des AS d'Olympe de Gouges, avec qui j'ai énormément appris et ce dans la bonne humeur, merci pour tout.

A Margot, merci pour ta rigueur et ton aide si précieuse pour ma thèse, je te souhaite une très belle carrière.

Au CH de Chartres, un grand merci notamment aux IDE de gynécologie pour votre bonne humeur et votre soutien.

Au service de chirurgie viscérale, vous m'avez donné la fibre pour la chirurgie. Merci pour votre gentillesse et votre enseignement.

A ma grande famille, éparpillée aux quatre coins du globe et qui m'est si chère, et plus particulièrement :

A Papa, merci pour l'éducation que tu m'as donnée, merci pour ton soutien infaillible et ton amour inconditionnel. Merci d'avoir toujours été là, je te serai reconnaissante à jamais. Je t'aime de tout mon cœur.

A Maman, qui a toujours cru en moi. Je pense très fort à toi.

A U, qui m'a élevée depuis ma naissance, tu m'as transmis ta passion pour la cuisine et ton sens de l'altruisme. Tu es partie alors que je finalisais la relecture de ce travail.
Ma thèse t'est dédiée.

A Isa, Van, Eric et Gaëlle, ma deuxième famille, merci pour votre soutien en toutes circonstances, je vous dois énormément. Vous pourrez toujours compter sur moi.

A Caro, ma sœur, qui m'a toujours encouragée dans cette voie**,** merci pour ton soutien et ton amour sans limite.

A Ambre et Florian, merci d'avoir toujours répondu présent, vous occuperez toujours une grande place dans mon cœur.

A Nath et Gab, merci pour votre joie de vivre et votre générosité.

Aux cousines, sur qui je pourrai toujours compter.

A Co Bé, pour ton soutien infaillible, pour la confiance que tu me portes et ta générosité.

A Lise, merci de m'avoir accueillie si chaleureusement, merci pour votre soutien et votre affection.

A mes copains,

A Antoine, mon pilier et plus cher ami depuis 16 ans. Merci d'avoir toujours été là pour moi, tu pourras toujours compter sur moi.

A Sacha, merci d'avoir toujours été à l'écoute, je t'ai vu grandir et je suis fière de l'aventurier que tu es devenu. Merci à ta famille et à toi de m'avoir accueillie à bras ouverts.

A Anna, avec qui je peux discuter sans filtre, merci de faire rayonner ma vie depuis tant d'années.

A Juliette et Margot, mes modèles. Merci pour votre spontanéité et pour tous les moments passés ensemble.

A Victor, Paul et Miko, je suis si chanceuse de vous connaître et je sais que je pourrai toujours compter sur vous.

A Paola, sans qui ma vie serait bien différente. Merci pour ton soutien depuis tant d'années, ta présence continue et ton affection.

A Alex, mon frère depuis bientôt 25 ans et sur qui je pourrai toujours compter.

A Nono, mon acolyte depuis la P1. Merci pour ta bonne humeur et ta bonté, pour toutes nos discussions. Je suis si fière des gynécologues que nous sommes devenues.

A Angie, ma femme, toujours à l'écoute, tu as toujours su trouver les bons mots. Je te souhaite tout le meilleur pour l'internat qui t'attend.

A Elssa, pour ta douceur et ta créativité, je sais que je pourrai toujours compter sur toi.

A Juliette, que j'admire tant, continue de briller sur le monde de jour comme de nuit.

A Elza, mon compagnon d'externat. De New York à Tokyo, je ne pouvais pas imaginer meilleure partenaire que toi et je suis fière de la chirurgienne, de l'aventurière et de la femme que tu es.

A Etienne, merci pour ta disponibilité et tes blagues douteuses qui me font toujours rire.

A Arnaud, l'un des piliers de mon externat, merci pour ta profonde gentillesse et ton soutien.

A Romain, merci pour ton écoute et tes précieux conseils durant l'externat.

A Elsa, je suis si reconnaissante de t'avoir comme amie, merci d'avoir rendu mes années d'internat plus belles et plus douces, merci d'avoir veillé sur moi.

A Marie, mon estomac sur pattes, ma co-interne et véritable amie. Je suis fière du chemin que tu as parcouru et de nous voir être sacrées docteur le même jour.

A Claire, tu m'as tant appris à mes débuts en chirurgie. Tu es un modèle de femme et tu as toujours su écouter et réconforter.

A Justine, merci pour ta douceur, ta gentillesse, tes précieux conseils et ces allers retours dans ton bolide.

A Flo, mon modèle depuis le premier jour, mon rayon de soleil. Tu excelles partout. Je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu m'as appris.

A Clem, que j'admire tant pour ta douceur et ton caractère. Merci pour tous tes conseils et pour m'avoir tant fait rire durant notre stage.

A Helena, une de mes plus belles rencontres de l'internat, toujours à l'écoute, je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu m'as apporté.

A Leila, merci pour ton énergie et ta bonne humeur, merci d'avoir été un réel soutien.

A Camille, Myriam, merci pour le semestre incroyable à vos côtés et pour ces moments exceptionnels de Tours à Cork.

A Alice, bien plus qu'une amie, tu es une véritable sœur pour moi. Merci pour tout.

A Louise, pour ta gentillesse infinie, mes galères de voiture et nos bons repas.

A Zeineb, Sarah, Estelle, Amandine, Alex, Noémie, Agathe, Marie DS, Marine et Wiame, mes co-internes et amis, merci pour ces semestres à vos côtés.

A Noa et Abdallah, merci d'avoir veillé sur moi, merci pour votre soutien surtout dans les moments les plus difficiles, merci d'avoir créé cette ambiance si chaleureuse et familiale dans le service.

A Caro, Sarah, Nao, Aurel et Hugo, merci pour votre bonne humeur et pour ces merveilleux moments passés à Tours.

A Marion, Dim, Anne-Cé, Cécile, Alexia, Tanguy et Cécile, vous avez rendu mon premier confinement bien plus agréable et facile à supporter. Merci pour tous les souvenirs que nous avons créés.

A Chayma, Sihem, Hicham et Zineb, mes colocs, merci pour tous les moments de joie et tous les repas que nous avons partagés.

A Caillou, merci pour tout le soutien que tu m'apportes depuis tant d'années, pour ta patience et ton écoute. Tu as toujours répondu présent, parfois malgré la distance, et tu as toujours fait de mon bonheur ta priorité. Merci pour les folles aventures que nous avons vécues et les plus belles à venir.

Sans oublier ceux qui m'ont grandement inspirée, qui m'ont transmis le goût d'apprendre et qui veillent désormais sur moi.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS.....14

RESUME.....15

INTRODUCTION 17

MATERIEL ET METHODES.....23

RESULTATS.....28

1.1 Association entre les troubles anxio-dépressifs et les caractéristiques générales et socio-démographiques des patientes 28

1.2 Association entre troubles anxio-dépressifs et présentation du cancer du sein et ses critères d'agressivité.....33

1.3 Impact des troubles anxio-dépressifs sur les délais de rechute et de survie 36

1.4 Impact des classes de médicaments prescrits pour troubles anxio-dépressifs sur les délais de rechute et de survie 41

DISCUSSION.....43

CONCLUSION 51

BIBLIOGRAPHIE 52

ANNEXES 57

LISTE DES ABREVIATIONS

AD : Anxiété et Dépression

AJCC : American Joint Committee on Cancer

BDI : Beck Depression Inventory

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIM : Classification Internationale des Maladies

CSP : Catégorie Socio-Professionnelle

CYP : Cytochrome

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

IL : Interleukine

INSEE : Institut Nationale de la Statistique et des Sciences Économiques

IMC : Indice de Masse Corporelle

HPA : Axe Hypothalamo-Hypophysaire

ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine

IRNA : Inhibiteurs de la Recapture de la Noradrénaline

IRSNA : Inhibiteurs de Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

Troubles AD : Troubles Anxio-Dépressifs

RH+ : Récepteurs Hormonaux Positifs

RH- : Récepteurs Hormonaux Négatifs

PBR : Récepteur Périphérique aux Benzodiazépines

PHQ-9 : 9-question Patient Health Questionnaire (PHQ-9)

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

RESUME

Introduction : Outre son origine génétique, les recherches récentes suggèrent l'influence de facteurs environnementaux et comportementaux dans l'incidence et la progression du cancer du sein. Les troubles anxio-dépressifs (AD), générant des perturbations sociales et physiologiques, peuvent jouer un rôle, mais les résultats sont encore peu nombreux et hétérogènes. Chez des patientes atteintes d'un cancer du sein, les objectifs de l'étude étaient de définir les caractères socio-démographiques des patientes associées à des troubles anxio-dépressifs ainsi que d'évaluer l'impact de ces troubles sur les facteurs pronostiques et sur les délais de rechute et de survie.

Méthodes : Il s'agit une étude rétrospective et unicentrique incluant 215 patientes opérées d'un cancer du sein au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Tours entre 2012 et 2014. Les données collectées, à partir du logiciel informatique DPP, incluent les caractéristiques personnelles des patientes (âge, IMC…), socio-démographiques (composition du foyer, lieu d'habitation, profession…), psychologiques (événement traumatisants) et les critères histopronostiques de la tumeur ainsi que son évolution (rechute, survie). Les patientes ont été considérées comme anxieuses ou dépressives sur la base de comptes rendus médicaux et des traitements.

Résultats : Soixante-dix-sept patientes ont présenté des troubles AD, représentant 35,8% de la population étudiée. Celles-ci étaient un peu plus âgées, comparé aux patientes sans trouble AD connu (61,5 ans vs 57 ans, p=0,02), et ont subi plus fréquemment un événement traumatisant (p=0,03). Il n'a pas été retrouvé d'association entre les troubles AD avant cancer et les différents critères d'agressivité du cancer au diagnostic. Il n'y a pas d'impact des troubles AD diagnostiqués avant cancer sur les délais de rechute et de survie. Cependant, les patientes qui ont développé des troubles AD après diagnostic du cancer ont un risque de métastase (p=0,02) et une mortalité (p=0,0026) plus élevés, comparé aux patientes n'ayant aucun trouble AD connu.

Conclusion : Ces résultats soulignent l'impact des troubles AD apparus après diagnostic de cancer sur les délais de rechute et de survie. Ces troubles pourraient favoriser la progression du cancer à cause d'interactions médicamenteuses, de dérèglement physiologique (immun, endocrinien, inflammatoire), par défaut d'observance et/ou par des comportements à risque. Une meilleure détection de ces troubles et une prise en charge optimale sur le plan psychologique pourraient améliorer le pronostic de ces patientes.

Mots clés : Cancer du sein, Anxiété, Dépression, Survie globale, Survie sans rechute

ABSTRACT

Introduction: In addition to its genetic origin, recent research suggests the influence of environmental and behavioral factors in the incidence and progression of breast cancer. Anxiety-depressive disorders (AD), generating social and physiological disturbances, may play a role, but results are still few and heterogeneous. In breast cancer patients, the aims of the study were to define the socio-demographic characteristics of patients associated with anxiety-depressive disorders, and to assess the impact of these disorders on prognostic factors and on relapse and survival times.

Methods: This is a retrospective, single-center study including 215 patients operated on for breast cancer at the Centre Hospitalier Universitaire (CHU) of Tours between 2012 and 2014. The data collected, using DPP computer software, included patients' personal characteristics (age, BMI...), socio-demographics (household composition, place of residence, occupation...), psychological (traumatic events) and histoprognostic criteria of the tumor as well as its evolution (relapse, survival). Patients were considered anxious or depressed on the basis of medical reports and treatments.

Results: Seventy-seven patients presented AD disorders, representing 35.8% of the study population. They were slightly older than patients with no known AD disorder (61.5 vs. 57 years, p= 0.02), and had more frequently experienced a traumatic event (p=0.03). No association was found between pre-cancer AD disorders and the various criteria of cancer aggressiveness at diagnosis. There was no impact of pre-cancer AD disorders on relapse and survival times. However, patients who developed AD disorders after cancer diagnosis had a higher risk of metastasis (p=0.02) and mortality (p=0.0026) compared to patients with no known AD disorders.

Conclusion: These results underline the impact of AD disorders emerging after cancer diagnosis on relapse and survival times. These disorders could promote cancer progression through medication interactions, physiological dysregulation (immune, endocrine, inflammatory), poor compliance and/or risky behaviors. A better detection of these disorders and psychological care and support could improve the prognosis of these patients.

Keywords: Breast cancer, Anxiety, Depression, Global survival, Relapse-free survival

INTRODUCTION

Cancer du sein, facteurs de risque et exposome

Le cancer du sein se situe au premier rang des cancers touchant la femme. En 2020, selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), plus de 2,26 millions de nouveaux cas ont été diagnostiqués et 685 000 décès ont été recensés dans le monde. Actuellement, les facteurs associés à la progression tumorale et la mortalité sont essentiellement cliniques avec la taille tumorale, les sous-types histologiques (distinguant les tumeurs hormono-dépendantes et indépendantes et les tumeurs surexprimant ou non HER-2), le grade histopronostique d'Elston-Ellis, le statut ganglionnaire et métastatique, la multifocalité tumorale, le cancer du sein inflammatoire….En France, la mortalité diminue depuis 20 ans, grâce au dépistage, à la prévention des risques et aux progrès thérapeutiques. Tous stades et grades confondus, le taux de survie à 5 ans est supérieur à 85%.

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle faisant sujet de nombreuses études épidémiologiques. Plusieurs facteurs de risque ont été établis tels que l'âge, le sexe, les prédispositions génétiques avec l'histoire familiale, et l'hyperoestrogénie (en rapport avec une puberté précoce ou une ménopause tardive). Cependant, ces facteurs ne peuvent pas expliquer à eux seuls l'incidence importante du cancer du sein dans les pays industrialisés (taux standardisés à l'âge : environ 90 pour 100 000 personnes pour l'Europe et l'Amérique du Nord, contre 30 pour 100 000 dans les pays en voie de développement comme l'Asie centrale).

Le concept d'exposome s'est développé ces dernières années pour chercher à expliquer la santé de l'individu par son milieu. Il correspond aux expositions environnementales auxquelles chacun est soumis au cours de sa vie. Ainsi, Christopher Paul Wild en 2005 définit par exposome «la totalité des expositions auxquelles un individu est soumis de la conception à la mort» (1). C'est une représentation complexe et dynamique des expositions à laquelle une personne est sujette tout au long de sa vie, intégrant l'environnement chimique, microbiologique, physique, social, médicamenteux, le style de vie, l'alimentation, ainsi que les infections. Plusieurs études se sont intéressées aux rôles des facteurs environnementaux sur les pathologies chroniques, incluant les cancers. En 2010,

Parkin et ses collaborateurs ont fait une contre analyse des estimations faites en 2009 par l'AICR (American Institute for Cancer Research) et du WCRF (World Cancer Research Fund) en se basant sur la population du Royaume-Uni (2). Ils pointent du doigt 14 facteurs de risque de cancer liés à l'environnement ou au style de vie, incluant le tabac, l'alcool, quatre éléments du régime alimentaire (viande, fruits et légumes, fibres et sel), le surpoids, le manque d'exercice physique, la profession (exposition professionnelle), les infections, les rayonnements (ionisants et solaires), l'utilisation d'hormones et la reproduction (allaitement). La contribution de ces facteurs au développement d'un cancer varie suivant les cancers et entre les hommes et les femmes. Pour le cancer du sein, 26% des cas seraient attribuables à ces facteurs, avec par ordre d'importance, le surpoids/obésité (9%), l'alcool (6,4%) et le manque d'activité physique (3,4%). Christopher Paul Wild intègre également l'idée que « l'exposome humain représente aussi comment l'organisme d'un individu répond aux défis environnementaux en termes de génétique, d'épigénétique, de microbiote, ainsi qu'en termes de réponses physiologiques ». Se sont alors définis l'exposome externe (environnement, régimes alimentaires, etc.) et l'exposome interne, ce dernier correspondant à l'impact des facteurs environnementaux sur la physiologie (métabolites des polluants, altérations des processus biochimiques, etc.). Contrairement aux maladies infectieuses, les maladies de longue durée comme le cancer ne sont pas « communicables » d'une personne à l'autre. Cependant, l'épigénétique est susceptible de transférer un héritage intergénérationnel comme transgénérationnel, tant en termes d'évolution, de biologie générale, que de maladies.

La même année, en 2005, la France intégrait dans sa constitution la charte de l'environnement avec comme premier article « Chacun a le droit de vivre dans un environnement équilibré et respectueux de la santé ». En 2008, l'OMS formulait la définition des déterminants sociaux de la santé de la manière suivante : « Les déterminants sociaux de la santé sont les circonstances dans lesquelles les individus naissent, grandissent, vivent, travaillent et vieillissent ainsi que les systèmes mis en place pour faire face à la maladie », ces circonstances étant déterminées par des forces politiques, sociales et économiques. Ainsi, outre le style de vie (incluant les habitudes alimentaires, l'activité physique…) et l'exposition aux composants chimiques, l'environnement inclut aussi les facteurs socio-économiques (habituellement estimés par le niveau d'éducation, la profession et le niveau de revenus) et psycho-sociaux (stress, capacité d'adaptation, ressources

psychologiques, physiques, familiales et socioprofessionnelles). Concernant les facteurs socio-économiques, l'incidence du cancer du larynx ou du poumon est d'autant plus élevée que les conditions économiques sont défavorables alors que pour les mélanomes, les cancers de la prostate, de l'ovaire ou du sein, l'incidence est plus élevée dans les groupes socialement plus favorisés (3). Par ailleurs, bien que le stress favorise le développement de nombreuses maladies (pathologies cardiovasculaires, digestives, asthme, fibromyalgie…), la revue de Simon Schraub et al. en 2009 concluait que les événements stressants de la vie, d'un type de personnalité particulier ou une dépression étaient difficilement responsables de l'apparition de certains cancers (4).

Troubles anxieux et dépressifs et cancer du sein

Le terme d'anxiété recouvre plusieurs entités et peut être utilisé pour décrire un symptôme associant des manifestations psychiques (peur d'un danger imminent) à des manifestations somatiques (état de malaise, palpitations). Lorsque la symptomatologie est prolongée, qu'il existe un retentissement ou une altération sur le fonctionnement, nous parlons de troubles anxieux que les classifications internationales (CIM-11, DSM-5) ont déclinés en plusieurs entités diagnostiques tels que les troubles de panique avec ou sans agoraphobie, les troubles phobiques spécifiques, le trouble anxiété social et le trouble anxiété généralisée (les troubles stress post-traumatique (TSPT) et les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) étant désormais dissociés des troubles anxieux selon la cinquième version du DSM).

Les troubles dépressifs, plus communément désignés sous le terme de dépression, désignent à la fois l'épisode mais également la maladie dans ses différentes modalités évolutives. La sémiologie du trouble dépressif repose sur un ensemble de symptômes caractérisés par une altération pathologique de l'humeur, des cognitions dépressives (vision négative de soi et du monde), un ralentissement psychomoteur et des symptômes physiques (perturbations du sommeil, de l'appétit, de la libido). L'épisode dépressif est dit caractérisé lorsque l'ensemble de ces symptômes est présent de manière quotidienne, la plus grande partie de la journée, depuis au moins deux semaines. Les troubles dépressifs constituent une maladie psychiatrique touchant plus de 350 millions de personnes chaque année selon l'OMS. Selon l'enquête nationale menée par Santé Publique France en 2021 en France, 13%

des personnes âgées de 18 à 75 ans ont vécu un épisode dépressif dans l'année 2021 contre 9,8% en 2017, les conséquences liées à la pandémie du COVID expliquant en partie cette augmentation.

Plusieurs études se sont ainsi intéressées au cours des deux dernières décennies à l'influence du stress, des troubles anxieux et de la dépression sur le développement et la progression des cancers. Si le rôle du stress a été démontré dans le développement des maladies cardiovasculaires et neurodégénératives, son implication dans les cancers est discutée. Plusieurs mécanismes pourraient être impliqués, incluant des phénomènes immunologiques, neuroendocrines et génétiques, mais les études menées sur la relation entre stress et cancer se sont heurtées à plusieurs difficultés méthodologiques et retrouvaient des résultats contradictoires. La méta-analyse de Nielsen et al. (2006) incluant 18 études prospectives ne retrouvait pas d'association entre stress, événements marquants et incidence du cancer du sein alors que celle de Fan Tian et al. (2022) montrait une association faiblement significative entre antécédent de stress et incidence des cancers ainsi qu'un taux plus important de décès par cancer, notamment pour les cancers du sein, parmi les patients atteints de stress post-traumatique (5) (6).

Les troubles dépressifs seraient plus fréquents chez les patients atteints d'un cancer comparé à la population générale. Les données de la littérature retrouvent des taux de prévalence de troubles dépressifs allant de 15% à 30% chez les patients atteints d'un cancer. Selon la méta-analyse de Mitchell et al. (2011) incluant 24 études, 16,5% des patients atteints d'un cancer présentaient une dépression sévère définie par le DSM-IV, avec une hétérogénéité retrouvée entre les études, mais une prévalence de 24,6% pour tous les types de dépressions (7). La diversité des outils d'évaluation (Inventaire de Dépression de Beck-BDI-21, Hospital Anxiety and Depression scale = HADS, Mini International Neuropsychiatric Interview…) ainsi que les définitions variées des troubles dépressifs expliquent en partie l'hétérogénéité des résultats obtenus. Néanmoins, la méta analyse de Motahare Pilevarzadeh et al. (2019) incluant 72 études chez des patientes avec cancer du sein dans 30 pays différents montre que la prévalence de la dépression serait globalement de 32% mais qu'il existe une forte hétérogénéité entre les études d'un même pays et entre les régions du monde : l'Europe présente une prévalence moyenne de 27% contre 51% dans les pays de l'Est méditerranéen (8). On peut noter, en France, deux études qui

rapportent 37,1% (9) et 10,8% (10) de prévalence de la dépression chez les patientes. Cependant, les rôles de l'anxiété et de la dépression comme facteurs de risques d'incidence des cancers restent discutés. L'étude de Hee Kyung Ahn et al (2016) ne retrouvait pas de risque plus accru de cancer chez les patients atteints de dépression (11). La méta-analyse de Wang et al. (2019) incluant 41 études et 2,6 millions de personnes montrait une association significative entre l'anxiété et la dépression et le risque de cancer (RR: 1.13, 95% CI : 1.06–1.19) et le risque de mortalité (RR 1.21, 95% CI : 1.16–1.26)(12). Cependant les analyses par site spécifique de cancer ne retrouvaient pas d'augmentation de l'incidence pour les cancers du sein mais une augmentation significative de la mortalité spécifique (RR 1.40, 95% CI : 1.20–1.62). De manière concordante, la méta-analyse de Wang et al de 2020 sur 280 000 patientes avec cancer du sein montre qu'il existait une association significative entre la dépression et la rechute du cancer du sein (HR 1,24, 95% CI : 1,07-1,43) et la mortalité spécifique (HR 1,29, 95% CI 1,11-1,49). L'anxiété aurait un impact plus modéré sur la rechute et la mortalité toutes causes (HR1,13, 95% CI 1,07-1,19)(13).

Plusieurs mécanismes ont été évoqués pour expliquer le rôle de la dépression et l'anxiété dans le développement et la progression des cancers. Les patients atteints de troubles dépressifs sont, de par leur comportement, plus à risque de mauvaise observance au traitement, ont un risque suicidaire plus important, présentent une consommation alcoolo-tabagique, des troubles du sommeil et un comportement sédentaire plus élevés comparé à la population générale, ce qui pourrait favoriser la progression tumorale et une mortalité plus importante. De plus, la physiopathologie des troubles dépressifs et anxieux est complexe et implique plusieurs phénomènes, à la fois génétiques, immunologiques, endocrines et environnementaux. On observe chez les patients atteints de troubles anxieux et dépressifs une altération de l'axe hypothalamo-hypophysaire associée à une sécrétion accrue de cortisol, or un taux élevé de cortisol aurait potentiellement une action immunosuppressive et une capacité moindre de destruction des cellules tumorales (14). Des taux anormalement élevés de cortisol ont été retrouvés chez des patientes atteintes d'un cancer du sein (15). Plusieurs études ont relevé le rôle majeur de l'inflammation dans la physiopathologie de la dépression, bien que les mécanismes immunologiques impliqués ne soient pas encore précisés. Les recherches menées afin de mieux comprendre son développement ont mis en évidence des phénomènes communs retrouvés dans le

processus d'oncogénèse, dont l'activation de cascade de réponses inflammatoires (16).

En France, des études se sont intéressées à l'environnement socio-démographique et psychologique des patientes atteintes d'un cancer du sein ((9), (10), (17)) mais les données traitant de la relation entre anxiété/dépression et rechute et survie ne sont pas disponibles. En 2022, le projet BCExpose a débuté. C'est une étude pilote, multicentrique de la région du Grand Ouest avec des équipes de Tours, Nantes et Rennes, qui a pour objectif d'étudier l'impact des facteurs environnementaux (incluant les polluants, la nutrition, et l'environnement sociodémographique) sur l'incidence et le pronostic du cancer du sein. Dans ce contexte, une base de données concernant des patientes de Tours a besoin d'être complétée et mise à jour et nous avons décidé d'associer une recherche sur l'impact des troubles anxieux et dépressifs chez les patientes atteintes d'un cancer du sein.

Les objectifs principaux de cette étude sont donc d'évaluer l'anxiété et la dépression sur une population de femmes hospitalisées au CHRU de Tours pour un cancer du sein sur les années 2012 à 2014. Cette étude rétrospective ne permettant pas de délivrer de questionnaire d'évaluation de type PHQ-9 ou HADS, nous nous sommes basés sur les traitements médicaux des patientes et les comptes rendus de consultation mentionnant l'anxiété ou la dépression avant ou après le diagnostic de cancer du sein. Nous essayerons de décrire les caractéristiques démographiques et l'environnement social de ces patientes, de voir si ces états d'anxiété et de dépression sont associés à des critères d'agressivité du cancer du sein et si les délais de rechute ou de survie des patientes ayant un diagnostic connu de troubles anxieux ou dépressifs sont modifiés par rapport à des patientes qui n'ont aucun antécédent connu de trouble anxieux ni dépressifs.

MATERIEL ET METHODES

Population étudiée

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective et unicentrique. Notre étude se compose d'un échantillon de 215 patientes opérées d'un cancer du sein entre 2012 et 2014 au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Tours, permettant d'avoir un recul de plus de 10 ans. Pour la constitution de cet échantillon, nous avons sélectionné parmi les patientes opérées en 2012, 2013 et début 2014 toutes celles qui étaient atteintes d'un sous-type moléculaire peu fréquent (HER2 et triple négatif), auxquelles nous avons associé à l'âge des sous-types moléculaires luminal A et luminal B, afin d'obtenir une meilleure représentation des sous-types les plus rares.

Données collectées

Les variables ont été recueillies manuellement à partir des dossiers informatiques personnels des patientes et des listes de médicaments.

Pour chaque patiente, les variables suivantes ont été collectées :

- L'âge au diagnostic, avec des sous-catégories d'âge (<49 ans, entre 50 et 69 ans, >70 ans), la parité (définie par le nombre d'accouchement), l'Indice de masse corporelle (IMC) défini par le rapport du poids par le carré de la taille (kg/m$^{2)}$. L'OMS a établi une classification en fonction de la valeur obtenue de façon suivante : l'insuffisance pondérale est définie par un IMC inférieur à 18,5 kg/m2, le surpoids par un IMC supérieur ou égal à 25 kg/m^2 et l'obésité par un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m^2.
- Le statut ménopausique
- Les traitements médicamenteux personnels
- Un antécédent d'allaitement maternel
- La prise d'une hormonothérapie telle qu'un traitement hormonal substitutif de la ménopause ou une contraception hormonale (sous forme de contraception orale, d'implant ou de dispositif intra-utérin)
- Les antécédents personnels et familiaux de cancer et leur localisation

- La présence ou non d'une mutation génétique

Concernant les caractéristiques tumorales, les données ont été recueillies à partir du compte rendu anatomopathologique définitif de la pièce opératoire, à savoir :

- Le phénotype tumoral défini par la classification biomoléculaire distinguant : les tumeurs hormono-dépendantes luminal A (RE-récepteur aux estrogènes- positif et/ou RP-récepteur à la progestérone- positif, HER2 négatif, index mitotique faible) et luminal B (RE positif et/ou RP positif, HER2 surexprimé, index mitotique élevé), et les tumeurs hormono-indépendantes HER2 (RE et RP négatifs, HER2 surexprimé) et triple négatif (RE et RP négatifs, HER2 négatif)
- La taille de la tumeur
- Le grade histopronostique d'Elston-Ellis basé sur trois caractéristiques : l'architecture des cellules tumorales, le pléomorphisme nucléaire (le noyau des cellules cancéreuses pouvant changer de forme et de taille) et l'activité mitotique (ou division cellulaire). Le grade d'un cancer correspond à la somme des notes obtenues pour chacun des trois critères. Il existe trois grades (1, 2 et 3). Les tumeurs de grade 3 sont les plus agressives.
- La présence d'emboles vasculaires, qui est la présence d'amas de cellules tumorales dans les vaisseaux
- La focalité. Alors que les tumeurs du sein se présentent, dans leur majorité, avec une seule lésion macroscopique, 10 à 20% des tumeurs sont définies comme multifocales avec la présence d'au moins deux foyers de carcinome infiltrant, histologiquement documentés, développés dans la même glande mammaire et découverts simultanément. Les tumeurs multifocales, outre une taille tumorale plus importante, seraient plus agressives car associées plus fréquemment à un envahissement ganglionnaire et des emboles vasculaires et de moins bon pronostic.
- La présence ou non d'une forme inflammatoire. Il s'agit d'une définition clinique marquée par l'apparition rapide de signes inflammatoires qui peuvent être une induration, un érythème, un œdème, un aspect de « peau d'orange », une douleur, une sensation de chaleur. Il correspond à un stade avancé (T4d selon l'AJCC 2018).
- Le nombre de ganglions prélevés et le nombre de ganglions envahis.

Les données concernant l'existence éventuelle d'une récidive locorégionale, l'apparition de métastase et leur localisation (viscérale, osseuse, cérébrale) ont été collectées. La date de diagnostic correspondait à la date de la réalisation des biopsies mammaires. Lorsque cette dernière n'était pas disponible, nous avons considéré la date de la chirurgie comme date de diagnostic. La date des dernières nouvelles a été recueillie pour chaque patiente. Le statut (patientes vivantes ou décédées), la date de décès et la cause du décès (spécifique ou toute cause) ont été collectés.

La survie globale correspondait au délai entre la date de diagnostic du cancer du sein et la date des dernières nouvelles. La survie sans récidive était définie par le délai entre la date de diagnostic et la date de mise en évidence d'une récidive locale ou locorégionale. La survie sans métastase correspondait au temps écoulé entre la date de diagnostic et la date d'apparition de métastase. En l'absence d'événement, la date des dernières nouvelles a été prise en compte.

Concernant l'environnement social et démographique, nous avons relevé pour chaque patiente les variables suivantes :

- La profession ainsi que les catégories socio-professionnelles établies à partir de la nomenclature des professions et des catégories socioprofessionnelles (PCS) 2003 de l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE) distinguant les agriculteurs exploitants, les artisans, commerçants et chefs d'entreprise, les cadres et professions intellectuelles supérieures, les professions intermédiaires, les employés, les ouvriers, les retraités et les autres personnes sans activité professionnelle.
- Le niveau de densité de population du lieu d'habitation : nous avons utilisé le code postal qui permet de réattribuer un niveau de densité à partir de la grille communale de l'INSEE 2022. Celle-ci distingue les communes densément peuplées (niveau 1), les communes de densité intermédiaire (niveau 2), les communes peu denses (niveau 3) et les communes très peu denses (niveau 4). Dans notre étude, nous avons considéré que les deux premiers niveaux constituent l'espace urbain tandis que les niveaux 3 et 4 constituent l'espace rural.
- La composition du foyer : patiente vivant seule, seule avec des enfants à charge, mariée ou en couple (avec ou sans enfant).

Concernant les troubles psychiatriques, nous avons recueilli les données suivantes :

- Les troubles anxieux et dépressifs : mention dans un compte-rendu d'un épisode dépressif ou anxieux appuyé par un traitement en cours au moment du diagnostic du cancer du sein. Nous partons de l'hypothèse que lorsque les troubles n'étaient pas reportés dans le dossier, les patientes traitées par une benzodiazépine ou par un hypnotique étaient considérées comme anxieuses.
  Nous avons bien distingué les patientes qui présentaient des troubles anxieux ou dépressifs (AD) avant ou au moment du diagnostic de cancer du sein de celles qui ont développé des troubles AD après diagnostic de leur cancer. Les patientes atteintes d'anxiété ou de dépression ont été regroupées dans un seul groupe « Troubles anxio-dépressifs (AD) » afin d'obtenir un effectif suffisant pour notre étude. La classe des médicaments se rapportant à ces troubles a aussi été collectée avec : les inhibiteurs de la recapture des monoamines tels que les anti-dépresseurs tricycliques (comme l'Amitriptyline), les ISRS (inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine avec comme la Paroxetine, l'Escitalopram ou la Sertraline…), les IRNA (inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline) et les IRSNA (inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline comme la Duloxetine, la Venlafaxine…), les agents bloqueurs des récepteurs surtout noadrénergiques (Miansérine et Mirtazapine), les Benzodiazépines (Alprazolam, Bromazépam…), les hypnotiques avec les Imidazopyridines (Zolpidem) et cyclopyrrolones (Zopiclone), les anti-histaminiques H1 (Alimemazine, Hydroxyzine…).
- Les événements traumatisants que nous avons séparés en plusieurs catégories : une séparation ou un divorce, un deuil (incluant la perte d'un conjoint, d'un enfant ou d'un proche), une pathologie chronique ou un accident.

Analyses statistiques

Les caractéristiques socio-démographiques, psychologiques et histologiques des différents sous-groupes étudiés sont présentées comme suit : les variables quantitatives sont exprimées en moyenne +/- écart type et les variables nominatives sont exprimées avec l'effectif et les proportions en pourcentage (%). Pour comparer les différentes caractéristiques entre les sous-groupes étudiés, des tests de Chi-deux ou Fisher et des tests de Student ont été effectués pour, respectivement, les variables nominatives et quantitatives. Les courbes de survie ont été réalisées par la méthode de Kaplan-Meir et des tests de Log-rank effectués pour les analyses comparatives. Une valeur p (p-value) de 0,05 est considérée comme significative.

Les tests statistiques ont été réalisés avec les logiciels GraphPad Prism (V6.01) et BiostaTGV.

RESULTATS

L'échantillon est constitué de 215 patientes. Soixante-dix-sept patientes ont présenté des troubles anxio-dépressifs (AD), soit 35,8% de l'échantillon global. Parmi elles, 47 patientes ont un diagnostic de troubles anxieux ou dépressifs porté avant celui du cancer du sein (soit 60,3% des patientes avec AD) tandis que 30 patientes ont développé des troubles anxio-dépressifs après diagnostic de cancer (39,1% des patientes avec AD).

	Trouble AD avant cancer	Trouble AD après cancer	Aucun trouble AD connu	Total
Effectif (%)	47 (21,8%)	30 (13,9%)	138 (64,1%)	215

Au cours de cette étude et en fonction de la question posée, les groupes de patientes pourront être différents.

1.1 Association entre les troubles anxio-dépressifs et les caractéristiques générales et socio-démographiques des patientes

La première question de cette étude était de décrire les caractéristiques générales et socio-démographiques des patientes atteintes de troubles anxio-dépressifs (AD). Pour répondre à cette question, nous avons séparé la population en deux groupes « Patientes avec AD avant et après diagnostic (n=77) » versus le reste de la population (n=138). Les caractéristiques générales de la population ainsi que celles dans les 2 groupes sont présentées dans le **tableau 1**.

L'âge moyen au diagnostic de la population globale était de 59 ans. Rangé par tranches d'âge, la catégorie avec le plus grand effectif est celle des 50-69 ans (représentant 45,6% de l'échantillon global). Les données concordent avec celles de l'Institut nationale du cancer où près de 50% des cancers du sein sont diagnostiqués entre 50 et 59 ans. L'âge moyen des patientes avec AD était significativement plus élevé, comparé à l'âge moyen du reste de la population (61,5 ans vs 57 ans, p=0,02). En sous-divisant la population par catégorie d'âge, il semble que la présence d'AD soit

plus présente chez les personnes ≥ 70 ans (29,9% vs 20,6%) mais les statistiques ne sont pas significatives.

L'IMC moyen était de 25,3 kg/m^2 pour la population globale. L'IMC moyen des patientes avec troubles AD était de 25,6 kg/m^2 et ne différait pas de l'IMC moyen des patientes sans aucun trouble AD (25,2 kg/m^2).

Concernant la parité, 87,9% des patientes ont eu au moins un enfant. Les taux étaient sensiblement les mêmes pour les patientes avec troubles AD et les patientes sans troubles AD (respectivement 85,7% et 89,1%).

Pour la consommation tabagique, 26% de la population globale présentait un tabagisme sevré ou actif tandis 61,9% des patientes n'avaient jamais fumé. Chez les patientes avec des troubles AD, le taux de tabagisme actif ou sevré était similaire, de l'ordre de 27,1%. Pour la consommation d'alcool, la majorité des patientes ne buvaient pas d'alcool ou buvaient de manière occasionnelle, soit 90,2% pour la population globale, ce taux était de 88,3% pour les patientes avec des troubles AD. Dans l'échantillon global, nous avons relevé 5 patientes ayant un antécédent d'alcoolisme, représentant 2,3% de la population. Dans le groupe des patientes avec des troubles AD connus, 3 patientes étaient alcooliques, représentant 3,9% du groupe.

Tableau 1. Caractéristiques générales de la population étudiée, en fonction de la présence ou non de troubles anxio-dépressifs

	Echantillon global (N=215)	Patientes avec troubles AD (N=77)	Patientes sans trouble AD (N=138)	p
Age moyen en années	58,6 (+/-14,4)	61,5 (+/- 15,5)	56,9% (+/- 13,5)	**0,02**
Catégories d'âge				
≤ 49 ans	66 (30,7%)	21 (27,3%)	44 (32,4%)	0.30
50 - 69 ans	98 (45,6%)	33 (42,8%)	64 (47%)	
≥ 70 ans	51 (23,7%)	23 (29,9%)	28 (20,6%)	
IMC moyen en kg/m^2	25,3 (+/-5,0)	25,6 (+/- 5,5)	25,2 (+/-4,8)	0.58
Catégories IMC				
Maigre/normal	113 (52,5%)	40 (51,9%)	72 (53%)	0.82
Surpoids	64 (29,8%)	23 (29,9%)	44 (32,3%)	
Obèse	35 (16,3%)	13 (16,9%)	19 (14%)	
NA	3 (1,4%)	1 (1,3%)	1 (0,7%)	
Parité				
Nullipare	24 (11,2%)	10 (13%)	14 (10,1%)	0.5
Primi ou multipare	189 (87,9%)	66 (85,7%)	123 (89,1%)	
Non connu	2 (0,9%)	1 (1,3%)	1 (0,7%)	
Tabagisme				
Sevré ou actif	56 (26%)	21 (27,3%)	35 (25,3%)	0.86
Jamais	133 (61,9%)	49 (63,6%)	84 (60,8%)	
Non renseigné	26 (12,1%)	7 (9,1%)	19 (14%)	
Consommation d'alcool				
Occasionnelle ou nulle	194 (90,2%)	68 (88,3%)	126 (91,3%)	0.35
Alcoolisme	5 (2,3%)	3 (3,9%)	2 (1,5%)	
Non renseigné	16 (7,4%)	6 (7,8%)	10 (7,3%)	

AD : Anxiété/dépression, statistiques : tests de Chi-deux/Fisher et de Student entre Patientes avec troubles AD vs patientes sans troubles AD.

Concernant les caractéristiques socio-démographiques et psycho-sociales, les résultats sont décrits dans le **tableau 2.**

Pour la composition du foyer, nous avons regroupé les patientes mariées ou en couple que nous avons distinguées des patientes vivant seules, avec ou sans enfants (et qui comprennent, entre autres, les célibataires, les femmes séparées de leur conjoint, les personnes divorcées et les veuves). Ainsi, 61,9% de la population étudiée étaient en couple ou mariées. Chez les patientes avec des troubles AD, la part des femmes vivant seules tend à être plus importante (40,3%) que chez les patientes sans trouble AD (28,9%) mais la différence retrouvée n'est pas significative (p=0,1).

Concernant le lieu d'habitation (rural ou urbain), les patientes se répartissent de manière globale avec 59% d'urbaines et 41% de rurales. L'habitat est d'autant plus urbain (66% des patientes) lorsque les patientes ont des troubles AD avant ou après diagnostic de cancer mais la différence n'est pas significative (p=0,1).

Concernant la situation professionnelle, 46% des patientes étaient en activité au moment du diagnostic du cancer et les troubles AD n'étaient pas plus présents chez les actives, retraitées ou sans activité (p=0,43). Concernant la catégorie socio-professionnelle, passée ou présente, les employés sont la catégorie socio-professionnelle la plus représentée dans l'échantillon total avec 35%. Cependant, les patientes de cette catégorie socio-professionnelle semblent moins impactées par les troubles AD puisque cette catégorie ne représente que 24,7% des patientes avec troubles AD, contre 41,3% des patientes sans trouble AD connu. Concernant les personnes sans activité, le taux semblait plus important chez les personnes avec des troubles AD comparé au reste de l'échantillon (respectivement 10,4%% vs 4,4%). Malgré ces différences, le test statistique n'est pas significatif.

Tableau 2. Caractéristiques socio-démographiques et psychologiques

	Echantillon global (N=215)	Patientes avec troubles AD (N=77)	Patientes sans trouble AD (N=138)	p
Situation familiale				0,1
Mariée/en couple	133 (61,9%)	44 (57,1%)	89 (64,4%)	
Seule	71 (33%)	31 (40,3%)	40 (28,9%)	
Non renseigné	11 (5,1%)	2 (2,6%)	9 (6,6%)	
Lieu d'habitation				0,1
Milieu urbain	127 (59%)	51 (66,2%)	76 (55,1%)	
Milieu rural	88 (41%)	26 (33,8%)	62 (44,9%)	
Activité professionnelle				
Actifs	99 (46%)	37 (48,0%)	72 (52,1%)	0,43
Retraités	77 (35,8%)	28 (36,4%)	51 (36,9%)	
Sans activité	15 (7%)	6 (7,8%)	4 (2,9%)	
Non connu	24 (11,2%)	6 (7,8%)	11 (7,9%)	
CSP				
Agriculteurs	7 (3,2%)	3 (3,9%)	4 (2,9%)	0,18
Artisans, commerçants, chef d'entreprise	9 (4,2%)	4 (5,2%)	5 (3,7%)	
Cadres et professions intellectuelles supérieurs	19 (8,8%)	7 (9%)	12 (8,8%)	
Professions intermédiaires	39 (18,1%)	14 (18,2%)	25 (18,1%)	
Employés	76 (35,3%)	19 (24,7%)	57 (41,3%)	
Ouvriers	11 (5,1%)	6 (7,8%)	5 (3,7%)	
Sans activité	14 (6,5%)	8 (10,4%)	6 (4,4%)	
Non Connu	40 (18,6%)	16 (20,8%)	24 (17,6%)	
Evénements traumatisants				
Séparation/divorce	15 (7%)	9 (11,7%)	6 (4,4%)	**0,03**
Deuil	50 (23,3%)	19 (24,7%)	31 (22,8%)	
Pathologies chroniques, accidents	26 (12%)	13 (16,9%)	13 (9,6%)	

Absent ou non connus	124 (57,7%)	36 (46,7%)	88 (63,7%)

AD : Anxiété/dépression, CSP : Catégories socio-professionnelles, statistiques : tests de Chi-deux/Fisher et de Student entre Patientes avec troubles AD vs patientes sans troubles AD.

Nous avons également recueilli les événements traumatisants ainsi que les antécédents d'accident ou de pathologie pouvant potentiellement expliquer la survenue de l'AD. Ainsi, 42,3% des patientes avaient subi un événement potentiellement traumatisant et la part des patientes sans événement apparait significativement plus élevée lorsque les patientes n'ont pas d'AD (p=0,03). La part des patientes ayant vécu une séparation ou un divorce est plus importante chez les patientes avec troubles AD, comparé aux patientes sans trouble AD (respectivement 11,7% vs 4,4%). Il en est de même pour une pathologie chronique ou ayant eu un accident (16,9% vs 9,6%). Cependant, la part des patientes ayant vécu un deuil semble similaire chez les patientes avec troubles AD, comparé à au reste de la population (24,7% vs 22,8%).

En conclusion de cette première partie, par rapport aux patientes sans trouble AD connu, les patientes atteintes d'AD avant ou après diagnostic du cancer du sein sont un peu plus âgées, tendent à vivre seules et en milieu urbain et ont plus fréquemment subi un événement traumatisant de type séparation ou accident/maladie.

1.2 Association entre troubles anxio-dépressifs et présentation du cancer du sein et ses critères d'agressivité

La seconde question de cette étude était de savoir s'il existait une association entre la présence de troubles anxio-dépressifs (AD) et la présentation du cancer du sein, c'est-à-dire l'expression de critères plus agressifs ou non. Pour répondre à cette question, nous avons séparé la population en deux groupes « Patientes avec troubles AD avant ou au moment du diagnostic (n=47) » versus le reste de la population (n=168).

Plusieurs critères d'agressivité influençant le pronostic des patientes, sont reconnus pour le cancer du sein, notamment les phénotypes histologiques (avec les tumeurs hormono-dépendantes Luminal A et B et les tumeurs hormono-

indépendantes avec celles surexprimant HER2 ou bien les cancers dits triple négatif) et ceux déterminant le stade TNM. Les résultats sont recueillis dans le **tableau 3**.

Tableau 3. Caractéristiques histologiques et critères d'agressivité du cancer du sein

Caractéristiques tumorales	Echantillon global (N = 215)	Diagnostic de troubles anxio-dépressifs avant ou au moment du diagnostic de cancer (N = 47)	Patientes sans trouble AD avant cancer (N=168)	p
Phénotypes				
Luminal A	66 (30,7%)	20 (42,5%)	46 (27,4%)	0,14
Luminal B	78 (36,3%)	17 (36,2%)	61 (36,3%)	
HER2	18 (8,4%)	3 (6,4%)	15 (8,9%)	
Triple négatif	53 (24,6%)	7 (14,9%)	46 (27,4%)	
Hormono-dépendance				
Hormono + (Luminal)	144 (67%)	37 (78,7%)	107 (63,7%)	**0,05**
Hormono – (HER+TN)	71 (33%)	10 (21,3%)	61 (36,3%)	
Grade				
1	26 (12%)	8 (17%)	18 (10,7%)	0,42
2	87 (40,5%)	20 (42,6%)	67 (39,9%)	
3	95 (44,2%)	18 (38,3%)	77 (45,8%)	
Non connu	7 (3,3%)	1 (2,1%)	6 (3,6%)	
Taille tumeur (mm)				
Moyenne	22,4	20,8	22,8	0,41
Catégorie de taille				
<=20 mm	124 (57,7%)	29 (61,7%)	95 (56,5%)	0,85
>20 et <=50 mm	80 (37,2%)	16 (34%)	64 (38,1%)	
>50 mm	9 (4,2%)	2 (4,3%)	7 (4,2%)	
Non renseigné	2 (0,9%)	0	2 (1,2%)	
Focalité				
Multifocale	43 (20%	6 (12,7%)	37 (22%)	0,21
Unifocale	171 (79,5%)	40 (85%)	131 (77,9%)	
Non Connu	1 (0,5%)	1 (2%)	0	
Ganglion axillaire positif				
Oui	74 (34,4%)	18 (38,3%)	56 (33,3%)	0,6
Non	135 (62,8%)	28 (59,6%)	107 (63,7%)	
Non renseigné	6 (2,8%)	1 (2,1%)	5 (3%)	

Métastase d'emblée				
oui	4 (1,9%)	0	4 (2,4%)	0,57
non	211 (98,1%)	47 (100%)	164 (97,6%)	
Emboles				
Oui	53 (24,7%)	9 (19,15%)	44 (26,2%)	0,24
Non	126 (58,6%)	33 (70,21%)	93 (55,3%)	
Non renseigné	36 (16,7%)	5 (10,64%)	31 (18,5%)	
Cancer inflammatoire				
oui	13 (6%)	2 (4,2%)	11 (6,5%)	0,73
Non		45 (95.7%)	157 (93,4%)	

Statistiques : tests de Chi-deux/Fisher et de Student entre Patientes avec troubles AD vs patientes sans troubles AD.

Lorsque l'on prend en compte les 4 phénotypes histologiques, les cancers dits luminal A semblent plus fréquents chez les patientes atteintes de troubles anxio-dépressifs avant diagnostic de cancer comparé au reste de l'échantillon (42,5% vs 27,4%, p=0,14). En regroupant les patientes en fonction des sous-types tumoraux hormono-dépendants (luminal A et luminal B) et indépendants (HER2 et triple négatif), il existe une association significative entre les cancers hormono-dépendants et un antécédent de troubles anxio-dépressifs (p=0,05).

Les cancers du sein sont majoritairement de grades 2 et 3 (85% de la population globale). Il semble qu'il y ait un peu plus de cancers de grade 1 chez les patientes ayant des troubles AD avant diagnostic de cancer, probablement en lien avec une fréquence plus importante de luminal A dans ce groupe mais le résultat est non significatif (p=0.42).

Concernant la taille de la tumeur sur la pièce opératoire, la majorité des cancers mesurent moins de 20 mm (57%). La taille moyenne de la tumeur est de 22,4 mm dans l'échantillon global. Il n'y a pas de différence significative de taille retrouvée chez les patientes ayant des troubles AD avant diagnostic du cancer du sein et le reste de l'échantillon. Cependant, ces données sont difficilement interprétables car nous avions relevé la taille de la tumeur à partir du compte-rendu histologique de la pièce opératoire, où la taille a pu être réduite par un traitement néo-adjuvant.

La fréquence de l'envahissement ganglionnaire est de 34,4% chez la population globale. Ce taux semble un peu plus élevé chez les patientes ayant un diagnostic de trouble AD avant diagnostic de cancer, comparé au reste (respectivement 38,3% vs

33,3% non significatif, p=0,6). Les tumeurs diagnostiquées métastatiques d'emblées sont rares et ne concernaient que 4 patientes de l'échantillon. Avec un effectif aussi réduit, il est difficile d'interpréter les résultats. Concernant la présence d'emboles, celle-ci semble moins fréquente chez les patientes atteintes de troubles AD avant diagnostic de cancer, comparé au reste (respectivement 19,1% vs 26,2%, non significatif, p=0,24).

Les cancers dits inflammatoires sont peu fréquents et ne concernaient que 6% de l'échantillon total. Aucune association n'a été retrouvée entre cancer inflammatoire et troubles anxio-dépressifs avant diagnostic de cancer du sein (p=0,73).

De façon globale, 8,4% des patientes (N=18) ont eu une récidive locorégionale et 14% ont développé des métastases (N=30). Le taux de récidive locorégionale semble plus élevé dans le groupe de patientes atteintes d'un trouble AD avant diagnostic de cancer comparé au groupe de patientes qui n'en présentent pas (respectivement 10,9 vs 7,3%) mais aucune association n'a été retrouvée entre récidive métastatique et troubles anxio-dépressifs avant cancer.

En conclusion, il y avait plus de tumeurs hormono-dépendantes chez les patientes atteintes de troubles AD avant diagnostic de cancer du sein mais aucune association significative n'a été retrouvée entre un diagnostic de troubles AD avant cancer du sein et les différents critères d'agressivité.

1.3 Impact des troubles anxio-dépressifs sur les délais de rechute et de survie

La troisième question de cette étude était de savoir s'il existait une association entre la présence de troubles anxio-dépressifs (AD) et les délais de rechute locorégionale, métastatique ou de survie du cancer du sein. Pour répondre à cette question, nous avons effectué trois analyses différentes en opposant deux groupes : « Patientes sans AD connu » vs « Patientes avec AD (avant ou après diagnostic de cancer) » ou vs « Patientes avec AD avant diagnostic » ou vs « Patientes AD après diagnostic ». Ces schémas d'analyse avaient pour but de distinguer l'impact global de l'AD de l'impact spécifique de l'AD avant le diagnostic du

cancer et de celui de l'AD après diagnostic. Le délai moyen de suivi était de 6,8 +/- 3,2 années.

Les résultats concernant l'impact global des troubles AD sont présentés dans la **figure 1**. Lorsque l'on considère l'ensemble des patientes avec troubles AD, il n'est observé aucun impact sur la rechute locorégionale (p=0.86), la rechute métastatique (p=0.34) ou la survie globale (p=0.28). Des résultats similaires sont observés lorsque l'on considère les patientes avec des troubles AD déjà présents avant le diagnostic de cancer du sein. En revanche, les patientes ayant déclaré des troubles AD après leur diagnostic de cancer du sein voient leur délai de rechute métastatique significativement diminué (p=0.02) ainsi que leur délai de survie globale (p=0.002). Ainsi, 85% des patientes étaient encore en vie à 10 ans contre 65% pour les patientes avec AD après diagnostic.

Ces résultats ne sont pas liés à une différence d'agressivité des tumeurs chez les patientes avec troubles AD après diagnostic puisque tous les phénotypes tumoraux sont représentés, excepté HER2+++ (33% luminal A, 33% luminal B, 3% HER2, 30% triple négatif) et seule la présence d'emboles vasculaires est significativement plus élevée chez ces patientes par rapport aux patientes sans troubles AD connu (p=0.0003) (Voir **annexe 1**).

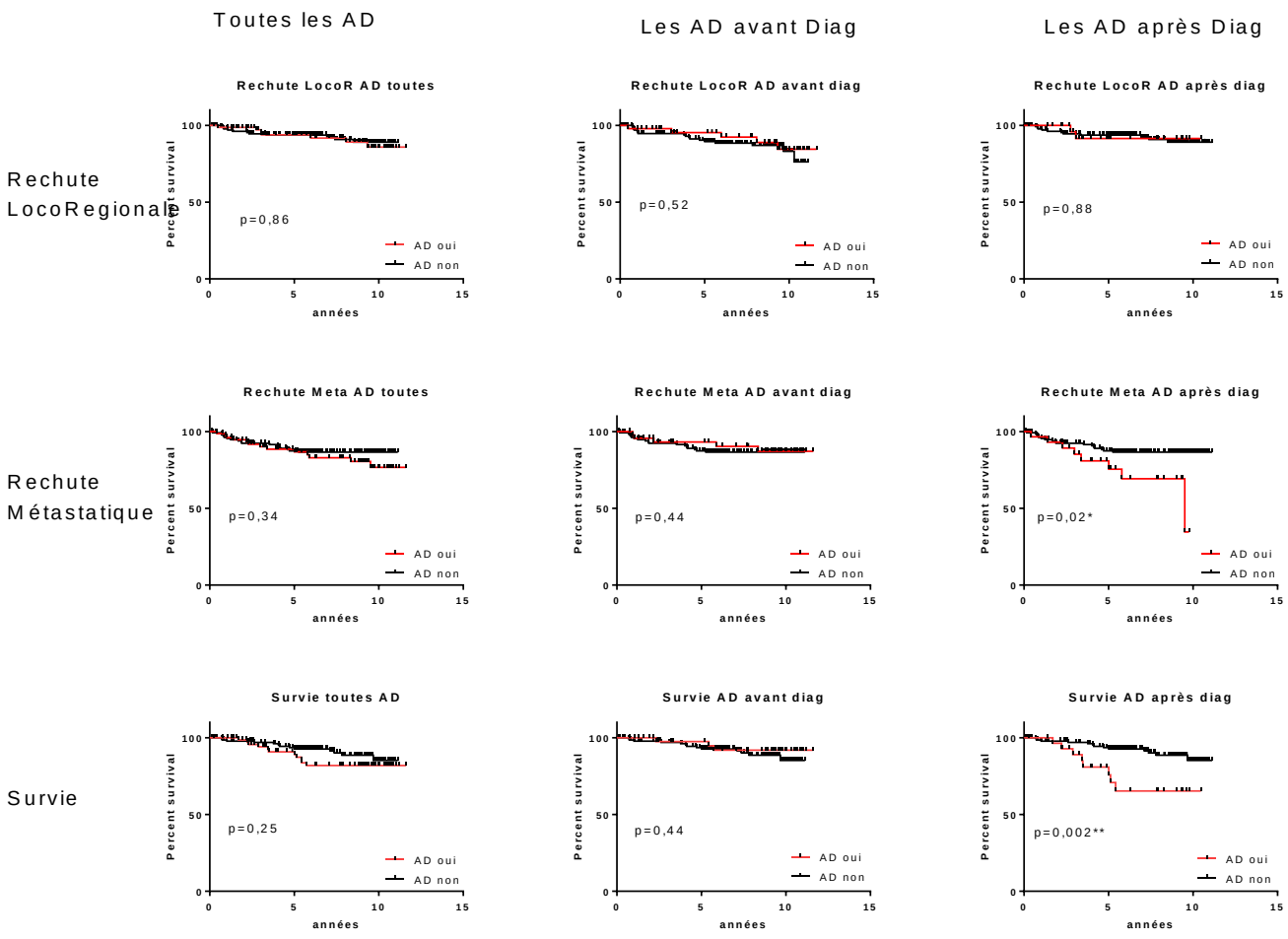


Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier pour la rechute locorégionale, la rechute métastatique et la survie globale en fonction de la présence ou non de troubles anxio-dépressifs (AD).
Toutes les patientes de l'étude ont été incluses (n=215), tous phénotypes de tumeur confondus. Le groupe contrôle est constitué par les patientes sans AD connu (n=136), courbe noire, versus, courbe rouge, toutes les patientes avec AD (à gauche, n=77), les patientes avec AD avant le diagnostic de cancer (au milieu, n=47), les patientes avec AD après le diagnostic de cancer (à droite, n=30)
Statistique : t de Log-Rank, p≤0,05, p≤0,01***

Dans la première partie des résultats, nous avons vu que les troubles AD étaient deux fois plus fréquents chez les patientes avec des tumeurs exprimant les récepteurs hormonaux. De plus, il est déjà bien connu que les tumeurs hormono-dépendantes (RH+) et hormono-indépendantes (RH-) n'ont pas le même pronostic. Malgré notre effectif réduit, ce phénomène est retrouvé dans notre population puisque nos résultats montrent une augmentation significative des rechutes locorégionales (p=0.005), des tendances à l'augmentation de rechutes métastatiques (p=0.08) et une diminution de la survie globale (p=0.065) (voir **Annexe 2**). Nous avons donc poursuivi nos analyses

en séparant les patientes avec des tumeurs RH+ (**Figure 2**) des patientes avec des tumeurs RH- (**Figure 3**).

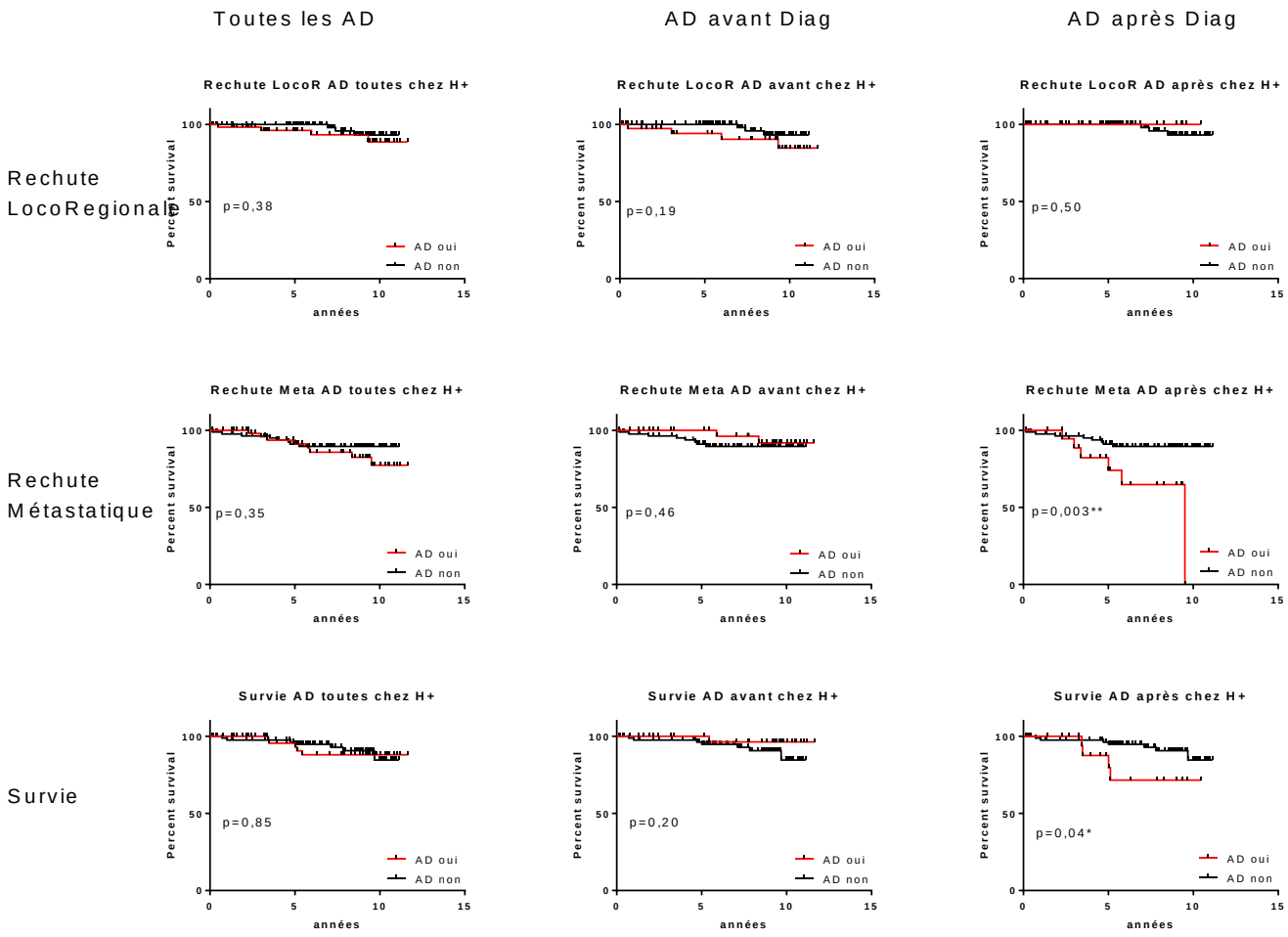


Figure 2 : Courbes de Kaplan-Meier pour la rechute locorégionale, la rechute métastatique et la survie globale en fonction de la présence ou non de troubles anxio-dépressifs (AD) chez les patientes avec des tumeurs hormono-dépendantes (RH+).

Seules les patientes avec des tumeurs hormono-dépendantes ont été incluses (n=144). Le groupe contrôle est constitué par les patientes sans AD connu (n=87), courbe noire, versus, courbe rouge, toutes les patientes avec AD (à gauche, n=57), les patientes avec AD avant le diagnostic de cancer (au milieu, n=37), les patientes avec AD après le diagnostic de cancer (à droite, n=20)

Statistique : t de Log-Rank, p≤0,05, p≤0,01***

Chez les patientes avec tumeurs RH+ (**Figure 2**), seules celles qui sont atteintes de troubles AD après leur diagnostic de cancer montrent une augmentation de leur rechute métastatique (p=0,003) et une diminution de leur survie globale (p=0,04). Ainsi, 85% des patientes avec tumeurs RH+ étaient encore en vie à 10 ans

contre 71,5% avec AD après diagnostic. La survie sans récidive locorégionale n'est pas affectée (p=0,5).

Chez les patientes avec tumeurs RH- (**Figure 3**), malgré l'effectif réduit, nous retrouvons l'impact significatif (p=0,01, figure 3, en bas à droite) des troubles AD après diagnostic sur la survie des patientes. Ainsi, 85% des patientes avec tumeurs RH- étaient encore en vie à 10 ans contre 55% avec AD après diagnostic.

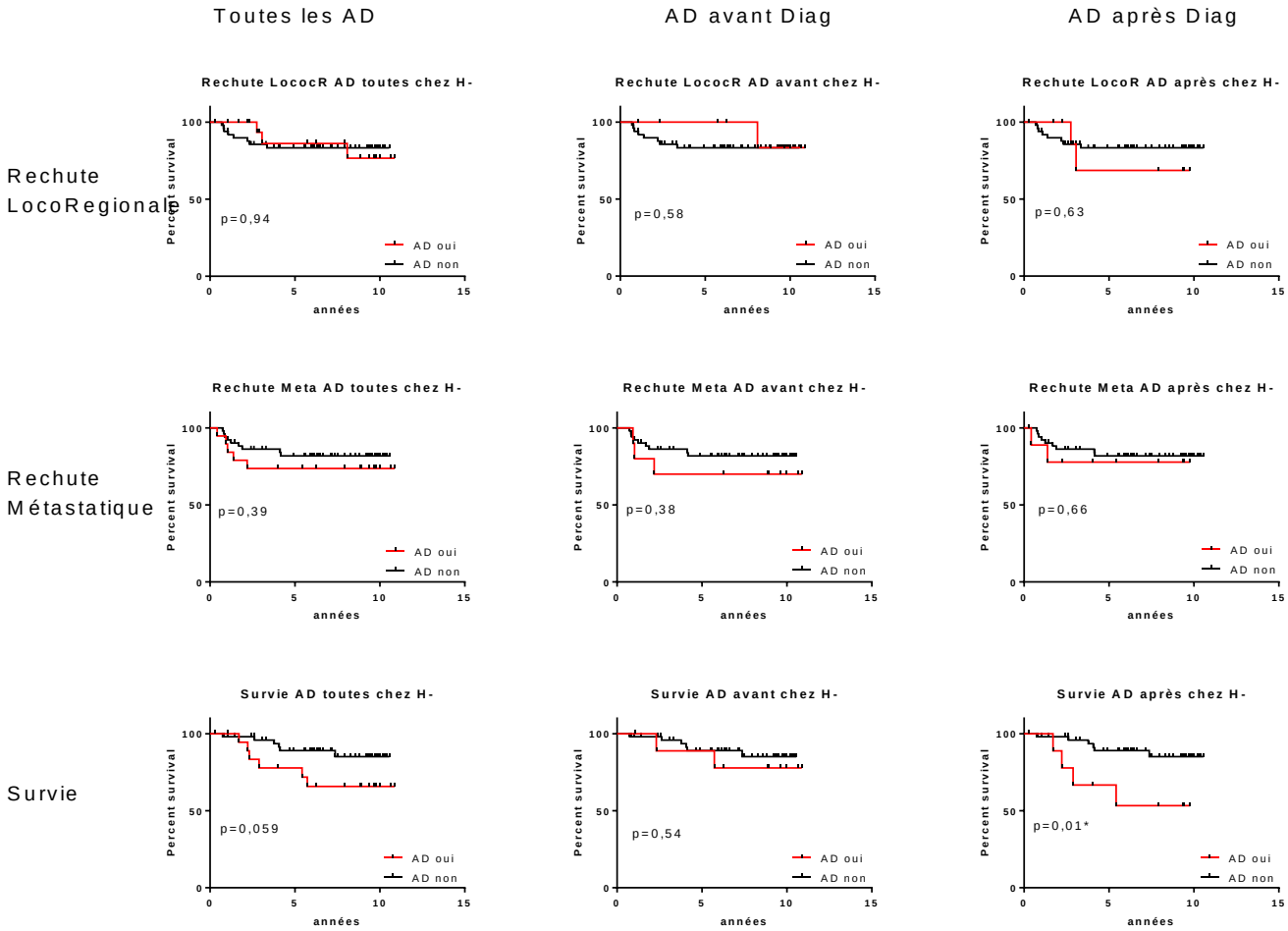


Figure 3 : Courbes de Kaplan-Meier pour la rechute locorégionale, la rechute métastatique et la survie globale en fonction de la présence ou non de troubles anxio-dépressifs (AD) chez les patientes avec des tumeurs hormono-indépendantes (RH-).

Seules les patientes avec des tumeurs hormono-dépendantes ont été incluses (n=71). Le groupe contrôle est constitué par les patientes sans AD connu (n=51), courbe noire, versus, courbe rouge, toutes les patientes avec AD (à gauche, n=20), les patientes avec AD avant le diagnostic de cancer (au milieu, n=10), les patientes avec AD après le diagnostic de cancer (à droite, n=10)

Statistique : t de Log-Rank, p≤0,05, p≤0,01***

En conclusion de cette partie, nous avons montré que les troubles AD relevés après le diagnostic du cancer du sein ont un impact défavorable sur la rechute métastatique et la survie globale. Ce phénomène est observable aussi en sous-groupe pour les patientes avec tumeurs RH+, et seulement pour la survie globale pour les patientes avec tumeur RH-.

1.4 Impact des classes de médicaments prescrits pour troubles anxio-dépressifs sur les délais de rechute et de survie

Parmi les mécanismes pouvant conduire à une issue plus défavorable du cancer, il a été décrit une interaction médicamenteuse entre certains inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS, prescrit pour l'anxiété et/ou la dépression selon la dose) et le Tamoxifène (modulateur des récepteurs aux estrogènes prescrit chez les patientes avec des tumeurs hormono-sensibles (RH+). En effet, ces deux médicaments utilisent le même cytochrome CYP2D6 lors de leur métabolisation, et la prise d'ISRS inhiberait l'activité du Tamoxifène. L'effet est particulièrement relevant pour la Paroxetine (18).

Dans notre population, nous n'avons relevé que 4 patientes avec Paroxetine (dont 2 avec tumeurs RH- qui ne sont donc pas concernée par le Tamoxifène), ce qui est insuffisant pour expliquer l'accentuation majeure des récidives métastatiques et la mortalité chez les patientes avec RH+, et encore moins chez les patientes RH- pour qui le Tamoxifène n'est pas indiqué.

En regardant la classe des médicaments prescrits, 16 patientes sur les 30 avec troubles AD après diagnostic de cancer ont reçu des benzodiazépines (Alprazolam, Bromazepam, Lorazepam…). Les courbes de survie de ces patientes sont présentées **Figure 4**.

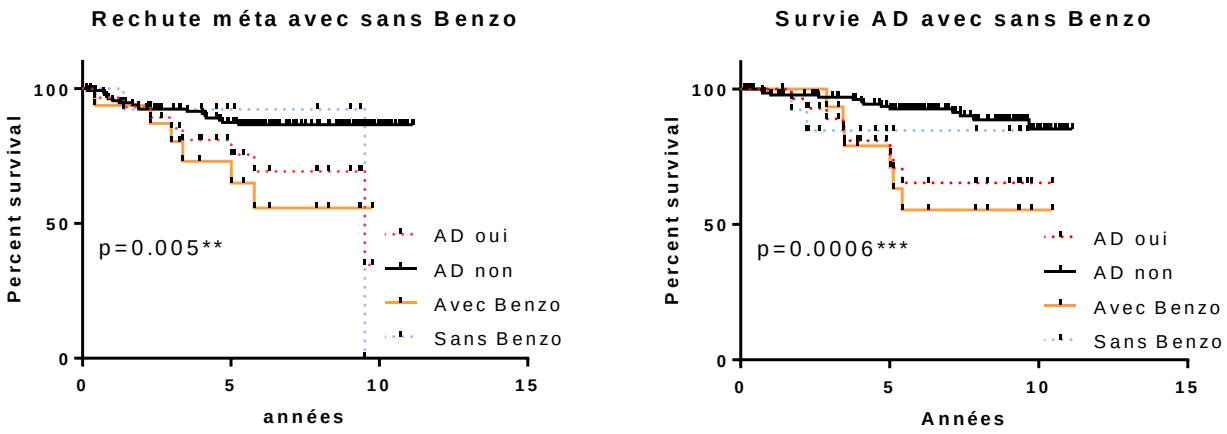


Figure 4 : Courbes de Kaplan-Meier pour la rechute métastatique (à gauche) et la survie globale (à droite) chez les patientes avec ou non troubles AD (après diagnostic de cancer) et traités ou non par des benzodiazépines.

Le groupe contrôle est constitué par les patientes sans AD connu (n=138), courbe noire, versus, courbe orange, les patientes traitées par benzodiazépine (n=16). Pour information, courbe rouge pointillée, les patientes avec AD après diagnostic de cancer (n=30), courbe bleue pointillée, les patientes traitées avec autre médicament (n=14)

*Statistique : test de Log-Rank, entre patientes sans AD (courbe noire) versus patientes avec benzodiazépine (courbe orange) p≤0,001****

Les patientes traitées par benzodiazépines après le diagnostic du cancer ont significativement un délai de rechute métastatique plus court (p=0.005) ainsi que de survie (p=0.0006).

En conclusion, ces résultats suggèrent que les benzodiazépines prescrites pour des troubles AD après le diagnostic du cancer pourraient avoir un effet délétère pour les patientes en termes de rechute métastatique et de survie.

DISCUSSION

Dans notre étude sur 215 patientes atteintes de cancer du sein, nous avons relevé globalement 36% des patientes avec des troubles AD et 14% de patientes avec ces troubles après le diagnostic. Ces patientes sont un peu plus âgées que la moyenne, ont tendance à vivre seule et plutôt en milieu urbain et ont vécu plus fréquemment un événement traumatisant. Les troubles AD présents avant le diagnostic du cancer du sein n'ont pas d'impact sur les critères d'agressivité du cancer. Ils sont plus présents chez les femmes avec des tumeurs moins agressives (luminal A). En revanche, les troubles AD présents après le diagnostic du cancer sont délétères en diminuant significativement les délais de rechute métastatique et de mortalité, sans lien apparent avec le phénotype tumoral. Les femmes traitées par les benzodiazépines après leur diagnostic de cancer sont impactées de façon majeure par les rechutes métastatiques et la mortalité.

Dans notre étude, 36,2% des femmes ont présenté des troubles anxio-dépressifs. D'après la méta-analyse de Hashemi et al. incluant 16 298 patientes atteintes de cancer du sein, la prévalence des troubles anxieux était de 49% (19). Selon la revue de Bortolato et al. (2016), la plupart des études réalisées retrouvaient une prévalence des troubles dépressifs allant de 15% à 30% chez les patients atteints d'un cancer, avec des variations liées aux échantillons et aux différentes définitions et échelles pour caractériser les troubles dépressifs (20). Dans une étude française publiée en 2015 et réalisée à Lyon (9), sur une population de patientes recevant ou non des anti-aromatases (population ménopausée, avec tumeur RH+ sans métastase et ayant achevé leur traitement de première ligne), la dépression (quelle que soit son intensité) a été estimée à 37%, et 17% pour les dépressions modérées à sévères ; 28% consommaient des médicaments psychotropes (anxiolytiques, hypnotiques ou antidépresseurs). La dernière étude française datant de 2022 avec plus de 4800 femmes atteintes de cancer du sein (cohorte prospective CANTO, 2012-2018) montre l'évolution de l'anxiété/dépression (score HADS-D) du diagnostic jusqu'à 36 mois après la fin des traitements (17). Les auteurs présentent un taux de 11% de troubles AD au diagnostic qui augmente légèrement à 14% 36 mois après la fin des traitements. Ces résultats sont compatibles avec nos données. Cependant, l'ensemble de ces données montrent une grande disparité dans les taux de patientes atteintes de

troubles AD. La problématique est que certaines études n'évaluent que la dépression, d'autres l'anxiété et la dépression, et la question des symptômes avant ou après le diagnostic du cancer n'est pas toujours clairement posée dans les méta-analyses. Cependant, l'étude lyonnaise suggère que notre étude pourrait légèrement sous-estimer le nombre de patientes atteintes de troubles AD. Cette sous-estimation pourrait trouver son origine dans le fait que l'étude soit rétrospective avec comme base de données le DPP, la liste des médicaments dans les années 2012-2014 n'étant pas systématiquement rapportée.

Notre population, avec 30% de patientes vivant seules, semble assez représentative de ce qui a été retrouvé dans les autres études françaises (21). La répartition des femmes dans les différentes catégories socioprofessionnelles est assez représentative des dernières données de L'INSEE de 2022, mais on peut noter une sous-représentation des cadres/professions intellectuelles et des professions intermédiaires (8,8% versus 18% et 18% versus 27%) qui est certainement due à une évolution rapide et positive de ces deux CSP entre 2012 et 2022. Une étude italienne souligne l'impact du veuvage dans la prévalence des troubles AD (22), résultat que nous avons retrouvé dans notre étude (événement traumatisant). Dans une étude péruvienne, il a été retrouvé que parmi les critères sociodémographiques, le fait de vivre seule est significativement associé à la dépression chez les femmes avec cancer du sein (23). Les patientes avec des troubles AD avaient tendance à vivre seule et ont plus fréquemment subi un événement traumatisant de type deuil ou maladie. Ces résultats rejoignent l'étude de Fan Tian et al. (2022), où les patients atteints de cancer et souffrant de pathologies liées au stress et de dépression étaient plus souvent veufs ou divorcés et présentaient plus fréquemment des antécédents de pathologies somatiques (6).

Dans notre échantillon, 41% des patientes vivaient en milieu rural. La part des femmes vivant dans des communes peu denses ou très peu denses était de 33% chez les patientes qui présentaient des troubles AD versus 45% pour les patientes sans trouble AD connu. Ces résultats diffèrent de ceux d'une étude grecque réalisée en 2018 qui retrouvait une association significative entre les troubles AD et le milieu rural chez les patientes atteintes de cancer du sein, due en partie à une plus grande difficulté d'accès aux soins en campagne (24). Notre étude pourrait être complétée en

analysant l'impact de l'éloignement géographique du centre de soin, le CHRU pouvant être pris comme centre de référence.

Notre étude n'a pas retrouvé d'association entre la présence de troubles AD avant ou au moment du diagnostic du cancer et les différents critères d'agressivité. Nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'études traitant de l'association entre l'AD et les critères d'agressivité. Dans la cohorte danoise de Hjerl et al. (2003) incluant plus de 20 500 patientes atteintes d'un cancer du sein, il existait une association significative entre la présence de troubles AD avant cancer et une mortalité plus élevée (HR 1,34, 1,13,1,59) pour les tumeurs de stade avancé (définie dans l'étude par une taille supérieure à 5 cm et un envahissement ganglionnaire), alors que cette association n'avait pas été retrouvée pour les tumeurs de stade précoce (de moins de 5 cm et sans envahissement ganglionnaire (HR 1,23, 0,98,1,55)) (25). Au regard de nos résultats montrant l'intérêt de distinguer l'AD avant et après, on peut se demander dans quelle mesure les traitements avant le diagnostic étaient poursuivis durant et après le traitement du cancer, ce qui pourrait expliquer pourquoi les auteurs retrouvent une conséquence sur la mortalité. La prévalence des troubles AD était semblable dans les stades précoces et avancés.

Il existait dans notre étude une proportion plus importante de tumeurs hormono-dépendantes chez les patientes avec des troubles AD, comparé aux patientes sans trouble AD connu. La cohorte de Guo et al. (2017) incluant 176 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique, retrouvait une association entre la présence de troubles dépressifs et le statut hormonal (64,4% pour les RH+ vs 51,4% pour les RH-, p=0,001)(26). Leur étude ne retrouvait pas de différence significative pour la survie globale lorsqu'elle comparait les patientes avec troubles dépressifs versus les patientes sans dépression connue. Cependant, les analyses en sous-groupes retrouvaient une différence significative dans le groupe des patientes RH+ (survie globale de 25 mois chez les patientes avec dépression versus 32 mois sans dépression, p=0,049). Selon les auteurs, la dépression pourrait influencer le développement de cancers hormono-dépendants tels que le cancer du sein, du col ou de la prostate en raison de voies de signalisation endocrines dans la dépression pouvant interagir avec les récepteurs hormonaux des tumeurs. Ces mécanismes méritent d'être mieux explorés.

Nos résultats concernant l'impact de l'AD après diagnostic sur la rechute/survie rejoignent partiellement ceux de la méta-analyse de Wang et al. 2020, où il existait un impact de la dépression après diagnostic de cancer du sein sur la rechute (HR 1,22, (1,05,1,41)), mais pas d'association significative lorsque les troubles dépressifs étaient présents avant cancer du sein (HR 1,75, (0,85,3,57))(13). Cependant, il existait dans leur étude une association entre les troubles AD présents avant cancer du sein et la mortalité. Dans leur analyse, les troubles anxieux sont associés à des risques augmentés de rechute et de mortalité. La dépression aurait un impact plus important sur le pronostic que l'anxiété. Dans la cohorte de Hjerl et al., l'étude retrouvait également une association significative entre les troubles dépressifs apparus après diagnostic du cancer et une augmentation de la mortalité pour les tumeurs de stade précoce (HR 1,73, (1,30,2,28)), mais pas d'association pour les troubles dépressifs présents avant le cancer (HR 1,23, (0,98,1,55))(25).

Plusieurs facteurs pourraient expliquer une augmentation des rechutes et de la mortalité chez les patientes présentant des troubles AD. Tout d'abord, il existe plus de comportements à risque et de modes de vies néfastes chez les patients atteints de troubles AD, comparé à la population générale, incluant une mauvaise alimentation, une activité physique réduite, la consommation de tabac, d'alcool et d'autres drogues. Tous ces facteurs seraient associés à une augmentation du risque cardio-vasculaire et de la mortalité (27,28). Dans notre étude, la consommation d'alcool et de tabac n'était pas significativement plus importante chez les patientes avec troubles AD comparé aux femmes sans trouble AD connu, les informations concernant le régime alimentaire et l'activité physique n'étaient pas disponibles.

L'augmentation de la mortalité chez les patientes avec troubles AD peut également être expliquée par des causes non naturelles telles que le suicide. Selon l'Inserm, le risque suicidaire est multiplié par 30 au cours de l'épisode dépressif et 10 à 20% des patients dépressifs meurent par autolyse. Cependant, dans notre étude, les informations concernant les décès par suicide n'étaient pas disponibles.

Les risques de rechute et de mortalité pourraient aussi s'expliquer par un défaut d'observance chez les patientes avec troubles AD. Une étude brésilienne incluant 114 patientes traitées par chimiothérapie pour un cancer du sein relevait ainsi une proportion élevée de patientes non adhérentes au traitement et qui souffraient de dépression modérée et sévère (29). Dans une autre étude, la dépression multipliait par trois le risque de non adhésion au traitement médical chez les femmes atteintes

d’un cancer du sein (30). Une mauvaise adhérence aux traitements tels que la chimiothérapie et l’hormonothérapie pourrait ainsi favoriser la progression tumorale.

La théorie de la dépression reposant sur un dysfonctionnement des voies monoaminergiques (sérotonine, noradrénaline et dopamine) ne suffit plus à expliquer la pathologie. Les chercheurs continuent d’explorer les mécanismes de la dépression et des troubles anxieux, impliquant les systèmes neurologiques, immunologiques et endocrines (31,32). Les études ont ainsi décrit dans la dépression une cascade de réponses inflammatoires (33) et une activation anormale de l’axe hypothalamo-hypophysaire (HPA) et du système nerveux sympathique, entrainant notamment des sécrétions accrues de norépinéphrine et de cortisol (34). Ces stimulations peuvent augmenter la croissance des cellules tumorales et inhiber les phénomènes d’apoptose, augmentant leur résistance aux traitements anticancéreux. Des taux anormalement élevés de cortisol nocturnes ont d’ailleurs été retrouvés chez des patientes atteintes de cancer du sein, des ovaires et du col de l’utérus (20). Les catécholamines sécrétées par l’HPA peuvent également stimuler l’angiogénèse par libération de facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), pouvant favoriser la progression tumorale et les métastases (35). Bien que la physiopathologie des troubles AD ne soit pas tout à fait élucidée, la relation entre les troubles AD et le cancer fait appel à des mécanismes intriqués et des phénomènes communs en cours d’exploration.

Enfin, notre dernière hypothèse serait que les traitements pour troubles AD pourraient avoir une conséquence néfaste sur la rechute et la mortalité. L’impact des antidépresseurs sur l’incidence et la progression tumorale a fait l’objet de plusieurs études mais les résultats étaient contradictoires. Alors que certains essais ont suggéré une augmentation du risque de cancer du sein après utilisation d’antidépresseurs tricycliques ou d’ISRS (36), d’autres études n’ont pas retrouvé cette association (37). L’étude de Chubak et al (2008) ne retrouvait pas d’association entre l’utilisation des antidépresseurs après cancer du sein et la rechute et la survie (38). La revue de la littérature de Frick et al (2013) suggère plutôt une action inhibitrice des antidépresseurs sur la progression tumorale, par action directe sur les cellules tumorales et par modulation du système immunitaire (39). Ces données nécessitent des explorations supplémentaires, en tenant compte de la classe thérapeutique et du

site du cancer. La littérature suggère qu'une interaction médicamenteuse pourrait diminuer significativement l'effet du Tamoxifène en co-administration avec la Paroxetine (ISRS) qui utilise le même CYP pour leur métabolisation (18). Cependant, une étude récente sur plus de 23 000 patientes montre que l'augmentation de la mortalité n'est pas spécifiquement associée aux ISRS (40). Dans notre étude, le nombre de patientes concernées par cette interaction (2 patientes non concernées par des événements de rechute métastatique ou de décès) était insuffisant pour tester l'hypothèse. En revanche, nous avons trouvé une forte association entre la rechute/survie et l'utilisation de benzodiazépine après le diagnostic de cancer. Une méta-analyse coréenne incluant 22 études retrouvait une association significative entre l'usage des benzodiazépines et un risque augmenté de développer un cancer ($p<0,01$), notamment un cancer du sein (41). Les raisons évoquées sont une augmentation des infections virales (VIH, VHC) ou l'existence d'une inflammation chronique participant à l'oncogénèse. Cependant, peu d'études se sont intéressées à l'impact des benzodiazépines sur la mortalité chez les patients atteints d'un cancer. La revue systématique d'O'Donnell (2019) ne retrouvait pas d'association entre l'utilisation de benzodiazépines chez des patients atteints de cancer et la survie (42), mais les études incluses manquaient de puissance et de qualité, la plupart traitait de l'usage des benzodiazépines en fin de vie et l'analyse en sous-type de cancer n'était pas effectuée. Dans notre étude, nous avons exclu les traitements anxiolytiques administrés en fin de vie ou à visée palliative.

Sur le plan mécanistique, outre l'expression classique des récepteurs centraux aux benzodiazépines (GABA récepteurs), il a été caractérisé dans les années 70 une protéine mitochondriale appelée récepteur périphérique aux benzodiazépines (PBR, rebaptisé Tspo). La mise en évidence de deux sites distincts de fixation des benzodiazépines suggère l'existence de différents mécanismes d'action et certains effets indésirables des benzodiazépines pourraient être dus à leur liaison au PBR. Ces derniers sont exprimés dans les cellules capables de stéroïdogenèse. L'utilisation de ses ligands spécifiques (PK11195, Ro5-4864 ou Diazepam) a montré un effet pro-apoptotique et inhibiteur de la prolifération dans plusieurs modèles cellulaires de côlon (43), de l'œsophage (44) et de prostate (45). Dans les cellules tumorales mammaires, son rôle est controversé mais son activité sur le transport du cholestérol dans le noyau cellulaire augmente la prolifération et le phénotype agressif des cellules (46). Cliniquement, l'intérêt de ce récepteur réside dans le fait qu'il est surexprimé dans les

gliomes, le cancer du sein, du côlon, de la prostate, de l'ovaire et de l'endomètre (47) par rapport aux tissus normaux. Dans les cancers de prostate, côlon, sein et récemment de l'œsophage, des études montrent que sa surexpression est associée à un mauvais pronostic (48), (49). Dans le cancer du sein, l'expression de ce récepteur est directement liée à la survie des patientes (50). En résumé, les benzodiazépines sur les modèles in vitro montrent un effet antiprolifératif/pro-apoptotique, excepté pour le sein, alors que l'expression du récepteur Tspo est associée à des critères d'agressivité, de rechute et de mortalité. Nos résultats montrant l'association des benzodiazépines avec les métastases et la mortalité précoce restent troublants et méritent des explorations complémentaires. Une seule étude de mars 2023, non encore officiellement publiée, est pleinement concordante avec nos résultats, et montre que le Lorazepam, diminue de façon sévère la survie des cancers du pancréas, du sein, du côlon, de la prostate, du mélanome, de la tête et du cou et de l'ovaire (51). L'Alprazolam serait aussi délétère pour la prostate et le sein. L'effet du Lorazepam passerait par la stimulation de la synthèse d'IL-6 pro-inflammatoire par les fibroblastes de la tumeur.

Limites

Parmi les limitations de l'étude, nous noterons en premier lieu l'effectif, notamment parce que les résultats pertinents n'apparaissent qu'avec les patientes avec AD après le diagnostic (n=30). Cet effectif mérite d'être augmenté en explorant deux ou trois années supplémentaires.

La seconde limite est l'utilisation du DPP et la liste des médicaments, pas toujours disponible, pour relever l'AD et nous n'avons pas fait de distinction dans notre étude entre les troubles anxieux et les troubles dépressifs car certains médicaments ont les deux indications mais avec des doses spécifiques. L'utilisation de questionnaires plus spécifiques devrait être envisagée.

Malgré les critères diagnostiques fournis par le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V) et la Classification internationale des maladies 10 (CIM10) de l'OMS, aucun des symptômes n'est pathognomonique de la dépression. La définition repose sur un ensemble de ces symptômes regroupés dans **l'annexe 3** (52). Il existe deux nombreux questionnaires utilisés pour le dépistage et l'évaluation de la sévérité de l'AD avec des hétéro-questionnaires (Hamilton Rating Scale for

Depression (HRSD ou HAM-D), le Hamilton Anxiety Scale…), et des auto-évaluations comme la Beck Depression Inventory (BDI) pour la dépression, le questionnaire Hospital Anxiety and Depression scale (HAD) pour dépister les troubles anxieux et dépressifs ou encore le Brief Patient Health Questionnaire (PHQ-9). Notre étude rétrospective ne permettait pas de délivrer de questionnaire, nous nous sommes basés sur les diagnostics mentionnés dans les comptes rendus de consultation et à partir des listes de médicaments des patientes. Nous pouvons cependant supposer que les troubles des patientes étaient suffisamment élevés (troubles modérés ou sévères) pour l'amener à une consultation médicale pour une prescription. Le nombre de patientes atteintes de troubles anxio-dépressifs est donc probablement sous-estimé dans notre étude.

Enfin, nous n'avons pas relevé dans notre collecte la mortalité spécifique. Cela peut constituer un biais d'interprétation. Alors que nos travaux soulèvent une implication des benzodiazépines, nous ne pouvions exclure l'origine comportementale (non compliance aux traitements, style de vie à risque et conséquences cardiovasculaires, suicide). Cette incertitude devra être levée.

CONCLUSION

En France, il existe peu de données disponibles concernant les caractéristiques socio-démographiques et psycho-sociales des patientes atteintes de cancer du sein et de troubles anxio-dépressifs. Notre étude suggère que les troubles AD relevés après le diagnostic du cancer du sein ont un impact défavorable sur la rechute métastatique et la survie globale, soulignant la nécessité de dépister de manière précoce et de traiter les troubles AD chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, notamment après le la découverte du cancer. La prise en charge thérapeutique doit relever d'une collaboration étroite entre chirurgiens, oncologues et psychiatres. Par ailleurs, l'effet délétère des benzodiazépines sur la rechute et la mortalité par cancer n'a pas été clairement exploré dans la littérature mais si nos résultats sont confirmés, ils suggèrent que l'indication thérapeutique de ces molécules prescrites depuis plus de 50 ans mérite d'être remise en question. L'effet des différents dérivés et molécules apparentés reste à déterminer mais la consommation de l'Alprazolam et du Bromazepam (majoritaires dans notre étude) pourrait être proscrite après le diagnostic du cancer du sein.

BIBLIOGRAPHIE

1. Wild CP. Complementing the Genome with an “Exposome”: The Outstanding Challenge of Environmental Exposure Measurement in Molecular Epidemiology. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1 août 2005;14(8):1847-50.

2. Parkin DM, Boyd L, Walker LC. 16. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010: Summary and conclusions. Br J Cancer. déc 2011;105(S2):S77-81.

3. Bryere J, Dejardin O, Launay L, Colonna M, Grosclaude P, Launoy G. Socioeconomic status and site-specific cancer incidence, a Bayesian approach in a French Cancer Registries Network study. Eur J Cancer Prev. juill 2018;27(4):391-8.

4. Schraub S, Sancho-Garnier H, Velten M. Existe-t-il un lien entre un e´ve´nement psychique et le risque de survenue d’un cancer ? 2009;

5. Nielsen NR, Grønbæk M. Stress and breast cancer: a systematic update on the current knowledge. Nat Clin Pract Oncol. nov 2006;3(11):612-20.

6. Tian F, Fang F, Shen Q, Ye W, Valdimarsdóttir UA, Song H. Stress-related disorders and subsequent cancer risk and mortality: a population-based and sibling-controlled cohort study in Sweden. Eur J Epidemiol. sept 2022;37(9):947-58.

7. Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H, Halton M, Grassi L, Johansen C, et al. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. Lancet Oncol. févr 2011;12(2):160-74.

8. Pilevarzadeh M, Amirshahi M, Afsargharehbagh R, Rafiemanesh H, Hashemi SM, Balouchi A. Global prevalence of depression among breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. août 2019;176(3):519-33.

9. Couillet A, Tredan O, Oussaid N, Saltel P. Prevalence of depressive syndrome in patients with breast cancer treated with or without aromatase inhibitors. Oncologie. nov 2015;17(11-12):587-94.

10. Brunault P, Champagne AL, Huguet G, Suzanne I, Senon JL, Body G, et al. Major depressive disorder, personality disorders, and coping strategies are independent risk factors for lower quality of life in non-metastatic breast cancer patients: Psychological risk factors for lower quality of life after breast cancer. Psychooncology. mai 2016;25(5):513-20.

11. Ahn HK, Bae JH, Ahn HY, Hwang IC. Risk of cancer among patients with depressive disorder: a meta-analysis and implications: Cancer risk in depression. Psychooncology. déc 2016;25(12):1393-9.

12. Wang YH, Li JQ, Shi JF, Que JY, Liu JJ, Lappin JM, et al. Depression and anxiety in relation to cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Mol Psychiatry. juill 2020;25(7):1487-99.

13. Wang X, Wang N, Zhong L, Wang S, Zheng Y, Yang B, et al. Prognostic value of depression and anxiety on breast cancer recurrence and mortality: a systematic review and meta-analysis of 282,203 patients. Mol Psychiatry. déc 2020;25(12):3186-97.

14. Spiegel D, Giese-Davis J. Depression and cancer: mechanisms and disease progression. Biol Psychiatry. août 2003;54(3):269-82.

15. Touitou Y, Bogdan A, Lévi F, Benavides M, Auzéby A. Disruption of the circadian patterns of serum cortisol in breast and ovarian cancer patients: relationships with tumour marker antigens. Br J Cancer. oct 1996;74(8):1248-52.

16. Lan T, Chen L, Wei X. Inflammatory Cytokines in Cancer: Comprehensive Understanding and Clinical Progress in Gene Therapy. Cells. 8 janv 2021;10(1):100.

17. Charles C, Bardet A, Larive A, Gorwood P, Ramoz N, Thomas E, et al. Characterization of Depressive Symptoms Trajectories After Breast Cancer Diagnosis in Women in France. JAMA Netw Open. 14 avr 2022;5(4):e225118.

18. Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, Duong-Hua M, Pritchard KI, Austin PC, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. BMJ. 8 févr 2010;340(feb08 1):c693-c693.

19. Hashemi SM, Rafiemanesh H, Aghamohammadi T, Badakhsh M, Amirshahi M, Sari M, et al. Prevalence of anxiety among breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer. mars 2020;27(2):166-78.

20. Bortolato B, Hyphantis TN, Valpione S, Perini G, Maes M, Morris G, et al. Depression in cancer: The many biobehavioral pathways driving tumor progression. Cancer Treat Rev. janv 2017;52:58-70.

21. Gentil JBB. Influence des facteurs socio-économiques et géographiques sur l'incidence, l'accès aux soins et la survie des femmes atteintes d'un cancer du sein.

22. Civilotti C, Botto R, Maran DA, Leonardis BD, Bianciotto B, Stanizzo MR. Anxiety and Depression in Women Newly Diagnosed with Breast Cancer and Waiting for Surgery: Prevalence and Associations with Socio-Demographic Variables. Medicina (Mex). 7 mai 2021;57(5):454.

23. Casavilca-Zambrano S, Custodio N, Liendo-Picoaga R, Cancino-Maldonado K, Esenarro L, Montesinos R, et al. Depression in women with a diagnosis of breast cancer. Prevalence of symptoms of depression in Peruvian women with early breast cancer and related sociodemographic factors. Semin Oncol. oct 2020;47(5):293-301.

24. Tsaras K, Papathanasiou IV, Mitsi D, Veneti A, Kelesi M, Zyga S, et al. Assessment of Depression and Anxiety in Breast Cancer Patients: Prevalence and Associated Factors. Asian Pac J Cancer Prev [Internet]. juin 2018 [cité 5 août 2023];19(6). Disponible sur: https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.6.1661

25. Hjerl K, Andersen EW, Keiding N, Mouridsen HT, Mortensen PB, Jørgensen T. Depression as a Prognostic Factor for Breast Cancer Mortality. Psychosomatics. janv 2003;44(1):24-30.

26. Guo X, Xu J, E Y, Yu Z, Sun T. Correlation between hormone receptor status and depressive symptoms in patients with metastatic breast cancer. Oncotarget. 1 août 2017;8(31):50774-81.

27. Strine TW, Mokdad AH, Dube SR, Balluz LS, Gonzalez O, Berry JT, et al. The association of depression and anxiety with obesity and unhealthy behaviors among community-dwelling US adults. Gen Hosp Psychiatry. mars 2008;30(2):127-37.

28. Jane-Llopis E, Matytsina I. Mental health and alcohol, drugs and tobacco: a review of the comorbidity between mental disorders and the use of alcohol, tobacco and illicit drugs. Drug Alcohol Rev. nov 2006;25(6):515-36.

29. Souza BFD, Moraes JAD, Inocenti A, Santos MAD, Silva AEBDC, Miasso AI. Women with breast cancer taking chemotherapy: depression symptoms and treatment adherence. Rev Lat Am Enfermagem. oct 2014;22(5):866-73.

30. Fann JR, Thomas-Rich AM, Katon WJ, Cowley D, Pepping M, McGregor BA, et al. Major depression after breast cancer: a review of epidemiology and treatment. Gen Hosp Psychiatry. mars 2008;30(2):112-26.

31. Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. Neuron. juill 2020;107(2):234-56.

32. Yu S, Li W, Tang L, Fan X, Yao S, Zhang X, et al. Depression in breast cancer patients: Immunopathogenesis and immunotherapy. Cancer Lett. juin 2022;536:215648.

33. Berk M, Leboyer M, Sommer IE, éditeurs. Immuno-Psychiatry: Facts and Prospects [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2021 [cité 5 août 2023]. Disponible sur: https://link.springer.com/10.1007/978-3-030-71229-7

34. Aldea M, Craciun L, Tomuleasa C, Crivii C. The role of depression and neuroimmune axis in the prognosis of cancer patients.

35. Lutgendorf SK, Sood AK. Biobehavioral Factors and Cancer Progression: Physiological Pathways and Mechanisms. Psychosom Med. nov 2011;73(9):724-30.

36. Cotterchio M, Kreiger N, Darlington G, Steingart A. Antidepressant Medication Use and Breast Cancer Risk. Am J Epidemiol. 15 mai 2000;151(10):951-7.

37. Ashbury J, Lévesque L, Beck P, Aronson K. A population-based case-control study of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) and breast cancer: The impact of duration of use, cumulative dose and latency. BMC Med. déc 2010;8(1):90.

38. Chubak J, Buist DSM, Boudreau DM, Rossing MA, Lumley T, Weiss NS. Breast cancer recurrence risk in relation to antidepressant use after diagnosis. Breast Cancer Res Treat. nov 2008;112(1):123-32.

39. Frick LR, Rapanelli M. Antidepressants: Influence on cancer and immunity? Life Sci. mars 2013;92(10):525-32.

40. Busby J, Mills K, Zhang SD, Liberante FG, Cardwell CR. Selective serotonin reuptake inhibitor use and breast cancer survival: a population-based cohort study. Breast Cancer Res. déc 2018;20(1):4.

41. Kim HB, Myung SK, Park YC, Park B. Use of benzodiazepine and risk of cancer: A meta-analysis of observational studies: Use of benzodiazepine and risk of cancer. Int J Cancer. 1 févr 2017;140(3):513-25.

42. O'Donnell SB, Nicholson MK, Boland JW. The Association Between Benzodiazepines and Survival in Patients With Cancer: A Systematic Review. J Pain Symptom Manage. mai 2019;57(5):999-1008.e11.

43. Maaser K, Höpfner M, Jansen A, Weisinger G, Gavish M, Kozikowski AP, et al. Specific ligands of the peripheral benzodiazepine receptor induce apoptosis and cell cycle arrest in human colorectal cancer cells. Br J Cancer. déc 2001;85(11):1771-80.

44. Sutter AP, Maaser K, Barthel B, Scherübl H. Ligands of the peripheral benzodiazepine receptor induce apoptosis and cell cycle arrest in oesophageal cancer cells: involvement of the p38MAPK signalling pathway. Br J Cancer. août 2003;89(3):564-72.

45. Fafalios A, Akhavan A, Parwani AV, Bies RR, McHugh KJ, Pflug BR. Translocator Protein Blockade Reduces Prostate Tumor Growth. Clin Cancer Res. 1 oct 2009;15(19):6177-84.

46. Hardwick M, Fertikh D, Culty M, Li H, Vidic B, Papadopoulos V. Peripheral-Type Benzodiazepine Receptor (PBR) in Human Breast Cancer: Correlation of Breast Cancer Cell Aggressive Phenotype with PBR Expression, Nuclear Localization, and PBR-mediated Cell Proliferation and Nuclear Transport of Cholesterol1. Cancer Res. 15 févr 1999;59(4):831-42.

47. Katz Y, Ben-Baruch G, Kloog Y, Menczer J, Gavish M. Increased density of peripheral benzodiazepine-binding sites in ovarian carcinomas as compared with benign ovarian tumours and normal ovaries. Clin Sci. 1 févr 1990;78(2):155-8.

48. Han Z, Slack RS, Li W, Papadopoulos V. Expression of Peripheral Benzodiazepine Receptor (PBR) in Human Tumors: Relationship to Breast, Colorectal, and Prostate Tumor Progression. J Recept Signal Transduct. janv 2003;23(2-3):225-38.

49. Chen YF, Xie JD, Jiang YC, Chen DT, Pan JH, Chen YH, et al. The Prognostic Value of Peripheral Benzodiazepine Receptor in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma. J Cancer. 2017;8(16):3343-55.

50. Galiègue S, Casellas P, Kramar A, Tinel N, Simony-Lafontaine J. Immunohistochemical Assessment of the Peripheral Benzodiazepine Receptor in Breast Cancer and Its Relationship with Survival. Clin Cancer Res. 15 mars 2004;10(6):2058-64.

51. Cornwell AC, Tisdale AA, Venkat S, Maraszek KE, Alahmari AA, George A, et al. Lorazepam stimulates IL-6 production and is associated with poor survival outcomes in pancreatic cancer [Internet]. Oncology; 2023 mars [cité 5 août 2023]. Disponible sur: http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2023.03.01.23286581

52. Malhi GS, Mann JJ. Depression. The Lancet. nov 2018;392(10161):2299-312.

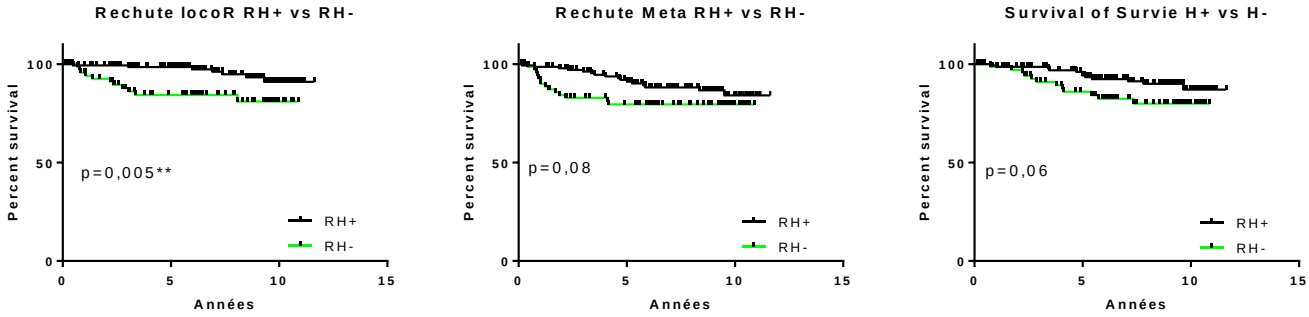
ANNEXES

Annexe 1 : Caractéristique histologiques et critères d'agressivité des tumeurs de patientes sans trouble AD connu versus patientes avec troubles AD après le diagnostic du cancer

Caractéristiques tumorales	Sans trouble AD (N=138)	Diagnostic de troubles AD après cancer (N=30)	p
Phénotypes			
Luminal A	36 (26,1%)	10 (33,3%)	0,58
Luminal B	51 (36,9%)	10 (33,3%)	
HER2	14 (10,1%)	1 (3,3%)	
Triple négatif	37 (26,8%)	9 (30%)	
Hormono-dépendance			
Hormono + (Luminal)	87 (64%)	20 (66,7%)	0,83
Hormono – (HER+TN)	51 (36,9%)	10 (33,3%)	
Grades			0,13
1	12 (8,8%)	6 (20%)	
2	57 (41,3%)	10 (33,3%)	
3	66 (47,8%)	11 (36,7%)	
Non connu	3 (2,2%)	3 (10%)	
Taille tumeur (mm)			
Moyenne	22,3+/-15,6	25,3+/-15,9	0,35
Catégorie de taille			
<=20 mm	82 (60,3%)	12 (40%)	0,16
>20 et <=50 mm	49 (36%)	15 (50%)	
>50 mm	5 (3,7%)	2 (6,7%)	
Non renseigné	0	1 (3,3%)	
Focalité			1,0
Multifocale	31 (22,8%)	6 (20%)	
Unifocale	107 (77,5%)	24 (80%)	
Non Connu		0	
Ganglion axillaire positif			
Oui	46 (33,3%)	10 (33,3%)	0,82

Non	90 (65,2%)	17 (56,7%)	
Non renseigné	2 (1,4%)	3 (10%)	
Métastase d'emblée			
oui	4 (2,9%)	0	1,0
non	132 (97,1%)	30 (100%)	
Emboles			
Oui	37 (27,2%)	19 (63,3%)	**0,0003**
Non	74 (53,6%)	7 (23,3%)	
Non renseigné	27 (19,5%)	4 (13,3%)	
Inflammation			
oui	8 (5,7%)	3 (10%)	0,40
Non	127 (92,0%)	26 (86,7%)	
Non renseigné	3 (2,1%)	1 (3,3%)	

<u>Annexe 2 :</u> Courbes de Kaplan-Meier pour la rechute locorégionale, la rechute métastatique et la survie globale chez les patientes avec des tumeurs hormono-dépendantes (RH+, n=144) ou hormono-indépendantes (RH-, n=71).



Statistique : t de Log-Rank, p≤0,05, p≤0,01***

<u>Annexe 3 :</u> Symptômes clés de l'épisode dépressif majeur selon le DSM-V

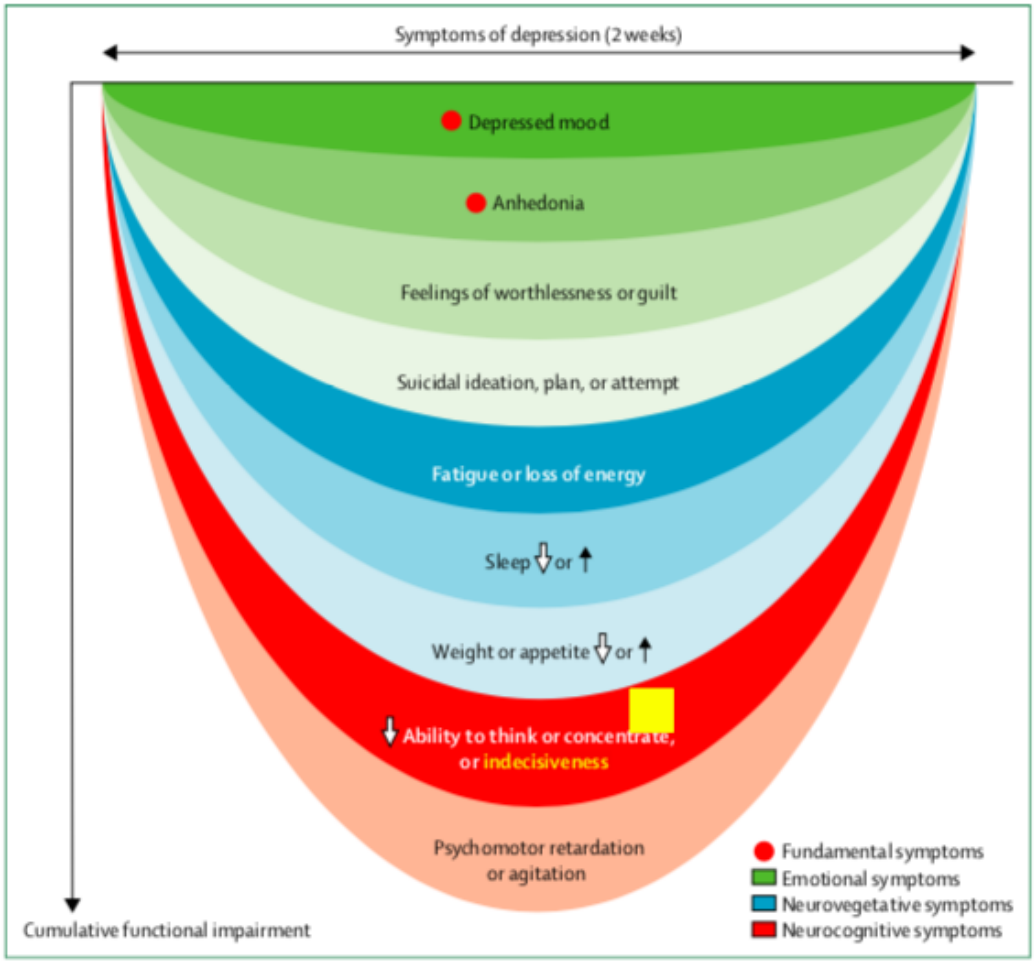


Figure 1: Defining major depressive disorder

Vu, le Directeur de Thèse

Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours à Tours, le

DUONG Cam

61 pages – 3 tableaux – 4 figures – 3 annexes

Résumé : ***Introduction*** **:** Outre son origine génétique, les recherches récentes suggèrent l'influence de facteurs environnementaux et comportementaux dans l'incidence et la progression du cancer du sein. Les troubles anxio-dépressifs (AD), générant des perturbations sociales et physiologiques, peuvent jouer un rôle, mais les résultats sont encore peu nombreux et hétérogènes. Chez des patientes atteintes d'un cancer du sein, les objectifs de l'étude étaient de définir les caractères socio-démographiques des patientes associées à des troubles anxio-dépressifs ainsi que d'évaluer l'impact de ces troubles sur les facteurs pronostiques et sur les délais de rechute et de survie. **Méthodes :** Il s'agit une étude rétrospective et unicentrique incluant 215 patientes opérées d'un cancer du sein au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Tours entre 2012 et 2014. Les données collectées, à partir du logiciel informatique DPP, incluent les caractéristiques personnelles des patientes (âge, IMC…), socio-démographiques (composition du foyer, lieu d'habitation, profession…), psychologiques (événement traumatisants) et les critères histopronostiques de la tumeur ainsi que son évolution (rechute, survie). Les patientes ont été considérées comme anxieuses ou dépressives sur la base de comptes rendus médicaux et des traitements. **Résultats :** Soixante-dix-sept patientes ont présenté des troubles AD, représentant 35,8% de la population étudiée. Celles-ci étaient un peu plus âgées, comparé aux patientes sans trouble AD connu (61,5 ans vs 57 ans, p=0,02), et ont subi plus fréquemment un événement traumatisant (p=0,03). Il n'a pas été retrouvé d'association entre les troubles AD avant cancer et les différents critères d'agressivité du cancer au diagnostic. Il n'y a pas d'impact des troubles AD diagnostiqués avant cancer sur les délais de rechute et de survie. Cependant, les patientes qui ont développé des troubles AD après diagnostic du cancer ont un risque de métastase (p=0,02) et une mortalité (p=0,0026) plus élevés, comparé aux patientes n'ayant aucun trouble AD connu. **Conclusion :** Ces résultats soulignent l'impact des troubles AD apparus après diagnostic de cancer sur les délais de rechute et de survie. Ces troubles pourraient favoriser la progression du cancer à cause d'interactions médicamenteuses, de dérèglement physiologique (immun, endocrinien, inflammatoire), par défaut d'observance et/ou par des comportements à risque. Une meilleure détection de ces troubles et une prise en charge optimale sur le plan psychologique pourraient améliorer le pronostic de ces patientes.

Mots clés : Cancer du sein, Anxiété, Dépression, Survie globale, Survie sans rechute

Jury :

Présidente du Jury : Professeur Lobna OULDAMER

Membres du Jury : Professeur Christophe VANDIER
Docteur Julie DELVALLEE
Docteur Jérôme LORENZINI
Docteur Bertrand PORRO

Directrice de thèse : Docteur Caroline GOUPILLE