



HAL
open science

Effet de l'exposition médicamenteuse et de l'environnement biopsychosocial sur la survie des patients atteints de cancer colorectal en France

Zeinab Tarhini

► **To cite this version:**

Zeinab Tarhini. Effet de l'exposition médicamenteuse et de l'environnement biopsychosocial sur la survie des patients atteints de cancer colorectal en France. Médecine humaine et pathologie. Université de Limoges, 2024. Français. NNT : 2024LIMO0051 . tel-04680373

HAL Id: tel-04680373

<https://theses.hal.science/tel-04680373>

Submitted on 28 Aug 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Limoges

ED 652 - Biologie, Chimie, Santé (BCS)

**UMR Inserm U1308 – Contrôle de l'Activation cellulaire, Prolifération Tumorale
et Résistance thérapeutique**

Thèse pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université de Limoges

Biologie Santé Mention Santé Publique, épidémiologie, environnement et sociétés.

Présentée et soutenue par

Zeinab Tarhini

Le 30 juillet 2024

**Effet de l'exposition médicamenteuse et de l'environnement
biopsychosocial sur la survie des patients atteints de cancer
colorectal en France**

Thèse dirigée par : Pr. Niki CHRISTOU et Pr Jeremy JOST

JURY :

Président du jury

M. Denis PEZET, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, CHU de
Clermont Ferrand, Université Clermont Auvergne

Rapporteurs

Mme Pascale SALAMEH, Professeur d'Épidémiologie, Université Libanaise

M. Denis PEZET, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, CHU de
Clermont Ferrand, Université Clermont Auvergne

Examineurs

M. Farid BOUMEDIENE, Docteur en géo-épidémiologie, Université de Limoges

M. Arnaud ALVES, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, CHU Caen-
Normandie, Université de Caen Normandie

A mes parents,

à mes sœurs et frères,

à mon amour,

Je vous dédie ce travail...

What you get through wealth is gone when wealth is gone, but what you achieve through knowledge will remain even after you are gone.

Ali ibn Abi Talib

Remerciements

Tout d'abord, je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers Dieu, qui m'a accordé le courage et la patience nécessaires durant mes cinq années de séjour en France. En tant que chercheuse, je me suis souvent interrogée sur les raisons des divers événements qui ont jalonné mon parcours. Avec le temps, j'ai compris que chaque expérience, chaque défi rencontré, a contribué à mon épanouissement personnel et professionnel. Tout ce qui s'est passé était, en fin de compte, bénéfique pour moi. Merci, Dieu, de m'avoir fortifiée et d'avoir renforcé ma confiance en Vous. Merci de m'avoir offert toutes ces opportunités inestimables.

À mes directeurs de thèse, Professeur Niki Christou et Professeur Jeremy Jost,

Niki, il y a tant de choses que j'aimerais te dire, mais aucun mot ne pourrait vraiment exprimer toute la gratitude et l'admiration que j'ai pour toi. J'ai eu beaucoup de chance de travailler avec toi pendant quatre ans, au cours desquels nous avons réalisé de nombreux projets, publié plusieurs articles et participé à divers congrès. Tu es non seulement une chercheuse motivée, mais aussi un médecin et une personne profondément humaniste, gentille et honnête. Merci pour tes messages d'encouragement avant chaque congrès, pour tes assurances réconfortantes que tout se passerait bien, et pour ta positivité constante avant chaque soumission d'article, me rassurant toujours que notre travail serait accepté, ce qui s'est souvent avéré vrai. Malgré tes nombreuses responsabilités, tu as toujours trouvé le temps de m'écouter et de me guider. Je me souviens de ces moments où, même après une longue journée au bloc opératoire, tu prenais le temps de me recevoir dans ton bureau pour discuter de nos études et faire avancer notre travail. Tu ne semblais jamais fatiguée, toujours prête à offrir ton aide et tes conseils. Merci, Niki, pour ta gentillesse, ta disponibilité et ton soutien inconditionnel. Tu es une source d'inspiration et un modèle que je suivrai tout au long de ma carrière.

Jeremy, merci pour ces 5 ans de travail ensemble, merci pour m'avoir aidée à devenir la chercheuse que je suis aujourd'hui. Je suis venu en 2019 pour faire le M1 et le M2 que vous dirigez, et aujourd'hui, après cinq ans de travail avec vous, on a réalisé de nombreuses publications, des projets en cours et d'autres à venir. J'ai commencé avec vous, et mes cinq années de recherche se sont déroulées sous votre direction. Vous m'avez appris la base de la recherche. Vous m'avez appris à concevoir une étude, à rédiger un article, à être créatif et à trouver de nouvelles idées. Merci d'avoir supporté au début de carrière mon caractère perfectionniste qui veut même une étude sans biais. Merci de m'avoir choisie comme stagiaire en M1, puis en M2, et enfin comme doctorante pendant les trois années de ma thèse. Vous m'avez ouvert de nombreuses opportunités. Ma première expérience d'encadrement s'est faite avec vous, lorsque j'ai co-encadré avec vous une étudiante de M1. Ensuite, vous m'avez encouragé à encadrer deux stagiaires de M2. Merci de m'avoir fait confiance et d'avoir cru en mes capacités. Votre phrase « Je te fais confiance » m'a toujours rassurée, mais elle m'a aussi donné la responsabilité et le défi d'être toujours à la hauteur de vos attentes. J'espère avoir été à la hauteur de vos attentes.

Merci, Jeremy, pour votre soutien constant, votre confiance et vos encouragements.

A mes rapporteurs de thèse, les Professeurs Pascale Salameh et Denis Pezet, et examinateurs, les Professeurs Arnaud Alves et le Dr Farid Boumediene, je vous remercie

d'avoir accepté d'être membre du jury. Je vous remercie d'avance pour vos commentaires qui amélioreront grandement notre travail.

À l'équipe du CAPTuR, sous la direction du Professeur Fabrice Lalloué, je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour m'avoir accueillie dans votre laboratoire en tant que doctorante en santé publique. Merci infiniment pour votre gentillesse et pour l'aide précieuse que vous m'avez apportée dans l'interprétation des données cliniques et fondamentales lorsque j'en avais besoin.

Un grand merci à mes amis et collègues de l'équipe CAPTuR : May, Léa, Charnelle, Héloïse, Marie, Axel et Clément. Votre accueil chaleureux et votre gentillesse constante ont rendu mon travail quotidien durant ma première année de thèse bien plus agréable.

À la Chaire d'excellence du cancer colorectal, dirigée par le Professeur Christou, merci pour avoir contribué au financement de mon stage de M2 et de ma thèse. Merci également à Stéphanie et Marie pour votre implication et votre soutien. Je remercie également Marie de l'équipe CAPTuR pour les discussions que nous avons eues ensemble et les comparaisons entre nos travaux fondamentaux et épidémiologiques. Merci pour l'accompagnement dans les activités que nous avons menées avec Niki dans le cadre de la Chaire d'Excellence en Cancer Colorectal.

À l'équipe EpiMaCT, dirigée par le professeur Preux, je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour m'avoir accueilli dans votre laboratoire, même si je n'y suis pas officiellement affiliée. Merci de me considérer comme l'une des doctorantes de l'équipe. Cela m'a permis de participer activement aux réunions, de m'intégrer dans les différents axes de recherche, et de diriger des ateliers doctoraux. Votre soutien et votre confiance m'ont offert une expérience enrichissante et précieuse. Je suis honorée de faire partie de cette équipe dynamique et inspirante. Avec toute ma reconnaissance.

A Farid, merci d'avoir toujours été à l'écoute de moi et de tous les doctorants de l'équipe. Votre expertise m'a toujours permis d'améliorer mon travail. Merci pour votre compréhension et votre gentillesse. Je vous remercie de votre aide dans les travaux du registre des cancers et dans ma thèse.

Au CHU de Limoges, je vous remercie pour m'avoir choisie pour travailler au sein du registre des cancers. Je vous suis reconnaissante pour avoir pris le temps de m'étudier les protocoles de mes études et pour m'avoir accordé l'approbation du comité d'éthique. Merci pour m'avoir donné accès aux données nécessaires à mes études. Sans votre collaboration et votre soutien, ce travail n'aurait pas été possible.

Au registre des cancers de la Haute-Vienne au CHU de Limoges :

Florent, merci pour ton leadership et ton engagement constant. Ta capacité à diriger l'équipe a été essentielle à la réussite de notre travail.

Dominique et Aurélie, Ali, un grand merci pour l'environnement de travail agréable et convivial que vous créez au sein du registre, qui a rendu le travail quotidien plus agréable et motivant.

Tania et Alexis, merci pour votre soutien tant au sein du registre que pour ma thèse. Vos conseils m'ont énormément aidé dans l'avancement de ma thèse.

Merci à l'Université de Limoges pour la formation en master et en doctorat qui m'a permis de devenir la chercheuse que je suis aujourd'hui. Merci à l'Université Libanaise d'avoir cru en mes capacités et de m'avoir accordé une bourse d'excellence. Votre soutien académique et financier a été crucial pour mes études et mes recherches. Je suis honorée et reconnaissante d'avoir eu cette opportunité.

A mes chers amis, Thibaut, Andrea, Jean, Alexis, Caroline, Marion, Tassadit, Vanina, Freddy, Martin, Mirvat, Jad, Iréné, Conchéta, Mariam. Merci pour toutes les belles sorties que nous avons partagées ensemble. Vous êtes, comme je vous l'ai déjà dit, la plus belle équipe que je puisse imaginer. Chaque moment passé avec vous est une source de joie et de réconfort. Merci pour nos discussions enrichissantes, vos taquineries et pour tous les souvenirs inoubliables que nous avons créés ensemble. Thibaut et Andrea, merci pour vos conseils ;) Caro, Jean et Vanina : merci pour votre amitié pendant les 5 années de master et de doctorat à Limoges. Tassadit, merci pour notre belle amitié, nous avons fait de belles études ensemble et nous en avons encore beaucoup à faire.

Merci à mes parents, Nahida et Mohamad, pour leur amour et leurs encouragements constants. Vous avez toujours cru en moi et m'avez soutenu dans toutes mes activités. Je vous en suis profondément reconnaissant. À mes sœurs, Fatima et Nour, et à mes frères, Jaafar et Mostafa, votre soutien et vos encouragements m'ont toujours donné la force de continuer. Je vous aime beaucoup. Merci à mes neveux, Mohamad et Jawad, qui apportent la joie à ma vie. Je tiens également à remercier mes beaux-frères, Fahed et Abbas, et ma belle-sœur, Zaynab Hawraa, pour leur soutien.

Un grand merci à tous mes amis au Liban et en France : Fatima, Lara, Sara, Tassadit, Hiba, Zainab, Soha, Rim, Chadia, Dana, Rita, Maya, Cedrine. Fatima, mon amie d'enfance, tu me soutiens dans tous les moments, petits et grands. Merci pour cette belle amitié dont je suis si fière. Lara, merci pour ton beau cœur et ton sourire qui m'apportent toujours de la positivité. Merci pour nos sorties ensemble à Limoges et à Beyrouth, et pour ton soutien depuis 2019. Sarah, l'amie qui est devenue une sœur, tu es une belle âme avec un cœur généreux. Je suis très heureuse de t'avoir dans ma vie. Hiba, tu as toujours été là pour me soutenir et m'encourager. Je te remercie infiniment. Zainab, merci de cette belle amitié honnête, ton soutien est inestimable. Dana, je n'oublierai jamais nos sorties ensemble à Limoges. Elles font partie de mes meilleurs souvenirs. Rita, nos deux années de Master à Limoges et les beaux souvenirs que nous avons partagés resteront toujours parmi les meilleurs souvenirs. Soha, merci pour toute l'aide et le soutien que tu m'as apportés depuis mon arrivée à Limoges. Rim, merci pour ta belle âme et ta gentillesse, Cedrine, nos sorties ensemble m'ont apporté énormément de joie. Merci pour ces moments précieux. Maya, Chadia, merci pour nos sorties ensemble. Chaque moment passé avec vous est un plaisir.

Et à toi, mon amour, Mohamad, tous les remerciements :

Merci au bonheur que tu m'apportes depuis ton arrivée à ma vie. Merci de me soutenir et d'être toujours à mon côté dans toutes les circonstances. Merci beaucoup pour tes mots doux, tes encouragements, ta compréhension, ta gentillesse, ton sourire, ton humour et ta positivité qui m'entoure.

Merci de m'avoir poussé à garder le moral jusqu'à la fin de ma thèse. Merci de m'avoir soutenues durant les moments heureux et difficiles de la thèse et de la vie.

Dans les moments heureux, je vois la joie et la fierté dans tes yeux. Et dans les moments difficiles, tu me rappelles que mon sourire et mon bien-être valent le monde entier.

Tu renforces en moi l'idée que rien n'est difficile dans la vie, tant que l'on croit que l'on peut y arriver. Et qu'Allah est toujours à nos côtés, il nous entend et il nous aide à atteindre nos objectifs tant que nous les planifions et que nous y travaillons.

Et qu'ensemble, main dans la main, nous créerons de beaux moments et une belle famille.

Je suis très fière de continuer ma vie avec toi, Habibi, Bhebbak <3

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Effet de l'exposition médicamenteuse et de l'environnement biopsychosocial sur la survie des patients atteints de cancer colorectal en France	1
Liste des abréviations.....	15
Préambule.....	18
Chapitre I. Cancer colorectal et environnement biopsychosocial	20
I.1. Anatomie du colon et du rectum.....	20
I.2. Fonction du colon et du rectum	20
I.3. Histologie de la paroi colique	21
I.3.1. Système nerveux entérique	22
I.4. La cancérogénèse colorectale	23
I.5. Classification histologique du CCR	24
I.5.1. Tumeurs épithéliales malignes	24
I.5.2. Autres types de tumeurs.....	25
I.6. Grade histologique du CCR	25
I.7. Stade et classification TNM du CCR	25
I.7.1. Classification TNM.....	25
I.7.2. Stades de CCR	26
I.8. Facteurs de risque du cancer colorectal.....	26
I.8.1. Mode de vie.....	27
I.8.2. Antécédents familiaux et personnels	28
I.8.3. Facteurs biologiques	28
I.8.4. Facteurs environnementaux	29
I.8.4.1. Exposition aux radiations ionisantes	29
I.8.4.2. Exposition professionnelle à l'amiante, pesticides et autres	29
I.8.4.3. La pollution	29
I.8.5. Facteurs socio-économiques.....	29
I.9. Epidémiologie du cancer colorectal.....	30
I.9.1. Incidence du cancer colorectal dans le monde	30
I.9.2. Mortalité du cancer colorectal dans le monde.....	31
I.9.3. Incidence et mortalité en France.....	32
I.10. Circonstance de la découverte du CCR	32
I.10.1. Dépistage organisé.....	32
I.10.2. Dépistage individuel	33
I.10.3. Découverte fortuite	33
I.10.4. Symptômes cliniques.....	33
I.11. Symptômes du cancer colorectal	33
I.11.1. Troubles du transit intestinal.....	33
I.11.2. Sang dans les selles.....	33
I.11.3. Symptômes généraux.....	33
I.12. Dépistage du cancer colorectal	33
I.12.1. RSOS au gaïac	34
I.12.2. RSOS immunochimique (test immunochimique fécal, TIF)	34
I.12.3. Endoscopie.....	34
I.13. Démarche de diagnostic du CCR	34
I.13.1. Examen clinique	34

I.13.2. Examen endoscopique et anatomopathologique	35
I.14. Bilan d'extension locorégionale	35
I.14.1. Biologie	35
I.14.2. Imagerie	35
I.15. Traitement du cancer colorectal	36
I.15.1. Traitement conventionnel	36
I.15.1.1. Chirurgie	36
I.15.1.2. Radiothérapie.....	36
I.15.1.3. Médicaments anticancéreux.....	37
I.15.1.3.1. Chimiothérapie	37
I.15.1.3.2. Thérapies ciblées	37
I.16. Pronostic et survie dans le cancer colorectal	38
I.16.1. Facteurs pronostiques	38
I.17. Modèle biopsychosocial dans le cancer colorectal	39
I.17.1. Définition du modèle biopsychosocial	39
I.17.2. Le modèle biopsychosocial dans le cancer colorectal.....	40
Chapitre II. Objectifs et cadre de la thèse	42
II.1. Contexte	42
II.2. Effet des facteurs biopsychosociaux sur la survie liée au CCR	43
II.2.1. Effet des facteurs psychologiques sur la survie liée au CCR en France	43
II.2.2. Effet des facteurs sociaux sur la survie en France.....	44
II.2.3. Effet des facteurs biologiques sur la survie et la situation en France	45
II.3. Le CCR en Haute-Vienne	46
II.4. Objectifs.....	48
II.4.1. Objectif général	48
II.4.2. Objectifs spécifiques.....	48
II.5. Cadre méthodologique des études.....	49
Chapitre III. L'effet des médicaments psychoactifs sur le facteur neurotrophique dérivé du cerveau et les scores cliniques : méta-analyse.....	51
III.1. Contexte	51
III.1.1. Le facteur neurotrophique dérivé du cerveau.....	51
III.1.2. BDNF et maladies psychiatriques	53
III.1.3. BDNF et médicaments psychoactifs	54
III.2. Méthodes	55
III.2.1. Enregistrement du protocole.....	55
III.2.2. Stratégie de recherche : Bases de données électroniques et équation de recherche	55
III.2.3. Critères d'éligibilité	56
III.2.3.1. Critères d'inclusion	56
III.2.3.2. Les critères d'exclusion	56
III.2.4. Définition de l'exposition dans les études incluses.....	56
III.2.5. Définition des maladies psychiatriques dans les études incluses.....	57
III.2.6. Sélection des études	57
III.2.7. Méthodes d'évaluation de la qualité	57
III.2.8. Méthodes d'extraction des données	58
III.2.9. Analyses statistiques	58
III.2.9.1. Taille de l'effet : Différence moyenne standardisée	58

III.2.9.2. Hétérogénéité entre les études	59
III.2.9.3. Analyse stratifiée	59
III.2.9.4. Méta-régression	60
III.2.9.5. Biais de publication	60
III.3. Synthèse des principaux résultats	60
III.4. Présentation des articles	61
III.5. Conclusions	76
Chapitre IV. Association des benzodiazépines et des médicaments apparentés avec la survie après chirurgie du cancer colorectal.....	77
IV.1. Contexte	77
IV.1.1. Les benzodiazépines	77
IV.1.2. L'effet du BDNF sur l'évolution du CCR	79
IV.1.3. L'effet des benzodiazépines sur la survie dans le cancer	80
IV.2. Matériels et Méthodes	81
IV.2.1. Schéma de l'étude	81
IV.2.2. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	81
IV.2.3. Exposition aux benzodiazépines	81
IV.2.4. Critères d'évaluation.....	82
IV.2.5. Durée du suivi	82
IV.2.6. Collecte des données.....	82
IV.2.7. Les variables.....	83
IV.2.8. Analyses statistiques.....	84
IV.2.9. Considérations éthiques.....	84
IV.3. Synthèse des principaux résultats	85
IV.4. Présentations des articles.....	86
IV.5. Conclusion.....	96
Chapitre V. Impact des inégalités sociales et de facteurs biopsychosociaux sur la survie des patients atteints de cancer colorectal.....	97
V.1. Introduction.....	98
V.2. Méthodologie	101
V.2.1. Schéma d'étude	101
V.2.2. Population d'étude	101
V.2.3. Critères d'inclusion et exclusion	101
V.2.4. Collecte de données	102
V.2.4.1. Données sociodémographiques et cliniques	102
V.2.4.2. Les données de survie et de mortalité :	103
V.2.5. Exposition	103
V.2.5.1. Indice Européen de Défavorisation	103
V.2.5.2. Utilisation des antidépresseurs et antipsychotiques	104
V.2.6. Durée de suivi et critères d'évaluation.....	104
V.2.7. Variables.....	105
V.2.8. Analyses statistiques.....	106
V.2.9. Déclaration éthique	107
V.3. Résultats	107
V.3.1. Analyses descriptives.....	107
V.3.2. Analyse comparative entre les patients des zones favorisées et défavorisées ..	109
V.3.3. Association entre le score de défavorisation et la survie	111

V.3.3.1. Courbes de Kaplan-Meier	112
V.3.3.2. Analyse multivariée : Modèle de Cox	114
V.3.3.2.1. Survie globale	114
V.3.3.2.2. Survie nette	114
V.3.3.2.3. Survie sans récurrence	114
V.3.4. Analyses en sous-groupes	115
V.3.4.1. Effet des antidépresseurs et antipsychotiques	115
V.3.4.2. Effet de la variable dépistage sur la survie des patients atteints de CCR	116
V.4. Discussion	116
V.5. Conclusion.....	122
Chapitre VI. L'effet de la metformine sur la survie des patients opérés d'un cancer colorectal et atteints de diabète de type 2.....	124
VI.1. Contexte.....	124
VI.1.1. Processus biologiques de transformation cancéreuse et évolution du CCR	124
VI.1.2. La metformine : antidiabétique et antinéoplasique.....	126
VI.1.2.1. Effet antidiabétique de la metformine.....	126
VI.1.2.2. Metformine : antinéoplasique	127
VI.2. Méthodes.....	129
VI.2.1. Conception de l'étude.....	129
VI.2.2. Population de l'étude.....	129
VI.2.2.1. Critères d'inclusion et de non-inclusion	129
VI.2.2.2. Critères d'exclusion.....	130
VI.2.3. Définition de l'exposition.....	130
VI.2.3.1. Évaluation du diabète et exposition aux médicaments antidiabétiques	130
VI.2.3.2. Définition de l'exposition à la metformine	130
VI.2.4. Critères de jugement : données de survie	130
VI.2.5. Durée du suivi	131
VI.2.6. Collecte des données.....	131
VI.2.7. Variables	131
VI.2.8. Analyses statistiques.....	132
VI.2.8.1. Covariables : évaluation des facteurs de confusion potentiels	132
VI.2.9. Approbation d'éthique	132
VI.3. Synthèse des principaux résultats	132
VI.4. Présentation des articles	133
VI.5. Conclusion.....	143
Chapitre VII. Discussion générale	144
VII.1. Synthèse de principaux résultats	144
VII.1.1. Facteurs sociaux : Défavorisation sociale.....	145
VII.1.1.1. Comorbidités au moment de diagnostic	146
VII.1.1.2. Stade du CCR au moment du diagnostic	147
VII.1.1.2.1. Accès limité aux soins et au dépistage	147
VII.1.1.2.2. Participation insuffisante au dépistage	147
VII.1.1.3. Accès aux soins et traitement	148
VII.1.1.4. Accès géographique	148
VII.1.2. Facteurs psychologiques.....	149
VII.1.2.1. Trouble psychiatrique et traitement psychoactif	149
VII.1.2.1.1. Facteur neurotrophique dérivé du cerveau	149

VII.1.2.2. Prise en charge médicale et adhérence aux traitements anticancéreux	149
VII.1.3. Facteurs biologiques	150
VII.1.3.1. Antidiabétique : Metformine	150
VII.2. Implications pour la santé publique.....	150
VII.3. Forces et limites	152
Chapitre VIII. Conclusion et perspectives	155
Chapitre IX. Perspectives de recherche.....	157
Références bibliographiques	162
Annexes	186

Table des illustrations

Figure 1 : Anatomie du gros intestin (colon et rectum).....	20
Figure 2: Histologie de la paroi colique (référence : https://doc-pedagogie.umontpellier.fr) ..	22
Figure 3: Représentation schématique de la carcinogenèse colique	24
Figure 4: Facteurs de risque du cancer colorectal, d'après Sawicki 2021, traduit en français (19).....	26
Figure 5: Taux d'incidence standardisé pour l'âge (monde) pour 100 000, les deux sexes pour le cancer colorectal en 2022.....	31
Figure 6 : Taux de mortalité standardisé pour l'âge (monde) pour 100 000, les deux sexes pour le cancer colorectal en 2022.....	32
Figure 7 : Niveaux de blocage des thérapies ciblées, <i>Référence : Institut national du cancer INCa</i>	37
Figure 8: Approche holistique de santé : modèle biopsychosocial (référence : département de médecine générale, Sorbonne université).	40
Figure 9: Carte de la Haute-Vienne, sources : géographie au 01/01/2024 – INSEE 2024 (93)	47
Figure 10 : Récepteurs aux neurotrophines. Deux familles de récepteurs aux neurotrophines existent : les récepteurs TrK de haute affinité et le récepteur p75NTR de faible affinité. Référence : Chao, 2003.	52
Figure 11 : Organigramme résumant l'identification et la sélection des études	61
Figure 12 : Organigramme montrant le processus de recrutement des patients atteints de cancer colorectal	86
Figure 13 : comparaison de la survie globale (A), de la survie nette (B) et de la survie sans récurrence (C) entre les patients vivant dans une zone favorisée (Q1-Q3) et défavorisée (Q4-Q5) selon les quantiles du score de défavorisation.....	113
Figure 14 : Effet des antidépresseurs sur la survie sans récurrence des patients atteints de cancer colorectal	115
Figure 15 : Représentation schématique du processus de la transition épithélio-mésenchymateuse	125
Figure 16: Mécanismes d'action de la metformine comme antidiabétique au niveau cellulaire, <i>référence : https://www.medecinesciences.org</i>	127
Figure 17: Mécanismes d'action de la metformine comme antinéoplasique : la metformine peut inhiber l'apparition de métastases en (1) limitant la croissance de la tumeur primaire ; (2) inhibant la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) ; (3) éradiquant les cellules souches cancéreuses.....	128
Figure 18 : Organigramme montrant le processus de recrutement des patients atteints de cancer colorectal.	133

Table des tableaux

Tableau 1: Principales molécules de « thérapie ciblée » utilisées en oncologie digestive-cancer colorectal	38
Tableau 2: variables sociodémographiques et cliniques des patients opérés d'un CCR	108
Tableau 3 : Variables cliniques liées au CCR chez les patients opérés d'un CCR.....	109
Tableau 4 : Analyse comparative des données sociodémographiques et cliniques des patients vivant dans des zones favorisées (T1-T3) et défavorisées (T4-T5).	110
Tableau 5 : suite : Analyse comparative des données sociodémographiques et cliniques des patients vivant dans des zones favorisées (T1-T3) et défavorisées (T4-T5).	111
Tableau 6 : Analyse multivariée, facteurs associés à la survie globale	114
Tableau 7 : analyse multivariée, facteurs associés à la survie nette	114
Tableau 8 : modèle de Cox, facteurs associés à la survie sans récidence.....	115

Liste des abréviations

3C87 : Centre de Coordination en Cancérologie de la Haute Vienne

5-HT : sérotonine

Adelf : Congrès International Francophone d'Epidémiologie

ADN : Acide désoxyribonucléique

aHR : adjusted hazard ratio

AJCC : American Joint Committee on Cancer

ALD : affection de longue durée

AMPK : protéine kinase activée par l'AMP

Anses : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

APC : Adenomatous polyposis coli

ASA : American Society of Anesthesiologists

ASCO24: American Society of Clinical Oncology

ATC : classifications anatomiques, thérapeutiques et chimiques

BDNF : facteur neurotrophique dérivé du cerveau

BZRD : benzodiazepine-related drugs ; médicaments apparentés aux benzodiazépines

CA 19-9 : taux d'antigène glucidique

CAM : médecines alternatives et complémentaires

CCI score : Indice de comorbidité de Charlson

CCR : Cancer colorectal

CEA : antigène carcino-embryonnaire

CEA : taux d'antigène carcinoembryonnaire

CHU : Centre Hospitalo-universitaire de Limoges

CIM-11 : Classification Internationale des Maladies

CIRC : Centre international de Recherche sur le Cancer

CIT : cellules initiatrices de tumeur

CNHU-HKM : Centre National Hospitalier Universitaire Hubert Koutoukou Maga

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CSC : cellules souches cancéreuses

DIM : Départements d'Information Médicale

DMS : différence moyenne standardisée

DSM : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

DSRC : Dispositif Spécifique Régional du Cancer

EDI : indice européen de défavorisation

ELISA enzyme-linked immunosorbent assay

ET: Écart-type
FRANCIM : Réseau Français des registres des cancers
GABA: acide gamma-aminobutyrique
GIST : Gastro-Intestinal Stroma Tumor
GLP-1 : glucagon like peptide 1
HbA1c : hémoglobine glycosylée
HNPCC : Hereditary non-polyposis colorectal cancer
IC : intervalle de confiance
IMC : indice de masse corporelle
INCa : Institut national du cancer
Insee : Institut national de la statistique et des études économiques
IQR : valeurs interquartiles
IRIS : Ilots Regroupés pour l'Information Statistique
IRM : Imagerie par résonance magnétique
ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
ISS : inégalités de soins de santé
KAP : knowledge, attitude and practices
LKB1: Liver Kinase B1
MALT : lymphomes du tissu lymphoïde associé aux muqueuses
MENA : région du Moyen-Orient et de l'Afrique du Nord
MMR : Mismatch Repair
MSI : Instabilité des microsatellites
NCCIH : National Center for Complementary and Integrative Health
NFS : Numération formule sanguine
NGF : nerve growth factor
NRSI : études d'intervention non randomisées
NT : neurotrophines
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PAF : polypose adénomateuse familiale
PMSI : programme de médicalisation des systèmes d'information
RCP : Réunions de Concertation Pluridisciplinaire
RNIPP : Répertoire national d'identification des personnes physiques
RoB2 : Risk of Bias 2
ROBINS-I : Risk of Bias In Non-Randomized studies - of intervention
RSOS : test de la recherche de sang occulte dans les selles
SG : survie globale
SN : Survie nette

SNE : Système nerveux entérique
SNE : Système nerveux entérique
SPSS : Statistical Package for the Social Sciences
SSR : survie sans récurrence
SWOG : South West Oncology Group
TDM : Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne
TDM : troubles dépressifs majeurs
TEM : transition épithélio-mésenchymateuse
TEP : Tomographie par émission de positons
TIS : Taux d'incidence standardisés
TMS : Taux de mortalité standardisé
TrkB : tropomyosine kinase B
UICC : Union for International Cancer Control

Préambule

Le cancer colorectal (CCR) est un type de cancer qui affecte le côlon (gros intestin) ou le rectum. Le cancer CCR se développe dans la muqueuse du côlon ou du rectum à la suite d'une dysplasie de l'épithélium muqueux, généralement dans les cryptes de Lieberkühn. La grande majorité des CCR sont des adénocarcinomes, c'est-à-dire des cancers de l'épithélium glandulaire, résultant de la transformation d'adénomes (tumeurs bénignes) (1–3).

La tumorigenèse colorectale est un processus en plusieurs étapes qui commence par la transformation de l'épithélium colorectal sain en adénome, puis évolue en adénocarcinome et en carcinome invasif. Ces transformations sont causées en partie par des mutations génétiques et des altérations épigénétiques qui activent des oncogènes et inactivent des gènes suppresseurs de tumeurs (1). Selon le type d'instabilité rencontré, le profil moléculaire ou le site de la tumeur, les CCR sont classés en différentes catégories complémentaires pour les caractériser.

Le CCR se classe au troisième rang des cancers les plus fréquents dans le monde et constitue la deuxième cause de décès liée au cancer (4). Le CCR prédomine dans les régions où les populations adoptent un mode de vie "occidental", les exposant à divers facteurs de risque associés à son apparition. Le CCR est le premier cancer digestif dans les pays occidentaux. En France, le CCR représente plus de 43 000 nouveaux cas chaque année. Il est la deuxième cause de décès par cancer chez l'homme, juste après le cancer du poumon, et la troisième chez la femme, après les cancers du poumon et du sein. Le CCR est à l'origine d'environ 18 000 décès par an en France.

Malgré les avancées dans le traitement du CCR et les progrès thérapeutiques réalisés au cours des dernières décennies, qui ont permis d'améliorer considérablement les taux de survie et la qualité de vie des patients, la récurrence survient encore dans 80 % des cas, dans les trois ans qui suivent le traitement initial du CCR (5).

Plus précisément, la survie relative à 5 ans pour le CCR ne dépasse pas 56% et s'abaisse à 15,6% pour les patients métastatiques (6). Ces récurrences et ces différences de survie peuvent être liées à plusieurs facteurs liés aux patients, à son environnement, à son état psychologique, à son accès aux traitements efficaces, et à son mode de vie.

Pour mieux comprendre l'évolution du CCR après le diagnostic, plusieurs éléments doivent être pris en compte et analysés par une approche globale dans un modèle incluant plusieurs facteurs biopsychosociaux, que l'on appelle modèle biopsychosocial.

Ce modèle offre une perspective à multiples facettes permettant de comprendre le CCR dans toutes ses dimensions, de la prévention à la qualité de vie après traitement. Ainsi, en adoptant une perspective biopsychosociale, il devient plus évident que les dimensions biologiques, psychologiques et sociales sont interconnectées de manière complexe chez les patients atteints de CCR. Une meilleure compréhension de ces aspects pourrait nous aider à comprendre la récurrence du CCR et la différence de survie des personnes confrontées à cette maladie dans le cadre d'une approche plus globale (7–9).

En France, malgré un système de santé qui est caractérisé comme « universel », des inégalités de soins de santé (ISS) sont observées. Il est important d'évaluer l'impact de ces ISS et de la défavorisation sociale sur la survie des patients. Parallèlement, la prévalence élevée des troubles anxiodépressifs et l'augmentation de l'utilisation de médicaments psychoactifs soulèvent des questions sur leur effet sur la survie des patients atteints de CCR.

D'autre part, la prévalence élevée du surpoids et de l'obésité, qui touche près de la moitié de la population française (10), représente des facteurs de risque significatifs pour ce cancer, ce qui rend essentiel l'examen de son effet sur la survie des patients atteints de cette pathologie. Ainsi, le diabète continue de progresser, touchant plusieurs millions de personnes à travers le monde. Cette situation souligne l'importance d'évaluer l'effet de l'utilisation d'antidiabétiques oraux tels que la metformine (molécule de première intention) sur la survie des patients diabétiques atteints de CCR (11,12).

Mon projet de thèse a porté sur l'étude de ces facteurs biopsychosociaux pouvant influencer la survie des patients atteints d'un CCR en France, notamment dans le département de la Haute-Vienne.

Les études 1 à 4 se porteront sur plusieurs facteurs biopsychosociaux tels que les facteurs psychologiques comme les maladies psychiatriques et l'utilisation de médicaments psychoactifs (études 1 et 2), les facteurs sociaux tels que la défavorisation sociale (étude 3) et les facteurs biologiques et cliniques (étude 4) tels que le diabète et les antidiabétiques (metformine), le stade du CCR au moment du diagnostic, l'âge, et les comorbidités.

La compréhension de l'effet de tous ces facteurs est essentielle pour optimiser les stratégies de soins et de suivi et améliorer *in fine* la survie des patients atteints de CCR.

Chapitre I. Cancer colorectal et environnement biopsychosocial

I.1. Anatomie du colon et du rectum

Le côlon constitue la partie terminale du système gastro-intestinal, avec le rectum et l'anus. Le côlon est divisé en quatre segments : ascendant (droit), transverse, descendant (gauche) et sigmoïde, qui se connecte au rectum (Figure 1).

Le côlon est un tube situé dans la cavité péritonéale, mesurant environ 1 à 1,5 mètre de long et d'un diamètre moyen de 6 cm. Il naît à l'extrémité de l'iléon, le segment terminal de l'intestin grêle, et encadre fermement l'intestin grêle (13).

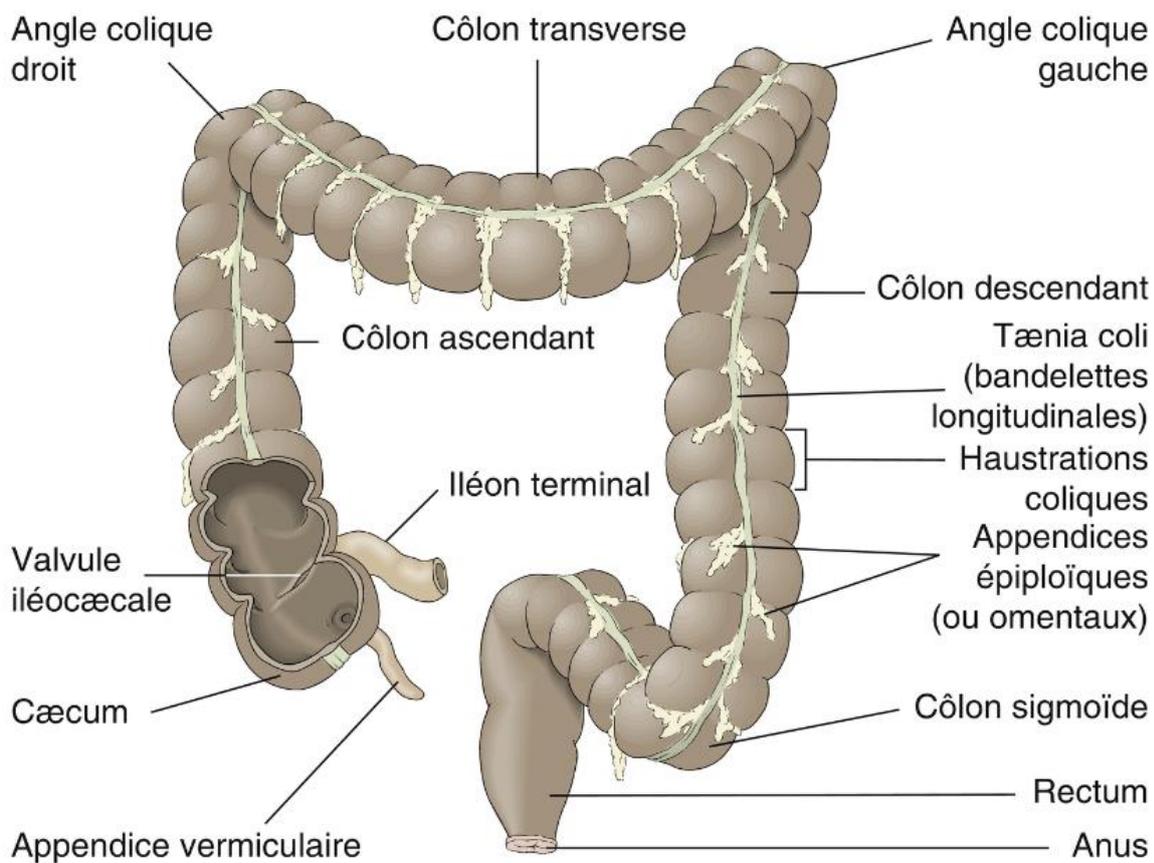


Figure 1 : Anatomie du gros intestin (colon et rectum)

Référence : *Anatomie et physiopathologie en soins infirmiers*, Elsevier Masson 2018
<https://www.elsevier-masson.fr>

I.2. Fonction du colon et du rectum

Le côlon remplit trois fonctions principales : il absorbe l'eau et les électrolytes des résidus alimentaires indigestes, produit et absorbe des vitamines et, enfin, forme et propulse les matières fécales vers le rectum en vue de leur élimination (Greenwood-Van Meerveld et al., 2017). Elles sont stockées dans le rectum, en attendant la défécation. Ce transport est facilité par la sécrétion de mucus, ainsi que par les contractions des parois musculaires lisses du côlon, responsables du péristaltisme (13).

I.3. Histologie de la paroi colique

La paroi du côlon comprend quatre couches successives, de l'extérieur vers la lumière colique (Figure 2) :

1. La séreuse, la couche la plus externe de la paroi colique, et correspond au feuillet viscéral du péritoine. Elle est composée de tissu conjonctif et de cellules épithéliales pavimenteuses, le mésothélium.
2. La musculuse est constituée de deux types de muscles lisses : une couche de muscles circulaires internes et une couche de muscles longitudinaux externes. Entre ces couches se trouve le plexus myentérique (ou plexus d'Auerbach), l'un des principaux plexus nerveux entériques, jouant un rôle dans le contrôle du péristaltisme intestinal.
3. La sous-muqueuse est constituée d'une couche de tissu conjonctif fibreux entourant la muqueuse. Elle contient les principales branches des vaisseaux sanguins et lymphatiques alimentant le côlon, ainsi que le plexus de Meissner qui régule les sécrétions glandulaires et la configuration de la surface luminale, ainsi que la circulation sanguine locale.
4. La muqueuse, la couche la plus interne, forme la surface luminale du côlon. Elle est divisée en trois couches : une fine couche musculaire appelée muscularis mucosae, une couche de tissu conjonctif appelée lamina propria et une fine couche de cellules épithéliales formant un épithélium unistratifié simple.

L'épithélium est la barrière épithéliale de l'organisme, où se déroulent le processus d'absorption et de sécrétion. Ces processus sont facilités par la surface de l'épithélium, décuplée par les invaginations spécifiques du côlon, appelées cryptes ou glandes de Lieberkühn.

Les cryptes de Lieberkühn représentent l'unité fonctionnelle de l'épithélium colique. Différents types de cellules au sein de ces cryptes contribuent au processus de renouvellement de l'épithélium (13).

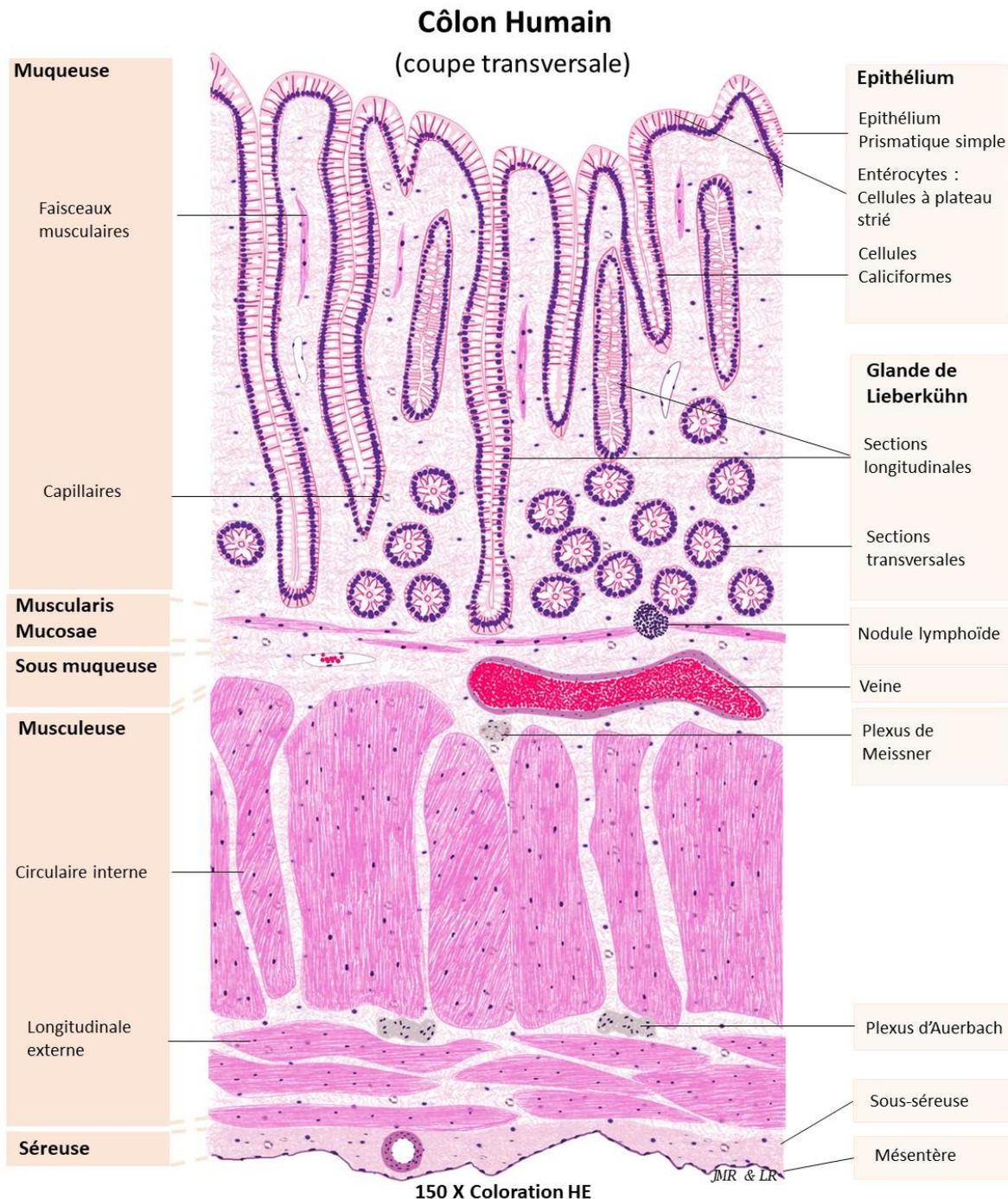


Figure 2: Histologie de la paroi colique (référence : <https://doc-pedagogie.umontpellier.fr>)

I.3.1. Système nerveux entérique

Le système nerveux entérique (SNE), de par sa complexité, est considéré comme un système nerveux périphérique au même titre que le système nerveux autonome et le système nerveux somatique. Le fonctionnement de l'appareil digestif est contrôlé, à la fois, par un système nerveux « intrinsèque », représenté par le SNE avec des plexus nerveux directement au sein de la paroi colorectale, mais aussi par un système « extrinsèque » défini par le système

nerveux autonome avec ici des centres nerveux dont il dépend situé en dehors de l'appareil digestif (14).

Le SNE est organisé en plexus :

- Le plexus myentérique ou plexus D'Auerbach, situé entre les couches musculaires longitudinale et circulaire ; Ce plexus contrôle la motricité
- Le plexus sous-muqueux ou de plexus de Meissner, situé dans la sous-muqueuse. Ce plexus contrôle les sécrétions.

Ces deux plexus sont organisés sous forme de maillage, réseau de cellules nerveuses, sensibles (afférences) et motrices (efférences), densément connectées entre elles grâce à des interneurons, comme dans le cerveau. Grâce à ces trois structures permettant d'induire des arcs réflexes, les activités qu'ils génèrent, comme les sécrétions ou le péristaltisme, peuvent être indépendantes du SNC, faisant du SNE un véritable « deuxième cerveau »

Ainsi, le SNE est capable de gérer de façon autonome ses fonctions. Cependant, il faut relever qu'il communique dans le cadre d'une relation bi-directionnelle avec notre cerveau par l'intermédiaire du SNA ; Ce dernier pouvant aussi moduler les activités gastro- intestinales en utilisant les fibres efférentes des systèmes sympathique ou parasympathique. Ces relations neuro-digestives assurent par conséquent dans des conditions physiologiques, un fonctionnement coordonné et adapté du tube digestif à son environnement.

Le SNE est la partie du système nerveux autonome qui contrôle le système digestif. Au niveau du côlon, le SNE fonctionne comme un « deuxième cerveau » grâce à ses composants intrinsèques, composés de neurones afférents, d'interneurones et des neurones efférents, qui interagissent avec divers éléments tels que les fibres musculaires lisses, les glandes, les vaisseaux sanguins et les cellules immunitaires, lui permettant ainsi de fonctionner indépendamment du système nerveux central (SNC, c'est-à-dire de manière autonome.

Ces interactions complexes entre l'intestin et le cerveau expliquent que les actions menées sur l'un des deux centres peuvent avoir des répercussions sur l'autre.

Par exemple, certains médicaments qui agissent sur le cerveau peuvent affecter la fonction intestinale et vice versa. Les antidépresseurs, en agissant sur la sérotonine pour réguler l'humeur, sont souvent associés à des troubles digestifs chez les patients traités. À l'inverse, à des doses plus faibles, les antidépresseurs peuvent améliorer les symptômes intestinaux chez les personnes souffrant du syndrome de l'intestin irritable.

I.4. La cancérogénèse colorectale

La tumorigenèse colorectale est un processus en plusieurs étapes qui commence par la transformation de l'épithélium sain du colon ou du rectum en adénome, puis évolue en un carcinome invasif.

Le cancer colorectal (CCR) se forme dans la muqueuse du côlon ou du rectum à la suite d'une dysplasie de l'épithélium muqueux, que l'on trouve généralement dans les cryptes de Lieberkühn. La grande majorité des CCR sont des adénocarcinomes, résultant de la transformation d'adénomes, tumeurs bénignes développées à partir de polypes, excroissances de la muqueuse. On distingue les polypes adénomateux des polypes festonnés, ces derniers étant subdivisés en adénomes festonnés traditionnels, adénomes festonnés sessiles et polypes hyperplasiques (Figure 3).

Ces différentes formes ont en commun l'apparition de mutations qui s'accumulent, activant des oncogènes ou inhibant des gènes suppresseurs de tumeurs. Parmi ceux-ci, le gène APC (Adenomatous polyposis coli) est particulièrement bien connu, de même que les dérégulations du système de réparation des mésappariements des bases de l'Acide désoxyribonucléique l'ADN (MMR : Mismatch Repair) (1).

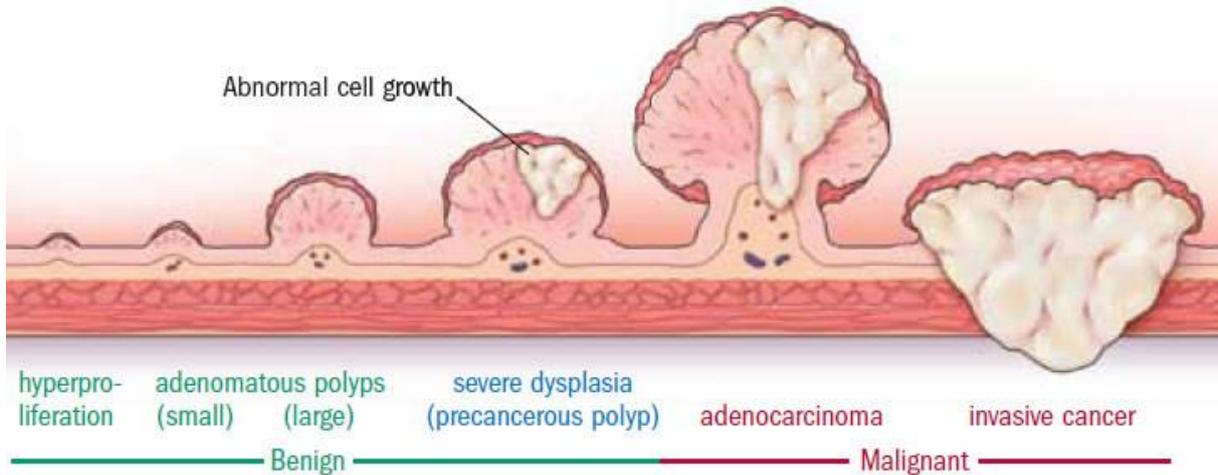


Figure 3: Représentation schématique de la carcinogenèse colique
(Référence : <https://www.health.harvard.edu>)

I.5. Classification histologique du CCR

Plusieurs variantes histologiques de CCR sont répertoriées, telles que les adénocarcinomes lieberkuhniens, mucineux, carcinomes à cellules en bagues à chaton, carcinomes médullaires (15).

I.5.1. Tumeurs épithéliales malignes

- Adénocarcinomes lieberkuhniens

C'est la forme histologique la plus fréquente du cancer du côlon. Ils se développent à partir de l'épithélium glandulaire.

- Adénocarcinome mucineux (colloïde muqueux)

Caractérisé par la présence de plus de 50% de mucus extracellulaire. Les tumeurs dont la composante mucineuse est inférieure à 50% sont généralement appelées adénocarcinome à caractéristiques mucineuses.

- Carcinome à cellules indépendantes (en bagues à chaton)

Il se caractérise par la présence d'une composante tumorale qui comprend >50 % des cellules en bague à chaton. Cette tumeur rare représente <1% des adénocarcinomes coliques. Le pronostic est souvent défavorable.

- Carcinome médullaire

Ce type de carcinome représente 2 à 5 % des adénocarcinomes coliques. Il est caractérisé par des nappes de lobules de cellules carcinomateuses. Il est associé à un meilleur pronostic.

I.5.2. Autres types de tumeurs

- Lymphomes

Il s'agit de cancers du système immunitaire qui peuvent être localisés, mais rarement sur la paroi du côlon. Ces tumeurs sont appelées lymphomes du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT). Elles se développent à partir du tissu lymphoïde et leur pronostic et leur traitement dépendent du caractère agressif ou indolent du lymphome.

- Tumeurs du stroma

Les tumeurs stromales sont des tumeurs rares qui appartiennent à la famille des sarcomes. Elles sont également connues sous le nom de GIST (Gastro-Intestinal Stroma Tumor). Ce type de tumeur se développe à partir des cellules de Cajal de la muscularis mucosae.

I.6. Grade histologique du CCR

Le grade histologique d'une tumeur maligne est défini par le degré de différenciation. Il s'agit d'un facteur prédictif de l'invasion locorégionale et de la dissémination métastatique. Plus le degré de la différenciation diminue, plus la fréquence des métastases ganglionnaires augmente et plus la survie diminue (16).

En fonction de leur degré de mucosécrétion et des caractéristiques d'organisation des cellules tumorales, les tumeurs sont classées comme suit :

- Bien différenciées : elles sont de bas grade et moins agressives. Leur structure et leur comportement ressemblent à ceux des cellules normales du tissu d'origine.
- Peu différenciées ou indifférenciées : elles sont de bas grade et peuvent être agressives. Leur aspect diffère de celui du tissu d'origine : très peu de structures glandulaires et de sécrétion de mucus, de nombreuses atypies cellulaires et un stroma abondant.
- Moyennement différenciées : leur structure est à mi-chemin entre les tumeurs bien différenciées et les tumeurs peu différenciées.

I.7. Stade et classification TNM du CCR

I.7.1. Classification TNM

Une classification a été mise au point dans les années 50 par un chirurgien Français Pierre Denoix permettant de classer les cancers selon leur extension. La classification TNM internationale actuelle est celle de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC, 8ème édition 2017) (17) et de l'Union for International Cancer Control (UICC).

Les trois lettres de cette classification symbolisent la propagation de la maladie cancéreuse sur le site de la tumeur primitive (T, « tumor »), dans les ganglions lymphatiques voisins (N, « node ») et à distance pour d'éventuelles métastases (M, « metastasis »). Dans son principe, cette classification considère seulement les données cliniques et ne s'applique qu'à des cancers qui n'ont pas encore été traités.

T signifie profondeur de la tumeur : de T1 (tumeur superficielle) jusqu'à T4 (tumeur qui envahit les organes voisins)

N pour les ganglions : de N0 (aucun ganglion n'est envahi par des cellules cancéreuses) à N2 (4 ganglions envahis au moins).

M pour les métastases éventuelles : M0 signifiant l'absence de métastases et M1 leur présence.

I.7.2. Stades de CCR

Grâce à la classification précédente, on peut définir cinq stades de CCR, de 0 à IV :

Stade 0 : appelé carcinome intra muqueux (pTis N0 M0), la tumeur est in situ et n'a pas progressé au-delà de la muqueuse.

Stade I : la tumeur envahit la sous-muqueuse (T1) ou la musculuse (T2). Il n'y pas de ganglions lymphatiques envahis (N0) ni de métastases (M0).

Stade II : la tumeur a pénétré la paroi du côlon ou du rectum et envahi les organes voisins (T3 ou T4). Ni les ganglions lymphatiques (N0) ni les sites distants (M0) ne sont touchés.

Stade III : la tumeur a atteint un ou plusieurs ganglions lymphatiques proches du côlon ou du rectum (pT1,2,3,4 M0 ou pTx N2), mais pas les organes distants (M0).

Stade IV : une tumeur (tous les T) avec des métastases ganglionnaires (tous les N) et des métastases à distance (M1).

I.8. Facteurs de risque du cancer colorectal

Les facteurs environnementaux et comportementaux semblent jouer un rôle plus significatif que l'hérédité dans le développement du CCR. Au moins la moitié des cas de CCR sont associés à des facteurs de risque modifiables liés au mode de vie occidental, tels que la sédentarité, la mauvaise alimentation et l'obésité. La proportion de cancers colorectaux attribuables à une exposition professionnelle, à la pollution ou à un statut socio-économique défavorable est faible, bien que non nulle.

Les facteurs qui augmentent le risque de développer un CCR sont présentés dans la figure 4 et développés ci-dessous (18) :

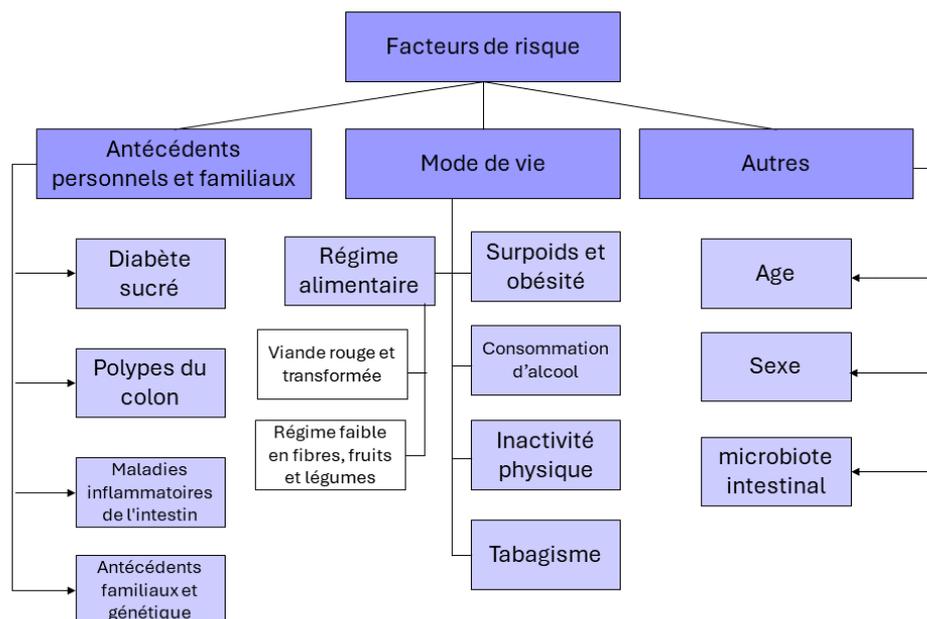


Figure 4: Facteurs de risque du cancer colorectal, d'après Sawicki 2021, traduit en français (19)

I.8.1. Mode de vie

Plusieurs facteurs de risque liés au mode de vie sont associés au CCR, notamment une alimentation riche en viandes transformées et pauvre en fruits et légumes, un mode de vie sédentaire, l'obésité, le tabagisme et la consommation excessive d'alcool.

- Activité physique

Les personnes physiquement inactives sont jusqu'à 50% plus susceptibles de développer un CCR que les personnes physiquement plus actives. L'exercice physique régulier améliore le fonctionnement du système immunitaire, réduit l'inflammation, diminue le stress, optimise le métabolisme, aide à réguler le taux d'hormones et prévient l'obésité et, par conséquent, peut contribuer à protéger contre le développement du CCR (19).

- Surpoids et obésité

Une accumulation anormale ou excessive de graisse entraîne des variations dans la sécrétion d'hormones et de cytokines par le tissu adipeux. Le tissu adipeux des personnes en surpoids ou obèses libère davantage de facteurs (leptine, résistine, TNF-, IL-1, IL-6, IL-7 et IL-8), connus pour leurs effets mitogènes sur les cellules épithéliales, l'inhibition de l'apoptose cellulaire et la promotion du stress oxydatif, et qui ont été associés au développement et à la progression du CCR (19).

- Diabète sucré

Une augmentation de la concentration d'insuline et un état inflammatoire associé à la maladie pourraient développer un CCR. L'hyperinsulinémie peut contribuer à la cancérogenèse colorectale directement en stimulant la prolifération des cellules coliques et indirectement en augmentant le niveau du facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF-1) (20).

- Tabagisme

La fumée de tabac contient un mélange de milliers de substances chimiques, dont plus de 60 sont des cancérogènes bien connus (par exemple les N-nitrosamines, les hydrocarbures aromatiques polycycliques, les amines aromatiques, les aldéhydes et les métaux) dont on sait qu'ils endommagent l'ADN. Les mutations dans les cellules épithéliales colorectales peuvent conduire au développement d'une polypose, qui à son tour peut évoluer vers un adénocarcinome invasif (19,21).

- Consommation d'alcool

L'alcool est considéré comme cancérigène par un certain nombre de mécanismes, notamment la production d'espèces réactives de l'oxygène et d'espèces azotées (au cours du métabolisme oxydatif de l'éthanol), la production d'acétaldéhyde mutagène (le principal métabolite de l'éthanol), l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs, le déséquilibre hormonal, la réduction de la concentration en folates et l'altération du métabolisme de l'acide rétinoïque (19,22).

- Régime alimentaire :

- La consommation de viandes rouges et de viande transformée

La consommation régulière de viande rouge et de viande transformée est un facteur de risque majeur pour le développement du CCR. L'hème, une porphyrine contenant du fer et présente en grande quantité dans la viande rouge, contribue à la transformation maligne des cellules du côlon. En outre, la cuisson de la viande à haute température ou sur un feu ouvert entraîne la production de substances nocives telles que les amines hétérocycliques, les hydrocarbures aromatiques polycycliques et les composés N-nitrosés, qui sont tous des facteurs susceptibles d'influencer le développement de la CCR (23).

En outre, la consommation de viande riches en graisses contribue à l'obésité, à la résistance à l'insuline et à l'augmentation de la sécrétion d'acides biliaires, qui agissent comme un surfactant agressif pour la muqueuse et augmentent le risque de développer un CCR (23).

- Régime pauvre en fibres, en fruits et en légumes

L'effet protecteur de la consommation de fibres réduit le temps de transit des selles dans le côlon et, par conséquent, réduit le contact entre les substances cancérigènes et l'épithélium colique. La consommation de fibres augmente également la quantité d'eau dans le contenu fécal, diluant ainsi les substances cancérigènes et procarcinogènes présentes dans les selles. Elle stimule également la croissance du microbiote intestinal bénéfique, qui, à son tour, fermente les fibres et produit des acides gras à chaîne courte qui pourraient avoir des effets suppressifs sur les tumeurs (19,24).

En outre, la consommation de fruits et de légumes fournit un grand nombre de composés bioactifs, tels que des vitamines et des minéraux. Ces composés ont de puissantes propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires, qui peuvent empêcher les dommages causés à l'ADN et aux cellules.

I.8.2. Antécédents familiaux et personnels

- Des antécédents familiaux : de CCR ou de certaines maladies génétiques, telles que le syndrome de Lynch (HNPCC : Hereditary non-polyposis colorectal cancer) et la polypose adénomateuse familiale (PAF), peuvent augmenter le risque de CCR (19).
- Antécédents personnels : les personnes qui ont déjà souffert d'un CCR, de certains types de polypes du colon ou de maladies inflammatoires de l'intestin (maladie de Crohn, colite ulcéreuse) présentent un risque accru de CCR (19).

I.8.3. Facteurs biologiques

- Âge : le risque de développer un CCR augmente avec l'âge, la plupart des cas survenant chez des personnes de plus de 50 ans (19).

- Sexe : Le risque de développer un CCR est 30% plus élevé chez les hommes que chez les femmes. Cela peut être lié à des différences d'exposition aux facteurs de risque (par exemple l'alcool et le tabac), aux habitudes alimentaires et aux hormones sexuelles (19,25).

I.8.4. Facteurs environnementaux

I.8.4.1. Exposition aux radiations ionisantes

Le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC) estime que 1,2 % des cas de cancers du côlon sont attribuables aux radiations ionisantes utilisées à des fins médicales, notamment en radiologie et en médecine nucléaire (26).

I.8.4.2. Exposition professionnelle à l'amiante, pesticides et autres

Le CIRC a estimé que 2 % des CCR sont attribuables à l'exposition professionnelle, avec des taux de 3,4 % chez les hommes et de 0,4 % chez les femmes (26,27).

Le risque de CCR associé à une exposition professionnelle est relativement faible. Certains secteurs professionnels semblent présenter un risque accru, notamment les industries du plastique, du cuir, du caoutchouc, de l'acier ainsi que les environnements exposés à l'amiante (27).

Certaines études ont identifié un sur-risque significatif de CCR associé à certains pesticides (Dicamba, aldicarbe, S-éthyl-dipropylthiocarbamate, fonofos etc...) dont certains sont interdits en Europe. Malgré les difficultés méthodologiques rencontrées, la plupart des études épidémiologiques n'ont pas pu démontrer de manière concluante un sur-risque de CCR chez les personnes exposées aux pesticides, que ce soit professionnellement ou non.

I.8.4.3. La pollution

La pollution de l'eau et de l'air est aussi associée à un risque de CCR. Les particules fines dans l'air sont classées comme agents cancérigènes « certains » par le CIRC. De même, une méta-analyse récente a démontré une association entre la pollution atmosphérique, mesurée par le taux de particules, et le risque de CCR (28).

Par ailleurs, le rapport de l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) confirme l'association entre des niveaux élevés de nitrates dans l'eau de boisson et le risque de CCR. Ces nitrates proviennent de la contamination de l'eau par des activités humaines telles que l'utilisation d'engrais azotés et l'épandage de lisiers, représentant une part importante de l'exposition totale aux nitrates (27).

I.8.5. Facteurs socio-économiques

Le statut socio-économique ne semble pas exercer autant d'influence sur le CCR que sur d'autres types de cancer tels que les voies aérodigestives supérieures, le cancer du col de l'utérus et le cancer du poumon. Cependant, les personnes défavorisées (en termes de revenus, d'éducation, d'isolement, etc.) ont un pronostic plus défavorable et une mortalité plus élevée à cause du CCR. En termes d'incidence, les données sont hétérogènes : une augmentation de l'incidence du CCR est observée chez les personnes défavorisées vivant en Amérique du Nord, mais pas en Europe (27).

I.9. Épidémiologie du cancer colorectal

Les variations des facteurs de risque du CCR d'un pays à l'autre entraînent des différences significatives dans l'épidémiologie de cette maladie à l'échelle mondiale et nationale.

Le CCR est le troisième cancer le plus fréquemment diagnostiqué dans le monde (10,0 %) et la deuxième cause de décès par cancer (9,4 %) pour les deux sexes confondus. Près de 2 millions de personnes ont été diagnostiquées avec un CCR en 2022, avec environ 904 000 décès liés au CCR (4). Un rapport récent a montré que le CCR devrait devenir la première cause de décès par cancer chez les personnes âgées de 20 à 49 ans d'ici 2040 (29).

I.9.1. Incidence du cancer colorectal dans le monde

En 2022, le taux d'incidence standardisé du CCR dans le monde est de 18,4 pour 100 000 personnes (4,30).

Les régions présentant les taux d'incidence standardisés (TIS) les plus élevés pour le CCR sont les suivantes (Figure 5) :

- Océanie avec un TIS de 31,1, comprenant des pays tels que l'Australie et la Nouvelle-Zélande.
- Certaines régions d'Europe avec un TIS de 30,5 pour 100 000, notamment le Danemark, la Norvège, la Hongrie, les Pays-Bas, la Croatie, le Portugal et la Slovaquie.
- Amérique du Nord avec un TIS de 27,2.
- Asie de l'Est avec un TIS de 22,2 notamment le Japon.

Les régions affichant les taux les plus bas sont l'Afrique centrale (TIS=5,5) et l'Asie centrale et du Sud (TIS=5,5).

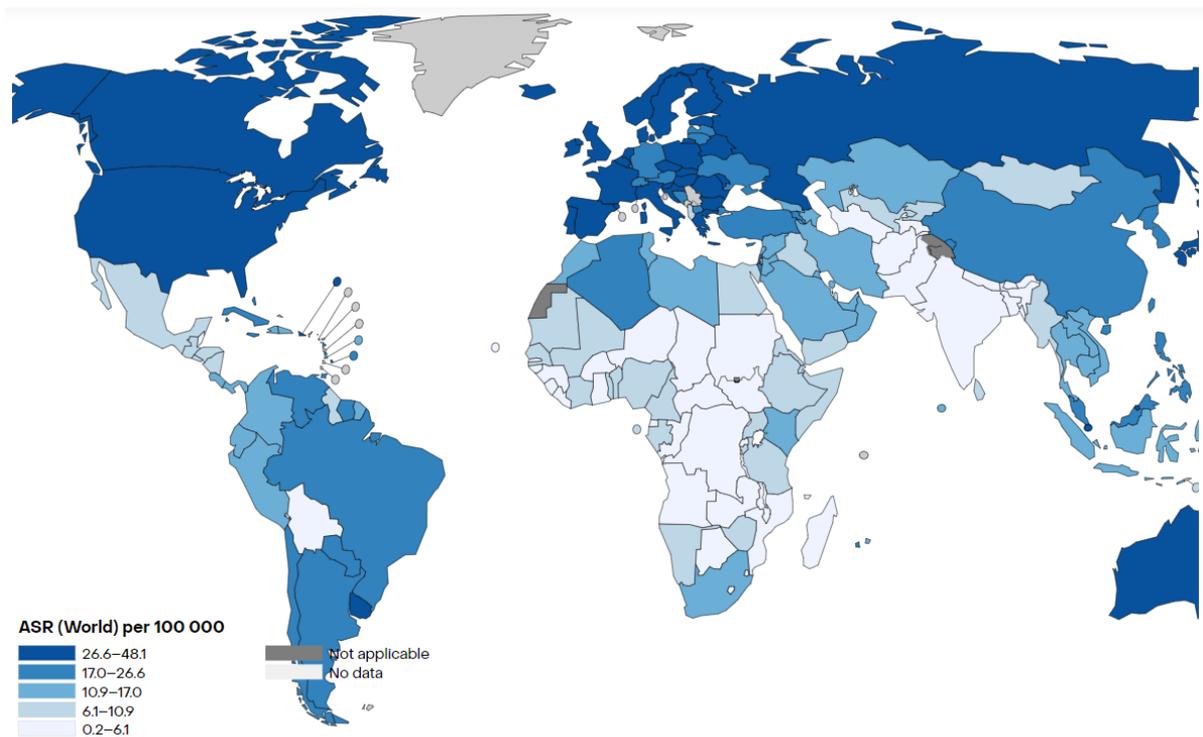


Figure 5: Taux d'incidence standardisé pour l'âge (monde) pour 100 000, les deux sexes pour le cancer colorectal en 2022

Référence : GLOBOCAN 2022, Cancer Today (iarc.fr)

I.9.2. Mortalité du cancer colorectal dans le monde

Le taux de mortalité standardisé (TMS) mondial pour le CCR est de 8,1 pour 100 000 personnes. C'est en Europe que le TMS est le plus élevé, atteignant 12,1 pour 100 000, notamment en Hongrie (20,2) et en Croatie (18,5). Vient ensuite l'Océanie avec un TMS de 9,2, notamment en Australie (8,6) et la Nouvelle-Zélande (13,9), suivie de près par l'Amérique latine et les Caraïbes (8,2) et l'Amérique du Nord (8,2) (Figure 6).

Les régions ayant le TMS le plus faible sont l'Afrique centrale (5,6%) et l'Asie du Sud et centrale (3,2) (4).

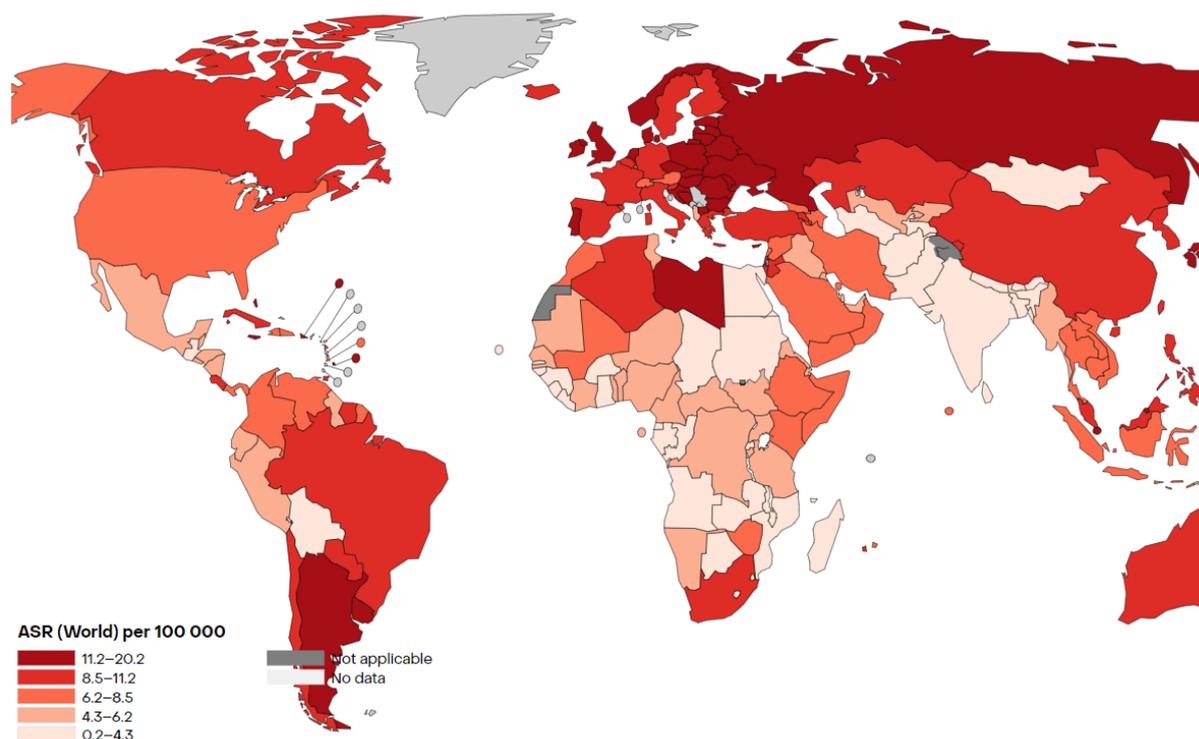


Figure 6 : Taux de mortalité standardisé pour l'âge (monde) pour 100 000, les deux sexes pour le cancer colorectal en 2022

Référence : GLOBOCAN 2022, Cancer Today (*iarc.fr*)

I.9.3. Incidence et mortalité en France

Le CCR est le troisième cancer le plus fréquent chez l'homme, après les cancers de la prostate et le cancer du poumon, et le deuxième cancer le plus fréquent chez la femme, après le cancer du sein (31). L'incidence du CCR est élevée pour les deux sexes, avec 51 636 nouveaux cas en 2022, dont 26 952 (52,1%) chez les hommes et 24 684 chez les femmes (47,8%) (4).

L'incidence standardisée du CCR en 2022 était de 32,1 pour 100 000 pour les deux sexes (Hommes : 37,6 et femmes : 27,4 pour 100 000).

Les taux d'incidence ont diminué depuis 1980, en partie grâce au dépistage et à la résection précancéreuse (32).

En termes de mortalité, le CCR est la deuxième cause de décès par cancer chez les hommes et la troisième chez les femmes. En 2023, 17 100 décès étaient liés au CCR dont 7900 (46,2%) chez les femmes et 9200 chez les hommes (53,8%).

I.10. Circonstance de la découverte du CCR

I.10.1. Dépistage organisé

Il est réalisé dans le cadre d'un programme national. Il concerne toutes les personnes de plus de 50 ans qui ne présentent pas de risque particulier de développer un CCR. Le test immunologique (recherche de sang occulte dans les selles) est utilisé.

I.10.2. Dépistage individuel

Le dépistage individuel permet de détecter le CCR chez les personnes présentant un risque plus élevé de développer la maladie.

I.10.3. Découverte fortuite

La détection fortuite désigne une découverte inattendue lors de l'évaluation diagnostique d'une autre maladie, sans rapport avec le CCR. Les découvertes fortuites sont les plus souvent associées à l'imagerie (33).

I.10.4. Symptômes cliniques

Le CCR peut être découvert chez un patient présentant des signes cliniques et digestifs. Les symptômes tels que les troubles du transit intestinal, la présence de sang dans les selles et d'autres symptômes généraux sont décrits dans la section suivante.

I.11. Symptômes du cancer colorectal

Dans ses premiers stades, le CCR se présente souvent sans aucun symptôme. Dans ce cas, le dépistage du CCR permet de détecter le cancer à un stade précoce. Cependant, un CCR à un stade plus avancé peut présenter les symptômes suivants (18,34) :

I.11.1. Troubles du transit intestinal

Au fur et à mesure de l'évolution du cancer, le transit est perturbé, provoquant des diarrhées, des constipations, une sensation d'évacuation incomplète du rectum mais une impression de plénitude du rectum.

I.11.2. Sang dans les selles

La présence de sang dans les selles constitue un signe d'alerte. Il peut s'agir de sang rouge vif (rectorragie) ou de sang foncé, ou encore de selles anormalement noires car mêlées à du sang digéré.

I.11.3. Symptômes généraux

En l'absence de symptômes digestifs, des symptômes généraux peuvent apparaître tels qu'une perte de poids inexplicée, des douleurs et des crampes abdominales, des ballonnements, une anémie ferriprive due à des saignements digestifs prolongés entraînant une asthénie et une pâleur.

Ces symptômes ne sont pas très spécifiques et peuvent être liés à d'autres maladies pouvant provoquer les mêmes symptômes.

I.12. Dépistage du cancer colorectal

Il existe deux types de dépistage du CCR : le dépistage préventif et le dépistage précoce. Le dépistage préventif vise à identifier et à enlever les polypes avant qu'ils ne deviennent cancéreux, tandis que le dépistage précoce vise à identifier le cancer à un stade précoce, lorsqu'il est plus facile à traiter (35). Les stratégies de dépistage adoptées pour lutter contre le CCR varient d'un pays à l'autre. En France, par exemple, le dépistage du CCR commence à l'âge de 50 ans, tandis qu'aux États-Unis, il est recommandé à partir de 45 ans (36).

Différents tests de dépistage sont possibles, incluant des méthodes non invasives et des méthodes plus invasives. Le test de la recherche de sang occulte dans les selles (RSOS). Il permet de détecter des traces de sang dans les selles. Il existe deux types de RSOS : la RSOS au gaïac et la RSOS immunochimique. En outre, un examen de l'intérieur du côlon à l'aide d'une procédure appelée sigmoïdoscopie flexible ou coloscopie.

I.12.1. RSOS au gaïac

La méthode la plus courante pour détecter le sang occulte dans les selles est basée sur la détection de l'hème. Dans cette méthode, l'hémoglobine et ses produits de dégradation contenant du fer, par le biais d'une activité pseudoperoxydase, libèrent de l'oxygène à partir du peroxyde d'hydrogène. L'oxygène libéré oxyde un chromogène. Il existe plusieurs types de chromogènes, mais le plus couramment utilisé aujourd'hui est le gaïac, une résine naturelle extraite de *Guaiacum officinale*. L'oxygène oxyde alors l'acide alpha-guaiaconique présent dans le gaïac et forme une structure de quinone qui se réarrange pour former un colorant bleu. L'utilisation d'un stabilisateur dans cette procédure a amélioré la sensibilité de la méthode (37).

I.12.2. RSOS immunochimique (test immunochimique fécal, TIF)

Les TIF sont des tests immunologiques spécifiques de l'hémoglobine humaine, formant un complexe anticorps-antigène avec sa partie globine. Les TIF ciblent la globine humaine, souvent présente dans les saignements gastro-intestinaux inférieurs. Il a été démontré que le test de TIF améliore les taux de détection du CCR par rapport à la RSOS à base de gaïac en raison d'une sensibilité et d'une spécificité accrues. En outre, il ne nécessite aucun changement de régime alimentaire, ce qui améliore la participation des personnes (38).

I.12.3. Endoscopie

L'endoscopie (coloscopie, sigmoïdoscopie et rectoscope) est la base du diagnostic du CCR. Elle permet de détecter les tumeurs et d'effectuer des prélèvements (39).

La sigmoïdoscopie flexible permet de visualiser la partie gauche du côlon et, si nécessaire et possible, d'enlever les polypes. Elle ne nécessite pas de préparation importante du patient pour l'examen, comme la coloscopie, et peut être réalisée en toute sécurité.

La coloscopie est considérée comme l'outil de référence pour le dépistage du CCR, avec une sensibilité et une spécificité élevée. La coloscopie permet d'évaluer l'ensemble du côlon et la partie terminale de l'intestin grêle. Au cours de l'examen, une biopsie peut être effectuée et le matériel évalué histopathologiquement. La coloscopie nécessite une préparation intestinale complète et une sédation (39).

I.13. Démarche de diagnostic du CCR

I.13.1. Examen clinique

- Évaluation de l'état général et de l'état nutritionnel (taille, poids, perte de poids récente)
- Examen de l'abdomen
- Toucher rectal : en cas de cancer du rectum, il est possible de palper la tumeur dure, qui saigne au contact.
- Palpation des aires ganglionnaires.

I.13.2. Examen endoscopique et anatomopathologique

Coloscopie totale avec biopsie des lésions suspectes pour examen anatomopathologique. Le diagnostic du CCR repose sur l'examen anatomopathologique. C'est le seul moyen d'établir un diagnostic définitif, même si d'autres examens peuvent suggérer la présence d'un cancer. La coloscopie totale avec biopsie est un examen indispensable au diagnostic du CCR (19,34,40).

I.14. Bilan d'extension locorégionale

Un bilan complémentaire mesure l'étendue du cancer et son extension éventuelle à d'autres organes (métastases abdominales, pulmonaires ou hépatiques) (40).

I.14.1. Biologie

- Numération formule sanguine (NFS) et bilan martial : comme le CCR saigne souvent dans le côlon ou le rectum, les patients peuvent devenir anémiques. Une analyse du nombre de globules rouges dans le sang, qui fait partie d'une NFS est effectuée dans le cadre du suivi de la maladie.
- Tests de la fonction rénale et hépatique : pour évaluer la fonction hépatique et rénale, qui peut être anormale à la suite de métastases dans ces organes.
- Marqueurs tumoraux : des marqueurs tels que l'antigène carcino-embryonnaire (CEA) et le CA 19.9 peuvent être utilisés comme valeur pronostique possible en cas de métastases.

I.14.2. Imagerie

Plusieurs types d'imagerie peuvent être utilisés selon les cas :

- Échographie de l'abdomen et de la région pelvienne :
C'est une technique d'imagerie médicale qui utilise des ultrasons pour produire des images des organes internes de l'abdomen et de la région pelvienne. Il est un examen de première intention, simple, peu coûteux mais opérateur dépendant et difficile pour visualiser les anomalies chez les sujets obèses.
- Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne (TDM)
C'est une technique d'imagerie plus avancée. Il s'agit d'un scanner qui permet d'obtenir des images précises de l'intérieur du corps à l'aide de rayons X. La TDM utilise une série de rayons X provenant de multiples angles pour obtenir des images en coupe transversale (ou axiale) du corps. Ces images en coupe sont ensuite reconstruites par ordinateur pour créer des images tridimensionnelles qui offrent une vue détaillée des organes, des vaisseaux sanguins, des tissus mous et des os.
- Imagerie par résonance magnétique (IRM), en particulier pour le cancer du rectum qui est situé dans le pelvis
- L'IRM produit des images détaillées de l'intérieur du corps en utilisant des champs magnétiques, et non des rayons X. Un colorant spécial appelé produit de contraste est administré au patient pour obtenir une image plus claire.
- Tomographie par émission de positons (TEP) en cas de doutes sur des métastases lors du bilan initial ou lors de la surveillance si suspicion de récidives.

Cette technique consiste à injecter du glucose faiblement radioactif dans la circulation sanguine. Les cellules cancéreuses fixent et consomment plus de glucose, car elles sont plus actives que les cellules normales. Le PET scan peuvent donc fournir des images précises des zones du corps riches en cellules cancéreuses.

- Scintigraphie osseuse et TDM cérébrale : examens en complément en fonction des symptômes.
- Écho-endoscopie rectale et IRM pelvienne : examens pour le cancer du rectum (19,33,34).

I.15. Traitement du cancer colorectal

Les patients atteints de CCR peuvent avoir recours à la médecine conventionnelle.

La médecine conventionnelle repose sur des traitements scientifiquement validés, soit par des essais cliniques, soit par un consensus professionnel solide établi avec l'approbation et l'expérience de la majorité des experts de la discipline concernée.

I.15.1. Traitement conventionnel

Le choix du traitement est adapté à chaque cas en fonction d'un certain nombre de critères qui orientent les médecins, et avec la décision médicale partagée.

Ces critères sont notamment : le site, le type histologique, le grade et le stade du cancer, les éléments biologiques, l'âge du patient, son état général et psychologique, son statut socioprofessionnel, etc.

Différents types de traitement peuvent être envisagés, seuls ou souvent en combinaison (41):

I.15.1.1. Chirurgie

La chirurgie est considérée comme le principal traitement du cancer du côlon et du rectum. Elle peut être réalisée par laparotomie, qui consiste à ouvrir la cavité abdominale par une seule incision dans l'abdomen, ou par coelioscopie (laparoscopie), qui consiste en plusieurs petites incisions dans la paroi abdominale permettant d'introduire une caméra après avoir gonflé l'abdomen avec du dioxyde de carbone. Pour retirer la tumeur, le chirurgien enlève une partie du rectum ou du côlon (colectomie partielle) où se trouve les cellules tumorales. Une fois la tumeur enlevée, une stomie peut être réalisée pour relier le segment de colon à une stomie (ouverture dans la paroi abdominale). Cela permet d'évacuer les matières fécales dans une poche collée à l'abdomen (34).

I.15.1.2. Radiothérapie

La radiothérapie consiste à utiliser des rayons X de haute énergie pour détruire les cellules cancéreuses. Elle est plus souvent utilisée pour le cancer du rectum que pour le cancer du côlon. La radiothérapie peut être utilisée pour plusieurs raisons :

- Radiothérapie néoadjuvante pour le cancer du rectum pour réduire la taille de la tumeur avant la chirurgie ou la chimiothérapie.
- Radiothérapie adjuvante du cancer du côlon et du rectum pour détruire les cellules cancéreuses qui subsistent après la chirurgie, réduisant ainsi le risque de récurrence. Elle peut également être utilisée pour traiter les métastases du CCR par exemple dans les os ou le cerveau.

I.15.1.3. Médicaments anticancéreux

I.15.1.3.1. Chimiothérapie

La chimiothérapie est nécessaire pour traiter un cancer du côlon ou du rectum. La chimiothérapie est administrée soit par injection intra-veineuse soit sous forme orale.

Un médicament peut être utilisé seul ou en association avec d'autres médicaments. Dans ce dernier cas, on parle de protocole de chimiothérapies.

La chimiothérapie est utilisée pour plusieurs raisons :

- Chimiothérapie néoadjuvante : pour réduire la taille de la tumeur avant l'intervention chirurgicale dans le cas du cancer de rectum.
- Chimiothérapie adjuvante : pour détruire les cellules cancéreuses restantes après la chirurgie et réduire le risque de récurrence du cancer du côlon ou du rectum.
- Chimiothérapie palliative : pour soulager la douleur ou contrôler les symptômes d'un CCR de stade avancé.

Les agents pharmacologiques les plus couramment utilisés dans le traitement du CCR sont les suivants : 5-fluorouracil, Capécitabine, Oxaliplatine, Irinotécan, Raltitrexed, Trifluridine et Tipiracil. Ces chimiothérapies ont surtout des toxicités cardiaques (5 FU), neurologiques (sels de platine) mais également digestives générales (diarrhées, nausées/vomissements).

I.15.1.3.2. Thérapies ciblées

Les thérapies ciblées consistent à cibler une particularité de la cellule cancéreuse et à bloquer cette cible, qui est impliquée dans la chaîne d'information responsable de la prolifération des cellules cancéreuses (Figure 7).

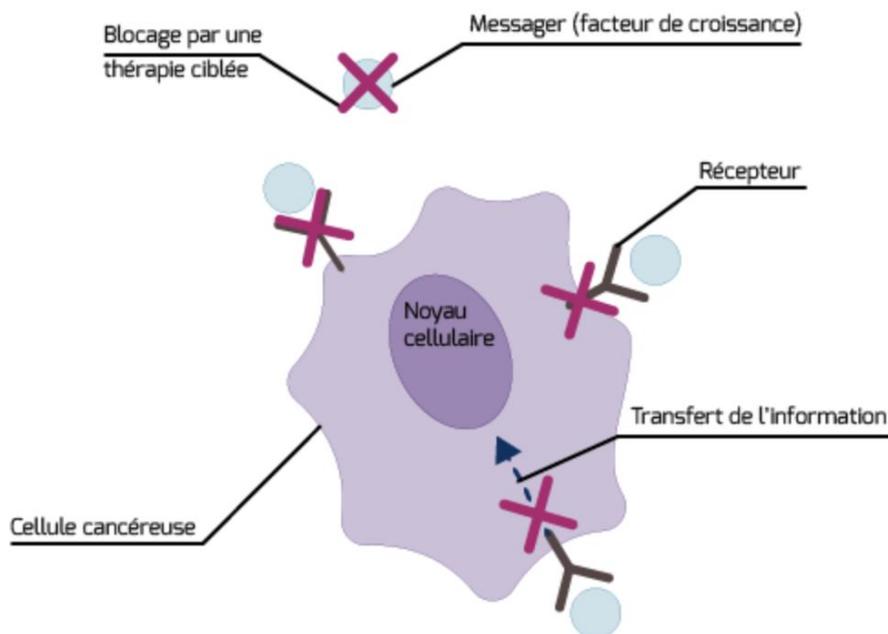


Figure 7 : Niveaux de blocage des thérapies ciblées, Référence : Institut national du cancer INCa

Le tableau ci-dessous (tableau 1) liste les molécules dites de « thérapie ciblée » utilisées en oncologie digestive pour le cancer colorectal :

Tableau 1: Principales molécules de « thérapie ciblée » utilisées en oncologie digestive-cancer colorectal

Agents thérapeutiques	Cibles thérapeutiques	Indication en oncologie digestive
Cétuximab (Erbix)	EGFR	Cancer colorectal métastatique
Panitumumab (Vectibix)	EGFR	Cancer colorectal métastatique
Bévacizumab (Avastin)	VEGF-A	Cancer colorectal métastatique

EGFR : récepteur HER1, VEGF : Vascular endothelial growth factor, référence : revue médicale Suisse (42).

I.16. Pronostic et survie dans le cancer colorectal

I.16.1. Facteurs pronostiques

Plusieurs facteurs pronostiques influencent le pronostic des patients atteints de CCR (43):

A/ Facteurs liés à la maladie

- Stade : c'est le facteur pronostique le plus important. Plus le stade est avancé et donc plus le cancer s'est propagé du côlon ou du rectum à d'autres organes, plus le pronostic est mauvais (44).
- Type histologique de la tumeur : les adénocarcinomes mucineux se caractérisent par la présence d'une mucine extracellulaire abondante (>50 % de la masse tumorale). Ils répondent moins bien à la chimiothérapie et aux agents ciblés et, entraînant comme le carcinome à cellules en bague, un pronostic plus défavorable que les autres types de tumeurs colorectales (45).
- Grade de la tumeur : les cellules cancéreuses de haut grade sont peu différenciées ou indifférenciées, ce qui engendre un pronostic plus défavorable que les cancers de bas grade.
- Marges chirurgicales : le chirurgien retire une marge de cellules saines autour de la tumeur colorectale enlevée. Le pronostic est mauvais lorsque les marges chirurgicales sont positives, c'est-à-dire qu'il reste des cellules cancéreuses au sein de la cavité abdominale.
- Biomarqueurs : mutations génétiques, protéines circulantes, ADN circulants ...
 - Instabilité des microsatellites (MSI) : il s'agit d'une modification de l'ADN d'une cellule. Les cellules colorectales présentant une instabilité des microsatellites (MSI) entraînent un meilleur pronostic que les cellules présentant une stabilité des microsatellites (MSS) ou une faible instabilité.
 - Mutations des gènes *KRAS* et *BRAF* : la présence d'une mutation du gène *KRAS* dans les cellules du CCR signifie qu'il est peu probable qu'elles répondent aux médicaments ciblés et que le pronostic est donc moins bon (46). D'autre part, une mutation dans le gène *BRAF* indique que les cellules du CCR peuvent être plus agressives et que le pronostic est donc plus sombre.

B/ Facteurs liés aux déterminants sociaux, accès aux soins et aux traitements

- Niveau socio-économique : les études suggèrent que le niveau socio-économique est un facteur pronostique du CCR et qu'il existe une inégalité de pronostic entre les malades socio-économiquement défavorisés et les malades favorisés. Cette disparité en termes de survie est liée à plusieurs facteurs tels que le manque de ressources et aux conditions de vie et modes de vie à risque (47,48).
- Accès aux soins et aux traitements : L'inégalité d'accès aux soins entraîne d'avoir plus de présentation en urgence avec un stade avancé. Cela peut à son tour aggraver le pronostic de ces patients. D'autre part, l'accès au traitement, les modalités de traitement disponibles, les délais de mise en place du traitement et les délais de consultation sont autant de facteurs qui peuvent influencer le pronostic des patients atteints de CCR (47,49,50).

C/ Facteurs psychologiques

Une étude a démontré que l'anxiété et la dépression sont associées à un risque accru de mortalité chez les patients atteints de CCR sur une période de 28 ans (51). Plusieurs mécanismes peuvent expliquer cette association. Un mode de vie moins sain, conduisant à l'obésité et à des comorbidités physiques, est lié à une réduction de la survie globale et spécifique au cancer chez les patients atteints de CCR.

I.17. Modèle biopsychosocial dans le cancer colorectal

Après avoir examiné les aspects essentiels du CCR, la discussion s'élargit pour explorer le modèle biopsychosocial, offrant ainsi une approche plus complète de cette pathologie.

I.17.1. Définition du modèle biopsychosocial

Une plus grande attention est désormais accordée aux besoins globaux de l'individu, les soins de santé passant d'un paradigme biomédical à un paradigme biopsychosocial.

Le modèle biopsychosocial, créé par « George Engel » en 1980, est une approche holistique de santé qui permet de comprendre les dimensions mentales et physiques de la santé dans une perspective multi-systémique afin de promouvoir le bien-être global des individus.

Une approche biopsychosociale des soins de santé tient compte de l'interaction des facteurs biologiques, psychiques et du contexte social, qui influencent le bien-être de chaque individu et le risque de maladie. La compréhension de ces interactions peut conduire à des traitements plus efficaces (Figure 8) (7).

Le modèle biopsychosocial comprend :

- Les composants biologiques : incluent la génétique, la santé physique et le fonctionnement des organes, impactant à la fois la santé mentale et physique.
- Les facteurs psychologiques : englobent les états émotionnels, les pensées et les comportements, influençant réciproquement la santé physique.
- Les aspects sociaux : soulignent l'impact de l'environnement sur la santé, avec des changements pouvant affecter la santé mentale.

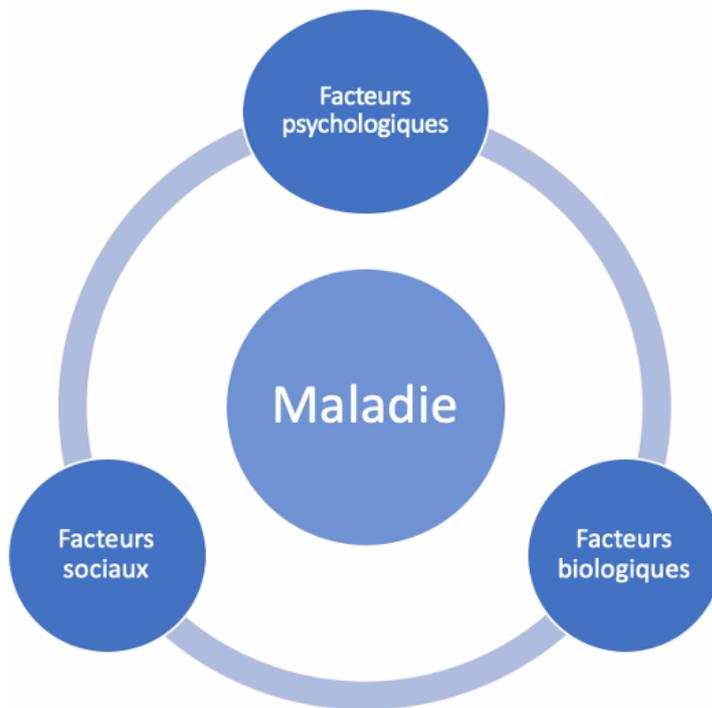


Figure 8: Approche holistique de santé : modèle biopsychosocial (référence : département de médecine générale, Sorbonne université).

I.17.2. Le modèle biopsychosocial dans le cancer colorectal

Le modèle biopsychosocial offre une perspective holistique, englobant les différentes dimensions du CCR. De la prévention à la l'évolution du CCR, il explore les influences des facteurs biologiques, psychologiques et sociaux. Cette approche met en lumière le rôle interconnecté de ces éléments tout au long du parcours du CCR, jusqu'à l'impact sur la qualité de vie après le traitement :

Rôle du modèle biopsychosocial dans :

- La prévention du CCR :

Le modèle biopsychosocial permet de développer des stratégies de prévention holistiques englobant de multiples facteurs biopsychosociaux tels que les facteurs de risque génétiques, le bien-être psychologique (gestion du stress), les influences socio-environnementales telles que l'adoption de modes de vie sains comme une alimentation équilibrée, l'activité physique, et l'accès au dépistage (52).

- Le développement du CCR :

Le modèle biopsychosocial met en évidence comment les interactions complexes entre les différents aspects de la biologie (predisposition génétique), de la psychologie (stress), du contexte social et des expositions environnementales peuvent influencer le développement du CCR (19,53).

- L'évolution du CCR :

L'effet de l'environnement biopsychosocial sur l'évolution du CCR se manifeste à travers la prise en compte des facteurs biologiques (génétiques), d'influences psychologiques (stress et maladies psychiques), et de déterminants sociaux tels que la déprivation et l'accès aux soins (8,9).

- La qualité de vie des patients atteints du CCR :

Le modèle biopsychosocial souligne la nécessité de prendre en compte les défis persistants auxquels sont confrontés les patients atteints de CCR, notamment les défis biologiques (conséquences de la chirurgie et du traitement avec séquelles fonctionnelles), psychologiques (perturbation de l'image corporelle après la stomie), socio-économiques (coûts médicaux et perte de revenus) (54,55).

Chapitre II. Objectifs et cadre de la thèse

II.1. Contexte

Le cancer colorectal (CCR) a entraîné en France 21 218 décès en 2022, ce qui en fait la deuxième cause de décès par cancer en France et le troisième cancer le plus fréquemment diagnostiqué, avec 51 636 nouveaux cas en 2022, tous sexes confondus (4). De plus, une récurrence à distance survient dans près de 80 % des cas dans les trois ans suivant le traitement initial (56,57).

Plusieurs raisons peuvent expliquer la mortalité élevée associée au CCR. Elle pourrait être liée à un manque de sensibilisation et du dépistage du CCR, ce qui rend le pronostic défavorable (58). Il pourrait également s'agir de retard de traitement lié de l'absence ou du retard des progrès en matière de technologies et de thérapies anticancéreuses ou, au contraire, de l'existence de traitements avancés mais dont l'accès est problématique, comme c'est le cas dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (58,59). Il est également possible que d'autres facteurs inexplorés ou peu étudiés entrent en jeu et influencent la survie des patients atteints de ce cancer.

Cependant, en France, la recherche sur le cancer a connu des progrès considérables ces dernières années, avec des technologies de plus en plus avancées, tant pour le diagnostic que pour la thérapie, et ces technologies ne cessent de se développer et de s'enrichir. Selon la fondation ARC pour la recherche en cancer et l'Institut national du cancer en France, ces progrès ont permis de guérir un cas sur deux parmi les plus de 400 000 nouveaux cas de cancer déclarés chaque année en France (4,60,61). Cela suggère que la mortalité élevée due au CCR en France n'est peut-être pas attribuée à des limites dans les types de traitements anticancéreux qui continuent de se développer et de s'élargir.

En ce qui concerne l'accès aux soins des patients atteints de cancer, le cancer est considéré en France comme une affection de longue durée (ALD). Cela signifie que les soins sont remboursés à 100 % par l'assurance maladie française. Ainsi, les centres régionaux de coordination du dépistage des cancers en France sont chargés de sensibiliser la population aux cancers, y compris le CCR, et de coordonner les programmes du dépistage. Cela permet de diagnostiquer le CCR à un stade précoce et de le guérir dans 9 cas sur 10 s'il est détecté suffisamment tôt (62).

Cependant, malgré les progrès thérapeutiques réalisés en France, la mise en place de campagnes de sensibilisation sur le CCR, la gratuité des tests de dépistage, l'amélioration du diagnostic et de la prise en charge, la disponibilité de traitements anticancéreux de qualité (un accès à une vingtaine de nouveaux traitements contre le cancer en 2021 (63)), et la couverture médicale des frais de soins et de dépistage (prise en charge à 100% (64)) , la situation reste encore optimisable pour les patients atteints de CCR France puisque la mortalité due au CCR reste élevée (17 117 décès par an ; deuxième rang des décès par cancer chez les hommes, troisième chez les femmes) (65).

Tout cela suggère qu'il existe d'autres facteurs qui ne sont pas bien pris en compte et qui interviennent comme des facteurs affectant la survie liée au CCR ainsi que la survie sans récurrence de ces patients.

Pour comprendre de manière globale les causes de ces rechutes et de la mortalité élevée liée au CCR, il est essentiel d'adopter une approche multidimensionnelle intégrant divers facteurs. Cela comprend une étude approfondie des nombreux facteurs biologiques, psychologiques,

socioculturels et environnementaux susceptibles d'affecter la survie des patients atteints de CCR (7).

Le modèle biopsychosocial offre une perspective à multiples facettes, de la prévention à la qualité de vie après le traitement. En adoptant une perspective biopsychosociale, nous pouvons comprendre la survie liée au CCR dans toutes ses dimensions : biologique, psychologique et sociale. Une meilleure compréhension de ces aspects pourrait ainsi aider à comprendre les facteurs associés à la récurrence et la différence de survie entre les patients atteints de CCR dans une approche holistique (7–9).

II.2. Effet des facteurs biopsychosociaux sur la survie liée au CCR

II.2.1. Effet des facteurs psychologiques sur la survie liée au CCR en France

En ce qui concerne les facteurs psychologiques, la santé mentale des patients atteints de CCR est profondément affectée par le cancer et ses traitements. On estime qu'au moins 30 % des patients atteints de cancer répondent aux critères d'un diagnostic psychiatrique. Parmi ces troubles, environ 10 % souffrent de troubles anxieux, plus de 30 % de dépression, et entre 25 et 59 % de troubles du sommeil (66–68).

D'autre part, les individus souffrant de troubles psychiatriques adoptent généralement des modes de vie moins sains que la population générale. Par exemple, ils sont plus susceptibles de fumer, de consommer de l'alcool en excès, de suivre un régime alimentaire peu équilibré et de faire moins d'exercice physique (69). Ainsi, ces patients peuvent rencontrer des difficultés accrues pour accéder aux services de soins de santé, être moins susceptibles de participer à des programmes de dépistage, notamment des cancers, et d'avoir plus de comorbidités physiques.

Par exemple, les patients souffrant de troubles psychiatriques ont un risque accru d'obésité et de diabète en lien direct avec leur mode de vie (70,71).

Tous ces éléments contribuent à réduire l'espérance de vie et à augmenter le risque de mortalité chez les personnes atteintes de troubles psychiatriques (69).

Par conséquent, dans le cas du diagnostic du cancer, les patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques ont un taux de survie plus faible, indépendamment du stade du cancer au moment du diagnostic et d'autres facteurs de confusion potentiels (69,72).

Plusieurs raisons peuvent expliquer cet effet. D'une part, la survie faible des patients atteints de cancer et de troubles psychiatriques pourrait être dû à un retard dans le diagnostic, qui par conséquent influence le stade avancé du cancer au moment du diagnostic. Ces patients peuvent également présenter davantage de comorbidités physiques ou de déficiences cognitives au moment de diagnostic qui les empêchent de bénéficier des traitements anticancéreux tels que la chirurgie et la chimiothérapie (72).

D'autre part, les patients atteints de maladies psychiatriques présentent des concentrations plus faibles de facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF), une protéine qui joue un rôle dans la neuroplasticité et la croissance des neurones, ce qui pourrait par la suite influencer la survie des patients atteints de CCR (73,74).

Ainsi, les antidépresseurs et les médicaments psychotropes principalement utilisés pour traiter les troubles psychiatriques tels que la dépression, pourraient, au contraire, augmenter la concentration de BDNF dans le sérum ou le plasma des patients. Par conséquent, ces médicaments pourraient avoir un effet bénéfique sur la survie des patients atteints de CCR (73,74). Cependant, des études ont démontré que différentes classes d'antidépresseurs peuvent avoir des effets différents sur la BDNF en termes de transcription, libération, activation

des récepteurs et messagers secondaires (75–77). Par conséquent, ces médicaments peuvent avoir des effets différents sur la survie liée au CCR et il sera important de les étudier (78).

Enfin, le colon contient également le système nerveux entérique (SNE), considéré comme un "deuxième cerveau" avec des réseaux de neurones autonomes. Ce SNE est connecté au système nerveux central et endocrinien (79). La plupart des neurotransmetteurs sont produits et libérés dans les systèmes nerveux autonome et entérique, ce qui suggère qu'ils peuvent influencer le développement ou la progression du CCR. La recherche actuelle se concentre principalement sur l'identification des neurotransmetteurs et des facteurs neurotrophiques impliqués dans cette maladie. La sérotonine (5-HT), une amine biogène présente dans les nerfs et les cellules entérochromaffines du tube digestif, est l'un des neurotransmetteurs qui a été étudié dans le contexte du développement du CCR. Des études *in vivo* et *in vitro* ont indiqué un effet inhibiteur de la 5-HT sur le CCR. Cela soulève des questions quant à l'effet des antidépresseurs qui inhibent la recapture de la sérotonine (ISRS) sur la survie des patients atteints de CCR (79).

En France, l'enquête Baromètre Santé Mentale de Santé Publique France est une étude nationale représentative menée depuis 2005. L'étude baromètre santé 2021 a été réalisée auprès de 24 514 personnes âgées de 18 à 85 ans en France (80).

Les résultats de cette enquête révèlent une augmentation de la dépression en France déjà amorcée depuis 2010, et qui a connu une accélération notable entre 2017 et 2021 (80). Chez les personnes âgées de 18 à 75 ans, la prévalence annuelle des épisodes dépressifs est passé de 9,8 % en 2017 à 13,3 % en 2021, et les personnes en situation de précarité restaient les plus à risque.

La prévalence élevée des troubles dépressifs en France a conduit à une augmentation significative de la prescription d'antidépresseurs en 2020 et 2021 (80). La consommation de médicaments psychotropes en France était estimée parmi les plus élevées en Europe (81,82). Selon l'enquête Baromètre santé 2010, 35,1 % des personnes âgées de 15 à 85 ans déclaraient avoir pris un médicament psychotrope au moins une fois dans leur vie, et 17,8 % en avait pris au cours des 12 derniers mois. La prévalence de personnes consommateurs de ces médicaments augmentait ainsi régulièrement avec l'âge, et la consommation était plus élevée chez les femmes. Par rapport à l'enquête de 2005, la prévalence de cette consommation avait augmenté chez les hommes et les femmes (82).

Ces chiffres élevés en France soulèvent ainsi de nombreuses questions sur l'effet des troubles psychiatriques et de la consommation des médicaments psychotropes sur la survie des patients atteints de CCR.

II.2.2. Effet des facteurs sociaux sur la survie en France

Sur le plan social, bien que des progrès significatifs ont été réalisés dans le domaine de la prévention, du dépistage et du traitement du CCR, l'accès équitable à ces campagnes et aux traitements peut ne pas être uniforme pour tous les patients, en raison notamment des inégalités sociales de santé (ISS). Les mécanismes à l'origine des ISS sont multiples et comprennent plusieurs facteurs individuels et environnementaux.

Les facteurs individuels tels que le statut socioéconomique du patient, qui est représenté par trois paramètres : le revenu, l'éducation et la catégorie socioprofessionnelle. Ces facteurs sociaux individuels peuvent influencer la précocité du diagnostic, le traitement du CCR et par conséquent, la survie des patients atteints de cette maladie (47).

Les facteurs environnementaux au sein desquels une personne vit peuvent également influencer son état de santé de manière négative si elle vit dans des zones défavorisées, polluées et/ou dangereuses, et inversement de manière positive si elle vit dans des espaces verts et favorisés (47).

Ces facteurs agrégés de défavorisation sociale individuelle et environnementale peuvent intervenir à différents stades du CCR, de l'exposition aux facteurs de risque jusqu'au suivi post-traitement, et ainsi également influencer la survie des patients atteints de cette maladie (47,83).

Concernant le diagnostic du CCR, la défavorisation socio-économique peut réduire les chances d'une personne d'être dépistée pour le CCR malgré les campagnes mises en place. Plusieurs facteurs socio-économiques contribuent à la non-participation au dépistage, notamment le faible niveau d'éducation, le statut marital (célibataire, veuf), les faibles revenus, et le faible nombre ou l'absence de campagnes de dépistage dans les petites zones très défavorisées. Le CCR peut ainsi être diagnostiqué tardivement et à un stade avancé, ce qui peut augmenter la mortalité liée à la maladie (47).

En termes de prise en charge du CCR, la défavorisation socio-économique peut retarder l'initiation du traitement initial après le diagnostic et/ou le traitement après la chirurgie. Ainsi, elle peut conduire à des résections plus palliatives et à des complications post-opératoires plus graves. La défavorisation sociale peut également influencer la situation du patient au moment du diagnostic, qui peut présenter des comorbidités parfois invalidantes, l'empêchant d'être traité pour son cancer. Ainsi, la défavorisation socio-économique augmente le risque de développer une obésité et un diabète de type 2. Cela peut être dû à un comportement alimentaire inadéquat en raison des difficultés économiques, ainsi qu'à un mode de vie sédentaire (84). De plus, la défavorisation sociale et les circonstances difficiles, qu'elles soient financières ou environnementales, entraînent du stress des symptômes dépressifs, qui sont associés à un risque accru de diabète de type 2 (84).

Tous ces facteurs résultants de la défavorisation sociale augmentent ainsi le risque de récurrence et de décès dans le cas du CCR (84).

En France, les principaux indicateurs d'inégalités de niveau de vie ont fortement augmenté en 2021. Cette augmentation est due à une baisse des revenus des personnes les plus modestes et à une hausse des revenus des personnes les plus aisées. Environ 9,1 millions de personnes vivant dans des logements ordinaires, se situent en dessous du seuil de pauvreté. La proportion de personnes vivant dans la pauvreté a atteint 14,5 % en France métropolitaine en 2021 (85).

Cela soulève la problématique des ISS en France, et de leurs effets directs ou indirects sur le diagnostic, le traitement et la survie des patients atteints du CCR (47,83).

II.2.3. Effet des facteurs biologiques sur la survie et la situation en France

En ce qui concerne les facteurs biologiques, plusieurs facteurs peuvent influencer l'évolution du CCR tels que le vieillissement, l'obésité et le diabète.

Il a été démontré que l'hyperglycémie et le diabète sucré ont un effet négatif sur le pronostic des patients atteints du CCR. Les mécanismes physiopathologiques potentiels de cet effet sont l'hyperglycémie chronique, la résistance à l'insuline et le stress oxydatif et l'inflammation, qui sont des processus inhérents au diabète et qui jouent également un rôle important dans l'apparition et la progression du CCR (86).

En France, dans le contexte du mode de vie occidental (et des habitudes de vie moderne) marqué par une prévalence croissante de l'obésité et du diabète, le risque du CCR et sa progression sont accrus.

Les études récentes révèlent une prévalence élevée de l'excès de poids (surpoids et obésité) en France, qui touche près de la moitié de la population (47,3 %), avec 17 % des individus souffrant d'obésité (10). Cette situation est exacerbée chez les personnes âgées, où près de la moitié des personnes âgées de 65 ans et plus sont en surpoids ou obèses (57,3 %). Parallèlement, le diabète continue de progresser. En 2020, plus de 3,5 millions de personnes, soit 5,3 % de la population, sont traitées par des médicaments contre le diabète (11).

Cependant, l'utilisation d'antidiabétiques oraux suscite un intérêt croissant en raison de leur effet potentiel sur la survie des patients diabétiques atteints de CCR. Il est important d'étudier ces agents, car ils peuvent représenter une voie prometteuse pour améliorer les résultats cliniques chez les patients atteints à la fois de diabète et d'un CCR. La metformine, en particulier, a montré des propriétés qui pourraient influencer favorablement la survie en agissant sur des voies métaboliques et cellulaires spécifiques (12). Il est donc très important de comprendre comment ces médicaments interagissent avec le CCR et s'ils peuvent être intégrés dans les protocoles de traitement existants pour la gestion de cette maladie complexe.

Plusieurs autres facteurs cliniques, tels que le stade du CCR au moment du diagnostic, et des facteurs biologiques, tels que le vieillissement, peuvent influencer la survie liée au CCR.

En France, le vieillissement de la population s'accélère et la pyramide des âges a nettement évolué depuis 1975 comme conséquence de l'augmentation de l'espérance de vie et de l'avancée en âge des *baby-boomers* (87,88). En 2023, 21,3 % des habitants ont 65 ans ou plus, ce qui soulève des inquiétudes quant à l'augmentation des cas de CCR et à la faible survie associée avec l'âge.

Compte tenu de tous ces facteurs biologiques, psychologiques et sociaux susceptibles d'influencer la survie liée au CCR, il est essentiel d'adopter une approche multidimensionnelle qui intègre ces différents facteurs afin de mieux comprendre les causes de la récurrence du CCR et du taux de mortalité élevé en France.

Cela englobe l'étude approfondie des facteurs biologiques, psychologiques, et sociales liés à la survie globale, la survie nette et la survie sans récurrence chez les patients atteints d'un CCR en France. L'intégration complète de ces éléments est essentielle pour une compréhension approfondie de l'évolution du CCR dans le contexte français.

II.3. Le CCR en Haute-Vienne

Le département de la Haute-Vienne, situé dans la région de la Nouvelle-Aquitaine, comptait 371 691 habitants en 2021, dont sa préfecture (Limoges) concentre un peu plus de 180 000 habitants (Figure 9). Le département comprend d'autres villes secondaires ne dépassant pas 50 000 habitants : comme Saint-Junien, Panazol, Couzeix, Isle, Saint-Yrieix-la-Perche, Feytiat, Le Palais-sur-Vienne, Aixe-sur-Vienne, Ambazac, Condat-sur-Vienne et Verneuil-sur-Vienne.

Dans la nouvelle aquitaine, certains départements présentent une sur-incidence supérieure à la moyenne nationale chez les hommes notamment les Deux-Sèvres (12%), les Landes (15%), la Creuse (15%), la Haute-Vienne (16%) et la Vienne (22%). Chez les femmes, les rapports standardisés de mortalité ne révèlent pas de surmortalité significative dans les départements de Nouvelle-Aquitaine par rapport à la France métropolitaine. Ainsi, le CCR représente une

problématique régionale de santé publique, particulièrement chez les hommes, dans la Haute-Vienne (89).

Le département de la Haute-Vienne se caractérise par plusieurs facteurs qui pourraient exposer ses habitants à un risque accru de développer un cancer, comme un mode de vie caractérisé par une consommation accrue de viande et un historique de l'exploitation minière et particulièrement l'uranium (90,91).

Dans la région du Limousin, 43 mines à ciel ouvert et 25 travaux miniers souterrains ont été recensés, permettant la production de 36 000 tonnes d'uranium. En Haute Vienne, le site industriel de Bessines représente 40,4% des résidus stockés (90,92). Cela peut expliquer l'importance d'étudier l'évolution du cancer dans le département de la Haute-Vienne, qui comprend des facteurs de risque majeurs dans son apparition et son évolution rapide (90). Le département se caractérise également par une forte proportion de personnes âgées (91), ce qui les expose à un risque plus élevé d'avoir un diagnostic du CCR.



Figure 9: Carte de la Haute-Vienne, sources : géographie au 01/01/2024 – INSEE 2024 (93)

Ainsi, le territoire de la Haute Vienne constitue un terrain expérimental optimal pour étudier les facteurs biopsychosociaux de la survenue et de l'évolution du CCR : un département à la population âgée associant des environnements urbains et ruraux aux pratiques de vie diversifiées et une histoire manufacturière, industrielle et extractives souvent mis en cause dans la suspicion des cancers.

Dans la Haute-Vienne, il existe un registre des cancers situé au CHU de Limoges : ce territoire a donc été jugé pertinent pour une surveillance épidémiologique compte tenu des caractéristiques de sa population et de son environnement. Le registre des cancers est créé en 1998 avec une mission de recueil permanent et exhaustif des nouveaux cas de cancers diagnostiqués dans la Haute-Vienne. Le registre des cancers est actuellement limité au département de la Haute-Vienne, ceci pour une meilleure exhaustivité de l'enregistrement des cas. La liste des sources est régulièrement mise à jour, ce qui garantit l'exhaustivité et la représentativité du registre.

À ce jour, les données concernant les facteurs biopsychosociaux qui pourraient affecter la survie dans patients atteints du CCR en France sont limitées. Ainsi, dans le département de la Haute-Vienne et notamment à Limoges, ce sujet n'a pas encore été investigué.

L'objectif de cette thèse était d'évaluer l'association de ces facteurs biopsychosociaux avec l'évolution du CCR, notamment la survie globale et la survie sans récurrence.

II.4. Objectifs

II.4.1. Objectif général

Évaluer l'effet des facteurs biopsychosociaux sur la survie globale, la survie nette et la survie sans récurrence des patients atteints de cancer colorectal.

II.4.2. Objectifs spécifiques

- 1- Évaluer les effets des médicaments psychoactifs sur le facteur neurotrophique dérivé du cerveau et les résultats cliniques (étude 1).
- 2- Evaluer l'association des benzodiazépines et des médicaments apparentés aux benzodiazépines avec la survie après chirurgie pour cancer colorectal (étude 2).
- 3- Evaluer l'effet des inégalités sociales et des facteurs biopsychosociaux sur la survie chez les patients atteints d'un cancer colorectal (étude 3).
- 4- Evaluer l'effet de la metformine sur la survie des patients atteintes de cancer colorectal et diagnostiqués avec un diabète de type 2 (étude 4).

II.5. Cadre méthodologique des études

Pour accomplir ce travail, nous avons réalisé quatre études originales. La première étude est une revue systématique dotée d'une méta-analyse et les 3 autres études sont des cohortes rétrospectives en milieu hospitalier (Centre Hospitalo-universitaire (CHU) de Limoges et le registre des cancers de la Haute-Vienne).

Etude 1 :

Il s'agit d'une revue systématique et d'une méta-analyse portant sur l'effet des médicaments psychoactifs sur la concentration du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF), une protéine qui pourrait avoir un effet sur la survie des patients atteints de CCR et traités pour des troubles psychiatriques (73).

L'article a été publié dans la revue "Psychiatry Research" (DOI <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.115946>).

Les études de cohortes ont été réalisées au sein de trois services du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Limoges : chirurgie digestive, générale et endocrinienne ; registre des cancers général de la Haute-Vienne ; et unité de pharmacie clinique. La collecte des données a été réalisée à partir des dossiers électroniques de ces trois services.

Etude 2 :

Pour l'étude 2, 504 patients non diabétiques opérés d'un CCR entre 2010 et 2019 ont été inclus.

Cette étude a reçu :

- la validation et l'accord du comité d'éthique du CHU de Limoges (avis 479-2021-135).
- Par ailleurs, le registre des cancers de la Haute-Vienne est autorisé par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), avis 99305, à collecter des données à des fins de surveillance épidémiologique. Pour la présente étude, qui correspond à une réutilisation des données, la collecte et l'analyse des données ont été réalisées conformément à la méthodologie de référence MR004. Les patients du CHU de Limoges ont ainsi été informés de l'utilisation potentielle de leurs données à des fins de recherche lors de leur admission.

Cette étude a été publiée :

- sous forme de résumé dans le journal « European Journal of Surgical Oncology » du congrès « European Society of Surgical Oncology » IF 3,8 (DOI : [10.1016/j.ejso.2023.107708](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2023.107708)),
- puis publiée en texte intégral dans le journal de « Biomedicine and Pharmacotherapy » IF : 7,5 (DOI : [10.1016/j.biopha.2023.115950](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115950)).

Etude 3 :

La troisième étude a porté sur l'effet des inégalités sociales et des facteurs biopsychosociaux sur la survie des patients atteints de CCR. Cette étude réalisée au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Limoges avec les 3 mêmes services que la précédente et l'utilisation de la même source d'information a inclus 247 patients diagnostiqués avec un CCR, résidant dans le département de la Haute-Vienne et opérés au CHU de Limoges entre 2015 et 2018. L'objectif principal était d'évaluer l'effet des inégalités sociales et les facteurs

biopsychosociaux sur la survie des patients. L'objectif secondaire était d'évaluer l'effet des médicaments antidépresseurs et antipsychotiques (identifiés dans notre méta-analyse comme ayant un effet sur le BDNF) sur la survie liée au CCR. Nous avons ainsi pu évaluer l'effet des inégalités sociales sur la survie liée au CCR en prenant en compte plusieurs facteurs biopsychosociaux susceptibles d'influencer la survie dans le cas du CCR.

Parmi les facteurs biopsychosociaux évalués, l'Indice Européen de Défavorisation Sociale pour mesurer l'effet des inégalités sociales sur la survie de CCR. Ce score a été obtenu auprès de la plateforme méthodologique nationale pour l'étude et la réduction des inégalités sociales en cancérologie (MapInMed) avec l'équipe ANTICIPE U1086 INSERM UCN à Caen (94).

Cette étude a obtenu l'approbation éthique du comité d'éthique du CHU de Limoges (avis 25-2023-04) et la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), avis 99305.

Etude 4 :

Enfin, pour évaluer l'effet de la prise des antidiabétiques dans le cas du diagnostic d'un diabète sucré et d'un CCR, notre quatrième et dernière étude, portait sur l'évaluation de l'effet de la metformine sur la survie des patients diabétiques de type 2 atteints de CCR, et s'est concentrée sur les patients diabétiques de type 2 ayant subi une chirurgie du CCR entre 2005 et 2019 au CHU de Limoges. L'objectif principal de cette étude rétrospective était d'évaluer l'effet du traitement antidiabétique utilisé pour le diabète sucré (la metformine), sur la survie des patients, en prenant en considération les autres facteurs cliniques pouvant influencer la survie de cette maladie. Cette étude a été menée aussi en milieu hospitalier, au CHU de Limoges, en utilisant les dossiers électroniques des patients dans le service de chirurgie digestive.

Cette étude a reçu la validation et l'accord du comité d'éthique du CHU de Limoges (avis 479-2021-135).

Elle a été valorisée par une publication dans le journal de Scientific Reports IF 4,9 (DOI : [10.1038/s41598-022-16677-3](https://doi.org/10.1038/s41598-022-16677-3)) et a été classée parmi les 100 meilleurs articles lus et téléchargés dans le journal pour l'année 2022 (rang 13).

Chapitre III. L'effet des médicaments psychoactifs sur le facteur neurotrophique dérivé du cerveau et les scores cliniques : revue systématique et méta-analyse

Dans ce chapitre, nous avons réalisé une revue systématique et une méta-analyse afin d'identifier tous les médicaments psychoactifs ayant un impact sur le BDNF.

L'hypothèse sous-jacente à cet objectif est basée sur une étude menée par Sarabi et al. en 2017, qui a révélé que des niveaux élevés du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) dans le sérum ou le plasma des patients atteints de CCR avec maladie psychiatrique étaient associés à une amélioration de la survie de ces patients (73).

Cette association entre le BDNF et le CCR suggère un lien potentiel entre l'utilisation de médicaments psychoactifs qui influencent les niveaux de BDNF et le pronostic du CCR.

Ainsi, cette méta-analyse nous permettra d'identifier les médicaments ayant un effet sur les concentrations de BDNF, afin *in fine* d'évaluer leurs effets sur la survie liée au CCR dans le chapitre suivant.

Dans ce chapitre (étude 1), nous avons identifié les médicaments psychoactifs ayant un effet sur les concentrations de BDNF par une revue systématique et une méta-analyse.

Ainsi, sur la base des résultats de cette méta-analyse, nous avons évalué dans le chapitre suivant (étude 2) l'effet de l'exposition aux médicaments psychoactifs sur la survie globale et la survie sans récurrence du CCR. Ceci a été réalisé à partir d'une cohorte rétrospective de patients opérés d'un CCR au CHU de Limoges.

III.1. Contexte

III.1.1. Le facteur neurotrophique dérivé du cerveau

Les neurotrophines (NT) sont un groupe de facteurs de croissance composés de polypeptides homodimériques (95). Elles sont exprimées à la fois dans le cerveau et dans les tissus périphériques et jouent un rôle crucial dans la régulation de la prolifération, de la migration et de la maturation des cellules (96). Les NT sont des molécules de signalisation clés impliquées dans la croissance des neurones et la plasticité synaptique. Cette famille comprend le facteur de croissance nerveuse (nerve growth factor : NGF), le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (brain-derived neurotrophic factor : BDNF), ainsi que les neurotrophines 3 et 4/5 (97–99).

Parmi les neurotrophines, le BDNF se distingue par son haut niveau d'expression dans le cerveau et ses effets puissants sur les synapses (100). Il est sécrété par plusieurs types de cellules, les neurones en étant la principale source. Plus précisément, les neurones situés dans des régions clés du cerveau, telles que le cortex cérébral, l'hippocampe et le cerveau antérieur basal, les zones du cerveau impliquées dans l'apprentissage, la mémoire et la régulation émotionnelle. Le BDNF peut également être sécrété par les cellules gliales, en particulier les astrocytes (101).

Le BDNF est une protéine exprimée par le gène BDNF (*Va166Met*) situé sur le chromosome 11 en position 13 chez l'homme. La transcription du gène BDNF est contrôlée par neuf promoteurs distincts. Le gène BDNF contient jusqu'à 11 exons ; les exons II, III, IV et VII sont spécifiques au cerveau. Le BDNF est d'abord synthétisé sous la forme d'un précurseur, le pré-pro-BDNF, dans le réticulum endoplasmique. Le pré-domaine est clivé et le pro-BDNF est transporté vers l'appareil de Golgi. Le pro-BDNF peut être sécrété sous forme de précurseur

ou clivé protéolytiquement au niveau intracellulaire ou extracellulaire pour former le BDNF mature (mBDNF) (102,103).

Le BDNF a été identifié comme un facteur important dans la modification de la transmission synaptique. Les formes pro- et mature de la protéine BDNF sont toutes deux neuroactives, bien que l'activité du proBDNF et du mBDNF ait des effets largement opposés.

Les actions du BDNF sont médiées par sa liaison à un récepteur spécifique à la surface des neurones.

Le proBDNF se lie et active le récepteur pan-neurotrophine p75NTR, membre de la famille des récepteurs du facteur de nécrose tumorale, ce qui favorise l'apoptose.

Le mBDNF se lie à son tour avec une grande affinité au récepteur de la tropomyosine kinase B (TrkB) qui active les voies de signalisation intercellulaires impliquées dans la différenciation et la survie des cellules cérébrales (104,105) (Figure 10).

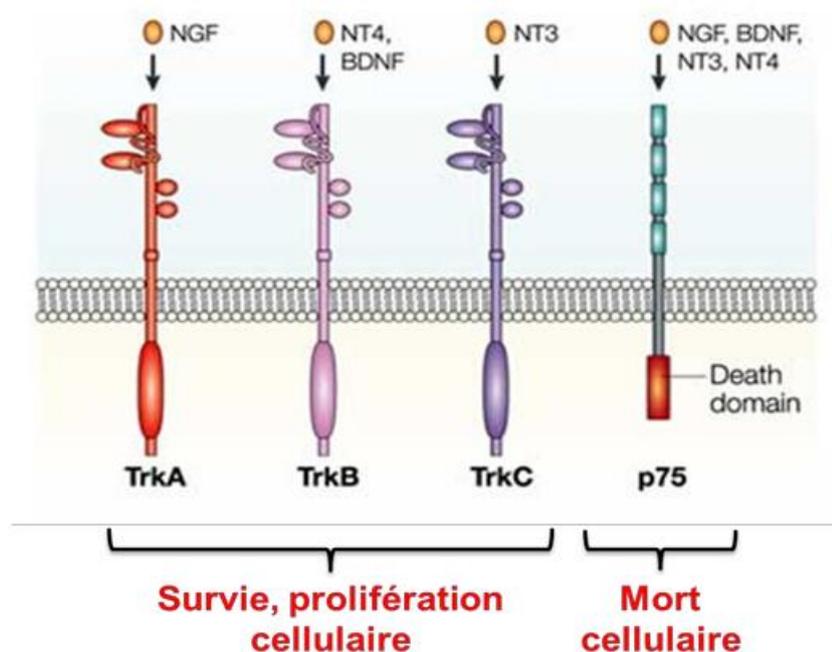


Figure 10 : Récepteurs aux neurotrophines. Deux familles de récepteurs aux neurotrophines existent : les récepteurs TrK de haute affinité et le récepteur p75NTR de faible affinité. Référence : Chao, 2003.

Un certain nombre de facteurs peuvent réduire l'expression du BDNF ou les niveaux de protéines, tels que le stress, les troubles neurodégénératifs liés à l'âge (la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson) (106). En revanche, l'exercice physique et l'enrichissement de l'environnement qui protège contre les effets du stress et de l'inflammation augmente l'expression du BDNF.

Étant donné le rôle crucial que joue le BDNF dans le système nerveux central dans les conditions physiologiques, il est évident que l'altération des niveaux, de la distribution, de la structure et de l'activité de cette protéine peut entraîner un dysfonctionnement neuronal (107–109).

III.1.2. BDNF et maladies psychiatriques

La plasticité neurale est un processus adaptatif permettant au cerveau d'effectuer les changements morphologiques et fonctionnels nécessaires pour répondre de manière appropriée à une variété de signaux complexes provenant de différentes régions du cerveau, du système nerveux périphérique et de l'environnement. Les altérations de ces processus pourraient donc affecter les fonctions cérébrales et constituer un facteur étiologique menant à certains troubles neuropsychiatriques.

Le BDNF étant essentiel à la croissance et à la plasticité du cerveau, son dérèglement est largement impliqué dans les troubles psychiatriques (110).

Ce facteur est associé à certain nombre de troubles, notamment les troubles liés à la consommation de substances, les troubles alimentaires, les troubles de l'humeur, la schizophrénie, la modulation de la douleur, l'épilepsie et les troubles dépressifs majeurs (111–114).

Une hypothèse stipule que la dépression pourrait résulter d'une incapacité des systèmes neuronaux et du cerveau à fournir des réponses adaptatives appropriées aux stimuli environnementaux en raison d'une plasticité synaptique et structurelle déficiente. Étant donné que le BDNF et ses récepteurs sont impliqués dans la plasticité synaptique, les altérations des niveaux de BDNF pourraient jouer un rôle crucial dans la physiopathologie de la dépression. C'est pourquoi les patients souffrant d'un trouble dépressif majeur présentent souvent des taux de BDNF anormalement bas par rapport à ceux qui ne souffrent pas de ce trouble (115).

Cette hypothèse est étayée par diverses études menées sur des sujets dépressifs/suicidaires majeurs et démontrant une altération de la structure cérébrale, telle qu'une réduction du nombre de cellules, de leur densité, de la taille des corps cellulaires, de la densité neuronale et gliale dans les zones du cortex frontal ou de l'hippocampe, ainsi qu'une diminution de l'épaisseur corticale/laminaire du cortex parahippocampique (116).

L'hippocampe est une région du cerveau impliquée dans la régulation des émotions et de la mémoire. Chez les patients souffrant de dépression, une réduction du volume de l'hippocampe a été observée, ce qui suggère que l'hippocampe pourrait être impliqué dans la physiopathologie de la dépression majeure (117,118).

D'autre part, le BDNF, le facteur neurotrophique qui favorise la survie et la croissance, est impliqué dans la régulation de la neurogenèse hippocampique. Une réduction du BDNF pourrait donc entraîner un faible volume de l'hippocampe et par conséquent une vulnérabilité aux épisodes dépressifs ultérieurs en raison d'une réduction de la neurogenèse, d'un remodelage accru des dendrites et d'une perte de cellules gliales ou d'une augmentation de l'excitotoxicité (119,120).

En outre, il a été démontré que le stress chronique peut entraîner une augmentation de l'activité de l'axe hypothalamohypophyso-surrénalien (HPA) et une dysrégulation de l'expression du BDNF. Par conséquent, l'altération de la signalisation du BDNF en réponse au stress peut contribuer au développement et au maintien de la dépression majeure (121).

Des études génétiques établissent également un lien entre le polymorphisme du BDNF et la dépression. Le polymorphisme *Val66Met* est une variation spécifique du gène du BDNF qui implique un changement au niveau de l'acide aminé 66, où la valine (Val-BDNF) est remplacée par la méthionine (Met-BDNF). Le polymorphisme *Val66Met* a été associé à une plus grande

susceptibilité à l'apparition et à la progression des troubles dépressifs majeurs en influençant les voies de signalisation intracellulaires et la synthèse du BDNF (122).

En outre, le volume hippocampique est plus petit chez les porteurs de l'allèle Met-BDNF par rapport aux sujets homozygotes pour l'allèle Val-BDNF. Par conséquent, les porteurs de l'allèle Met-BDNF risquent de développer des volumes d'hippocampe plus petits et sont plus susceptibles de souffrir de dépression (123).

En ce qui concerne la schizophrénie, les altérations des voies de signalisation de BDNF et diminution de ses taux au cours du développement précoce du cerveau peuvent conduire à des anomalies de la connectivité de circulation neuronale observée dans la schizophrénie, influençant potentiellement l'apparition et la progression de ce trouble (124). Une étude par Toyooka et al a montré qu'une diminution des taux de BDNF peut perturber la fonction synaptique, ce qui engendre une altération de la connectivité neuronale et du traitement de l'information, qui sont observés lors de la schizophrénie (125).

Étant donné que le BDNF est abondamment exprimé dans l'hippocampe et qu'il joue un rôle crucial dans son développement et sa plasticité, l'altération des niveaux de BDNF peut contribuer à un dysfonctionnement de l'hippocampe observé chez les personnes atteintes de schizophrénie (126,127).

III.1.3. BDNF et médicaments psychoactifs

Si les altérations structurelles et le remodelage synaptique sont impliqués dans la pathophysiologie des troubles psychiatriques, il est possible que les actions des médicaments utilisés pour le traitement de ces troubles comprennent des effets qui s'opposeraient ou inverseraient ces changements. L'augmentation des facteurs neurotrophiques tels que le BDNF est un mécanisme par lequel ces médicaments pourraient influencer ces altérations structurelles.

Plusieurs études suggèrent que le BDNF est impliqué dans la dépression, de sorte que l'expression du BDNF est faible chez les patients dépressifs. Cependant, les antidépresseurs augmentent l'expression du BDNF. Cela a conduit à la proposition de « l'hypothèse de la neurotrophine dans la dépression ».

Des études ont montré que les antidépresseurs régulent l'expression du BDNF/TrkB et que le BDNF lui-même a des effets similaires à ceux des antidépresseurs

Les antidépresseurs inhibent la recapture des monoamines (telles que la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine) dans le neurone présynaptique, ce qui entraîne une persistance accrue de ces monoamines dans la fente synaptique. Il en résulte une stimulation accrue des récepteurs postsynaptiques et, par conséquent, une augmentation de la neurotransmission postsynaptique (128).

De plus, il a été démontré que les antidépresseurs de diverses classes ont en commun la capacité d'activer les voies de signalisation de TrkB et d'induire une augmentation de la production de BDNF (129).

Le mécanisme exact par lequel ces médicaments augmentent les concentrations de BDNF n'est pas encore totalement élucidé. Une hypothèse suggère qu'en ciblant les systèmes de neurotransmetteurs, les antidépresseurs peuvent influencer les voies de signalisation qui conduisent à une augmentation de la production de BDNF (130).

D'autre part, les antipsychotiques exercent leurs effets thérapeutiques en modulant divers systèmes de neurotransmetteurs, notamment la dopamine et la sérotonine (131).

Plusieurs études ont évalué les effets des médicaments psychoactifs sur les taux sériques ou plasmatiques de BDNF, mais les résultats étaient contradictoires et controversés.

Des études ont montré que les antidépresseurs influençaient les niveaux de BDNF, bien que les changements dans les niveaux de BDNF ne se produisent pas uniformément pour tous les antidépresseurs (77). Certaines études cliniques ont montré que la diminution des concentrations de BDNF chez les patients souffrant de dépression pouvait être inversée après une période de traitement antidépresseur, tandis que d'autres n'ont pas observé de tels changements (75,114,132–135).

Ces résultats suggèrent que les différentes molécules antidépresseurs peuvent avoir des effets variables sur les concentrations périphériques de BDNF pendant le traitement.

Les études sur les antipsychotiques ont montré la même controverse concernant leurs effets sur le BDNF (136).

En raison de ces résultats contradictoires et des effets variables des médicaments psychoactifs sur les niveaux de BDNF périphérique trouvés dans des études présentant des caractéristiques différentes, nous avons réalisé une revue systématique et une méta-analyse visant à évaluer les effets des médicaments psychoactifs sur les concentrations de BDNF périphérique et à évaluer l'association entre les changements dans les concentrations de BDNF et l'amélioration des scores cliniques.

III.2. Méthodes

III.2.1. Enregistrement du protocole

Une revue systématique et une méta-analyse ont été menées pour identifier les études sur les médicaments psychoactifs et estimer leurs effets sur le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) ainsi que les scores cliniques.

Le protocole a été enregistré à priori dans l'International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) sous le numéro CRD42022321506. Cette méta-analyse a été réalisée conformément aux recommandations de Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (137).

III.2.2. Stratégie de recherche : Bases de données électroniques et équation de recherche

Dans la revue systématique, six bases de données électroniques ont été interrogées et utilisées : Medline, Cochrane, Scopus, Science direct, Google Scholar et Web of science.

Les mots clés de recherche ont été définis comme suit : ("brain-derived neurotrophic factor" [MESH] OR "BDNF") ET ("psychotropic drugs" [MESH] OR "psychoactive drugs" OR "antidepressant drugs" OR "antipsychotic drugs" OR "benzodiazepine" OR "anxiolytic drugs").

Étant donné que de nombreux essais ne sont pas publiés en raison de résultats négatifs ou de l'absence d'effet du médicament, les registres d'essais cliniques pour les études en cours et non publiées ont été examinés à l'aide de ClinicalTrials.gov.

III.2.3. Critères d'éligibilité

III.2.3.1. Critères d'inclusion

Les études prospectives et les essais cliniques évaluant l'effet des médicaments psychoactifs sur les niveaux de BDNF ont été inclus.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Les études évaluant au moins un médicament psychoactif correspondant à l'une des classifications anatomiques, thérapeutiques et chimiques (ATC) suivantes : N05 (psycholeptiques) et N06A (antidépresseurs).
- L'utilisation de médicaments psychoactifs dans le cadre d'une maladie psychiatrique bien définie.
- Les études examinant les concentrations de BDNF dans le sérum ou le plasma avant et après l'utilisation de médicaments psychoactifs.
- Les études rapportant la moyenne et l'écart-type des concentrations de BDNF avant et après le traitement.
- Les études rédigées en anglais ou en français.

III.2.3.2. Les critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Les études sur des animaux ou des cellules.
- Les études de cas.
- Les études dans lesquelles les patients ont subi une électroconvulsivothérapie ou une stimulation cérébrale profonde.
- Les études évaluant l'effet du gène BDNF sur la réponse aux médicaments psychoactifs.

III.2.4. Définition de l'exposition dans les études incluses

Dans les études incluses, la consommation de médicaments psychoactifs a été définie comme la consommation de tout médicament appartenant à l'une des classifications Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) : N05 psycholeptiques, N06A antidépresseurs.

- N05A Antipsychotiques, y compris : N05AA Phénothiazines à chaîne latérale aliphatique, N05AB Phénothiazines à structure pipérazine, N05AC Phénothiazines à structure pipéridine, N05AD Dérivés de butyrophénone, N05AE Dérivés d'indole, N05AF Dérivés du thioxanthène, N05AG Dérivés de la diphenyl-butylpipéridine, N05AH Diazépines oxazépines thiazépines et oxépine, N05AL Benzamides, N05AN Lithium et N05AX autres antipsychotiques.
- N05B Anxiolytiques, y compris : N05BA Dérivés de benzodiazépines, N05BB Dérivés de diphenylméthane, N05BC Carbamates, N05BD Dérivés de dibenzo-bicyclo-octadiène, N05BE Dérivés d'azaspirodécanedione et N05BX Autres anxiolytiques.
- N05C : hypnotiques et sédatifs : N05CA Barbituriques simples, N05CB Barbituriques en association, N05CC Aldéhydes et dérivés, N05CD Dérivés de benzodiazépines, N05CE Dérivés de pipéridinédione, N05CF Médicaments apparentés aux benzodiazépines, N05CH Agonistes des récepteurs de la mélatonine, N05CM Autres hypnotiques et sédatifs, N05CX Hypnotiques et sédatifs en association, à l'exclusion des barbituriques.

- N06A Antidépresseurs, y compris : N06AA Inhibiteurs non sélectifs de la recapture des monoamines, N06AB Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, N06AF Inhibiteurs non sélectifs de la monoamine oxydase, N06AG Inhibiteurs de la monoamine oxydase A et N06AX Autres inhibiteurs.

III.2.5. Définition des maladies psychiatriques dans les études incluses

Dans les études incluses, les troubles psychiatriques ont été définis conformément à la cinquième édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM), un système de classification qui fournit une approche standardisée du diagnostic des troubles mentaux (138).

- La schizophrénie et autres troubles psychotiques : cette catégorie comprend les troubles caractérisés par une psychose, c'est-à-dire un état d'esprit dans lequel une personne est victime de délires, d'hallucinations et/ou d'une pensée désorganisée, comme la schizophrénie (138).

- Les troubles dépressifs : il s'agit de troubles caractérisés par des sentiments de tristesse, de désespoir et/ou de perte d'intérêt ou de plaisir dans les activités, tels que le trouble dépressif majeur (138).

III.2.6. Sélection des études

Les études ont été sélectionnées à l'aide de Rayyan. Deux examinateurs (TM et ZT) ont appliqué indépendamment les critères d'éligibilité, en commençant par examiner les titres et les résumés de chaque étude, puis le texte intégral des études. Les divergences ont été résolues par deux autres examinateurs (JJ et NC).

III.2.7. Méthodes d'évaluation de la qualité

Les outils d'évaluation de la Cochrane Collaboration ont été utilisés pour évaluer le risque de biais des études sélectionnées. L'évaluation du risque de biais a été réalisée indépendamment par deux auteurs (TM et ZT).

Pour les études randomisées, l'outil Risk of Bias 2 (RoB2) a été utilisé. Pour les études d'intervention non randomisées (NRSI), l'outil ROBINS-I (Risk of Bias In Non-Randomized studies - of intervention) a été utilisé.

Des diagrammes à feux tricolores et des diagrammes de synthèse ont été créés pour présenter les résultats de la synthèse de l'évaluation du risque de biais :

- Les diagrammes à feux tricolores : pour présenter les résultats de l'évaluation du risque de biais dans chaque domaine pour chaque étude, ainsi que le risque de biais global pour ces études.

- Les diagrammes en barres (diagrammes de synthèse) : pour présenter les résultats de la distribution des jugements de risque de biais dans les domaines de l'outil spécifié (RoB 2 et ROBINS-I).

Dans notre méta-analyse, seules les études évaluées comme ayant un "risque de biais faible/modéré" ou "faible/quelques considérations" par les outils ROBINS-I et RoB2 respectivement ont été incluses dans la synthèse quantitative de la méta-analyse.

III.2.8. Méthodes d'extraction des données

Pour chaque étude, les données ont été extraites indépendamment par deux auteurs (TM et ZT), avec la participation de deux autres évaluateurs (JJ et NC) en cas de désaccord.

Les données ont été extraites dans une feuille de calcul Excel.

Deux bases de données ont été créées : l'une pour les études sur les antidépresseurs et l'autre pour les études sur les antipsychotiques.

Les variables suivantes ont été extraites :

- Les variables sociodémographiques : nom de l'auteur, année de publication, pays, âge, sexe, schéma de l'étude.
- Les variables cliniques : type de maladie psychiatrique, classification diagnostique utilisée selon le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM).
- L'exposition : type du médicament psychoactif et sa classification anatomique thérapeutique chimique (ATC) correspondante, dose de médicament psychoactif, durée d'utilisation du médicament psychoactif, taille de l'échantillon au départ et après le traitement.
- Les résultats biologiques et mesures : échantillon sanguin de BDNF (sérum ou plasma), durée du suivi, moyenne et écart-type des taux de BDNF avant et après le traitement, unité de mesure, technique de mesure du BDNF.
- Les résultats cliniques et échelles d'évaluation psychiatrique : le score de l'échelle positive et négative (PANSS) et le score de l'échelle d'évaluation de la dépression de Hamilton (HAM-D) : moyenne et écart-type avant et après le traitement.

En ce qui concerne l'exposition, dans les études évaluant plus d'un médicament psychoactif, les données ont été extraites pour tous les patients, quel que soit le type de médicament psychoactif, puis pour chaque sous-groupe de médicaments séparément.

En ce qui concerne les résultats, dans les études qui ont mesuré les niveaux de BDNF à plusieurs moments après le traitement, la dernière mesure a été utilisée dans la méta-analyse.

III.2.9. Analyses statistiques

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel STATA (version 17,0 ; Stata Corporation, College Station, Texas, USA). Les valeurs P inférieures à 0,05 ont été considérées comme statistiquement significatives.

III.2.9.1. Taille de l'effet : Différence moyenne standardisée

La différence moyenne standardisée (DMS) et ses intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %) ont été calculés pour chaque étude. La différence moyenne standardisée est une mesure statistique utilisée dans les méta-analyses lorsque toutes les études évaluent le même objectif mais le mesurent de différentes manières. Elle est donc utilisée pour comparer les résultats moyens de deux groupes qui ont été mesurés à l'aide d'échelles ou d'unités différentes (139,140).

Cette taille d'effet standardisée permet de comparer des études utilisant des instruments ou des unités de mesure différentes. En outre, la DMS tient compte de la variabilité au sein du groupe ou de l'écart-type, ce qui permet de voir l'étendue de la variabilité des données de chaque groupe et fournit une représentation plus complète de la taille de l'effet. La méthode

de Cohen a été utilisée comme taille d'effet standardisée. Elle est plus couramment utilisée pour les comparaisons à l'intérieur des groupes, comme l'évaluation de l'effet du traitement sur une protéine dans un groupe avant et après traitement, elle permet également une comparaison directe des tailles d'effet entre différentes études. Elle est calculée en divisant la différence de moyenne entre deux groupes par leur écart-type poolé.

Dans notre étude, la DMS fait référence à la différence des moyennes du BDNF dans le groupe de patients avant et après la prise de médicaments psychoactifs, divisée par l'écart-type poolé. L'interprétation suggéré par Cohen sur les valeurs de la DMS : petite taille d'effet (DMS=0,2), taille d'effet moyenne (DMS=0,5) et grande taille d'effet (DMS=0,8) (141,142).

$$DMS = \frac{\text{Moyenne BDNF après traitement} - \text{Moyenne BDNF avant traitement}}{\text{Ecart type poolé}}$$

$$ET \text{ poolé} = \sqrt{\frac{ET1^2 + ET2^2}{2}}$$

ET poolé : Écart-type poolé

ET1 : Écart-type de la moyenne du BDNF avant le traitement.

ET2 : Écart-type de la moyenne du BDNF après le traitement.

Un ET poolé (et ses IC (intervalle de confiance) à 95 %) a été calculé dans la méta-analyse, qui est une estimation moyenne du ET pour toutes les études regroupées et pondérées à l'aide du modèle des effets aléatoires.

- Une DMS positive signifie que l'utilisation du médicament psychoactif augmente le niveau de BDNF par rapport à ce qu'il était avant son utilisation.
- Une DMS négative signifie que l'utilisation du médicament psychoactif diminue le niveau de BDNF par rapport à la situation avant le traitement.
- Une DMS de zéro signifie que les deux moyennes sont égales et qu'il y a donc un effet du traitement sur les niveaux de BDNF.

III.2.9.2. Hétérogénéité entre les études

Un test du chi carré Q de Cochran (Cochran's Q chi-square) a été utilisé pour vérifier la présence d'hétérogénéité entre les études incluses. Une valeur p significative indique qu'il y a une hétérogénéité.

Le test I² a été utilisé pour calculer le pourcentage de variation entre les études qui est dû à l'hétérogénéité plutôt qu'au hasard. Des valeurs de 25 %, 50 % et 75 % indiquent respectivement une hétérogénéité faible, modérée et élevée (139,143,144).

III.2.9.3. Analyse stratifiée

Une stratification a été effectuée pour déterminer si l'effet des médicaments psychoactifs sur le BDNF diffère d'une strate à l'autre. L'effet des médicaments psychoactifs sur le BDNF a été examiné dans chaque strate : échantillon de sang (sérum ou plasma), médicament AD (antidépresseurs) ou AP (antipsychotiques) utilisé et son groupe ATC correspondant, durée du traitement et technique de mesure ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) utilisée.

III.2.9.4. Méta-régression

Des analyses de méta-régression univariées ont été réalisées pour identifier les sources potentielles d'hétérogénéité entre les études et pour étudier la relation entre les variables prédictives et la taille de l'effet (145). Un modèle à effets aléatoires avec une méthode de maximum de vraisemblance restreinte a été utilisé.

Les variables suivantes ont été testées séparément dans la méta-régression : schéma de l'étude, nombre de participants avant le traitement, âge moyen, sexe, durée du traitement, échantillon de BDNF (serum/plasma), technique de mesure du BDNF, laboratoire du kit ELISA.

III.2.9.5. Biais de publication

Les biais de publication ont été examinés car les études qui rapportent des résultats significatifs ou positifs sont plus susceptibles d'être publiées que les études qui rapportent des résultats non significatifs ou négatifs.

Les biais de publication ont d'abord été évalués par la visualisation du graphique en entonnoir, puis les tests d'Egger et de Begg ont été utilisés pour évaluer l'asymétrie du graphique en entonnoir. Une valeur *p* significative indique que l'ordonnée à l'origine de la ligne de régression est significativement différente de zéro et suggère la présence d'un biais de publication (146–148).

III.3. Synthèse des principaux résultats

Au total, 4390 articles ont été identifiés par la stratégie de recherche décrite précédemment. Après la vérification des doublons, 3635 articles ont été retenus. Parmi ceux-ci, 3457 n'étaient pas pertinents après examen des titres et des résumés. Les 178 articles restants ont été récupérés et examinés dans leur intégralité, et 148 ont été exclus. Au total, 30 articles répondaient aux critères d'inclusion. Sur ces 30 articles, seuls 23 ont été inclus dans la méta-analyse après évaluation du risque de biais. L'organigramme de la sélection et de l'inclusion des études est présenté à la figure 11.

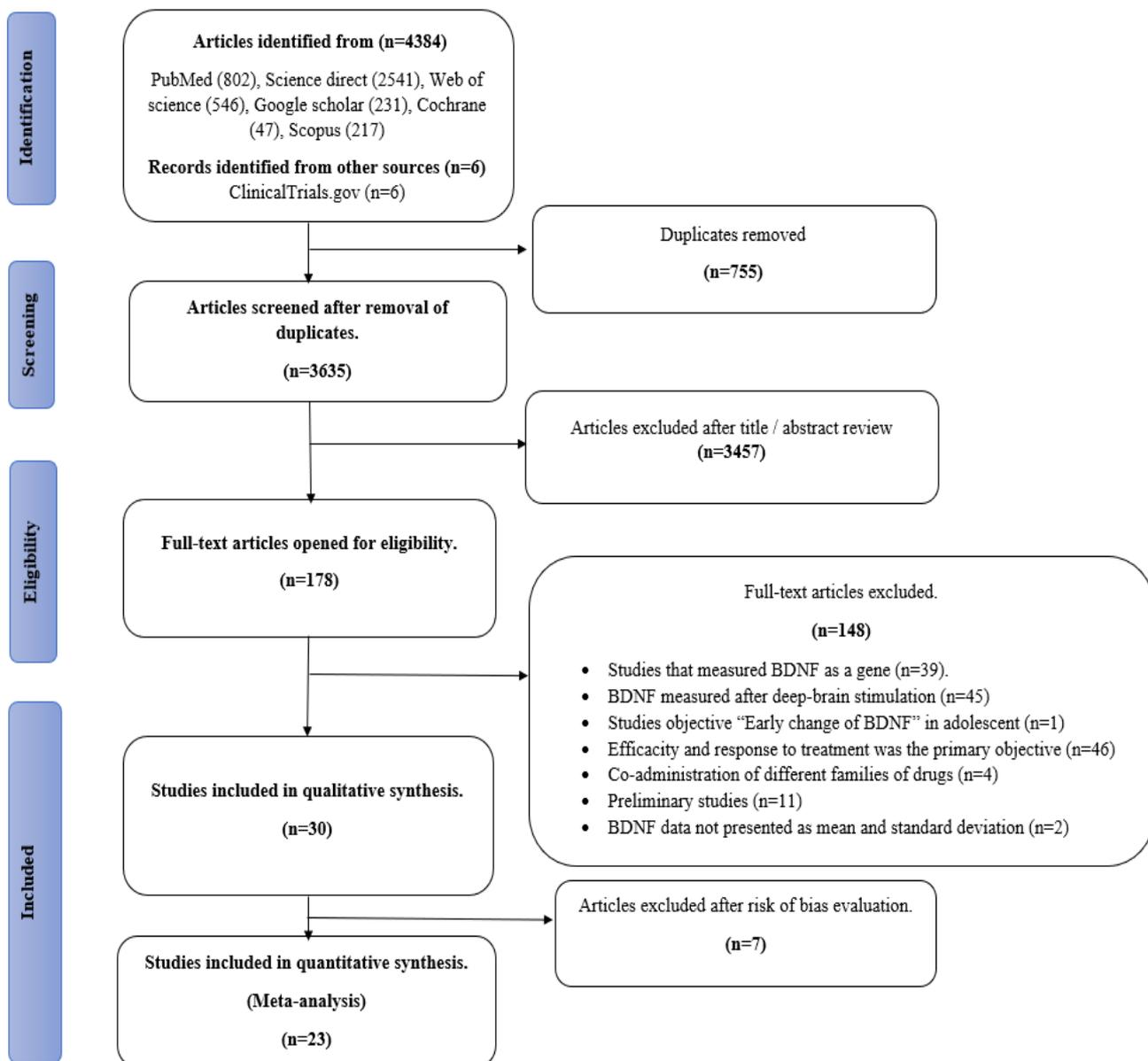


Figure 11 : Organigramme résumant l'identification et la sélection des études

III.4. Présentation des articles

Cette étude est publiée dans le journal de Psychiatry research (IF 11,3).



Effects of antidepressant and antipsychotic medication on peripheral brain-derived neurotrophic factor concentration: Systematic review and meta-analysis

Tassadit Merabtine^{a,1}, Zeinab Tarhini^{a,b,c,1,*}, Pierre-Marie Preux^{a,c}, Niki Christou^{b,d,2}, Jeremy Jost^{a,c,2}

^a Inserm U1094, IRD UMR270, Univ. Limoges, CHU Limoges, EpiMaCT - Epidemiology of chronic diseases in tropical zone, Institute of Epidemiology and Tropical Neurology, Omega Health, Limoges, France

^b Laboratory INSERM U1308, CAPTuR, Control of cell Activation in Tumor Progression and Therapeutic Resistance, Medical School- 2 rue du Docteur Marcland 87025 LIMOGES Cedex, France

^c General Cancer Registry in Haute-Vienne, University Hospital of Limoges, Avenue Martin Luther King 87000 Limoges, France

^d Digestive Surgery Department, University Hospital of Limoges, Avenue Martin Luther King 87000 Limoges, France

* Pharmacy Department, University Hospital of Limoges, Avenue Martin Luther King 87000 Limoges, France

ARTICLE INFO

Keywords:

Brain-derived neurotrophic factor
Antipsychotic agents
Antidepressant agents
Psychotropic drugs
Mental disorder
Meta-analysis

ABSTRACT

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is an important regulatory protein in the pathophysiology of psychiatric disorders. Several studies have reported the relationship between peripheral BDNF concentrations and the use of psychoactive drugs. However, the results remain controversial. This study aimed to evaluate the effects of psychoactive drugs on BDNF concentrations and to explore the association between changes in BDNF concentrations and improvements in clinical scores. A systematic review and meta-analysis were conducted. Six electronic databases, including PubMed, Scopus, Medline, Web of Science, Google Scholar and Science Direct, were searched. Changes in BDNF concentrations were compared before and after psychoactive treatment, using the standardized mean difference (SMD) and 95 % confidence interval (95 % CI). Twenty-three studies were included. A significant increase in serum BDNF concentrations was observed after treatment with antipsychotics (SMD=0.43; 95 %CI: 0.26, 0.60) and antidepressants (SMD=0.49; 95 %CI: 0.23, 0.74). However, the plasma BDNF concentration was not affected by antidepressant and antipsychotic medication. Although an improvement in clinical scores was observed after treatment, no significant association was observed between changes in BDNF concentrations and the changes in the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) scores. In conclusion, antidepressants and antipsychotics increase serum BDNF concentrations.

1. Introduction

Neurotrophins (NTs) are a group of homodimeric growth factors expressed in both brain and peripheral tissues, and play a crucial role in regulating cell proliferation, migration and maturation (Ivanisevic and Saragovi, 2013; Martinowich et al., 2007). Among all neurotrophins, brain-derived neurotrophic factor (BDNF) stands out for its high level of

expression in the brain and potent effects on synapses (Lu et al., 2014). It is secreted by several cell types, mainly by neurons, in the cerebral cortex, hippocampus and basal forebrain. BDNF can also be secreted by glial cells particularly astrocytes (Pöyhönen et al., 2019).

BDNF has been identified as a significant factor in the modification of synaptic transmission (Huang and Reichardt, 2001; Park and Poo, 2013). Given its crucial role in maintaining normal central nervous

* Corresponding author at: University of Limoges, Inserm U1308 CAPTuR « Control of cell Activation in Tumor Progression and Therapeutic Resistance, Limoges-France and Inserm U1094 IRD UMR270, Univ. Limoges, CHU Limoges, EpiMaCT - Epidemiology of chronic diseases in tropical zone, Institute of Epidemiology and Tropical Neurology, OmegaHealth, Limoges, France, General Registry of Cancer in Haute-Vienne, Limoges University Hospital, France.

E-mail address: zeinab.tarhini@unilim.fr (Z. Tarhini).

¹ Shared first co-authorship position.

² Shared last co-authorship position.

<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.115946>

Received 15 January 2024; Received in revised form 28 April 2024; Accepted 29 April 2024

Available online 1 May 2024

0165-1781/© 2024 The Authors. Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

system functioning, any alteration in BDNF levels, distribution, structure, or activity, may lead to neuronal dysfunction. This dysregulation of BDNF may be linked to the onset of neurodegenerative diseases (Greenberg et al., 2009). Consequently, BDNF signalling is involved in several neurodegenerative disorders and implicated in a huge variety of cellular processes that impact behaviour (Park and Poo, 2013).

This factor was associated with several disorders, including schizophrenia and major depressive disorders (MDD) (Autry and Monteggia, 2012). There is substantial evidence indicating that BDNF is involved in the pathophysiology of MDD, as individuals with MDD often exhibit abnormally low levels of BDNF compared to those without the disorder (Sen et al., 2008). This decrease in BDNF levels may contribute to impaired neuroplasticity and neuronal functioning. Moreover, decreased BDNF levels could disrupt synaptic function, leading to impaired neural connectivity and impaired information processing, which are observed in schizophrenia (Toyooka et al., 2002).

Several studies have evaluated the effects of psychoactive drugs on serum or plasma BDNF concentrations, but the results have been conflicting and controversial.

Antidepressants have been found to affect the BDNF concentrations. However, the changes in BDNF concentrations do not occur uniformly for all antidepressants (Arumugam et al., 2017). Some clinical studies have reported that the decrease in BDNF concentrations in MDD patients could be reversed after a period of antidepressant treatment, while others have not observed such changes (Brunoni et al., 2008; Deuschle et al., 2013; Hellweg et al., 2008; Matriciano et al., 2009; Molendijk et al., 2011; Yoshimura et al., 2007). These findings suggest that different antidepressant molecules may have varying effects on peripheral BDNF concentrations during treatment.

The studies on antipsychotics have shown the same controversy over the effects of antipsychotics on BDNF (Chiou and Huang, 2017).

Due to these conflicting results and the varying effects of psychoactive drugs on peripheral BDNF levels found in studies with different characteristics, we performed a systematic review and meta-analysis, that aimed to assess the effects of psychoactive drugs on peripheral BDNF concentrations and to evaluate the association between changes in BDNF concentrations and improvement in clinical outcomes.

2. Materials and methods

It was a systematic review and meta-analysis. The protocol was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) with the number CRD42022321506.

2.1. Search strategy

Six databases were consulted by two authors (TM and ZT) independently: Medline, Cochrane, Scopus, Science Direct, Google Scholar and Web of Science. The search terms were settled as follows: ("brain-derived neurotrophic factor" OR "BDNF") AND ("psychotropic drugs" OR "psychoactive drugs" OR "antidepressant drugs" OR "antipsychotic drugs" OR "benzodiazepine" OR "anxiolytic drugs"). As many trials are not published, clinical trial registries for ongoing and unpublished studies were screened using ClinicalTrials.gov.

2.2. Study eligibility

Prospective studies and clinical trials on the effect of psychoactive drugs on BDNF concentrations were included.

The inclusion criteria were:

- Studies evaluating at least one psychoactive drug corresponding to one of the following Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classifications: N05 (psycholeptics) and N06A (antidepressants).

- Studies where psychoactive drugs were used in a well-defined psychiatric illness, according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.
- Studies examining BDNF concentrations in serum or plasma before and after the use of psychoactive drugs.
- Studies that reported mean and standard deviation of BDNF concentrations before and after treatment exposure.

The non-inclusion criteria were studies concerning animals or in vitro studies, case studies, studies where patients underwent electroconvulsive therapy or deep brain stimulation, and studies that evaluated BDNF Val66Met polymorphism on response to psychoactive treatment.

2.3. Study selection

The studies were selected using Rayyan. Two reviewers (TM and ZT) independently applied the eligibility criteria, starting by examining the titles and abstracts of each study first, then the full text of the studies. Discrepancies were resolved by two other reviewers (JJ and NC).

2.4. Risk of bias assessment

Assessment tools from the Cochrane Collaboration were used to evaluate the risk of bias in the selected studies. The evaluation of the risk of bias was done independently by two authors (TM and ZT).

The Risk of Bias 2 (RoB 2) tool was used for randomized studies. For non-randomized studies, the Risk of Bias In Non-Randomized Studies - of Intervention (ROBINS-I) tool was used. Only studies assessed as having a "low/moderate risk of bias" or "low/some concerns" by the ROBINS-I and RoB 2 tools respectively were included in the quantitative synthesis of the meta-analysis.

2.5. Data extraction

For each study data were extracted independently by two authors (TM and ZT), involving two reviewers in the case of disagreement (JJ and NC).

The following variables were extracted:

- Sociodemographic variables: author's name, publication year, country, age, sex, and study design.
- Clinical variables and exposure: type of psychiatric disease, diagnostic classification used according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM).
- Type of psychoactive drug and its corresponding Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification, psychoactive drug dose, duration of psychoactive drug use, sample size at baseline and after treatment.
- Biological outcome and measurement: BDNF blood sample, duration of follow-up, mean and standard deviation of BDNF concentrations before and after treatment, unit of BDNF measure, technique of BDNF concentrations measurement.
- Clinical outcomes and psychiatric assessment scales: Positive and Negative Scale Score (PANSS) and Hamilton Depression Rating Scale Score (HAM-D).

Concerning exposure, in studies evaluating more than one psychoactive drug, data were extracted for all patients, regardless of the type of psychoactive drug, and then for each type of psychoactive drug separately.

Regarding outcomes, the meta-analysis used the longest time point from studies that measured BDNF concentrations at multiple times after treatment.

2.6. Statistical analysis

All statistical analyses were performed using STATA software (version 17.0; Stata Corporation, College Station, Texas, USA). P-value less than 0.05 was considered statistically significant.

A random effects model with a restricted maximum likelihood method was applied. Standardized mean differences (SMDs) and their 95 % confidence intervals (95 % CIs) were calculated for each study. In our study, SMD refers to the difference in BDNF mean concentrations in the group of patients before and after taking the psychoactive drugs divided by the pooled standard deviation. Cohen's method was used as a measure of the effect size. A pooled SMD (and its 95 % CIs) was then calculated in the meta-analysis.

The heterogeneity level was investigated using chi squared-based Q statistic (Cochran's Q chi-square) test and the percentage of variation by I^2 Index. Stratified analyses were performed to explore whether the effect of psychoactive drugs on BDNF differs across the different strata. The effect of psychoactive drugs on BDNF concentrations was examined within each stratum: blood sample source (serum or plasma), AD (antidepressants) or AP (antipsychotics) drug used, and its corresponding ATC group, duration of treatment and BDNF measurement technique used. Univariate meta-regression analyses were performed to identify potential sources of heterogeneity between studies and to investigate the relationship between the predictor variables and the effect size. The following variables were tested separately in the meta-regression: study

design, number of participants at baseline, mean age, gender, duration of treatment, blood sample source, BDNF measurement technique used, laboratory ELISA kit. Finally because studies that report significant or positive results are more likely to be published than studies that report non-significant or negative results, we searched for publication bias (Dwan et al., 2013). Publication bias was assessed using Egger's test and Begg's test and represented by funnel plots.

3. Results

3.1. Study selection

A total of 4390 articles were identified by the search strategy. After checking for duplicates, 3635 articles were retained. Of these, 3457 were not relevant on review of the titles and abstracts. The remaining 178 articles were retrieved and reviewed in full text, and 148 were excluded. A total of 30 articles met the inclusion criteria. Of these 30 articles, only 23 were included in the meta-analysis after evaluation of the risk of bias. The flowchart for the selection and inclusion of studies was presented in Fig. 1.

3.2. Risk of bias

After evaluating the risk of bias using the RoB assessment tool for six RCTs (four antidepressant and two antipsychotic studies), the overall

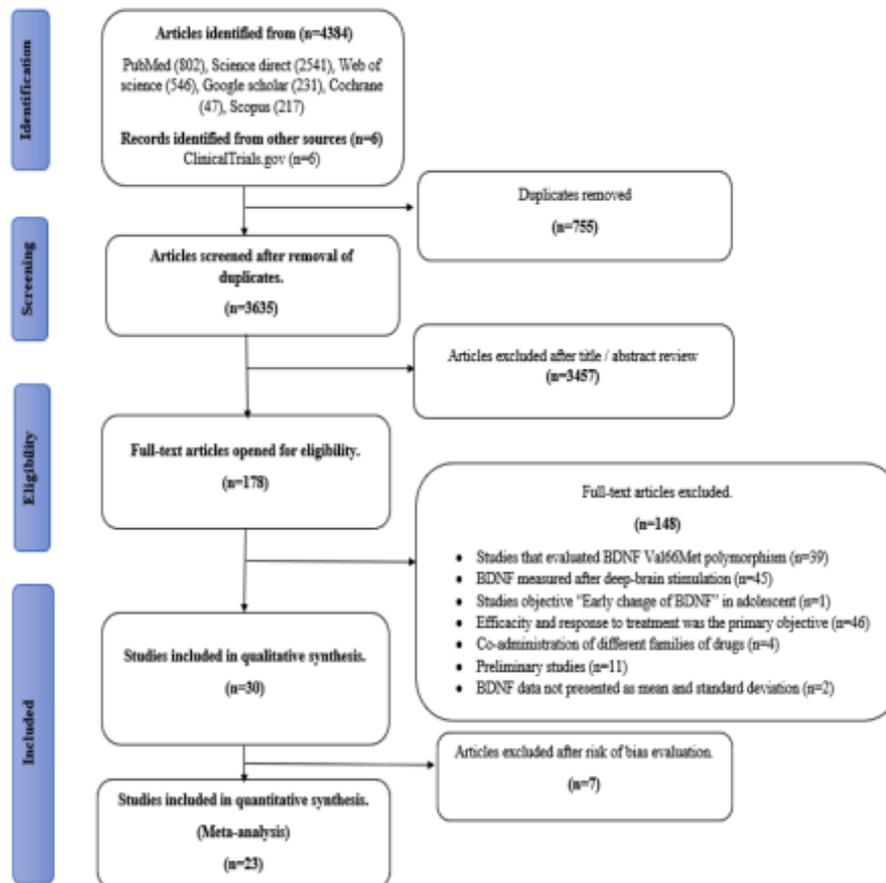


Fig. 1. Flowchart summarizing study identification and selection.

risk was high in one study and with some concerns in five other studies. Methods used for random sequence generation were detailed in about 80 % of the assessed studies. Nonetheless, there was some concerns risk of bias due to inadequate allocation concealment, studies were single blinded or did not provide sufficient information about blinding. A low risk of bias in the measurement of outcome (change in BDNF) was noted in all the studies, and only 30 % of studies had some concerns with reporting results.

The risk of bias of the twenty-four NRCTs was assessed using the ROBINS-I tool. Six studies were found to have a high risk of bias, five with a moderate risk of bias and the remaining thirteen with a low risk of bias. All studies demonstrated a low risk of bias in classifying interventions, adhering to the intended interventions, and selecting the reported results domains. About 30 % of studies were assessed as having moderate risk of bias in confounding domains, due to the lack of information on the analysis method used to control for confounding bias.

The results of risk of bias assessment per item presented as percentages across all assessed studies (RCTs and NRCTs) were presented in Fig. 2 (A and B respectively).

3.3. Characteristics of included studies

In the 23 studies included in the meta-analysis, patients taking antipsychotics had a diagnosis of schizophrenia, while patients taking antidepressants were diagnosed with MDD. The mean age of patients was less than 50 years old in both antidepressant and antipsychotic studies. The percentage of women using antipsychotics was 48.5 %, compared with 67.0 % in studies of antidepressants.

Descriptive analysis of included antipsychotic and antidepressant studies were shown in Table 1. The other characteristics of the included studies are summarized in Table S1 and Table S2.

3.4. Standardized mean difference

The fourteen antipsychotic studies were pooled together to assess the effect of antipsychotic drugs on BDNF concentrations before and after

Table 1

Descriptive analysis of included antipsychotic and antidepressant studies.

Variables	Antipsychotic studies (n = 14) n (%)	Antidepressant studies (n = 9) n (%)
Age, mean ± SD	30.9 ± 5.9	43.3 ± 6.6
Gender,% of females	48.5	67.0
Disease		
Schizophrenia	14 (100.0)	NA
Major depressive disorder	NA	9 (100.0)
BDNF blood sample		
Serum	8 (57.1)	7 (77.8)
Plasma	5 (35.7)	2 (22.2)
Serum and plasma	1 (7.2)	None
Psychoactive drug duration, week		
<6	4 (28.6)	2 (22.2)
6- 8	4 (28.6)	6 (66.7)
>8	6 (42.8)	1 (11.1)

NA: not applicable.

treatment (Chen and Huang, 2011; Chiou and Huang, 2017; González-Pinto et al., 2010; Han et al., 2021; Kudlek Mikulic et al., 2017; Lee et al., 2011; Lee and Kim, 2009; Noto et al., 2021; Rizos et al., 2010; Wu et al., 2018, 2020; Yoshimura et al., 2012, 2007; Zhang et al., 2018). The random effect model was applied. A significant increase in BDNF concentrations after antipsychotic treatment (SMD= 0.43; 95 % CI: 0.26, 0.60; *p* < 0.001) was found. The weighted percentages reflecting the contribution of each study to the overall analysis ranged from 4.0 % to 10.7 %.

Changes in BDNF concentrations after antipsychotic treatment were shown in Fig. 3.

The analysis of 9 included antidepressant drug studies, provided SMD and its corresponding 95 %CI for each study (Aydemir et al., 2006; Başterzi et al., 2009; Deuschle et al., 2013; Fornaro et al., 2015; Hellweg et al., 2008; Matriciano et al., 2009; Wolkowitz et al., 2011; Yasui-Furukori et al., 2011; Yoshimura et al., 2007). The overall SMD

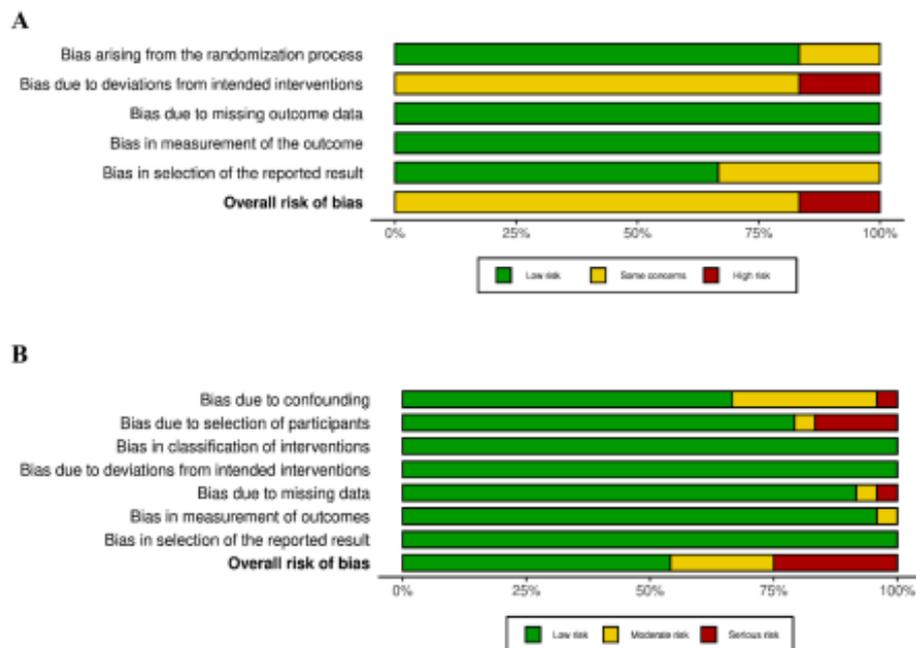


Fig. 2. A: Summary plot of RoB –2 tool for RCT. B: Summary plot of ROBINS-I for NRCTs.

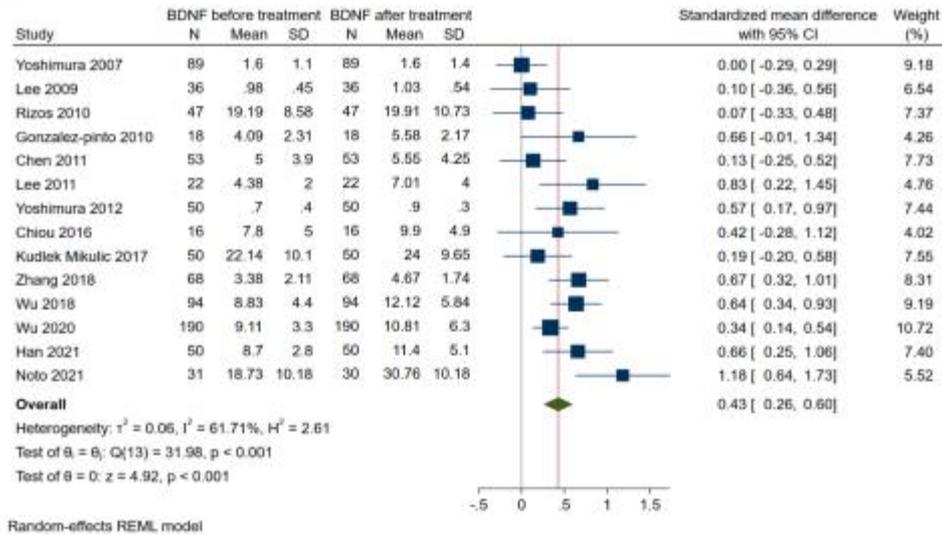


Fig. 3. Forest plot of BDNF concentrations of antipsychotic drug studies.

comparing BDNF concentrations before and after antidepressant treatment using the random effect model was found to be statistically significant (SMD=0.49; 95 % CI: 0.23, 0.74; $p < 0.001$). BDNF concentrations increased significantly after antidepressant treatment. The weighted percentages reflecting the contribution of each study to the overall analysis were ranged from 8.6 % to 13.8 %.

Changes in BDNF concentrations after antidepressant treatment were shown in Fig. 4.

3.5. Stratified analysis

For the blood sample source, a significant increase in BDNF concentrations was observed only in serum. This increase was also observed using two different ELISA techniques, Emax Promega and Quantikine R&D. When considering the ATC classification, only the classes "Diazepines, Oxazepines, Thiazepines and Oxepines", "Other antipsychotic" and "SSRI" showed a significant increase in BDNF concentrations. The

molecules found to increase BDNF concentrations were sertraline among antidepressants, and risperidone and olanzapine among antipsychotics.

Furthermore, patients treated for more than 6 weeks showed a significant increase in BDNF concentrations. Moreover, studies carried out in the Asian population have demonstrated a significant increase in BDNF concentrations. Stratified analyses were presented in Figs. 5 and 6 respectively.

3.6. Meta-regression

In univariate meta-regression model, several tested variables were not associated with changes in BDNF concentrations, as represented by SMDs. These variables were: randomization, sample size at baseline, gender distribution, BDNF blood sample source, and sensitivity of the BDNF measurement technique.

However, three variables were found to be significantly associated with changes in BDNF concentrations: mean age with a negative

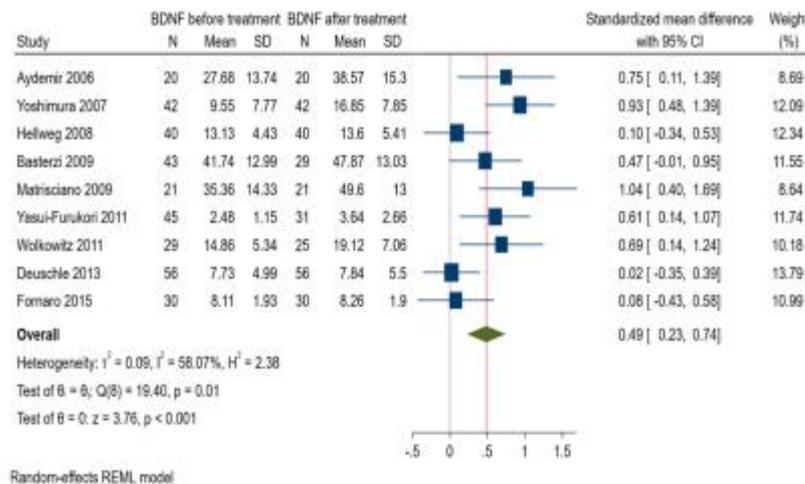


Fig. 4. Forest plot of BDNF concentrations of antidepressant drug studies.

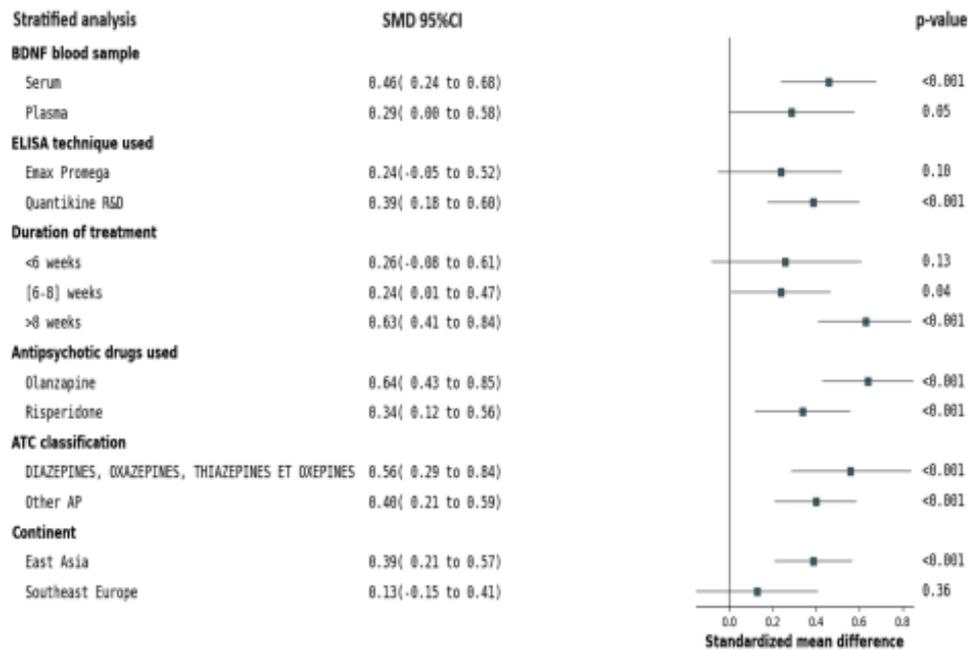


Fig. 5. Stratified analysis of antipsychotic drug studies.

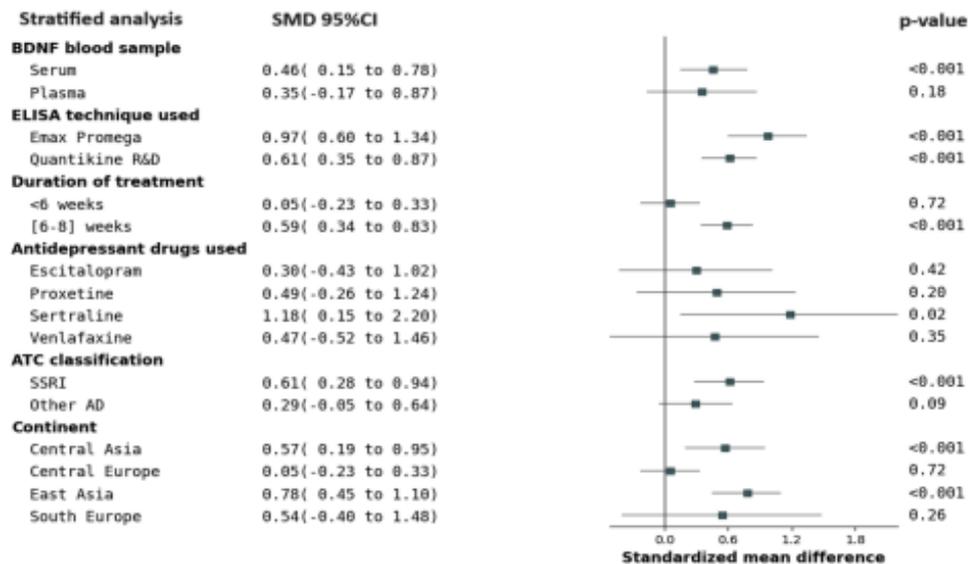


Fig. 6. Stratified analysis of antidepressant drug studies.

coefficient of correlation (-0.03 ; $p = 0.005$), duration of antipsychotic drug use with a positive coefficient of correlation (0.20 ; $p < 0.021$) and laboratory kit used with a positive coefficient of association (0.16 ; $p = 0.009$) in the case of antipsychotic studies.

In the case of antidepressant studies, only duration of treatment showed a positive correlation with BDNF concentrations (0.53 ; $p = 0.006$). Table S3 and Table S4.

3.7. Publication bias

In antipsychotic drug studies, both Begg's and Egger's test were not significant. Their results are respectively (Kendall's score= -7.00 ; SE= 18.26 ; $z = 0.33$; $p = 0.74$) and (Beta1= 1.72 ; SE= 1.28 ; $z = 1.34$; $p = 0.18$) suggesting no publication bias. For antidepressant studies, the Egger test was significant (Beta1= 5.39 ; SE= 2.59 ; $z = 2.08$; $p = 0.03$), while Begg's test was not (Kendall's score= 18 ; SE= 9.59 ; $z = 1.77$; $p = 0.07$). We used funnel plots to represent publication bias Figure S1 and

Figure S2.

3.8. Correlation between BDNF concentration changes and clinical improvement

The random effects model analysis revealed an improvement in clinical scores after antipsychotic treatment when comparing Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) scores before and after antipsychotic treatment (SMD= -1.96; 95 %CI: -2.59, -1.32; $p < 0.001$). Furthermore, an improvement in clinical scores was also observed after antidepressant treatment when comparing Hamilton Depression Rating Scale score (HAM-D) before and after antidepressant treatment (SMD= -2.84; 95 % CI: -3.85, -1.82; $p < 0.001$).

However, correlation between variation in BDNF concentrations and changes in the PANSS and HAM-D scores after treatment revealed a non-significant correlation with PANSS ($r = -0.03$; $p = 0.69$) or HAM-D ($r = -0.04$; $p = 0.85$) scores, respectively.

4. Discussion

This meta-analysis on the effects of psychoactive drugs on peripheral BDNF concentrations included 14 studies on antipsychotics and 9 on antidepressants. Pooling data from these studies into a quantitative synthesis revealed a significant increase in peripheral BDNF concentrations after treatment with both antipsychotics and antidepressants.

Antipsychotic drugs exert their therapeutic effects by modulating various neurotransmitter systems, including dopamine and serotonin (Konradi and Heckers, 2001). Antidepressants work by blocking the reuptake of monoamines (like serotonin and noradrenaline) into the presynaptic neuron. This results in higher levels of these monoamines in the synaptic cleft, leading to enhanced stimulation of postsynaptic receptors and increased postsynaptic neurotransmission (Andrade and Rao, 2010).

Moreover, it has been demonstrated that antidepressants of diverse classes directly bind to a region composed of two TrkB transmembrane domains. This binding enhances the receptor's presence on the cell surface and boosts its sensitivity for BDNF (Casarotto et al., 2021). The exact mechanism by which these medications increase BDNF concentrations remains not fully elucidated. One hypothesis suggests that by targeting neurotransmitter systems, antidepressant medications may influence signalling pathways that lead to an increase in BDNF (Levy et al., 2018).

A moderate level of heterogeneity was found for both included antipsychotic and antidepressant studies. Several factors may contribute to the observed heterogeneity in this meta-analysis, such as study characteristics, patients' characteristics, clinical factors, and other medical-related factors. To investigate potential sources of heterogeneity in our study, stratified analyses and meta-regression were performed.

A significant increase in serum BDNF concentrations following both antipsychotic and antidepressant treatment was found. However, a non-significant increase was observed specifically in plasma BDNF concentrations for both antipsychotics and antidepressants. This disparity in BDNF concentrations between serum and plasma can be attributed to several factors. Firstly, platelets represent a major storage site of BDNF in peripheral blood. During the coagulation process, platelet activation leads to the release of BDNF into the serum. Consequently, serum BDNF represents total peripheral BDNF, including BDNF released from platelets during clotting (Begliuomini et al., 2007; Fujimura et al., 2002). Moreover, the choice of collection tubes can have an impact on BDNF assay results. Begliuomini et al. 2007 found that the use of lithium heparinized tubes which contain heparin that acts as an anticoagulant, may interfere with BDNF assay, whereas EDTA (Ethylene Diamine Tetra-acetic Acid) tubes do not (Begliuomini et al., 2007). Furthermore, variations in centrifugation conditions, such as speed and duration of centrifugation, can influence the amount of platelets suspended in plasma and subsequently impact BDNF concentrations

(Bocchio-Chiavetto et al., 2010).

Concerning the duration of treatment, a non-significant increase in BDNF concentrations was observed for the group receiving treatment for less than 6 weeks. The groups receiving treatment for 6 to 8 weeks and more than 8 weeks showed a significant increase in BDNF concentrations. One possible explanation for the observed findings is the complex synthesis process of BDNF which can take time to become measurable (Bathina and Das, 2015).

Regarding the ATC classification stratified analysis, both the "Diazepines, Oxazepines, Thiazepines and Oxepines" as well as "Other antipsychotic" ATC classes showed a significant increase in BDNF concentrations following treatment. In antidepressant studies, the "SSRI" class showed a significant increase in BDNF concentrations, however, "Other antidepressants" did not.

Regarding antipsychotics, the reasons why only olanzapine and risperidone have been associated with increases in BDNF concentrations may be due to several factors. Firstly, they were the only antipsychotic medications that were identified and analyzed in the specific analysis. Additionally, the different effects on BDNF could be attributed to the unique affinity profile of each medication for neurotransmitter receptors. For example, olanzapine has been found to boost BDNF mRNA expression through various mechanisms, such as adjusting GluR2 protein levels and blocking 5-HT_{2A} receptors (Bai et al., 2003). For antidepressants, only sertraline was found to be associated with an increase in BDNF concentrations compared to escitalopram, paroxetine, and venlafaxine. This difference may be attributed to the specific pharmacological characteristics of these medications. Research has indicated that various classes of antidepressants can have different impacts on BDNF transcription, release, receptor activation, and secondary messengers (Matriciano et al., 2009).

Sertraline's higher selectivity for serotonin receptors, in contrast to the broader affinity profiles of escitalopram, paroxetine, and venlafaxine, could explain its rapid effect on increasing BDNF concentrations. In addition, the affinity of sertraline for the σ_1 receptor and its rapid action on increasing serum BDNF concentrations may explain its effect found in our meta-analysis on BDNF increments (Lowther et al., 1995).

In contrast, there is no demonstrated σ_1 -receptor affinity for escitalopram (Fabre and Hamon, 2003). This distinction may account for why we did not observe an effect for this particular medication.

These differences should be interpreted with caution, as they don't imply that the other molecules do not affect the BDNF concentrations. Moreover, the effect on BDNF can vary from one medication to another, even if they belong to the same therapeutic class. Multiple factors, including the pharmacodynamic, pharmacokinetic, chemical, and structural properties of each drug and their specific effects on neurochemical systems and receptor interactions, may contribute to these differences.

A meta-analysis conducted in 2020 by Semahegn et al., showed that almost half of patients with major psychiatric disorders exhibited non-adherence to their prescribed psychotropic medications. These findings underscore challenges that patients face in adherence to psychotropic treatment and to the recommended dosing intervals (Semahegn et al., 2020). Additionally, variations in the number of studies within each stratum, differences in drug doses, treatment duration, severity of the disease and individual response variations among patients may influence the observed effects on BDNF.

A significant increase in BDNF concentrations was observed after antidepressant and antipsychotic treatment in studies conducted in Asia. Pivac et al. conducted a study in 2009 that investigated the distribution of the BDNF Val66Met (Methionine 66 Valine) polymorphism in Caucasian (Croatian) and Asian (Korean) healthy participants and revealed a significant ethnic difference. Among the Caucasian participants, the most frequent genotype observed was Val/Val. They displayed a different distribution of "Met" (Methionine) and "Val" (Valine) alleles. Conversely, for Korean participants, it was Met/Val and had a similar distribution of "Met" and "Val" alleles (Pivac et al., 2009). These

findings highlight distinct patterns in the distribution of the Val66Met polymorphism between this ethnic group. In addition, the frequency of the Met-allele in the Val66Met can vary widely across populations. A huge range of Met-allele values was reported from 0.5 % in sub-Saharan Africans to 19.9 % in Europeans and 43.6 % in Asian groups. Furthermore, within European populations, there are variations in the frequency of the Met-allele. (Petryshen et al., 2010; Vultur et al., 2016). Additionally, polymorphisms of the BDNF receptor, such as those of TrkB (tyrosine receptor kinase B) and P75NTR (p75 neurotrophin receptor) have been associated with antidepressant efficacy (Colle et al., 2015). These findings emphasize the importance of considering genetic factors and ethnic diversity when studying the implication of the BDNF Val66Met polymorphism. Further research is needed to explore the functional implications of these genetic variations and their specific impact on response to psychoactive drugs.

Moreover, Stratified analysis on the ELISA technique used resulted in a notable reduction of heterogeneity within each stratum and overall, for both antipsychotic and antidepressant studies ($I^2=50.9\%$ and $I^2=0.0\%$) respectively. The reduction of heterogeneity to zero in the antidepressant studies within each stratum after stratified analysis provides important insights into the impact of the ELISA technique on the variation observed. These results underline the importance of standardizing the ELISA technique in future studies to minimize the potential bias introduced by variations in measurement methods.

In this meta-analysis, a negative correlation was found between changes in BDNF concentrations and patient age, suggesting that as patients get older, their BDNF concentrations tend to decrease. This finding aligns with previous research indicating that BDNF expression and signalling decline with age (Erickson et al., 2010).

The positive correlation found between duration of treatment and BDNF implies that longer treatment duration may be associated with increased BDNF concentrations.

The analysis of studies on antipsychotic drugs revealed a significant decrease in the PANSS scale, indicating an improvement in both positive and negative symptoms in patients with schizophrenia. This finding aligns with the established efficacy of antipsychotic drugs in managing these symptoms. However, it's important to note that individual responses to antipsychotic medication may vary (Nadi and Malhotra, 2007). Similarly, the analysis of antidepressant studies demonstrated a significant decrease in HAM-D score, indicating an improvement in depressive symptoms following antidepressant treatment. The observed decrease in HAM-D score reflects the efficacy of antidepressants in alleviating depressive symptoms. However, only four studies were considered in the analysis due to missing of the required data.

Concerning the association between changes in BDNF concentrations and changes in clinical scale scores, a non-significant correlation was observed with both Positive and Negative Syndrome Scale Score (PANSS) and Hamilton Depressive Rating Scale score (HAM-D). This means that the increase in BDNF concentrations did not show a significant correlation with PANSS and HAM-D. Varma et al. have also found no association between patients' BDNF concentrations and HAM-D scores (Sözeri-Varma et al., 2011). However, Emon et al. found significant negative correlations between serum BDNF and HAM-D in both drug-naïve and drug-treated MDD patients (Emon et al., 2020). These different findings can be attributed to several factors related to study-specific characteristics, patient characteristics and treatment-related factors.

Finally, our meta-analysis only included studies that reported the mean and standard deviation of BDNF concentrations before and after treatment. This selection was based on the limitations of methods that estimate the mean and standard deviation from the median, interquartile range, and sample size, which may introduce methodological discrepancies and impact the reliability of our meta-analysis findings, as emphasized by Wan et al. (Wan et al., 2014).

To the best of our knowledge, this is the first meta-analysis to investigate the effect of psychoactive drugs, including both

antidepressants and antipsychotics, on peripheral BDNF concentrations. Multiple stratified analyses and meta-regressions were carried out, identifying potential sources of heterogeneity, and exploring correlations. Moreover, the meta-analysis focused on patients with specific psychiatric disorders, such as schizophrenia and depression, resulting in a more focused and homogeneous sample.

Limitations of this study were the lack of standardized dosing between studies and patients due to ethical reasons, and the variation in treatment duration between the included studies. These differences can potentially impact the comparability of results. Additionally, the included studies exhibit variations in sample sizes and demographic characteristics. The use of different BDNF measurement kits with varying sensitivities could potentially influence the accuracy and comparability of BDNF measurements across studies.

Further studies evaluating the effect of psychoactive drugs that influence BDNF concentrations (as identified in this meta-analysis) on cancer outcomes, such as survival of cancer patients could be of interest, particularly considering the results of recent studies suggesting a protective effect of BDNF on cancer survival (Tahini et al., 2024).

5. Conclusions

In conclusion, this meta-analysis showed a significant increase in serum but not in plasma BDNF concentrations after treatment of antidepressant and antipsychotic medication. These findings highlight the potential of psychoactive drugs including antidepressants and antipsychotics to significantly increase serum BDNF concentrations. However, various factors can influence the association between psychoactive drug use and peripheral BDNF, such as the duration of psychoactive drug use, the type of drugs used, the serum or plasma BDNF sample, the measurement technique used, and even population characteristics such as ethnicity and age. Considering these factors is crucial for interpreting the findings and understanding the full extent of the relationship between psychoactive drugs and BDNF concentrations.

CRedit authorship contribution statement

Tassadit Merabine: Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Project administration, Methodology, Investigation, Formal analysis, Data curation. **Zeinab Tahini:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Validation, Supervision, Project administration, Methodology, Investigation, Data curation, Conceptualization. **Pierre-Marie Preux:** Writing – review & editing, Validation. **Niki Christou:** Writing – review & editing, Validation, Supervision, Project administration, Methodology, Investigation, Conceptualization. **Jeremy Jost:** Writing – review & editing, Validation, Supervision, Project administration, Methodology, Investigation, Conceptualization.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgements

None

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at [doi:10.1016/j.psychres.2024.115946](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.115946).

References

- Andrade, C., Rao, N.S.K., 2010. How antidepressant drugs act: a primer on neuroplasticity as the eventual mediator of antidepressant efficacy. *Indian J. Psychiatry* 52, 378. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.74318>.
- Arumugam, V., John, V.S., Augustine, N., Jacob, T., Joy, S.M., Sen, S., Sen, T., 2017. The impact of antidepressant treatment on brain-derived neurotrophic factor level: an evidence-based approach through systematic review and meta-analysis. *Indian J. Pharmacol.* 49, 236–242. <https://doi.org/10.4103/ijp.IJP.700.16>.
- Autry, A.E., Monteggia, L.M., 2012. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol. Rev.* 64, 238–258. <https://doi.org/10.1124/pr.111.005108>.
- Aydemir, C., Yalcin, E.S., Aksaray, S., Kisa, C., Yildirim, S.G., Uzbay, T., Goka, E., 2006. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) changes in the serum of depressed women. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 30, 1256–1260. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.03.025>.
- Bai, O., Chlan-Fourney, J., Bowen, R., Keegan, D., Li, X.M., 2003. Expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat hippocampus after treatment with antipsychotic drugs. *J. Neurosci. Res.* 71, 127–131. <https://doi.org/10.1002/jnr.10440>.
- Baştırcı, A.D., Yazıcı, K., Aslan, E., Dellialioğlu, N., Taşdelen, B., Tot Acar, Ş., Yazıcı, A., 2009. Effects of fluoxetine and venlafaxine on serum brain derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 33, 281–285. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.11.016>.
- Bathina, S., Das, U.N., 2015. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Arch. Med. Sci. AMS* 11, 1164–1178. <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.56342>.
- Begliuomini, S., Casarosa, E., Pluchino, N., Lenzi, E., Centofanti, M., Freschi, L., Pieri, M., Genazzani, A.D., Luisi, S., Genazzani, A.R., 2007. Influence of endogenous and exogenous sex hormones on plasma brain-derived neurotrophic factor. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 22, 995–1002. <https://doi.org/10.1093/humrep/del479>.
- Bocchio-Chiavetto, L., Bagnardi, V., Zanardini, R., Molteni, R., Nielsen, M.G., Placentino, A., Giovannini, C., Rillosi, L., Ventriglia, M., Riva, M.A., Gennarelli, M., 2010. Serum and plasma BDNF levels in major depression: a replication study and meta-analysis. *World J. Biol. Psychiatry* 11, 763–773. <https://doi.org/10.3109/15622971003611319>.
- Brunoni, A.R., Lopes, M., Fregni, F., 2008. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 11, 1169–1180. <https://doi.org/10.1017/S1461145708009309>.
- Casarotto, P.C., Giryeh, M., Fred, S.M., Kovaleva, V., Moliner, R., Enkavi, G., Biojone, C., Cannarozzo, C., Saha, M.P., Kaurinkoski, K., Brunello, C.A., Steinzeig, A., Winkel, F., Patil, S., Vestring, S., Serchov, T., Diniz, C.R.A.F., Laukkanen, L., Cardon, L., Antilla, H., Rog, T., Piepponen, T.P., Bramham, C.R., Normann, C., Lauri, S.E., Saarna, M., Vattulainen, I., Castrén, E., 2021. Antidepressant drugs act by directly binding to TRKB neurotrophin receptors. *Cell* 184, 1299–1313. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.034>.
- Chen, C.C., Huang, T.L., 2011. Effects of antipsychotics on the serum BDNF levels in schizophrenia. *Psychiatry Res* 189, 327–330. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.01.011>.
- Chiou, Y.J., Huang, T.L., 2017. Serum brain-derived neurotrophic factors in Taiwanese patients with drug-naïve first-episode schizophrenia: effects of antipsychotics. *World J. Biol. Psychiatry* 18, 382–391. <https://doi.org/10.1080/15622975.2016.1224925>.
- Collé, R., Deflesselle, E., Martin, S., David, D.J., Hardy, P., Tarana, A., Falissard, B., Vestuyft, C., Corruble, E., 2015. BDNF/TRKB/P75NTR polymorphisms and their consequences on antidepressant efficacy in depressed patients. *Pharmacogenomics* 16, 997–1013. <https://doi.org/10.2217/pgs.15.56>.
- Deuschle, M., Gilles, M., Scharnholz, B., Lederbogen, F., Lang, U.E., Hellweg, R., 2013. Changes of serum concentrations of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) during treatment with venlafaxine and mirtazapine: role of medication and response to treatment. *Pharmacopsychiatry* 46, 54–58. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1321908>.
- Dwan, K., Gamble, C., Williamson, P.R., Kirkham, J.J., 2013. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias — an updated review. *PLoS ONE* 8, e66844. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066844>.
- Emon, Md.P.Z., Das, R., Nishury, N.L., Shalahuddin Qusar, M.M.A., Bhuiyan, M.A., Islam, Md.R., 2020. Reduced serum BDNF levels are associated with the increased risk for developing MDD: a case-control study with or without antidepressant therapy. *BMC Res. Notes* 13, 83. <https://doi.org/10.1186/s13104-020-04952-3>.
- Erickson, K.I., Prakash, R.S., Voss, M.W., Chaddock, L., Heo, S., McLaren, M., Pence, B. D., Martin, S.A., Vieira, V.J., Woods, J.A., McAuley, E., Kramer, A.F., 2010. Brain-derived neurotrophic factor is associated with age-related decline in hippocampal volume. *J. Neurosci.* 30, 5368–5375. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6251-09.2010>.
- Fabre, V., Hamon, M., 2003. [Mechanisms of action of antidepressants: new data from Escitalopram]. *L'Encephale* 29, 259–265.
- Fornaro, M., Escelsior, A., Rocchi, G., Conio, B., Magioncalda, P., Marozzi, V., Presta, A., Sterlini, B., Contini, P., Amore, M., Fornaro, P., Martino, M., 2015. BDNF plasma levels variations in major depressed patients receiving duloxetine. *Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol.* 36, 729–734. <https://doi.org/10.1007/s10072-014-2027-7>.
- Fujimura, H., Altar, C.A., Chen, R., Nakamura, T., Nakahashi, T., Kambayashi, J., Sun, B., Tandon, N.N., 2002. Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. *Thromb. Haemost.* 87, 728–734.
- González-Pinto, A., Mosquera, F., Palomino, A., Alberich, S., Gutiérrez, A., Haidar, K., Vega, P., Barbeito, S., Ortiz, A., Matute, C., 2010. Increase in brain-derived neurotrophic factor in first episode psychotic patients after treatment with atypical antipsychotics. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 25, 241–245. <https://doi.org/10.1097/yc.0b013e328338be5a>.
- Greenberg, M.E., Xu, B., Lu, B., Hempstead, B.L., 2009. New insights in the biology of BDNF synthesis and release: implications in CNS function. *J. Neurosci.* 29, 12764–12767. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3566-09.2009>.
- Han, D., Sun, D., Xiu, M., Su, X., Wang, J., Li, J., Wang, D., 2021. Association between the improvement in depressive symptoms and serum BDNF levels in drug-naïve first episode patients with schizophrenia: a longitudinal follow-up. *Psychoneuroendocrinology* 133, 105392. <https://doi.org/10.1016/j.psychneuen.2021.105392>.
- Hellweg, R., Ziegenhain, A., Heuser, I., Deuschle, M., 2008. Serum concentrations of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor in depressed patients before and after antidepressant treatment. *Pharmacopsychiatry* 41, 66–71. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1004594>.
- Huang, E.J., Reichardt, L.F., 2001. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu. Rev. Neurosci.* 24, 677–736. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.677>.
- Ivanisevic, L., Saragović, H.U., 2013. Chapter 224 - Neurotrophins. In: Kastin, A.J. (Ed.), *Handbook of biologically active peptides* (Second Edition). Academic Press, Boston, pp. 1639–1646. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385095-9.00224-4>.
- Konradi, C., Heckers, S., 2001. Antipsychotic drugs and neuroplasticity: insights into the treatment and neurobiology of schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 50, 729–742.
- Kudlek Mikulic, S., Mihaljevic-Peles, A., Sagud, M., Bajs Janovic, M., Ganoci, L., Grubisin, J., Kuzman Rojnic, M., Vuksan Cusa, B., Bradac, Z., Božina, N., 2017. Brain-derived neurotrophic factor serum and plasma levels in the treatment of acute schizophrenia with olanzapine or risperidone: 6-week prospective study. *Nord. J. Psychiatry* 71, 513–520. <https://doi.org/10.1080/08039488.2017.1340518>.
- Lee, A.H., Lange, C., Ricken, R., Hellweg, R., Lang, U.E., 2010. Reduced brain-derived neurotrophic factor serum concentrations in acute schizophrenic patients increase during antipsychotic treatment. *J. Clin. Psychopharmacol.* 31, 334–336. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3281821895c1>.
- Lee, B.H., Kim, Y.K., 2009. Increased plasma brain-derived neurotrophic factor, not nerve growth factor-Beta, in schizophrenia patients with better response to risperidone treatment. *Neuropsychobiology* 59, 51–58. <https://doi.org/10.1159/000205518>.
- Levy, M.J.F., Boule, F., Steinbusch, H.W., van den Hove, D.L.A., Kenis, G., Lanfamey, L., 2018. Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression. *Psychopharmacology (Berl.)* 235, 2195–2220. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-4950-4>.
- Lowther, S., Paermentier, F.D., Horton, R.W., Tulloch, L.F., Crompton, M.R., 1995. Pharmacological differences between selective serotonin reuptake inhibitors: interaction with 5-HT 2 and sigma binding sites in human brain in vitro. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 3, 281.
- Lu, B., Nagappan, G., Lu, Y., 2014. BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction. In: Lewin, G.R., Carter, B.D. (Eds.), *Neurotrophic factors, handbook of experimental pharmacology*. Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 223–250. https://doi.org/10.1007/978-3-642-45106-5_9.
- Martinowich, K., Manji, H., Lu, B., 2007. New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nat. Neurosci.* 10, 1089–1093. <https://doi.org/10.1038/nn1971>.
- Matrisciano, F., Bonaccorso, S., Ricciardi, A., Scaccianoce, S., Panaccione, L., Wang, L., Ruberto, A., Tatarelli, R., Nicoletti, F., Girardi, P., Shelton, R.C., 2009. Changes in BDNF serum levels in patients with major depression disorder (MDD) after 6 months treatment with sertraline, escitalopram, or venlafaxine. *J. Psychiatr. Res.* 43, 247–254. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.03.014>.
- Molendijk, M.L., Bus, B.A.A., Spinhoven, P., Penninx, B.W.J.H., Kenis, G., Prickaerts, J., Vosthaar, R.O., Elzinga, B.M., 2011. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in major depressive disorder: state-trait issues, clinical features and pharmacological treatment. *Mol. Psychiatry* 16, 1088–1095. <https://doi.org/10.1038/mp.2010.98>.
- Nnadi, C.U., Malhotra, A.K., 2007. Individualizing antipsychotic drug therapy in schizophrenia: the promise of pharmacogenetics. *Curr. Psychiatry Rep.* 9, 313–318.
- Noto, M.N., Maes, M., Vargas Nunes, S.O., Ora, V.K., Cavalcante, D., Oliveira, G., Rossaneis, A.C., Verri, W.A., Cordeiro, Q., Belangero, S.I., Gadelha, A., Noto, C., Bressan, R.A., 2021. BDNF in antipsychotic naïve first episode psychosis: effects of risperidone and the immune-inflammatory response system. *J. Psychiatr. Res.* 141, 206–213. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.07.011>.
- Park, H., Poo, M., 2013. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nat. Rev. Neurosci.* 14, 7–23. <https://doi.org/10.1038/nrn3379>.
- Petryshen, T.L., Sabeti, P.C., Aldinger, K.A., Fry, B., Fan, J.B., Schaffner, S.F., Waggoner, S.G., Tahl, A.R., Sklar, P., 2010. Population genetic study of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *Mol. Psychiatry* 15, 810–815. <https://doi.org/10.1038/mp.2009.24>.
- Pivac, N., Kim, B., Nedić, G., Joo, Y.H., Kozarić-Kovačić, D., Hong, J.P., Muck-Seler, D., 2009. Ethnic differences in brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism in Croatian and Korean healthy participants. *Croat. Med. J.* 50, 43–48. <https://doi.org/10.3325/cmj.2009.50.43>.
- Pöyhönen, S., Er, S., Domanskyi, A., Aitawaara, M., 2019. Effects of neurotrophic factors in glial cells in the central nervous system: expression and properties in neurodegeneration and injury. *Front. Physiol.* 10, 486. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00486>.
- Rizos, E.N., Papadopoulou, A., Laskos, E., Michalopoulou, P.G., Kastania, A., Vasilopoulos, D., Katsafouras, K., Lykouras, L., 2010. Reduced serum BDNF levels in patients with chronic schizophrenic disorder in relapse, who were treated with

- typical or atypical antipsychotics. *World J. Biol. Psychiatry* 11, 251–255. <https://doi.org/10.3109/15622970802182733>.
- Semahegn, A., Torpey, K., Mamu, A., Assefa, N., Tesfaye, G., Ankomah, A., 2020. Psychotropic medication non-adherence and its associated factors among patients with major psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis. *Syst. Rev.* 9, 17. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-1274-3>.
- Sen, S., Duman, R., Sanacora, G., 2008. Serum BDNF, depression and anti-depressant medications: meta-analyses and implications. *Biol. Psychiatry* 64, 527–532. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.05.005>.
- Sözneri-Varma, G., Enli, Y., Toker-Uğurlu, T., Alaçam, H., Kalkan-Oğuzhanoglu, N., 2011. Decreased serum BDNF levels in major depressive patients. *Neurol. Psychiatry Brain Res.* 17, 84–88. <https://doi.org/10.1016/j.npbr.2011.09.001>.
- Tarhini, Z., Migne, J., Preux, P.M., Parenté, A., Mathonnet, M., Christou, N., Jost, J., 2024. The association of benzodiazepine and benzodiazepine-related drugs with outcomes after surgery for colorectal cancer. *Biomed. Pharmacother.* 170, 115950. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115950>.
- Toyooka, K., Asama, K., Watanabe, Y., Muratake, T., Takahashi, M., Someya, T., Nawa, H., 2002. Decreased levels of brain-derived neurotrophic factor in serum of chronic schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 110, 249–257. [https://doi.org/10.1016/S0165-1781\(02\)00127-0](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(02)00127-0).
- Vulturar, R., Chiş, A., Hambrich, M., Kelemen, B., Unguresanu, L., Miu, A.C., 2016. Allelic distribution of BDNF Val66Met polymorphism in healthy Romanian volunteers. *Transl. Neurosci.* 7, 31–34. <https://doi.org/10.1515/tnsci-2016-0006>.
- Wan, X., Wang, W., Liu, J., Tong, T., 2014. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med. Res. Methodol.* 14, 135. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-135>.
- Wolkowitz, O.M., Wolf, J., Shelly, W., Rosser, R., Burke, H.M., Lerner, G.K., Reus, V.J., Nelson, J.C., Epel, E.S., Mellon, S.H., 2011. Serum BDNF levels before treatment predict SSRI response in depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 35, 1623–1630. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.06.013>.
- Wu, R.Q., Lin, C.G., Zhang, W., Lin, X.D., Chen, X.S., Chen, C., Zhang, L.J., Huang, Z.Y., Chen, G.D., Xu, D.L., Lin, Z.G., Zhang, M.D., 2018. Effects of risperidone and paliperidone on brain-derived neurotrophic factor and n400 in first-episode schizophrenia. *Chin. Med. J. (Engl.)* 131, 2297–2301. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.241802>.
- Wu, Z.W., Shi, H., Chen, D.C., Chen, S., Xiu, M.H., Zhang, X.Y., 2020. BDNF serum levels and cognitive improvement in drug-naïve first episode patients with schizophrenia: a prospective 12-week longitudinal study. *Psychoneuroendocrinology* 122, 104879. <https://doi.org/10.1016/j.psneuen.2020.104879>.
- Yasui-Furukori, N., Tsuchimine, S., Nakagami, T., Fujii, A., Sato, Y., Tomita, T., Yoshizawa, K., Inoue, Y., Kaneko, S., 2011. Association between plasma paroxetine concentration and changes in plasma brain-derived neurotrophic factor levels in patients with major depressive disorder. *Hum. Psychopharmacol.* 26, 194–200. <https://doi.org/10.1002/hup.1192>.
- Yoshimura, R., Hori, H., Ikenouchi-Sugita, A., Umene-Nakano, W., Katsuki, A., Hayashi, K., Atake, K., Tomita, M., Nakamura, J., 2012. Aripiprazole altered plasma levels of brain-derived neurotrophic factor and catecholamine metabolites in first-episode untreated Japanese schizophrenia patients. *Hum. Psychopharmacol.* 27, 33–38. <https://doi.org/10.1002/hup.1257>.
- Yoshimura, R., Mitoma, M., Sugita, A., Hori, H., Okamoto, T., Umene, W., Ueda, N., Nakamura, J., 2007. Effects of paroxetine or mirtazapine on serum brain-derived neurotrophic factor in depressed patients. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 31, 1034–1037. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.03.001>.
- Zhang, Y., Fang, X., Fan, W., Tang, W., Cai, J., Song, L., Zhang, C., 2018. Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for cognitive recovery in acute schizophrenia: 12-week results from a prospective longitudinal study. *Psychopharmacology (Berl.)* 235, 1191–1198. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-4835-6>.

Supplementary material

Table S1: Descriptive analysis of included antipsychotic drug studies.

Study	Country	BDNF pre-treatment mean (SD)	BDNF post-treatment mean (SD)	Unit	BDNF blood sample	N1	N2	Duration of treatment (week)	Antipsychotic drug used
Yoshimura 2007	Japan	1.6(1.1)	1.6(1.4)	ng/ml	Plasma	89	89	4	Risperidone
Lee 2009	Korea	0.98(0.45)	1.3(0.54)	ng/ml	Plasma	36	36	6	Risperidone
Rizos 2010	Greece	19.19(8.58)	19.91(10.73)	ng/ml	Serum	47	47	6	Olanzapine- Amisulpride- Risperidone- haloperidol
Gonzalez-pinto 2010	Spain	4.09(2.31)	5.58(2.17)	ng/ml	Plasma	18	18	52	Olanzapine
Chen 2011	Taiwan	5(3.9)	5.55(4.25)	ng/ml	Serum	53	53	4	Risperidone- Clozapine
Lee 2011	Germany	4.38(2)	7.01(4)	ng/ml	Serum	22	22	4	Olanzapine- Risperidone- Quetiapine- Amisulpride- Haloperidol
Yoshimura 2012	Japan	0.7(0.4)	0.9(0.3)	ng/ml	Plasma	50	50	8	Aripiprazole
Chiou 2016	Taiwan	7.8(5)	9.9(4.9)	ng/ml	Serum	16	16	4	Risperidone
Kudlek-Mikulik 2017	Croatia	22.14(10.1)	24(9.65)	ng/ml	Serum	50	50	6	Risperidone- Olanzapine
Zhang 2018	China	3.38(2.11)	4.67(1.74)	ng/ml	Plasma	68	68	12	Olanzapine
Wu 2018	China	8.83(4.4)	12.12(5.84)	ng/ml	Serum	94	94	12	Risperidone- Paliperidone
Wu 2020	China	9.19(3.3)	10.81(6.3)	ng/ml	Serum	190	190	12	Risperidone
Han 2021	China	8.7(2.8)	11.4(5.1)	ng/ml	Serum	50	50	12	Olanzapine
Noto 2021	Brazil	18.73(10.1)	30.76(10.18)	ng/ml	Serum	3	30	10	Risperidone

N1: Number of patients before treatment

N2: Number of patients after treatment

Table S2: Descriptive analysis of included antidepressant drug studies.

Study	Country	BDNF pre-treatment mean (SD)	BDNF post-treatment mean (SD)	Unit	BDNF blood sample	N1	N2	Duration of treatment (week)	medications used
Aydemir 2006	Turkey	27.68(13.74)	38.57(15.3)	ng/ml	Serum	20	20	6	S-citalopram
Yoshiura 2007	Japan	9.55(7.77)	16.85(7.85)	ng/ml	Serum	42	42	8	Paroxetine-Milnacipran
Hellweg 2008	Germany	13.13(4.43)	13.6(5.41)	ng/ml	Serum	40	40	5	Paroxetine-Amitriptyline
Basterzi 2009	Turkey	41.74(12.99)	47.87(13.03)	ng/ml	Serum	43	29	6	Fluoxetine-Venlafaxine
Matrisciano 2009	Italy	35.36(14.33)	49.6(13)	ng/ml	Serum	21	21	26	Sertraline-Venlafaxine-Escitalopram
Yasui-Furukori 2011	Japan	2.48(1.15)	3.64 (2.66)	ng/ml	Plasma	45	31	6	Paroxetine
Wolkowitz 2011	USA	14.86(5.34)	19.12(7.06)	ng/ml	Serum	19	25	8	Escitalopram-Sertraline
Deuschle 2013	Germany	7.73(4.99)	7.84(5.5)	ng/ml	Serum	56	56	4	Venlafaxine-Mirtazapine
Fornaro 2015	Italy	8.11(1.93)	8.26(1.9)	ng/ml	Plasma	30	30	6	Duloxetine

N1: Number of patients before treatment

N2: Number of patients after treatment

Table S4: Meta-regression analysis of antidepressant drug studies

Moderators	Variable model	Coeff	SE	z	P> z 	95% CI	Adj R² (%)	Test of residual homogeneity
Randomization	Binary	0.14	0.27	0.17	0.59	-0.38 0.68	0.00	0.008
Number of participants at baseline	Continuous	-0.016	0.01	-1.48	0.140	-0.03 0.005	21.03	0.042
Age, mean	Continuous	-0.027	0.017	-1.56	0.118	-0.062 0.007	27.75	0.054
Gender, % male	Continuous	0.009	0.006	1.41	0.158	-0.003 0.023	26.09	0.01
*Duration of treatment	Categorical	0.53	0.19	2.76	0.006	0.15 0.91	88.52	0.33
**BDNF blood sample	Categorical	-0.18	0.32	-0.55	0.579	-0.81 0.45	0.00	0.007
***Sensitivity of measurement technique	Categorical	-0.07	0.16	-0.45	0.654	-0.39 0.24	0.00	0.008
****Laboratory kit	categorical	-0.23	0.18	-1.22	0.221	-0.60 0.13	12.22	0.027

*Duration of treatment ordinal categories <6 weeks and [6-8] weeks.

**BDNF blood sample categories: Serum and plasma.

***Sensitivity of BDNF measurement technique ordinal categories: From the least to the most sensitive technique of measurement used.

****Laboratory kit categories: Three categories were defined corresponding to three laboratories (Promega, R&D and RayBiotech)

Figure S1: Funnel plot of antipsychotic drug studies

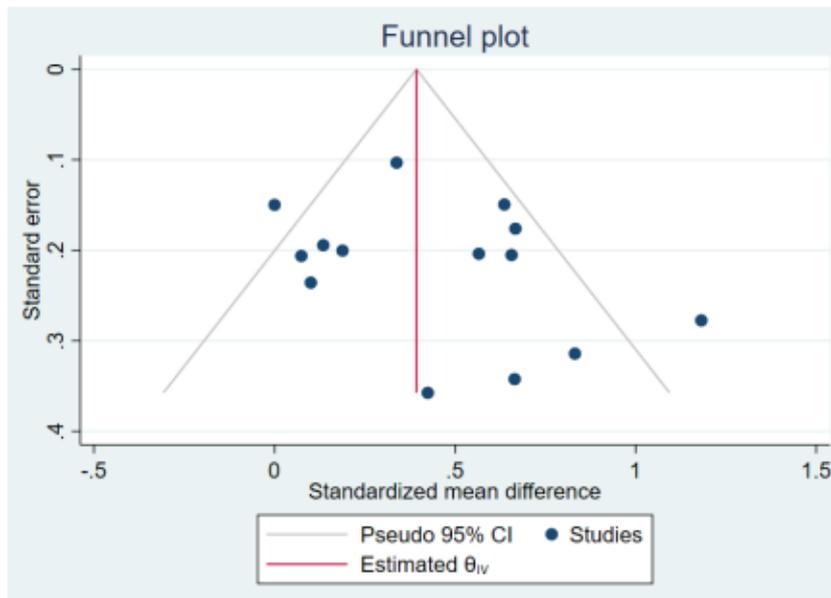


Figure S2: Funnel plot of antidepressant drug studies

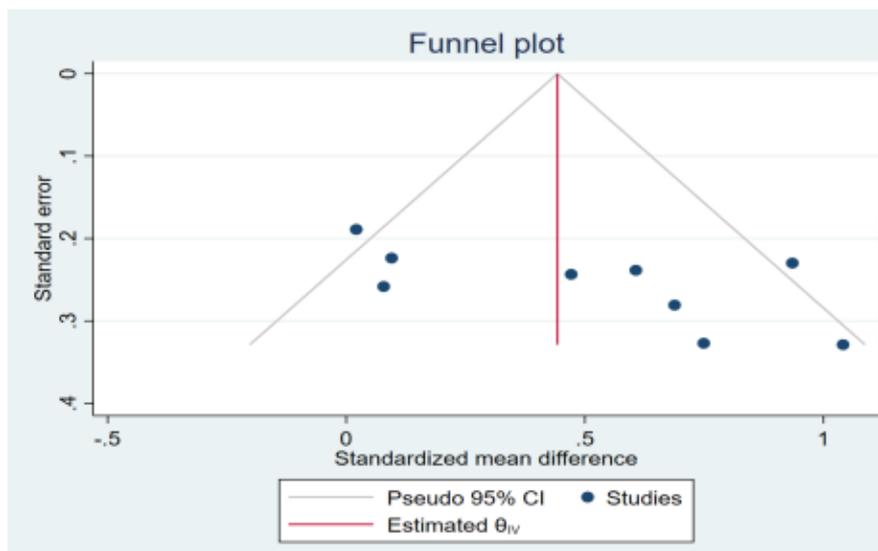


Table S3: Meta-regression analysis of antipsychotic drug studies

Moderators	Variable model	Coeff	Standard error	z	P> z	95% CI	Adj R ² (%)	Test of residual homogeneity
Randomization	Binary	0.22	0.30	0.75	0.456	-0.37 - 0.83	0.00	0.003
Number of participants at baseline	Continuous	-0.0013	0.012	-0.71	0.478	-0.005 - 0.002	0.00	0.001
Age, mean	Continuous	-0.03	0.012	-2.81	0.005	-0.061 - -0.01	70.87	0.087
Gender, % male	Continuous	-0.0001	0.005	-0.03	0.977	-0.01 - 0.01	0.00	0.0006
*Duration of treatment	Categorical	0.20	0.090	2.30	0.021	0.03 - 0.38	36.19	0.022
**BDNF blood sample	Categorical	-0.08	0.18	-0.47	0.635	-0.45 - 0.27	0.00	0.001
***Sensitivity of measurement technique	Categorical	-0.07	0.061	1.30	0.194	-0.20 - 0.04	4.37	0.04
****Laboratory Kit	Categorical	0.16	0.06	2.61	0.009	0.041 - 0.29	56.70	0.065

*Duration of treatment categories: <6 weeks, [6-8] weeks and >8 weeks.

** BDNF blood sample categories: Serum and plasma.

***Sensitivity of BDNF measurement technique categories: From the least to the most sensitive technique of measurement used.

****Laboratory kit categories: Five categories were defined corresponding to five laboratories (Promega, R&D, Temecula, Shanghai Kexin Biotechnology and Luminex Magpix)

III.5. Conclusions

En conclusion, cette méta-analyse montrent une augmentation significative des concentrations de BDNF dans le sérum mais pas dans le plasma et une amélioration des résultats cliniques après un traitement par les antidépresseurs et les antipsychotiques. Une augmentation de la concentration de BDNF a été observée surtout après un traitement à l'olanzapine, à la rispéridone et à la sertraline. Ces résultats mettent en évidence le potentiel des médicaments psychoactifs, y compris les antidépresseurs et les antipsychotiques, à augmenter de manière significative les concentrations de BDNF, qui jouent à leur tour un rôle crucial dans la plasticité neuronale, la neuroprotection et la santé globale du cerveau.

Différents facteurs peuvent influencer l'association entre la consommation des médicaments psychoactifs et les niveaux périphériques de BDNF, tels que la durée de la consommation du médicament psychoactif, le type de médicament, l'échantillon de BDNF sérique ou plasmatique, la technique de mesure utilisée et même les caractéristiques de la population telles que l'origine ethnique et l'âge.

La prise en compte de ces facteurs est également essentielle pour comprendre l'effet des médicaments psychoactifs sur la survie, étant donné le lien établi entre le BDNF et la survie dans le cas du cancer CCR.

Chapitre IV. Association des benzodiazépines et des médicaments apparentés avec la survie après chirurgie du cancer colorectal

Les patients atteints de cancer colorectal (CCR) sont plus susceptibles de développer des troubles psychiatriques, ce qui les amène souvent à recevoir un traitement psychoactif. En effet, il est important d'examiner si la prise en charge des troubles psychiatriques par ces traitements affecte la survie de ces patients par rapport à ceux qui n'en utilisent pas. Cette comparaison permettra d'évaluer si l'état psychologique des patients influence le pronostic et la survie dans le contexte spécifique du CCR.

Dans la méta-analyse précédente, les études trouvées dans la littérature qui évaluent les médicaments psychoactifs et le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) étaient uniquement sur les antidépresseurs et les antipsychotiques. Aucune étude sur l'effet des benzodiazépines n'a été incluse. Dans cette méta-analyse, les antidépresseurs et les antipsychotiques augmentaient significativement la concentration du BDNF dans le sérum des patients atteints d'un trouble psychiatrique.

Cependant, cette méta-analyse n'a pas été évalué l'effet des benzodiazépines sur les concentrations de BDNF en raison du manque d'études dans la littérature. De plus, les patients inclus atteints de troubles psychiatriques présentaient aucun CCR et aucune étude n'a été retrouvée en France.

Sur la base des résultats de l'étude Sarabi et al.(73), qui suggère un effet protecteur des benzodiazépines sur la survie des patients atteints de CCR et de maladies psychiatriques en France, nous avons réalisé dans ce chapitre une étude de cohorte rétrospective pour évaluer l'effet des benzodiazépines sur la survie, en tenant compte de l'effet des antidépresseurs et des antipsychotiques qui augmentent le BDNF, comme trouvé dans l'étude précédente.

Cette étude repose sur deux hypothèses contradictoires, l'une suggérant les bénéfices des benzodiazépines sur la survie et l'autre rapportant l'effet inverse.

La première hypothèse soutient les bénéfices des benzodiazépines sur la survie des patients atteints de CCR, notamment en raison de leur influence sur le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) (73), qui joue un rôle dans la survie et la plasticité neuronale, aidant ainsi les patients atteints de cancer à surmonter leurs vulnérabilités et à améliorer potentiellement leur état psychologique, ce qui pourrait à son tour favoriser leur survie.

D'autre part, les patients atteints de CCR sont souvent âgés et l'utilisation à long terme de benzodiazépines peut constituer un risque majeur pour leur survie.

Cette contradiction entre les deux hypothèses n'est pas encore résolue, d'autant plus que les études sur ce sujet sont très limitées. C'est pourquoi, dans cette étude, nous visons à évaluer l'association entre l'utilisation de benzodiazépines et la survie chez les patients atteints de CCR.

IV.1. Contexte

IV.1.1. Les benzodiazépines

Les benzodiazépines sont une classe homogène de composés chimiques formés par la fusion d'un cycle diazépine et d'un cycle benzène (149)

La première molécule (Chlordiazepoxide, Librium®) a été découverte par Sternbach et Reeder, chercheurs chez Hoffmann-Laroche (Bâle, Suisse) et commercialisée en 1960 (150).

Le GABA ou acide gamma-aminobutyrique est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central. Ses effets pharmacologiques sont obtenus par l'intermédiaire de trois récepteurs : GABA-A, GABA-B et GABA-C. La stimulation du récepteur modifie la conformation de la membrane, ce qui permet aux anions chlorure de passer. Il en résulte une hyperpolarisation de la membrane, qui rend plus difficile la génération d'un potentiel d'action par les neurotransmetteurs excitateurs, ce qui explique l'effet inhibiteur des GABA-agonistes (151).

Les benzodiazépines se lient à la sous-unité α du récepteur GABA-A, augmentant l'affinité de la sous-unité β pour le GABA (effet allostérique positif). L'augmentation de l'entrée du chlorure entraîne une inhibition de l'activité neuronale. Par conséquent, les benzodiazépines potentialisent les effets du GABA (149,152).

Fondamentalement, toutes les benzodiazépines partagent des propriétés pharmacologiques communes : anxiolytiques, hypnotiques, sédatives, anticonvulsivantes, myorelaxantes et amnésiques.

Des différences marquées entre les molécules ont été observées. Ces différences peuvent résulter de différences pharmacodynamiques qui résultent probablement de différences d'affinité pour les différents sous-types de récepteurs alpha-GABA A. En outre, les différences de propriétés pharmacocinétiques expliquent la plupart des différences entre les molécules et leurs indications préférentielles.

Les benzodiazépines, étant un produit agissant sur le système nerveux central, sont liposolubles et par conséquent largement distribuées dans les tissus et passent facilement la barrière hémato-encéphalique. Les molécules de benzodiazépine sont métabolisées par le foie par déméthylation ou hydroxylation, conduisant à des métabolites actifs ou inactifs et/ou par conjugaison conduisant à des composés inactifs. Après métabolisation, les benzodiazépines sont principalement éliminées par les reins. Les vitesses de métabolisation et d'élimination sont très variables selon les molécules (149).

Pour la prescription, il est habituel de classer les benzodiazépines en trois catégories en fonction de leur demi-vie d'élimination : courte, intermédiaire ou longue. La demi-vie d'élimination est un indicateur approximatif de la durée de l'effet thérapeutique.

Les cinq principales indications thérapeutiques des benzodiazépines sont les suivantes (149,151–153) :

- Effet anxiolytique : les benzodiazépines sont indiquées pour le traitement à court terme des troubles anxieux aigus et généralisés.
- Effet sédatif et hypnotique : les benzodiazépines raccourcissent le temps nécessaire à l'endormissement, augmentent la durée du sommeil et réduisent l'éveil. Elles doivent être utilisées sur une courte période (2 à 4 semaines), c'est-à-dire pour traiter uniquement les insomnies passagères.
- Effet anticonvulsivant et antiépileptique : grâce à leur puissant effet inhibiteur sur le système nerveux central, les benzodiazépines sont remarquablement efficaces dans la prévention et le traitement des crises d'épilepsie.
- Effet relaxant sur les muscles. Les fortes propriétés myorelaxantes des benzodiazépines peuvent être utiles dans le traitement des spasmes musculaires. C'est pourquoi elles ont été utilisées dans certains pays, comme la France, dans la prise en charge des lombalgies aiguës.

- Effet amnésique : cette propriété peut être utile en chirurgie sous anesthésie locale ou régionale.

Il existe de nombreuses autres indications des benzodiazépines, telles que les troubles paniques (administration sublinguale de molécules à courte durée d'action), la prise en charge de la dépendance à l'alcool ou de la psychose aiguë avec hyper-excitabilité et agressivité.

Les caractéristiques associées à l'utilisation des benzodiazépines sont les suivantes (154–156):

- Facteurs socio-économiques : sexe féminin, âge avancé, niveau d'éducation inférieur, revenu faible.

- Facteurs liés au mode de vie : professions peu qualifiées, mode de vie sédentaire, solitude, vie urbaine, tabagisme, consommation d'alcool.

- Conditions de santé : maladies chroniques telles que le cancer, les maladies cardiovasculaires, les maladies pulmonaires chroniques ou l'arthrite, la polypharmacie et les conditions qui sont des indications pour la prescription de benzodiazépines comme l'insomnie, la dépression et l'anxiété.

- Autres facteurs : utilisation d'autres médicaments psychotropes, déclin cognitif.

IV.1.2. L'effet du BDNF sur l'évolution du CCR

Les benzodiazépines peuvent influencer les niveaux périphériques de facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) chez les patients atteints de CCR (73). Ainsi, le BDNF pourrait à son tour influencer la survie des patients atteints de CCR, mais les études à ce sujet n'étaient pas cohérentes.

Le BDNF, découvert pour la première fois dans le système nerveux central, joue un rôle crucial dans la survie et la prolifération des cellules. Ainsi, une altération pathologique du BDNF peut entraîner des défauts dans le maintien et la régénération des neurones, ce qui se traduit par des anomalies structurelles dans le cerveau et une réduction de la plasticité neuronale, affectant ainsi la capacité de l'individu à s'adapter à des situations de vulnérabilité (110).

Cependant, des recherches suggèrent que le BDNF pourrait également être impliqué dans le processus cancéreux (73,157).

Dans le cas du CCR, des études antérieures menées dans notre équipe CAPTuR par Akil et al. ont révélé que les cellules de CCR peuvent activer une voie de survie autocrine ou paracrine impliquant le BDNF (157).

Par ailleurs, une autre étude menée par Sarabi et ses collègues au sein de notre équipe a abouti à des résultats contradictoires. Leur recherche a révélé que les patients présentant des niveaux élevés de BDNF et de NT4/5 dans leur sérum avaient une survie plus longue que ceux avec des niveaux plus bas. Cependant, il est important de noter que ces patients atteints de CCR ont été traités avec des benzodiazépines. Selon les auteurs, cette observation pourrait être attribuée à l'administration de médicaments psychoactifs susceptibles d'influencer les niveaux de BDNF chez les patients atteints de CCR (73).

Cette question mérite une attention particulière pour confirmer l'hypothèse actuelle concernant l'implication des médicaments psychoactifs dans la modulation du BDNF et l'évolution du CCR.

IV.1.3. L'effet des benzodiazépines sur la survie dans le cancer

Compte tenu de la nature potentiellement mortelle du CCR, des effets indésirables du traitement adjuvant, de la nécessité d'un suivi régulier et des changements de vie qui surviennent après le diagnostic, les patients atteints de CCR présentent un risque accru de dépression, d'anxiété et de troubles du sommeil (158,159). Pour traiter ces problèmes, les benzodiazépines, des médicaments psychoactifs, sont couramment prescrites (152).

Cependant, l'utilisation de ces médicaments pourraient avoir un impact sur la survie de ces patients.

La recherche la plus récente sur l'effet de l'utilisation de benzodiazépines sur la survie a été menée par Oh et al. en 2023 chez des patients non cancéreux souffrant de douleurs musculosquelettiques chroniques. Dans cette étude, ils ont observé une augmentation de la mortalité toutes causes confondues sur 10 ans associée à l'utilisation de benzodiazépines (160).

Les résultats concernant l'association entre l'utilisation de benzodiazépines et le risque de cancer sont controversés.

Bien qu'une méta-analyse ait suggéré une association positive entre l'utilisation de benzodiazépines et le risque de cancer (161), une méta-analyse plus récente a montré que l'utilisation d'hypnotiques à faible dose et des durées d'exposition plus courtes n'étaient pas associées à un risque accru de cancer (162).

Une étude sur les effets indésirables des benzodiazépines et des médicaments apparentés aux benzodiazépines a conclu qu'il n'existe pas de preuves épidémiologiques et expérimentales de haute qualité pour confirmer une association entre l'utilisation de benzodiazépines et le risque de cancer (163).

En ce qui concerne le cancer, les études existantes sur les effets de l'utilisation des benzodiazépines sur la survie des patients atteints de cancer sont limitées.

Une étude menée par Sarabi et al. a montré une meilleure survie chez les patients atteints de CCR traités avec des benzodiazépines par rapport à ceux qui ne sont pas traités (73). Cela peut être lié à l'augmentation du BDNF suite à l'utilisation de ces médicaments.

Cependant, une étude récente portant sur l'effet des benzodiazépines, du propofol et des opioïdes sur la survie des patients atteints de cancer dans les unités de soins intensifs a révélé que l'utilisation de benzodiazépines étaient associées à un risque accru de mortalité à 28 jours (164).

A ce jour, aucune étude n'a examiné l'association entre l'utilisation de benzodiazépines et la survie en tant que résultat primaire chez les patients atteints de CCR. En outre, les études déjà réalisées ont produit des résultats incohérents. Il est donc important de poursuivre les recherches sur ce sujet.

Notre objectif était d'évaluer l'association entre l'utilisation de benzodiazépines et de médicaments apparentés aux benzodiazépines et la survie globale et la survie sans récurrence chez les patients atteints de CCR.

IV.2. Matériels et Méthodes

IV.2.1. Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective menée au CHU de Limoges-France dans le "Registre général des cancers de la Haute-Vienne" et le service de "Chirurgie digestive, générale et endocrinienne".

Les patients opérés pour un CCR dans le service de chirurgie digestive, générale et endocrinienne du CHU de Limoges-France ont été inclus.

IV.2.2. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les patients âgés de plus de 18 ans ont été inclus s'ils avaient subi une chirurgie du CCR au CHU de Limoges entre le 1er janvier 2010 et le 30 avril 2019.

Les patients ont été exclus selon les critères suivants :

- Pas de résection de la tumeur colorectale au moment de la chirurgie
- Pas de CCR à l'examen anatomopathologique (ex : lésion ischémique, lésion inflammatoire, cancer de l'appendice, métastases coliques et rectales d'un autre cancer primitif)
- Tumeur colorectale bénigne
- Patients diabétiques

IV.2.3. Exposition aux benzodiazépines

Les benzodiazépines ont été définies comme tout médicament appartenant aux groupes anatomiques thérapeutiques chimiques (ATC) N05BA (anxiolytiques), N05CD (hypnotiques et sédatifs), N03AE (médicaments contre les crises d'épilepsie, clonazépan). En outre, les médicaments apparentés aux benzodiazépines ont été définis comme tout médicament appartenant au groupe ATC N05CF (zopiclone, zolpidem).

Dans notre étude, l'utilisation de benzodiazépines/médicaments apparentés aux benzodiazépines (BZRD) à long terme a été définie comme la prescription d'un tel médicament pendant plus de trois mois après la chirurgie du CCR. Cette même définition a été utilisée dans des études antérieures (165–167). Les patients ayant une prescription de moins de trois mois ont été considérés comme des utilisateurs de benzodiazépines à court terme.

L'effet des benzodiazépines a d'abord été examiné chez les utilisateurs de benzodiazépines/BZRD à long terme. Par la suite, des analyses de sous-groupe ont également été effectuées pour comparer la survie entre les sous-groupes selon :

- Utilisation de benzodiazépine/BZRD à long terme vs à court terme.
- Classification ATC des benzodiazépines : anxiolytiques (bromazépan, diazépan, clobazam, prazépan, clorazépan, clotiazépan, oxazépan, lorazépan, alprazolam) vs hypnotiques (zolpidem, zopiclone, lormétazépan).
- Demi-vie longue (≥ 20 heures : bromazépan, diazépan, clobazam, prazépan, clorazépan) vs demi-vie courte des benzodiazépines (< 20 heures : zolpidem, zopiclone, lormétazépan, clotiazépan, oxazépan, lorazépan, alprazolam).

- Molécules produisant des métabolites actifs (clobazam, diazépam, prazépam, clorzébate) ou non (alprazolam, bromazépam, clotiazépam, lorazépam, oxazépam, lormétazépam).

IV.2.4. Critères d'évaluation

La survie globale (SG) était le critère d'évaluation principal et a été comparée entre les utilisateurs de benzodiazépines/BZRD et les non-utilisateurs.

La SG a été définie comme le temps écoulé entre la chirurgie du CCR et le décès, quelle qu'en soit la cause. Les données relatives à la date du décès ont été recueillies auprès du registre général des cancers de la Haute-Vienne et du certificat de décès figurant dans le dossier médical informatisé du patient à l'hôpital universitaire de Limoges.

Lorsque l'information n'était disponible dans aucune des deux sources, elle a été vérifiée en consultant les fichiers de personnes décédées disponibles sur le site internet de l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) (168).

Le critère d'évaluation secondaire était la survie sans récurrence (SSR), définie comme le temps écoulé entre la chirurgie du CCR et la première récurrence locale ou à distance (métastases) documentée du CCR ou le décès.

La récurrence du CCR a été définie comme une récurrence au niveau du site d'anastomose, de la structure de la cavité pelvienne, des ganglions lymphatiques systémiques, du foie, des poumons, du péritoine, des os et du cerveau (169).

Tous les cas de récurrence du CCR ont été confirmés par tomographie par ordinateur ou imagerie par résonance magnétique et parfois vérifiés par une biopsie. Un expert (NC) a examiné les cas suspects pour confirmer la présence ou l'absence de récurrence du CCR.

IV.2.5. Durée du suivi

La date de la chirurgie du CCR était la date d'entrée des patients dans cette cohorte. Les patients ont été suivis pendant cinq ans après la chirurgie du CCR, et le suivi s'est terminé au décès pour le critère de SG et au décès ou à la récurrence du CCR pour le critère de SSR.

IV.2.6. Collecte des données

La collecte des données s'est appuyée sur les dossiers médicaux électroniques des patients provenant de deux sources :

- Les dossiers médicaux des patients atteints de CCR dans le service de chirurgie digestive, générale et endocrinienne du CHU de Limoges, en utilisant les systèmes de l'hôpital : Crossway® et Cyberlab®.
- Les dossiers des patients dans le registre général des cancers de la Haute-Vienne au CHU de Limoges.

Les sources utilisées pour la collecte des données dans le registre du cancer étaient les suivantes :

- Les départements d'information médicale des établissements publics et privés,
- Les services médicaux de l'assurance maladie de la Haute-Vienne,
- Les laboratoires publics et privés d'anatomopathologie, d'hématologie, de biologie moléculaire et les laboratoires de cytogénétique de la Haute-Vienne,

- Les synthèses des Réunions de Concertation Pluridisciplinaire, organisées par le Réseau Régional de Cancérologie du Limousin, le Réseau d'Hématologie Oncologique du Limousin et le Centre de Coordination en Cancérologie de la Haute Vienne,

- Médecins généralistes et spécialistes, et autres registres des cancers.

Une double vérification des données recueillies dans les deux sources (registre des cancers et service de chirurgie digestive) a été effectuée pour chaque patient.

Les données ont été codées de façon anonyme et saisies manuellement dans une base de données stockée sur un serveur sécurisé à l'hôpital.

IV.2.7. Les variables

Les variables suivantes ont été collectées :

- Variables sociodémographiques et mode de vie : âge, sexe, indice de masse corporelle (IMC : classé en poids insuffisant <18,5, normal 18,5-24,9, surpoids 25-29,9 et obésité ≥30), consommation d'alcool.

- Traitement du cancer : chirurgie seule, traitement néoadjuvant et chirurgie, chirurgie et chimiothérapie adjuvante.

- Variables cliniques : antécédents familiaux de cancer et de CCR, site du CCR (côlon droit (comprend le cæcum, le côlon ascendant et la flexion hépatique droite), côlon transverse (comprend le segment du côlon entre la flexion hépatique droite et la flexion hépatique gauche, tel qu'il est décrit par les anatomistes), le côlon gauche (composé du côlon descendant, de la flexion hépatique gauche et du côlon sigmoïde), la jonction rectosigmoïde et le rectum), le stade du CCR au moment du diagnostic (in situ, I, II, III, IV) conformément à la 8e édition de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) (170), type de CCR (adénocarcinome de Lieberkühn, adénocarcinome mucineux, carcinome médullaire, carcinome neuroendocrine, carcinome à cellules en anneau de Signe), histologie de la tumeur (bien différenciée, modérément différenciée, peu différenciée, indifférenciée), taille de la tumeur (<4, ≥4cm), statut des microsatellites (instabilité des microsatellites (MSI) ou tumeur stable des microsatellites (MSS)), type de mutation (*KRAS*, *BRAF*, *NRAF*, pas de mutations).

- Utilisation de médicaments : benzodiazépines, médicaments apparentés aux benzodiazépines, antidépresseurs, antipsychotiques, anticonvulsivants, antihypertenseurs, hypolipémiants et hormones thyroïdiennes.

- Troubles psychiatriques : diagnostiqué par un psychiatre selon les critères du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-V), qui peut inclure la dépression, l'anxiété, la schizophrénie, les troubles bipolaires, les troubles alimentaires et l'état de stress post-traumatique (171).

- Autres comorbidités : épilepsie et démence

- Indice de comorbidité de Charlson (CCI score) : utilisé pour évaluer les comorbidités des patients. Il comprend 19 items dans lesquels chaque maladie a un score en fonction de son influence sur la mortalité (172,173).

- Marqueurs tumoraux : taux d'antigène carcinoembryonnaire (CEA positif ≥5ng/mL) et taux d'antigène glucidique (CA 19-9 positif > 39 U/mL).

IV.2.8. Analyses statistiques

La normalité des variables quantitatives a été vérifiée à l'aide du test de Kolmogorov-Smirnov. Les variables continues ont été présentées à l'aide de moyennes et d'écart types (ET) ou de médianes et de valeurs interquartiles (IQR). La fréquence et les pourcentages ont été rapportés pour les variables qualitatives.

L'analyse comparative entre les groupes (c'est-à-dire les utilisateurs de benzodiazépines/BZRD et les non-utilisateurs) a été réalisée à l'aide du test du chi-carré de Pearson ou du test exact de Fisher pour les variables catégorielles et du test t de Student ou du test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives.

Les courbes de survie ont été obtenues à l'aide de la méthode Kaplan-Meier et comparées à l'aide d'un test log-rank.

Des modèles de régression de Cox ont été utilisés pour estimer les rapports de risque ajustés (HR) et leurs intervalles de confiance à 95 % (95%CI) correspondants pour l'association entre l'utilisation de benzodiazépines/BZRD et la survie globale (SG) et la survie sans récurrence (SSR). La méthode introduction (enter) a été utilisée pour toutes les analyses de cette association.

Les covariables utilisées pour l'ajustement dans l'analyse multivariée étaient l'âge au moment de la chirurgie du CCR, le sexe, l'IMC, le stade du CCR, l'indice de comorbidité de Charlson, le site de la tumeur, utilisation des antipsychotiques, utilisation des antidépresseurs et la consommation d'alcool. Les variables ayant une valeur $p < 0,25$ dans l'analyse univariée ont été testées dans une analyse multivariée avec un niveau de signification fixé à 0,05. Ces facteurs ont été validés par l'expérience clinique des auteurs, en accord avec la littérature, et sélectionnés en raison de leur pertinence clinique (172).

En outre, un score de propension, défini comme la probabilité d'être traité par benzodiazépine/BZRD, a été calculé à l'aide d'une régression logistique (174).

Les variables incluses dans le score de propension pour l'utilisation des benzodiazépines étaient l'âge, le sexe, le pays de naissance, la dépression, le trouble bipolaire, la démence, l'épilepsie, l'accident vasculaire cérébral, l'hypertension artérielle et la consommation d'alcool. La discrimination du modèle du score de propension a été testée à l'aide d'une fonction d'efficacité du récepteur (courbe ROC). L'aire sous la courbe du modèle était de 0,81, ce qui suggère une bonne discrimination.

La calibration du modèle a été inspectée visuellement et un test d'adéquation a été utilisé (valeur p de Hosmer-Lemeshow=0,35 suggérant une bonne calibration).

Une valeur $p \leq 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative et toutes les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 22,0.

IV.2.9. Considérations éthiques

Cette étude a reçu la validation et l'approbation du Comité d'éthique de CHU de Limoges (Numéro : 479-2021-135 ; Annexe 1.1).

En outre, le registre des cancers de la Haute-Vienne de CHU de Limoges est autorisé par la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) à collecter des données à des fins de surveillance épidémiologique (avis 999305 ; annexe 1.2).

Pour la présente étude, qui correspond à une réutilisation des données, la collecte et l'analyse des données ont été réalisées conformément à la méthodologie de référence MR004.

Par ailleurs, les patients du CHU de Limoges ont été informés de l'utilisation potentielle de leurs données à des fins de recherche lors de leur admission.

IV.3. Synthèse des principaux résultats

En total, 516 patients non diabétiques ont été opérés pour un CCR entre 2010 et 2019.

Après exclusion de 12 patients ne répondant pas aux critères d'éligibilité de cette étude, 504 patients opérés pour un CCR ont été inclus dans cette étude.

125 (24,8 %) patients ont été traités par benzodiazépine/BZRD, dont 86 (68,8 %) par benzodiazépine seule, 23 (18,4 %) par les médicaments apparentés aux benzodiazépines seule et 16 (12,8 %) par benzodiazépine en association avec les médicaments apparentés aux benzodiazépines (figure 12).

Les types de benzodiazépines les plus fréquemment utilisés étaient l'alprazolam (22,4 %), le zolpidem (19,2 %) et le bromazépam (18,4 %), tandis que les moins fréquemment utilisés étaient le clobazam (1,6 %), le diazépam (4 %) et le clotiazépam (4 %).

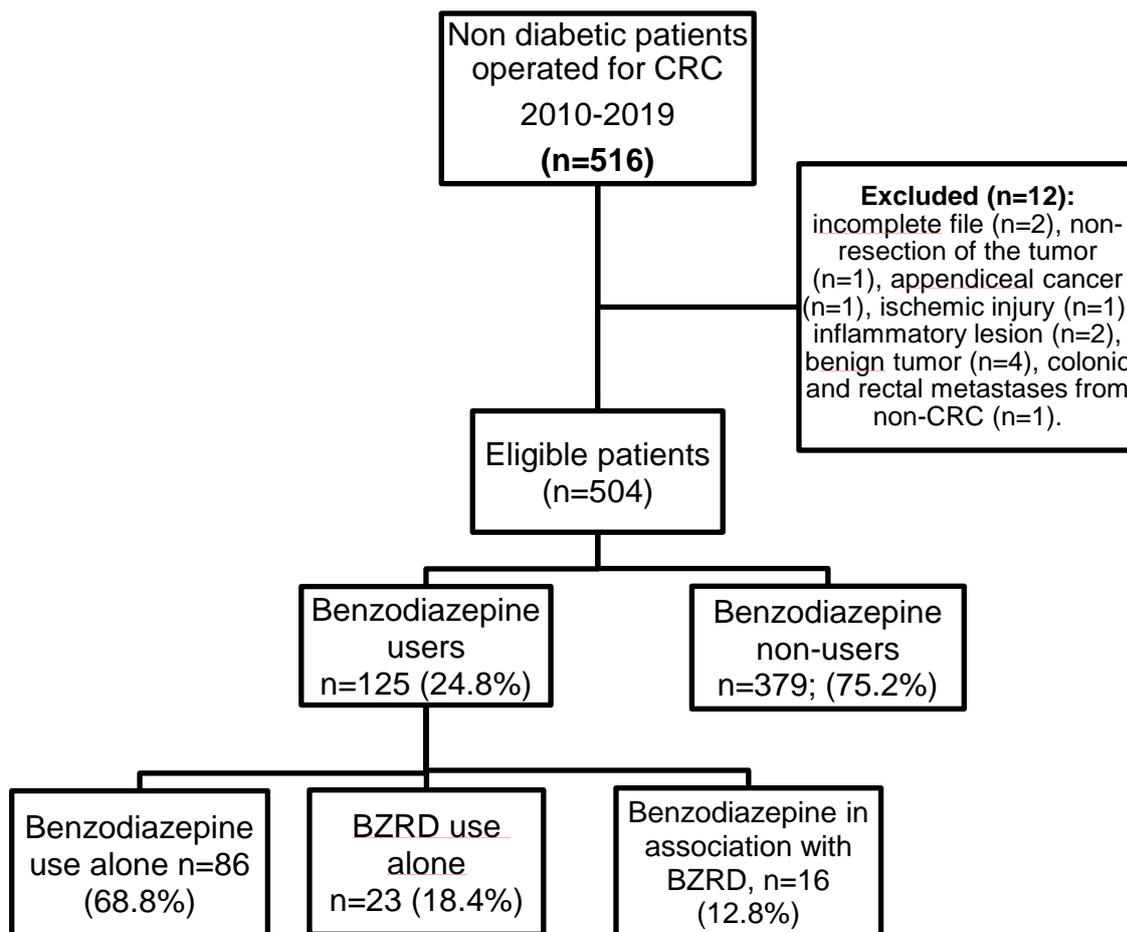


Figure 12 : Organigramme montrant le processus de recrutement des patients atteints de cancer colorectal

IV.4. Présentations des articles

Cette étude a été publiée en texte intégral dans le journal de « Biomedicine and Pharmacotherapy » IF 7,5 (DOI : [10.1016/j.biopha.2023.115950](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115950)).

Le résumé de cette étude présenté dans le congrès du « European society of surgical oncology » a été publié dans le journal du congrès « European Journal of Surgical Oncology » IF 3,8 (DOI : [10.1016/j.ejso.2023.107708](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2023.107708)).



Contents lists available at ScienceDirect

Biomedicine & Pharmacotherapy

journal homepage: www.elsevier.com/locate/biopha

The association of benzodiazepine and benzodiazepine-related drugs with outcomes after surgery for colorectal cancer

Zeinab Tarhini^{a,b,c,*}, Julien Magne^{c,d}, Pierre-Marie Preux^{b,c}, Alexis Parenté^{b,c},
Muriel Mathonnet^{a,e}, Niki Christou^{a,e,1}, Jeremy Jost^{c,f,1}

^a Laboratory Inserm U1308, CAPTuR, Control of cell Activation in Tumor Progression and Therapeutic Resistance, Medical School - 2 rue du Docteur Marcland - 87025 LIMOGES Cedex, France

^b General Registry of Cancer in Haute-Vienne, Limoges University hospital, Avenue Martin Luther King, 87000 Limoges, France

^c Inserm U1094, IRD UMR270, Univ. Limoges, CHU Limoges, EpiMaCT - Epidemiology of chronic diseases in tropical zone, Institute of Epidemiology and Tropical Neurology, Omega Health, Limoges, France

^d Center of Clinical Data and Research - CDCR, University Hospital of Limoges - BMA - 2 rue Martin Luther King, 87042 Limoges, France

^e Digestive Surgery Department, University Hospital of Limoges, Avenue Martin Luther King, 87000 Limoges, France

^f Clinical Pharmacy Unit, Pharmacy Department, University Hospital of Limoges, Avenue Martin Luther King, 87000 Limoges, France

ARTICLE INFO

Keywords:
Benzodiazepine
Psychiatric disorders
Colorectal cancer
Overall survival
Recurrence-free survival

ABSTRACT

Benzodiazepines increase plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) level which, in turn, may improve survival in colorectal cancer (CRC) patients. This study aimed to evaluate the associations between benzodiazepine and benzodiazepine-related drugs (BZRD) use and outcomes of patients operated for CRC. This is a retrospective cohort study including patients operated for CRC at Limoges' University Hospital between 2010 and 2019. Data were collected from two sources: medical records of patients in the digestive, general and endocrine surgery department at Limoges University Hospital and from the Haute-Vienne general cancer registry. Patients were divided into benzodiazepine users and non-users. Outcomes were overall survival (OS) and recurrence-free survival (RFS). Among 504 patients who underwent surgery for CRC, 125 (24.0%) patients were treated with benzodiazepine/BZRD drugs. Users and non-users of benzodiazepine/BZRD showed no statistically significant differences in 5-year OS ($45.5 \pm 1.9\%$ vs. $46.5 \pm 1.1\%$, $p = 0.25$) and 5-year RFS ($41.0 \pm 2.1\%$ vs. $39.6 \pm 1.3\%$, $p = 0.94$), even after adjustment for confounders and propensity score (OS: aHR=1.02, 95%CI: 0.71–1.40; RFS: aHR=1.00, 95%CI: 0.72–1.40). Subgroup analysis on CRC patients with psychiatric disorders revealed that benzodiazepine users had better RFS (aHR=0.50, 95%CI: 0.35–0.96) compared with non-users, particularly, patients with stages III or IV of CRC had better OS (aHR=0.27; 95%CI: 0.12–0.59) and RFS (aHR=0.30, 95%CI: 0.15–0.62). OS and RFS was significantly better in patients taking benzodiazepines classified as anxiolytics, having longer half-life, and producing active metabolites. In conclusion, benzodiazepine use was not associated with outcomes in CRC patients. Nevertheless, in subgroup of patients with psychiatric disorders and advanced CRC stage, benzodiazepine could improve survival.

1. Introduction

Colorectal cancer (CRC) corresponds to a malignant tumor from the mucosa of the colon or the rectum [1]. CRC is the second most deadly cancer worldwide (9.4%), and the third most diagnosed form of cancer globally (10.0%) for both sexes combined [2].

The survival of patients with CRC depends on a variety of prognostic factors including the cancer stage at diagnosis, histological factors (tumor grade, tumor perforation, vascular invasion, perineural infiltration) and post-therapy follow-up [3].

Due to the life-threatening nature of the disease, the need for regular follow-up, the adverse effects of adjuvant treatment, and the life changes

* Correspondence to: University of Limoges, Inserm U1308 CAPTuR - Control of cell Activation in Tumor Progression and Therapeutic Resistance, Limoges-France and Inserm U1094 IRD UMR270, Univ. Limoges, CHU Limoges, EpiMaCT - Epidemiology of chronic diseases in tropical zone, Institute of Epidemiology and Tropical Neurology, Omega Health, Limoges, France, General Registry of Cancer in Haute-Vienne, Limoges University Hospital, France.

E-mail address: zeinab.tarhini@unilim.fr (Z. Tarhini).

¹ shared last co-authorship position

<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115950>

Received 24 September 2023; Received in revised form 22 November 2023; Accepted 27 November 2023

Available online 30 November 2023

0753-3322/© 2023 The Authors. Published by Elsevier Masson SAS. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

that occur after diagnosis, patients with cancer are more likely to suffer from psychiatric disorders such as anxiety, depression, and sleep disorders [4,5]. In this regard, the prevalence of depression in colon cancer is estimated to be high, between 13.0% and 25.0% [6].

Benzodiazepines are among the most commonly prescribed psychotropic drugs in the high income countries [7–9]. They are generally used to treat anxiety and/or insomnia and may be prescribed in specific cases such as epilepsy, dementia-related agitation and acute alcohol withdrawal symptoms [7–9].

Benzodiazepines share a common molecular structure, and their effects in humans are primarily produced by allosteric modification of a the Gamma amino butyric acid (GABA) receptor, which increases the overall conductance of these inhibitory channels; resulting in the various therapeutic effects of benzodiazepines [10].

The latest research on the effect of benzodiazepine use on survival was conducted by Oh et al. in 2023 among non-cancer patients with chronic musculoskeletal pain who found that benzodiazepine increased 10-year all-cause mortality [11]. Findings regarding the association between benzodiazepine use and cancer risk have been controversial. Although a previous meta-analysis has suggested a positive association between benzodiazepine use and cancer risk [12], a more recent meta-analysis found that the use of lower dose hypnotics and shorter durations of exposure to benzodiazepines was not associated with an increased risk of cancer [13]. An updated review on adverse effects of benzodiazepine and BZRD found that there is currently a lack of conclusive, high-quality epidemiological and experimental evidence to confirm an association between benzodiazepine use and cancer risk [14].

When it comes to cancer survival, data from existing research on the effects of benzodiazepine use are limited. From a mechanistic point of view, Sarabi et al. found that CRC patients receiving benzodiazepines had better survival and higher serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) compared with those not treated with these drugs [15]. Nonetheless, a recent study on the effect of propofol, benzodiazepines, and opioids on the survival of cancer patients in intensive care unit found that benzodiazepines were associated with an increased risk of 28-day mortality [16]. Another study found that benzodiazepine use was not associated with 5-year cancer mortality, but did increase mortality in patients with nervous system disease [17].

There is a lack of clear and comprehensive studies examining the relationship between benzodiazepine use and survival outcomes in patients with CRC, and previous studies have yielded inconsistent findings. Further research is needed to study the effect of benzodiazepine on CRC survival, as this directly impacts CRC patients who are at a high risk of developing psychiatric disorders and be treated with these drugs [18, 19].

The primary objective of this study was to evaluate the effect of benzodiazepine and benzodiazepine-related drugs (BZRD) use on overall survival (OS) and recurrence-free survival (RFS) in patients undergoing surgery for CRC, with a particular focus on assessing the effect in patients diagnosed with psychiatric disorders.

2. Materials and methods

2.1. Study design

This was a retrospective cohort study conducted at the University Hospital of Limoges-France using the “General Cancer Registry of Haute-Vienne, France” and medical records of the “Digestive, General and Endocrine Surgery” department. It included patients recorded by the general cancer registry and operated for CRC in the digestive, general and endocrine surgery department of Limoges University Hospital-France.

2.2. Inclusion and exclusion criteria

Patients over 18 years of age were included if they had undergone a surgery for CRC at Limoges University hospital between January 01, 2010 and April 30, 2019. Patients were excluded according to the following criteria: (1) non-resection of the colorectal tumor at surgery, (2) non-CRC after anatomopathological examination (e.g. ischemic injury, inflammatory lesion, appendiceal cancer, colonic and rectal metastases from another primary cancer), (3) benign colorectal tumor, (4) patients for whom the report of post-surgical anatomic pathology or the list of daily medications were not available in their medical records.

2.3. Benzodiazepine drug exposure

Benzodiazepines were defined as any drug within the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) groups N05BA (anxiolytics), N05CD (hypnotics and sedatives), N03AE (antiseizures medications, clonazepam). In addition, benzodiazepine-related drugs (BZRD) were defined as any drug within the ATC group N05CF (zopiclone, zolpidem).

In the present study, long-term benzodiazepine/BZRD use was defined as prescription of such drug for more than three months after the surgery for CRC. This same definition was used in previous studies [20–22]. Patients with prescription less than 3-month were considered as short-term benzodiazepine users [20–22].

The effect of benzodiazepine was first examined in long-term benzodiazepine/BZRD users. Subsequently, a subgroup analysis was also carried out to compare survival between subgroups of:

- Long-term and short-term benzodiazepine/BZRD users
- ATC classification of benzodiazepine: anxiolytics (bromazepam, diazepam, clobazam, prazepam, clorazepate, clotiazepam, oxazepam, lorazepam, alprazolam) vs. hypnotics (zolpidem, zopiclone, lormetazepam)
- Long half-life (≥ 20 h: bromazepam, diazepam, clobazam, prazepam, clorazepate) vs. short half-life of benzodiazepine (< 20 h: zolpidem, zopiclone, lormetazepam, clotiazepam, oxazepam, lorazepam, alprazolam)
- Molecules producing active metabolites (clobazam, diazepam, prazepam, clorazepate) or not (alprazolam, bromazepam, clotiazepam, lorazepam, oxazepam, lormetazepam)

2.4. Endpoints

The overall survival (OS) was the primary endpoint and was compared between benzodiazepine/BZRD users and non-users. The OS was defined as the time from CRC surgery to death from any cause. Data on the date of death were collected from the general cancer registry of the Haute-Vienne and from the death certificate in patient’s computerized medical record at Limoges University hospital. When the information was not available in either source, it was verified by consulting the files of deceased person available on the website of the National Institute of Statistics and Economic Studies (INSEE) [23].

The secondary endpoint was recurrence-free survival (RFS), defined as the time between CRC surgery and the first documented local or distant (metastasis) CRC recurrence or death.

Recurrence of CRC was defined as recurrence at the site of anastomosis, pelvic cavity structure, systemic lymph nodes, liver, lungs, peritoneum, bones, and brain [24]. All cases of CRC recurrence were confirmed by computed tomography scan or magnetic resonance imaging and verified by biopsy. An expert (NC) reviewed suspected cases to confirm the presence or absence of CRC recurrence.

2.5. Follow-up time

The date of CRC surgery was the date of patient entry into this cohort. Patients were followed for five years after surgery, and follow-up

ended upon death for overall survival endpoint and upon death or recurrence for recurrence-free survival endpoint.

2.6. Data collection

Data collection was based on patients' electronic medical records from two sources:

- Medical records of CRC patients from the digestive, general and endocrine surgery department of Limoges University Hospital using the hospital systems.
- Patients records from the Haute-Vienne general cancer registry in France. The sources used for data collection in the cancer registry were as follows:
 - Medical Information Departments of public and private facilities,
 - The medical services of the health insurance of the Haute-Vienne,
 - The public and private anatomical pathology, hematology, molecular biology and cytogenetics laboratories and cytogenetic laboratories of the Haute-Vienne,
 - Summaries of Multidisciplinary Consultation Meetings, organized by the Limousin Regional Cancer Network, Limousin Hematology Oncology Network and the Haute Vienne Cancer Coordination Center,
 - General physicians and specialists, and other cancer registries.

A double-check on the data collected from both sources (Cancer registry and department of digestive surgery) was performed for each patient. Data were coded anonymously and entered manually into a database stored on a secure server at the hospital.

2.7. Variables

The following variables were collected:

- Sociodemographic parameters and lifestyle: age, sex, body mass index (BMI: classified as underweight <18.5, normal 18.5–24.9, overweight 25–29.9 and obese ≥ 30), family history of cancer and CRC, alcohol consumption.
- Cancer treatment: surgery alone, neoadjuvant treatment and surgery, surgery and adjuvant chemotherapy.
- Clinical parameters for CRC: site (right colon (consists of caecum, ascending colon, and right hepatic flexure), transverse colon (encompasses the segment of colon between right hepatic flexure and left hepatic flexure as it is described by anatomists), left colon (consists of descending colon, left hepatic flexure and sigmoid colon), rectosigmoid junction and rectum), CRC stage at diagnosis (in situ, I, II, III, IV) according to American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th edition [25], type of CRC (Lieberkühn adenocarcinoma, mucinous adenocarcinoma, medullary carcinoma, neuroendocrine carcinoma, signet-ring cell carcinoma), tumor histology (well differentiated, moderately differentiated, poorly differentiated, undifferentiated), tumor size (<4, ≥ 4 cm), microsatellite status (microsatellite instability (MSI) or microsatellite stable tumor (MSS)), type of mutation (KRAS, BRAF, NRAS, no mutations).
- Medication use: benzodiazepine, benzodiazepine-related drugs, antidepressant drugs, antipsychotic drugs, anti-seizures drugs, antihypertensive drugs, hypolipidemic drugs and thyroid hormones.
- Psychiatric disorder: diagnosed by a psychiatrist according to the criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V), which may include depression, anxiety, schizophrenia, bipolar disorder, eating disorder and post-traumatic stress disorder [26].
- Other comorbidities: epilepsy and dementia

- Charlson comorbidity index (CCI score): used to assess the patients' comorbidities. It comprises 19 items in which each disease is assigned a score according to its influence on mortality [27,28].
- Tumor markers: carcinoembryonic antigen levels (CEA positive ≥ 5 ng/mL) and carbohydrate antigen levels (CA 19-9 positive > 39 U/mL).

2.8. Statistical analyses

Normality of quantitative variables was checked using the Kolmogorov-Smirnov test. Continuous variables were summarized using means and standard deviations (SD) or median and interquartile (IQR). Frequency and percentages were reported for qualitative variables. Comparative analysis between groups (i.e. benzodiazepine/BZRD users versus non-users) was performed using Pearson's chi-square test or Fisher's exact test for categorical variables and Student's t-test or Mann-Whitney test for quantitative variables. Survival curves were obtained using the Kaplan-Meier method and compared using a log-rank test. Multivariable Cox regression models were performed to estimate the adjusted hazard ratios (HR) and their corresponding 95% confidence intervals (95%CI) for the association between benzodiazepine/BZRD use and the survival outcomes (OS, RFS). The enter method was used for all analyses of this association.

The covariates used for adjustment in the multivariable analysis were age at surgery, sex, BMI, CRC stage, Charlson comorbidity index, tumor site, antipsychotics, antidepressant treatment and alcohol consumption. Variables with a p-value < 0.25 in the univariable analysis were tested in a multivariable analysis with a significance level set at 0.05. These factors were validated by the authors' clinical experience, in accordance with the literature, and selected due to their clinical relevance [27]. In addition, a propensity score, defined as the probability to be treated with benzodiazepine/BZRD, was calculated using logistic regression [29].

The variables included in the propensity score for benzodiazepine use were age, sex, country of birth, depression, bipolar disorder, dementia, epilepsy, stroke, high blood pressure, and alcohol consumption. The discrimination of the model used to calculate the propensity score was tested using receiver operative characteristics. The area under the curve of the model was 0.81, suggesting good discrimination. The calibration of the model was visually inspected, and a goodness-of-fit test was used (Hosmer-Lemeshow p-value=0.35 suggesting good calibration).

A p-value ≤ 0.05 was considered statistically significant and all analyses were performed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 22.0 software.

2.9. Ethical considerations

This study has received the validation and approval of the Ethics Committee of Limoges University Hospital (N0 479-2021-135). In Limoges, the cancer registry is authorized by the French Data Protection Authority (CNIL) to collect data for epidemiological surveillance purposes. For the present study, which corresponds to a re-use of data, data collection and analysis were performed in accordance with reference methodology MR004. In addition, patients at Limoges University Hospital were informed of the potential use of their data for research purposes when they were admitted.

3. Results

3.1. Descriptive analyses: patients' characteristics

After exclusion of 12 patients who did not meet the eligibility criteria for this study, 504 patients undergoing CRC surgery were included in this study. 125 (24.8%) patients were treated with benzodiazepine/BZRD drugs of which 86 (68.8%) were treated with benzodiazepine

alone, 23 (18.4%) were treated with BZRD alone, and 16 (12.8%) were treated with benzodiazepine in association with BZRD (Fig. 1). The benzodiazepine types most frequently used were alprazolam (22.4%), zolpidem (19.2%) and bromazepam (18.4%) while the least frequently used were clobazam (1.6%), diazepam (4%) and clonazepam (4%).

Tables 1 and 2 present the demographic and clinical data as well as CRC characteristics of the patients. The median age of patients was 73.4 [63.9–81.8] years; 53.7% were males and 44.9% were obese or overweight. Half the patients (52.5%) were diagnosed with early-stage CRC (in situ, stage I and II), 21.2% had rectal cancer and 23.4% were diagnosed with a psychiatric disorder.

3.2. Bivariate analyses

As compared with non-users, benzodiazepine/BZRD use was significantly higher among females ($p = 0.002$) and older patients ($p = 0.005$, Table 1). The stage and site of CRC were statistically similar in benzodiazepine/BZRD users and non-users ($p = 0.84$ and 0.41 respectively). Benzodiazepine/BZRD users had more comorbidities according to the Charlson comorbidity index, as well as psychiatric and neurological disorders (depression: $p < 0.001$, bipolar disorder: $p < 0.001$, dementia: $p = 0.01$), compared to non-users.

The use of other drugs was more frequent among benzodiazepine/BZRD users, such as antidepressants ($p < 0.001$), antipsychotics ($p = 0.001$) and antiepileptic medication ($p = 0.02$) compared with non-users.

3.3. Association between benzodiazepine/BZRD use and survival outcomes

During a mean follow-up of 46 months, 204 (40.5%) deaths and 134 (26.6%) recurrences were recorded, resulting in 5-year OS and RFS of $46.2 \pm 0.9\%$ and $39.9 \pm 1.1\%$ respectively.

Benzodiazepine/BZRD users and non-users showed no statistically significant differences in 5-year OS ($45.5 \pm 1.9\%$ vs. $46.5 \pm 1.1\%$ respectively, $p = 0.25$, Fig. 2.a), or 5-year RFS ($41.0 \pm 2.1\%$ vs. $39.6 \pm 1.3\%$ respectively, $p = 0.94$, Fig. 2.b).

3.4. Multivariable analyses: Cox regression model

3.4.1. Overall survival (OS)

After adjustment for confounding factors, benzodiazepine use was not associated with OS (aHR=1.04, 95%CI: 0.74–1.47). Further

adjustment for propensity score provided similar results (aHR=1.02, 95%CI: 0.71–1.48, Table 3).

The independent determinants of OS were age (aHR=1.04, 95%CI: 1.02–1.05), being underweight (BMI<18.5; aHR=2.89; 95%CI: 1.91–4.38), CRC stage III (aHR=1.48; 95%CI: 1.08–2.03) and stage IV (aHR=5.29; 95%CI: 3.60–7.76), Charlson comorbidity index (aHR=1.20, 95%CI: 1.07–1.35), and alcohol consumption (aHR=1.66; 95%CI: 1.16–2.38).

3.4.2. Recurrence-free survival (RFS)

In multivariable analysis, benzodiazepine use was not associated with RFS (aHR=0.98, 95%CI: 0.72–1.34). With further adjustment for propensity score, multivariable analysis provides similar results (aHR=1.00, 95%CI: 0.72–1.40, Table 4).

The independent determinants of RFS were age (aHR=1.03, 95%CI: 1.02–1.04), being underweight (aHR=2.82, 95%CI: 1.89–4.22), CRC stage III (aHR=1.73, 95%CI: 1.30–2.32), stage IV (aHR=6.83, 95%CI: 4.75–9.80) and Charlson comorbidity index (aHR=1.14, 95%CI: 1.02–1.26).

3.5. Subgroup analysis

3.5.1. Effect of benzodiazepine/BZRD in subgroups of psychiatric disorders, CRC stages and tumor site

Among CRC patients with psychiatric disorders ($n = 143$), benzodiazepine users had better RFS (aHR=0.58, 95%CI: 0.35–0.96) compared with non-users (Fig. 3b).

A subgroup analyses including only CRC patients diagnosed with a psychiatric disorder showed that the effect of benzodiazepine use varied according to CRC stage. Benzodiazepines showed a protective effect on OS and RFS only in stages III and IV (aHR=0.27; 95%CI: 0.12–0.59 and aHR=0.30, 95%CI: 0.15–0.62 respectively) (Figs. 3a, 3b).

3.5.2. Effect of benzodiazepine vs. BZRD use, duration of use, corresponding ATC classification, and pharmacokinetic/pharmacodynamics benzodiazepine properties on survival outcomes

When comparing benzodiazepine users to BZRD users, improved RFS was found only in benzodiazepine users (aHR=0.47, 95%CI: 0.26–0.83; $p = 0.01$), but not in BZRD users (aHR=0.71; 95%CI: 0.27–1.83; $p = 0.48$).

Patients with long-term benzodiazepine use had better RFS (aHR=0.65; 95%CI: 0.43–0.98; $p = 0.04$) compared to patients with short-term benzodiazepine use.

Subgroup analysis according to ATC classification showed that users of benzodiazepines classified as anxiolytics (ATC classification N05BA) had improved OS and RFS compared to non-users (OS: aHR=0.53; 95%CI: 0.30–0.91; $p = 0.02$; RFS: aHR=0.54; 95%CI: 0.32–0.92; $p = 0.02$, respectively). Use of benzodiazepines/BZRDs classified as hypnotics (ATC classification N05C) had no significant effect on OS and RFS (OS: aHR=1.39; 95%CI: 0.75–2.58; $p = 0.30$ and RFS: aHR=1.33; 95%CI: 0.73–2.42; $p = 0.35$ respectively).

The effect of benzodiazepines was influenced by the pharmacokinetic and pharmacodynamics properties of the molecules. Benzodiazepines with long half-lives improved OS and RFS compared with benzodiazepines with short half-lives (aHR=0.40; 95%CI: 0.19–0.84; $p = 0.02$ and aHR=0.42; 95%CI: 0.20–0.85; $p = 0.02$ respectively). Furthermore, benzodiazepines producing active metabolites improved OS and RFS compared with molecules with non-active metabolites (aHR=0.21; 95%CI: 0.05–0.86; $p = 0.03$ and aHR=0.19; 95%CI: 0.05–0.76; $p = 0.02$ respectively).

Benzodiazepines molecules having both a long-half-life and active metabolites also improved OS and RFS (aHR=0.21; 95%CI: 0.05–0.86; $p = 0.03$ and aHR=0.19; 95%CI: 0.05–0.76; $p = 0.02$ respectively).

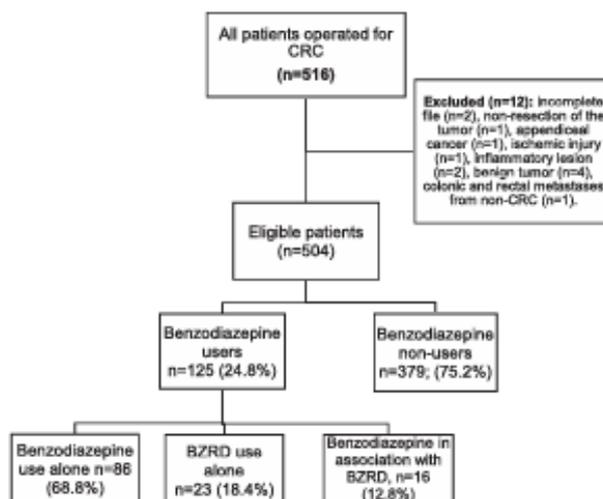


Fig. 1. Flowchart showing the process of enrollment of colorectal cancer patients.

Table 1
Demographic characteristics, clinical data and medications by benzodiazepine/benzodiazepine-related drugs (BZRD) use.

Variables	All patients (n = 504)	Benzodiazepine/BZRD non- users, (n = 379, 75%)	Benzodiazepine /BZRD users (n = 125, 25%)	p-value
Age, years	73.4 [63.9–81.8]	72.24 [63.4–80.7]	77.70 [66.4–84.7]	0.005
Female sex, n (%)	208 (41.3)	141 (37.2)	67 (53.6)	0.002
BMI, kg/m ²	25.0 [22.5–28.5]	25.0 [22.7–28.7]	24.9 [22.0–27.7]	0.32
Alcohol consumption	90 (17.9)	69 (18.2)	21 (16.8)	0.79
Family history of cancer, n (%)	104 (20.6)	77 (20.3)	27 (21.6)	0.80
Family history of CRC, n (%)	67 (13.3)	52 (13.7)	15 (12.0)	0.65
Charlson comorbidity index	0.0 [0.0–1.0]	0.0 [0.0–1.0]	1.0 [0.0–1.0]	0.03
Psychiatric disorder, n (%)	143 (28.4)	55 (14.5)	88 (70.4)	< 0.001
Depression	121 (24.0)	46 (12.1)	75 (60.0)	< 0.001
Anxiety	57 (11.3)	21 (5.5)	36 (28.8)	< 0.001
Bipolar disorder	10 (2.0)	2 (0.5)	8 (6.4)	< 0.001
Other comorbidities, n (%)				
Dementia	19 (3.8)	9 (2.4)	10 (8.0)	0.01
Epilepsy	20 (4.0)	12 (3.2)	8 (6.4)	0.12
Number of drugs/day	5.0 [2.0–7.0]	4.0 [2.0–6.0]	7.0 [5.0–9.0]	< 0.001
Medications, n (%)				
Anti-depressants	133 (26.4)	63 (16.6)	70 (56.0)	< 0.001
Thyroid hormones	45 (8.9)	34 (9.0)	11 (8.8)	0.99
Anti-seizures drugs	51 (10.1)	31 (8.2)	20 (16.0)	0.02
Antihypertensive drugs	285 (56.5)	204 (53.8)	81 (64.8)	0.04
Antipsychotic drugs	29 (5.8)	14 (3.7)	15 (12.0)	0.001
Hypolipidemic drugs	133 (26.4)	101 (26.6)	32 (25.6)	0.91
Adjuvant chemotherapy	188 (37.3)	149 (39.3)	39 (31.2)	0.11
Neoadjuvant treatment	56 (11.1)	46 (12.1)	10 (8.0)	0.25

Abbreviations: BMI = body mass index

4. Discussion

The results of the present study show that benzodiazepines/BZRDs do not seem to improve OS and RFS in patients operated for CRC. However, benzodiazepine use may improve RFS in subgroups of CRC patients with psychiatric disorders.

Studies on the effect of benzodiazepines on cancer survival are controversial. Some studies have shown a protective effect of benzodiazepines [15], while others have demonstrated a cancer risk associated with benzodiazepine use [16], however these studies had limitations. One study showed that benzodiazepines and opioid use were associated with an increased risk of 28-day mortality, but this study only included patients in the intensive care unit and is subject to a selection bias [16]. Another systematic review showed that there was no statistically significant association between benzodiazepine use and decreased survival in cancer patients, but all of the included studies were of poor methodological quality and assessed benzodiazepine use and survival time only in the last days and weeks of life [30]. No study was done to specifically assess the effect of benzodiazepines on survival as a primary outcome.

This was the first epidemiologic study to assess the effect of benzodiazepine use on OS or RFS in patients with CRC. It is well established that cancer and chemotherapy treatment have long term psychiatric effects [31], and that these symptoms are negatively associated with the survival rate of CRC patients [32]. In our study, 24% of CRC patients were diagnosed with depression, and a quarter of patients were long-term benzodiazepine/BZRD users.

The hypothesis behind the protective effect of benzodiazepines on survival could be attributed to its effect on BDNF level. Patients with psychiatric disorders are found to have lower serum BDNF levels compared to individuals without such disorders [33]. Previous studies also revealed that stressful experiences are common in cancer patients and are found to decrease the protein levels of BDNF [34,35]. Fortunately, this decrease in serum BDNF levels could be reversed after a period of treatment with psychoactive drugs [33]. This was validated in a study that showed benzodiazepine use increases plasma BDNF levels which may, in turn, improve survival in CRC patients treated with these drugs [15]. Our study explored this association and found that benzodiazepine use may have positive effects on CRC survival but only in

patients having psychiatric disorders and treated with benzodiazepines.

This study further explored the effects of pharmacokinetic/pharmacodynamic properties of benzodiazepines on CRC survival. Benzodiazepines with a longer half-life and that produce active metabolites improved OS and RFS compared with benzodiazepine molecules with a shorter half-life and that don't produce active metabolites. This is probably due to the higher levels of BDNF expressed in patients using these drugs. These results are in line with the study of Sarabi et al. which demonstrated that higher BDNF expression related to benzodiazepine use was significantly associated with better survival [15]. Molecules with longer half-life and that produce active metabolites remain longer in the body and contribute to a greater increase in BDNF and subsequently improved survival [15]. This finding is concordant with the subgroup results obtained in this study, whereby patients having a longer duration of treatment with benzodiazepines/BZRDs had better survival compared to patients treated with a shorter duration. This also may be attributed to the higher BDNF levels associated with longer term use. To date, the specific and precise dosage of benzodiazepines needed to trigger a fluctuation in BDNF levels, potentially influencing CRC survival, remains unknown, warranting further research in this area.

The effect of benzodiazepines/BZRDs on CRC survival also varied according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification (anxiolytics vs. hypnotics) of the molecule. We found that only benzodiazepine molecules classified as anxiolytics improved survival in CRC patients. Hypnotics such as zolpidem and zopiclone have a shorter half-life, which may not allow them to exert a sufficient effect on BDNF levels and improve survival in CRC patients [15]. This was further validated by our subgroup analysis, whereby only CRC patients suffering from a psychiatric disorder and using benzodiazepines had significantly improved survival. This association was not observed among BZRD (zolpidem, zopiclone) users.

The strengths of this study include the integration of multiple sources for data collection using the general cancer registry at Limoges University Hospital and medical records of the digestive, general and endocrine surgery department at Limoges University Hospital, which reduces information bias by enhancing the accuracy of the data collected. In addition, cross-validation and comparison of data from different sources can help identify discrepancies or inconsistencies, further improving data quality and reducing bias in our study.

Table 2
Colorectal cancer characteristics of patients by benzodiazepine/benzodiazepine-related drugs (BZRD) use.

Variables	All patients n = 504	Benzodiazepine/ BZRD non- users, n = 379	Benzodiazepine /BZRD users n = 125	p- value
Tumor site, n (%)				0.41
Right colon	193 (38.3)	136 (35.9)	57 (45.6)	
Colon	28 (5.6)	21 (5.5)	7 (5.6)	
Transverse				
Left colon	134 (26.6)	104 (27.4)	30 (24.0)	
Rectum	107 (21.2)	85 (22.4)	22 (17.6)	
Rectosigmoid junction	42 (8.3)	33 (8.7)	9 (7.2)	
CRC stage, n (%)				0.84
In situ	18 (3.6)	13 (3.4)	5 (4.0)	
I	89 (17.7)	69 (18.2)	20 (16.0)	
II	157 (31.2)	117 (30.9)	40 (32.0)	
III	180 (35.7)	132 (34.8)	48 (38.4)	
IV	60 (11.9)	48 (12.7)	12 (9.6)	
Type of cancer, n (%)				0.97
Lieberkühn adenocarcinoma	453 (89.9)	338 (89.2)	115 (92.0)	
Mucinous adenocarcinoma	41 (8.1)	32 (8.4)	9 (7.2)	
Medullary carcinoma	5 (1.0)	5 (1.3)	0 (0.0)	
Neuroendocrine carcinoma	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	
Signet-ring cell carcinoma	4 (0.8)	3 (0.8)	1 (0.8)	
Tumor size, n (%)				0.75
≥4 cm	260 (53.9)	193 (53.5)	67 (55.4)	
Histological type, n (%)				0.46
Well differentiated	54 (12.7)	44 (14.0)	10 (9.1)	
Moderately differentiated	325 (76.7)	239 (76.1)	86 (78.2)	
Poorly differentiated	44 (10.4)	30 (9.6)	14 (12.7)	
Undifferentiated	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	
Type of mutation, n (%)				0.60
KRAS	92 (48.4)	70 (49.3)	22 (45.8)	
BRAF	31 (16.3)	24 (16.9)	7 (14.6)	
NRAS	5 (2.6)	5 (3.5)	0 (0.0)	
No mutations	62 (32.7)	43 (30.3)	19 (39.6)	
Microsatellite status, n (%)				0.17
MSI	32 (18.5)	21 (16.0)	11 (26.2)	
MSS	141 (81.5)	110 (84.0)	31 (73.8)	
CEA positive, ng/mL	139 (34.8)	102 (34.0)	37 (37.0)	0.63
CA 19-9 positive, U/mL	56 (15.3)	47 (16.9)	9 (10.1)	0.13

CEA: carcinoembryonic antigen levels, CA 19-9: carbohydrate antigen levels

To our knowledge, this is the first epidemiological cohort study to assess the effect of benzodiazepine use on survival in CRC patients with or without psychiatric disorder. It included a high number of patients (504 patients) operated for CRC at the same hospital.

This study however has some limitations. The study was a retrospective cohort in which patients were not randomized. Consequently, the presence of residual confounding due to unmeasured confounders cannot be totally excluded. However, to address this issue, we used the propensity score and adjustment for several important confounding factors in multivariable analysis.

The presence of immortal time bias could misclassify unexposed time as exposed [36,37]. In addition, the effects of cumulative benzodiazepine doses by molecule have not been evaluated. An accurate estimate of true exposure to this class of drugs is difficult to obtain, given the considerable and heterogeneous patient non-compliance, which was not

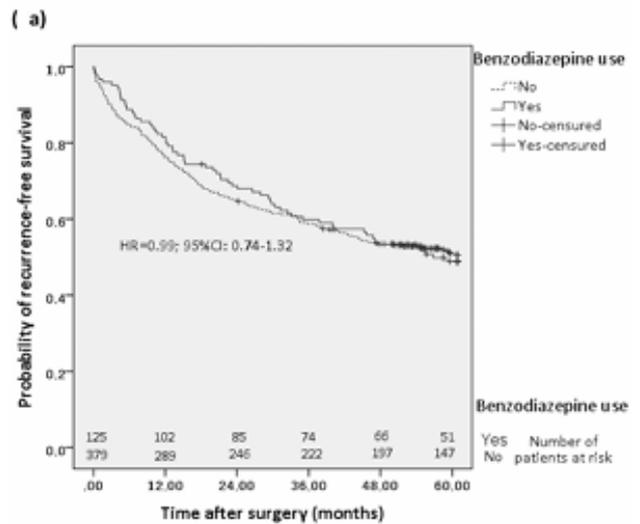
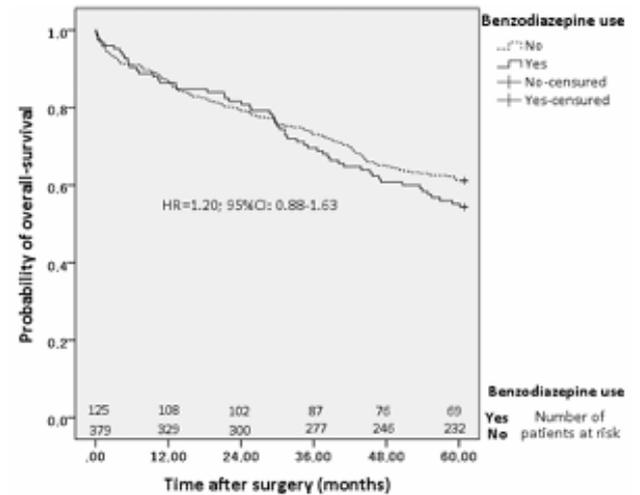


Fig. 2. Comparison of survival between benzodiazepine/benzodiazepine-related drugs users and non-users. (2a) overall survival; (2b) recurrence-free survival.

controlled for in this study. In line with other pharmacoepidemiological studies, we recognize the possibility of non-adherence to treatment.

Due to the retrospective design of the study, which relies solely on patients' medical records as data sources, a possible information bias may be present. Consequently, certain variables such as alcohol consumption and diagnosis of psychiatric disorders may have been underestimated.

This cohort included patients living in France who may be ethnically diverse and have genetic variability influencing CRC survival, response to cancer treatment, as well as drug metabolism and individual responses to benzodiazepines. However, these patients shared the same environment in the same geographical area and underwent the same surgical procedure in the same hospital. This reduces potential variations in treatment protocols and minimizes potential biases that could be introduced by environmental conditions between patients [38,39].

Prospective trials are warranted to assess the effects of benzodiazepine on CRC cancer outcomes, particularly in people with psychiatric disorders, taking into account the effect of the type of molecule, dosing regimen, and the duration of treatment.

Table 3
Overall survival assessed by the Cox regression model.

Variables	Overall-survival					
	HR	95%CI	p-value	aHR ^a	95%CI	p-value
Age at surgery, per year	1.04	1.02–1.05	< 0.001	1.04	1.02–1.05	< 0.001
Sex (female/male)	0.83	0.63–1.11	0.21	0.73	0.53–1.01	0.054
BMI, per kg/m ²	0.95	0.90–0.99	0.02			
Normal (reference)						
Underweight	3.70	2.49–5.48	< 0.001	2.89	1.91–4.38	< 0.001
Overweight/Obese	0.81	0.60–1.10	0.18	0.75	0.55–1.03	0.08
Tumor site						
Colon (reference)						
Rectum	0.75	0.53–1.08	0.12	0.94	0.65–1.37	0.75
CRC stage						
In situ, I, II (reference)						
III	1.45	1.06–1.98	0.02	1.48	1.08–2.03	0.02
IV	4.09	2.84–5.89	< 0.001	5.29	3.60–7.76	< 0.001
Charlson comorbidity index	1.24	1.12–1.38	< 0.001	1.20	1.07–1.35	0.001
Alcohol consumption	1.40	1.00–1.96	0.05	1.66	1.16–2.38	0.006
Benzodiazepine use	1.20	0.88–1.63	0.25	1.02	0.71–1.48	0.91
Propensity score	1.76	0.99–3.12	0.052	1.11	0.48–2.57	0.80
Antidepressant drugs	1.41	1.05–1.90	0.02	1.19	0.81–1.75	0.37
Antipsychotic drugs	1.26	0.72–2.21	0.42	1.12	0.62–2.04	0.71

Abbreviations: BMI=body mass index; HR=hazard ratio; CI=confidence interval.

^a Adjusted for age at surgery, sex, BMI, tumor site, cancer stage at diagnosis, Charlson comorbidity index, benzodiazepine/BZRD use, propensity score, alcohol consumption, antipsychotics, antidepressants.

Table 4
Recurrence-free survival assessed by the Cox regression model.

Variables	Recurrence-free survival					
	HR	95%CI	p-value	aHR ^a	95%CI	p-value
Age at surgery, years	1.02	1.01–1.03	< 0.001	1.03	1.02–1.04	< 0.001
Sex, female/male	0.82	0.63–1.06	0.12	0.77	0.58–1.04	0.09
BMI, kg/m ²						
Normal (reference)						
Underweight	3.54	2.41–5.19	< 0.001	2.82	1.89–4.22	< 0.001
Overweight/Obese	1.00	0.76–1.31	0.99	0.98	0.74–1.29	0.86
Tumor site						
Colon (reference)						
Rectum	0.73	0.52–1.01	0.06	0.81	0.58–1.14	0.23
Cancer stage at diagnosis						
In situ, I, II (reference)						
III	1.75	1.32–2.33	< 0.001	1.73	1.30–2.32	< 0.001
IV	6.01	4.27–8.47	< 0.001	6.83	4.75–9.80	< 0.001
Alcohol consumption	1.42	1.05–1.92	0.02	1.51	0.99–2.30	0.052
Charlson comorbidity index	0.92	0.77–1.08	0.31	1.14	1.02–1.26	0.02
Benzodiazepine use	0.99	0.74–1.32	0.94	1.00	0.72–1.40	0.99
Propensity score	1.00	0.58–1.74	0.99	0.88	0.41–1.89	0.74
Antipsychotic drugs	1.08	0.64–1.82	0.77	1.17	0.67–2.05	0.58
Antidepressant drugs	1.02	0.77–1.35	0.90	0.90	0.63–1.27	0.54

Abbreviations: BMI=body mass index; HR=hazard ratio; CI=confidence interval.

^a Adjusted for age at surgery, sex, BMI, tumor site, cancer stage at diagnosis, Charlson comorbidity index, benzodiazepine/BZRD use, propensity score, alcohol consumption, antipsychotic drug, antidepressant drugs.

5. Conclusions

In conclusion, the use of benzodiazepines does not seem to be associated with OS and RFS in patients operated for CRC. However, in patients with psychiatric disorders and with advanced CRC stage, benzodiazepine use may have better RFS. This beneficial effect is particular for benzodiazepines classified as anxiolytics, having longer half-life, and producing active metabolites. Long-term use of benzodiazepines may lead to better survival in those patients as compared to short-term use.

Consequently, it is recommended to early screen cancer patients for psychiatric disorders and promptly consider benzodiazepine treatment. Further studies and warranted to determine the optimal use, dosage, duration, and long-term effects of benzodiazepine treatment in CRC patients with psychiatric disorders.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

CRedit authorship contribution statement

Zelnab Tarhini: Conceptualization, methodology, validation, formal analysis, investigation, data curation, original draft preparation, writing-review and editing, visualization, project administration. **Julien Magne:** methodology, writing—review and editing, validation. **Pierre-Marie Preux:** methodology, writing—review and editing, validation. **Alexis Parenté:** validation, writing—review and editing. **Muriel Mathonnet:** validation, writing—review and editing. **Nild Christou:** Conceptualization, methodology, validation, writing—review and editing, supervision, project administration. **Jeremy Jost:**

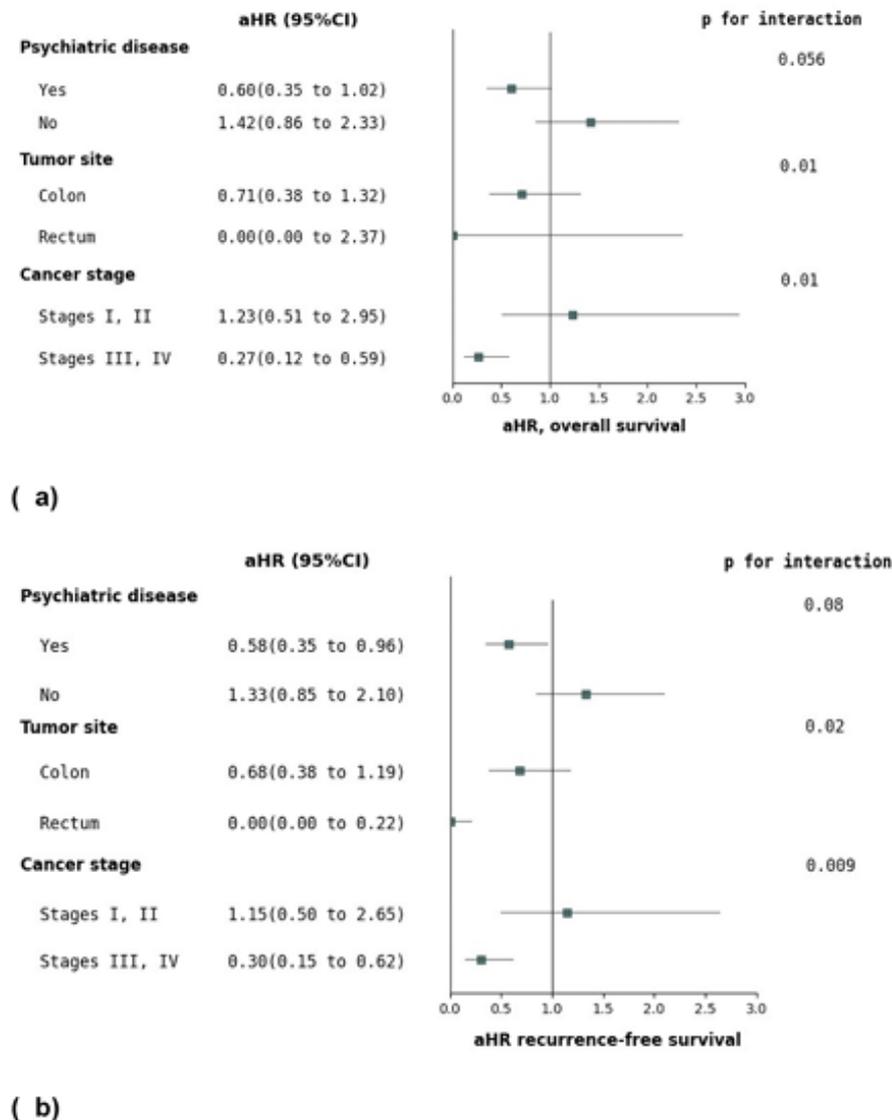


Fig. 3. Forest plot for subgroup analysis: effect of benzodiazepine on (3a): overall-survival, (3b): recurrence-free survival. aHR: adjusted hazard ratio.

Conceptualization, methodology, validation, writing—review and editing, supervision, project administration. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgments

We would like to thank the members of the General Cancer Registry in Haute-Vienne for their professional support and contribution to this study.

Institutional review board statement

The approval for this study was obtained by the Ethics Committee of

the University Hospital of Limoges (NO 479–2021-135).

References

- [1] Cancer colorectal: modalités de dépistage et de prévention chez les sujets à risque élevé et très élevé. Haute Autorité de Santé n.d. (https://www.has-sante.fr/jcms/c_2772744/fr/cancer-colorectal-modalites-de-depistage-et-de-prevention-chez-le-s-sujets-a-risque-eleve-et-tres-eleve) (accessed March 20, 2021).
- [2] Global Cancer Observatory, all cancers. Globocan 2020 2020. (<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>) (accessed January 7, 2021).
- [3] H. Le, A. Ziogas, S.M. Lipkin, J.A. Zell, Effects of socioeconomic status and treatment disparities in colorectal cancer survival, *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 17 (2008) 1950–1962, <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-07-2774>.
- [4] S.O. Dulton, T.M. Laursen, L. Ross, P.B. Mortensen, C. Johansen, Risk for hospitalization with depression after a cancer diagnosis: a nationwide, population-based study of cancer patients in Denmark from 1973 to 2003, *JCO* 27 (2009) 1440–1445, <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.5526>.
- [5] M. Shaheen Al Ahwal, F. Al Zabeh, D.A. Khalifa, M.G. Sehlo, R.G. Ahmad, H. G. Koenig, Depression in patients with colorectal cancer in Saudi Arabia, *Psychooncology* 24 (2015) 1043–1050, <https://doi.org/10.1002/pon.3706>.
- [6] M.J. Massie, Prevalence of depression in patients with cancer, *JNCI Monogr.* 2004 (2004) 57–71, <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgh014>.

- [7] A. Gupta, G. Bhattacharya, K. Balam, D. Tampi, R.R. Tampi, Benzodiazepine use among older adults, *Neurodegener. Dis. Manag* 11 (2021) 5–8, <https://doi.org/10.2217/nms-2020-0056>.
- [8] D.T. Maust, L.A. Lin, F.C. Blow, Benzodiazepine use and misuse among adults in the United States, *Psychiatr. Serv.* 70 (2019) 97–106, <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201800321>.
- [9] F. Torres-Bondia, J. de Bañlle, L. Galván, M. Buti, F. Barbé, G. Piñol-Ripoll, Trends in the consumption rates of benzodiazepines and benzodiazepine-related drugs in the health region of Lleida from 2002 to 2015, *BMC Public Health* 20 (2020), 818, <https://doi.org/10.1186/s12889-020-08984-z>.
- [10] Benzodiazepine - an overview | ScienceDirect Topics n.d. (<https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/benzodiazepine>) (accessed June 16, 2022).
- [11] Oh T.K., Hwang I., Song L.-A. Long-term benzodiazepine usage and mortality in patients with chronic non-cancer musculoskeletal pain: A Nationwide cohort study. *Pain Practice* n.d./n/a. <https://doi.org/10.1111/papr.13312>.
- [12] H.-B. Kim, S.-K. Myung, Y.C. Park, B. Park, Use of benzodiazepine and risk of cancer: a meta-analysis of observational studies, *Int J. Cancer* 140 (2017) 513–525, <https://doi.org/10.1002/ijc.30443>.
- [13] T.-R. Peng, L.-J. Yang, T.-W. Wu, Y.-C. Chao, Hypnotics and risk of cancer: a meta-analysis of observational studies, *Med. (Kaunas.)* 56 (2020) 513, <https://doi.org/10.3390/medicina56100513>.
- [14] J. Brandt, C. Leong, Benzodiazepines and Z-drugs: an updated review of major adverse outcomes reported on in epidemiologic research, *Drugs R. D.* 17 (2017) 493–507, <https://doi.org/10.1007/s40268-017-0207-7>.
- [15] M. Sarabi, A. Perraud, C. Mazouffre, M. Nouaille, M.-O. Jauberteau, M. Mathonnet, Psychoactive drugs influence brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin 4/5 levels in the serum of colorectal cancer patients, *Biomed. Rep.* 6 (2017) 89–94, <https://doi.org/10.3892/br.2016.801>.
- [16] J. Li, H. Gao, H. Zhang, W. Lin, Effects of propofol, benzodiazepines, and opioids on survival in cancer patients: a retrospective cohort study based on MIMIC-III, *Biotechnol. Genet. Eng. Rev.* 0 (2023) 1–14, <https://doi.org/10.1080/02648725.2023.2186309>.
- [17] T.K. Oh, H.Y. Park, L.-A. Song, Benzodiazepine use and long-term mortality in South Korean adult population: a cohort study, *Yonsei Med. J.* 62 (2021) 528–534, <https://doi.org/10.3349/ymj.2021.62.6.528>.
- [18] L.-M. Sun, J.-A. Liang, C.-L. Lin, S. Sun, C.-H. Kao, Risk of mood disorders in patients with colorectal cancer, *J. Affect. Disord.* 218 (2017) 59–65, <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.04.050>.
- [19] A. Panes, H. Verdoux, A. Fourrier-Réglat, D. Berdai, A. Pariente, M. Tournier, Use of benzodiazepines non-compliant with guidelines in patients with psychiatric and non-psychiatric chronic disorders, *Gen. Hosp. Psychiatry* 65 (2020) 21–27, <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2020.03.006>.
- [20] T. a T. Kurko, L.K. Saastamoinen, S. Tähkäpää, A. Tuulio-Henriksson, T. Taiminen, J. Tiihonen, et al., Long-term use of benzodiazepines: definitions, prevalence and usage patterns - a systematic review of register-based studies, *Eur. Psychiatry* 30 (2015) 1037–1047, <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.09.003>.
- [21] N. de Gier, W. Goegels, P. Lacassen, R. Oude Voshaar, J. Mulder, F. Zitman, Discontinuation of long-term benzodiazepine use: 10-year follow-up, *Fam. Pract.* 28 (2011) 253–259, <https://doi.org/10.1093/fampra/cmq113>.
- [22] C. Sjöstedt, H. Ohlsson, X. Li, K. Sundquist, Socio-demographic factors and long-term use of benzodiazepines in patients with depression, anxiety or insomnia, *Psychiatry Res.* 249 (2017) 221–225, <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.01.046>.
- [23] Fichiers des personnes décédées depuis 1970 | Insee n.d. (<https://www.insee.fr/fr/information/4190491>) (accessed April 9, 2023).
- [24] S.N. Zafar, C.-Y. Hu, R.A. Snyder, A. Caddy, Y.N. You, L.M. Lowenstein, et al., Predicting risk of recurrence after colorectal cancer surgery in the United States: an analysis of a special commission on cancer national study, *Ann. Surg. Oncol.* 27 (2020) 2740–2749, <https://doi.org/10.1245/s10434-020-08238-7>.
- [25] M.R. Weiser, AJCC 8th edition: colorectal cancer, *Ann. Surg. Oncol.* 25 (2018) 1454–1455, <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6462-1>.
- [26] Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. Arlington, VA, US: American Psychiatric Publishing, Inc.; 1994.
- [27] T. Frandsgaard, L.C. Thygesen, I. Gøgenur, Association between metformin use after surgery for colorectal cancer and oncological outcomes: a nationwide register-based study, *Int J. Cancer* 143 (2018) 63–72, <https://doi.org/10.1002/ijc.31305>.
- [28] M.E. Charlson, P. Pompei, K.L. Ales, C.R. MacKenzie, A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation, *J. Chronic Dis.* 40 (1987) 373–383, [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8).
- [29] M. Nayan, A. Finelli, M.A.S. Jewett, D.N. Juurlink, P.C. Austin, G.S. Kulkarni, et al., Metformin use and kidney cancer outcomes in patients with diabetes: a propensity score analysis, *Clin. Genitourin. Cancer* 15 (2017) 300–305, <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2016.06.008>.
- [30] S.B. O'Donnell, M.K. Nicholson, J.W. Boland, The association of benzodiazepines and z-drugs with mortality in patients with cancer: a systematic review, *BMJ Support Palliat. Care* 8 (2018) A9.
- [31] C.S. Denlinger, A.M. Barsevick, The challenges of colorectal cancer survivorship, quiz 894, *J. Natl. Compr. Canc Netw.* 7 (2009) 883–893, <https://doi.org/10.6004/jcn.2009.0058>.
- [32] E. Varela-Moreno, F. Rivas-Ruiz, M. Padilla-Ruiz, J. Alcaide-García, I. Zarcos-Pedrinaci, T. Téllez, et al., Influence of depression on survival of colorectal cancer patients drawn from a large prospective cohort, *Psychooncology* 31 (2022) 1762–1773, <https://doi.org/10.1002/pon.6018>.
- [33] S. Sen, R. Duman, Serum BDNF, Sanacora G. Depression and anti-depressant medications: meta-analyses and implications, *Biol. Psychiatry* 64 (2008) 527–532, <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.05.005>.
- [34] M.A. Smith, S. Mäkinen, R. Kvetnansky, R.M. Post, Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus, *J. Neurosci.* 15 (1995) 1768–1777, <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-03-01768.1995>.
- [35] A.E. Autry, L.M. Monteggia, Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders, *Pharm. Rev.* 64 (2012) 238–258, <https://doi.org/10.1124/pr.111.005108>.
- [36] S. Suissa, L. Azoulay, Metformin and the risk of cancer: time-related biases in observational studies, *Diabetes Care* 35 (2012) 2665–2673, <https://doi.org/10.2337/dc12-0788>.
- [37] K. Yadav, R.J. Lewis, Immortal time bias in observational studies, *JAMA* 325 (2021) 686–687, <https://doi.org/10.1001/jama.2020.9151>.
- [38] Y. Cheng, Y. Chen, C. Zhou, L. Shen, F. Tu, J. Xu, et al., For colorectal cancer patients with type II diabetes, could metformin improve the survival rate? A meta-analysis, *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 44 (2020) 73–81, <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2019.06.009>.
- [39] Z. Tarchini, K. Manceur, J. Magne, M. Mathonnet, J. Jost, N. Christou, The effect of metformin on the survival of colorectal cancer patients with type 2 diabetes mellitus, *Sci. Rep.* 12 (2022), 12374, <https://doi.org/10.1038/s41598-022-16677-3>.

IV.5. Conclusion

L'utilisation de benzodiazépines ne semble pas être associée à la survie globale (SG) et à la survie sans récurrence (SSR) chez les patients opérés d'un CCR.

Cependant, chez les patients atteints de troubles psychiatriques, l'utilisation de benzodiazépines est associée à une bonne survie sans récurrence par rapport aux personnes qui n'en utilisent pas.

Cet effet bénéfique est particulièrement marqué pour les benzodiazépines classées comme anxiolytiques, ayant une demi-vie plus longue et produisant des métabolites actifs. De plus, l'utilisation à long terme de benzodiazépines peut conduire à une meilleure survie chez ces patients par rapport à une utilisation à court terme.

Par conséquent, il est recommandé de dépister précocement les troubles psychiatriques chez les patients atteints de cancer et d'envisager un traitement par benzodiazépines.

D'autres études sont nécessaires pour déterminer l'utilisation optimale, le dosage, la durée et les effets à long terme du traitement par benzodiazépines chez les patients atteints de cancer et souffrant de troubles psychiatriques.

Chapitre V. Impact des inégalités sociales et de facteurs biopsychosociaux sur la survie des patients atteints de cancer colorectal

Après l'évaluation des facteurs psychologiques tels que le traitement par des benzodiazépines pour les troubles psychiatriques dans le chapitre précédent, nous avons examiné dans ce chapitre l'effet des facteurs sociaux tels que la défavorisation sociale. Celui-ci a été évalué à l'aide de l'indice de défavorisation sociale (European deprivation index EDI) basé sur l'adresse des patients au moment du diagnostic du CCR (175).

En outre, les antidépresseurs, qui n'avaient pas un effet sur la survie dans le chapitre précédent, ont été évalués dans une analyse de sous-groupe dans ce chapitre, selon les différentes familles de médicaments antidépresseurs, afin de déterminer si certaines familles spécifiques pourraient avoir une influence sur la survie des patients atteints de CCR.

Résumé

Introduction : Les inégalités sociales de santé en matière de survie existent pour la plupart des tumeurs malignes dans de nombreux pays. Notre objectif était d'évaluer l'effet des inégalités sociales sur la survie globale (SG), la survie nette (SN) et la survie sans récurrence (SSR) chez les patients opérés d'un cancer colorectal (CCR) à Limoges, Haute-Vienne, France, en tenant compte des facteurs biopsychosociaux influençant la survie.

Méthode : Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective incluant les patients opérés d'un CCR au centre hospitalier universitaire (CHU) de Limoges entre 2015 et 2018. Les données ont été recueillies à partir de deux sources : les dossiers médicaux des patients du service de chirurgie digestive, générale et endocrinienne du CHU de Limoges, et le registre général des cancers de la Haute-Vienne. Les données recueillies comportaient les caractéristiques socio-démographiques des patients, du CCR, les comorbidités et les traitements. L'indice européen de défavorisation a été utilisé pour définir le niveau de défavorisation sociale. La SG, la SN et la SSR ont été mesurées 5 ans après la chirurgie.

Résultats : Au total, 247 patients opérés pour un CCR entre 2015 et 2018 ont été inclus. L'âge moyen des patients était de 71,6 ans et 61,5% des patients étaient des hommes. Les patients vivant dans des zones défavorisées (Q4-Q5 du score de défavorisation) présentaient plus de comorbidités selon le score ASA (American Society of Anesthesiologists) de la classification de l'état physique par rapport aux patients vivant dans des zones favorisées (Q1-Q3) (13,2% vs 3,2% ASA 4 ; $p = 0,03$). En revanche, il n'y avait pas de différence de diagnostic par dépistage organisé entre ces deux groupes (13,5% vs. 14,7% ; $p=0,97$). Dans l'analyse de survie, les patients vivant dans une zone défavorisée (Q4-Q5) avaient une SG, une SN et une SSR à 5 ans significativement plus faibles que les patients vivant dans une zone favorisée (Q1-Q3) (SG : $42,2 \pm 2,0$ Vs. $46,3 \pm 1,8$; $p=0,03$), (SN : $47,1 \pm 1,9$ Vs. $54,5 \pm 1,3$; $p<0,001$) et (SSR : $34,2 \pm 2,4$ Vs. $41,2 \pm 2,0$; $p=0,01$), respectivement.

En analyse multivariée, le modèle de Cox a montré que les patients vivant dans une zone défavorisée (Q4-Q5) avaient un risque plus élevé de mortalité après une chirurgie du CCR que les patients vivant dans une zone favorisée (Q1-Q3) (aHR : 2,4 ; 95%CI : 1,7-3,6 ; $p<0,001$). Les autres facteurs indépendants associés à la SG étaient l'âge (aHR=1,04 ; 95%CI : 1,02-1,06), le score de Charlson (aHR=1,2 ; 95%CI : 1,1-1,3), le stade III ou IV du CCR (aHR : 2,4 ; 95%CI : 1,7-3,6) et la consommation d'alcool (aHR=1,96 ; 95%CI : 1,26-3,07).



Conclusion : La défavorisation sociale diminue la survie globale, la survie nette et la survie sans récurrence des patients atteints de CCR après ajustement pour plusieurs facteurs biopsychosociaux. Les disparités de survie pourraient être liées à une disparité dans la situation des patients au moment du diagnostic, ceux vivant dans des zones défavorisées présentant davantage de comorbidités.

V.1. Introduction

Le rôle de l'environnement social dans la santé a été établi depuis de nombreuses années et concerne une grande variété de maladies, tant chroniques qu'aiguës, y compris les pathologies digestives (176). Les études sur les déterminants sociaux de la santé se basent sur diverses mesures de la situation sociale, que ce soit au niveau individuel (comme le niveau d'éducation, le revenu, la situation professionnelle, etc.) ou au niveau environnemental, telles que le taux de personnes vivant sous le seuil de pauvreté, au chômage ou peu qualifiées, dans un quartier donné. De plus, l'accessibilité aux soins de santé est également un élément essentiel à prendre en compte (177).

Actuellement, les études sur les déterminants sociaux de santé se justifient pour identifier et comprendre les mécanismes sous-jacents à l'origine des inégalités sociales de santé (ISS) ainsi que l'impact de ces inégalités sur les résultats de santé afin de proposer des politiques de santé publique appropriées et d'orienter les programmes et les pratiques visant à lutter contre ces inégalités.

La réduction des ISS reste un objectif politique majeur dans de nombreux pays. Ainsi, les débats actuels de la politique de santé publique témoignent de la volonté de lutter contre ces inégalités et de garantir l'accès aux soins pour tous.

Des études menées par le Centre international de recherche sur le cancer (IARC) en 1997 et par Woods et al., en 2005 ont démontré l'existence des inégalités socio-économiques en matière de survie en cancer pour la plupart des tumeurs malignes et dans de nombreux pays (178,179).

À cet égard, notamment dans le domaine du cancer, il serait utile de disposer d'études fondées non seulement sur des facteurs individuels, cliniques et psychiques, mais aussi sur des aspects plus larges de l'environnement social dans lequel vivent les patients, avec des données couvrant l'ensemble de la sphère sociale des patients. En intégrant ces données, les chercheurs peuvent identifier les disparités sociales en matière de diagnostic, de traitement et de résultats cliniques et pronostiques pour différents groupes de patients atteints de cancer. Cette approche holistique permet également de concevoir des interventions plus efficaces et sur-mesure, qui tiennent compte des contextes sociaux et des besoins spécifiques des patients.

Dans le cas du cancer colorectal (CCR), des progrès considérables ont été réalisés au cours des 30 dernières années en matière de prévention, de diagnostic et de traitement multidisciplinaire, ce qui se traduit aujourd'hui par un taux de survie à 5 ans de 63 %, tous stades confondus (180). Cependant, tous les patients n'ont pas bénéficié et ne bénéficient toujours pas de manière égale de ces avancées, en partie à cause des inégalités sociales en matière de santé.

Les inégalités sociales peuvent survenir à différents stades du cancer, depuis l'exposition aux facteurs de risque jusqu'au diagnostic, au traitement et au suivi post-traitement.

Concernant l'influence des ISS sur l'incidence des cancers, une exposition socialement stratifiée aux facteurs de risque pourrait expliquer le gradient d'incidence constatée selon les localisations cancéreuses étudiées. Une étude réalisée par les registres des cancers en France en 2018 a montré que certains cancers sont plus fréquents dans les catégories sociales les plus défavorisées (voies aérodigestives supérieures, poumon), d'autres sont plus fréquents dans les classes sociales les plus favorisées (sein, mélanome, prostate) (181).

Des études antérieures suggèrent plusieurs explications à l'association entre les inégalités socio-économiques et le risque accru de cancer, à savoir la distribution inégale des facteurs de risque liés au mode de vie et les expositions professionnelles et environnementales. Dans de nombreux pays, les facteurs de risque de cancer liés au mode de vie, tels que le tabagisme, les régimes alimentaires malsains, l'inactivité physique et l'obésité, sont plus fréquents chez les personnes vivant dans des zones défavorisées.

Outre les facteurs liés au mode de vie, l'exposition à des substances cancérigènes sur le lieu de travail et dans l'environnement de vie, auxquelles sont confrontés les membres des groupes socio-économiques inférieurs, ainsi que l'exposition à la pollution de l'air dans l'environnement de vie, peuvent également contribuer à l'impact des inégalités socio-économiques sur le risque de cancer (182).

Les ISS ont également un impact sur la participation aux campagnes de dépistage et par conséquent, sur la survie des patients atteints de cancer. Une revue de la littérature a montré que les femmes les plus défavorisées étaient moins susceptibles de participer au dépistage du cancer du sein (183). Cet impact de la défavorisation sur la participation au dépistage peut alors conduire à un retard dans la prise en charge et à une diminution de la survie après le cancer. En outre, certaines études ont montré que, parmi les femmes dépistées, la survie diminuait avec l'augmentation des niveaux de défavorisation (184).

Une revue systématique publiée en 2021 a étudié les ISS de survie dans le cancer, en particulier le CCR. Les résultats étaient discordants et varient d'un pays à l'autre (Angleterre, Australie, Suède, Nouvelle-Zélande, etc.). De multiples facteurs ont été identifiés comme ayant un impact sur la survie, tels que le stade du cancer, les comorbidités, les caractéristiques de la tumeur et sa prise en charge thérapeutique. Cependant, en raison de l'hétérogénéité de la mesure des ISS et de la survie, une conclusion n'a pas pu être tirée. Néanmoins, les différents systèmes de soins de santé dans lesquels se déroule l'étude semblent avoir une importance considérable dans l'analyse des inégalités sociales de survie (185).

Dans le cas du CCR, l'association entre l'augmentation de l'incidence et la défavorisation n'est pas homogène d'un pays à l'autre. Une exposition différente aux facteurs de risque de CCR liés au mode de vie, à travers le gradient de défavorisation, pourrait expliquer ces variations. Kuznetsov et al. ont examiné les inégalités socio-économiques en Bavière, en Allemagne. Ils ont montré une augmentation du risque de CCR dans les zones les plus défavorisées, tant chez les hommes que chez les femmes, ainsi qu'un excès de risque de cancer du poumon chez les hommes (186,187).

En France, bien que le système de santé soit fondé sur le principe de l'universalisme, les études comparatives internationales montrent que les ISS sont particulièrement élevées. Ainsi, face à la persistance d'un gradient social de mortalité depuis les années 1990, les efforts politiques se concentrent sur le public qui compose « le bas de l'échelle sociale » (188). Dans cette optique, la lutte contre les inégalités socio-économiques et territoriales en France est considérée comme l'une des priorités de la stratégie décennale de lutte contre le cancer 2021-2030 et elle était également une priorité du Plan national cancer 2014-2019 (189,190).

La recherche sur les déterminants sociaux de la santé en France s'appuie sur l'un des deux indices principalement utilisés : l'indice de désavantage social French DEPrivation index (FDEP) et l'European Deprivation Index (EDI). Les registres de cancer utilisent l'indice européen de défavorisation (EDI) qui fournit une mesure agrégée de l'environnement socio-économique d'un individu donné dans un environnement géographique donné à un moment donné (47). Pour évaluer l'effet de ces indices sociaux, la survie est évaluée et représente un indicateur clé de l'efficacité globale des systèmes de santé dans la gestion du cancer (191). Concernant les inégalités de survie pour le cancer en France, plusieurs études ont été réalisées sur les inégalités sociales en utilisant les données du Réseau Français des registres des cancers (FRANCIM).

Bryère et al. ont pu évaluer l'effet des inégalités sociales des patients diagnostiqués d'un cancer entre 2006 et 2009 en France et enregistrés dans FRANCIM sur l'incidence du cancer et la mortalité (181). En ce qui concerne le CCR, les auteurs n'observaient pas d'association entre l'incidence du CCR et la défavorisation mais à l'inverse un excès de mortalité. Les ISS étaient en défaveur de la survie pour les catégories sociales les plus défavorisées (181,192). Cependant, cette étude présente certaines limites. La population étudiée comprenait tous les cas de cancers enregistrés dans les registres français entre 2006 et 2009 qui ne couvrent que 20 % de la population française. Ainsi, certains registres ayant été mis en place en 2009, cette étude n'a pas pu inclure leurs données, en particulier les zones qui pourraient représenter un territoire « défavorisé ». En outre, la période d'étude a commencé en 2006, lorsque certains registres ont commencé à enregistrer systématiquement les adresses des patients pour le géocodage afin d'assigner chaque patient à un IRIS.

Dans une étude réalisée en 2021 par le réseau Français des registres du cancer sur 54 507 patients diagnostiqués d'un cancer digestif entre 2006 et 2009, il a été démontré que la survie liée au cancer en France était plus faible chez les patients vivant dans les zones les plus défavorisées par rapport à ceux vivant dans les zones les moins défavorisées (83). Les écarts varient selon les localisations tumorales. Une différence marquée a été observée pour le CCR en particulier, avec un risque de surmortalité de près de 20 % pour les patients vivant dans les zones les plus défavorisées par rapport aux zones les moins défavorisées (83). En outre, l'influence de l'environnement social sur la survie était plus importante chez les hommes que chez les femmes. Les auteurs suggèrent que ces différences sont probablement dues à la manière dont le CCR est diagnostiqué, géré et traité, ainsi qu'à un déterminisme social présumé de la participation au dépistage qui est plus forte chez les femmes que chez les hommes.

Cependant, l'analyse était limitée par le manque d'informations sur le stade du cancer au moment du diagnostic, les comorbidités et les modalités de traitement dans l'étude, qui sont les facteurs pronostiques les plus importants pour la survie du cancer, souvent liés à la situation sociale elle-même. Ces paramètres ne sont pas collectés en routine par les registres du cancer en France. Une perspective a été suggérée par les auteurs de cette étude de compléter ce travail et réaliser une étude impliquant la collecte de divers paramètres cliniques et biologiques en plus des paramètres sociaux sur un échantillon plus restreint.

L'effet social sur la survie dans le cas du cancer ne se limite pas à son effet uniquement sur la survie mais peut s'étendre à d'autres facteurs biologiques, cliniques et psychiques qui sont aussi des facteurs pronostiques importants souvent liés à la situation sociale elle-même et qui pourraient à leur tour influencer la survie dans le cas du cancer.

Une revue systématique a révélé une association entre la classe sociale et l'accès aux traitements pour les personnes souffrant de troubles psychiatriques (193). Les personnes

issues de classes sociales inférieures semblent accéder au traitement à des moments plus tardifs du parcours de soins que les personnes issues de classes sociales supérieures.

Étant donné que le traitement par des médicaments psychoactifs pourrait améliorer la survie des patients atteints de cancer et diagnostiqués d'un trouble psychiatriques, et ceci en augmentant les niveaux de facteur neurotrophique dérivé du cerveau (73,194), il serait pertinent d'évaluer l'impact du traitement des troubles psychiatriques chez les patients atteints de CCR. Selon la méta-analyse réalisée par Merabtine et al., les antidépresseurs et les antipsychotiques augmentent significativement les niveaux de facteur neurotrophique dérivé du cerveau dans le sérum chez les patients atteints de maladies psychiatriques, ce qui pourrait à son tour améliorer la survie des patients, comme indiqué dans l'étude menée par Sarabi et al (73).

De plus, les ISS jouent un rôle dans le mode de présentation du patient au moment du diagnostic. Les personnes issues de milieux défavorisés ont souvent un accès limité aux services de dépistage et de diagnostic précoces, ce qui entraîne souvent un retard dans la détection de la maladie. Ce retard peut conduire à des présentations cliniques plus avancées du CCR, avec des stades d'envahissement loco-régionaux ou à distance de la maladie au moment du diagnostic. En outre, les personnes issues de milieux socio-économiques défavorisés sont plus susceptibles de présenter des comorbidités qui pourraient influencer la survie liée au CCR. Par conséquent, ces ISS ont un impact significatif sur la présentation clinique, le stade au moment du diagnostic, et *in fine*, la survie des patients atteints de CCR (47).

Il sera donc important de prendre en compte ces différents facteurs cliniques, psychologiques et sociaux, qui couvrent l'environnement biopsychosocial du patient, dans l'évaluation des facteurs affectant la survie liée au CCR (8,9).

Par conséquent, notre objectif dans cette étude était de poursuivre les travaux antérieurs réalisés dans les registres de cancer et d'évaluer l'effet des inégalités sociales de santé sur la survie globale, la survie nette et la survie sans récurrence chez les patients opérés d'un CCR, en tenant compte des autres facteurs pronostiques : cliniques et psychologiques.

V.2. Méthodologie

V.2.1. Schéma d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle de type cohorte rétrospective.

V.2.2. Population d'étude

La population incluse dans l'étude comprend les patients opérés d'un CCR dans le service de Chirurgie digestive, générale et endocrinienne du CHU de Limoges entre 2015 et 2018 et résidant dans le département de la Haute-Vienne en France.

V.2.3. Critères d'inclusion et exclusion

Pour être inclus, les patientes devaient :

- Être âgés de 18 ans et plus
- Être atteints d'un cancer du côlon (C18.0, C18.2-C18.7), de la jonction recto-sigmoïde (C19) ou du rectum (C20)

- Avoir été opérés d'un CCR entre 2015 et 2018 au CHU de Limoges.

Ont été exclus les patients :

- Sous tutelle ou curatelle
- Opérés entre 2015 et 2018, mais avec des antécédents de CCR avant cette date.
- Diagnostiqués d'un cancer de l'appendice (C18.1) ou d'un cancer du canal anal (C21)
- Porteurs de métastases coliques ou rectales d'un autre cancer primitif.

V.2.4. Collecte de données

V.2.4.1. Données sociodémographiques et cliniques

La collecte des données était réalisée à partir des dossiers médicaux informatiques des patients à partir de plusieurs sources. Nous distinguons ainsi parmi les sources :

- Les dossiers médicaux des patients atteints de CCR du service de chirurgie digestive, générale et endocrinienne du CHU de Limoges
- Les dossiers des patients du registre général des cancers de la Haute-Vienne en France.

Les sources utilisées pour la collecte des données dans le registre du cancer étaient les suivantes :

- Les Départements d'Information Médicale (DIM, PMSI) des établissements publics et privés (établissements autorisés à administrer des traitements anticancéreux et/ou à pratiquer la chirurgie carcinologique, la radiothérapie externe ou la curiethérapie). La liste des personnes domiciliées en Haute-Vienne, ayant été hospitalisées et prises en charge dans ces hôpitaux publics et privés est transmise au Registre à partir des bases PMSI de ces établissements, à une fréquence annuelle.
- La Direction Régionale du Service Médical de l'Assurance Maladie. Les services médicaux de l'Assurance Maladie de Nouvelle-Aquitaine transmettent annuellement au Registre la liste des patients résidant en Haute-Vienne et bénéficiant pour la première fois d'une prise en charge ALD (exonération liée à une Affection-Longue-Durée) pour une pathologie tumorale.
- Les laboratoires d'anatomie pathologique et les laboratoires d'hématologie, de biologie moléculaire et de cytogénétique publics et privés de la Haute-Vienne. Ils fournissent des informations indispensables au diagnostic et à la classification de nombreuses pathologies tumorales. La liste des personnes atteintes d'un cancer nous est transmise avec les comptes rendus des examens réalisés dans le cadre de l'investigation du cancer.
- Les fiches de Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP), organisées par Dispositif Spécifique Régional du Cancer (DSRC) Onco-Nouvelle-Aquitaine et le Centre de Coordination en Cancérologie de la Haute Vienne (3C87). Le DSRC transmet annuellement la liste des patients résidant en Haute-Vienne pour lesquels une RCP a eu lieu. Le Registre peut également être amené à consulter des fiches RCP directement via l'appli K-Process, le dossier communiquant en cancérologie, centralisant toutes les informations relatives à la prise en charge carcinologique de chaque patient, tout au long de son parcours de soins. Cette consultation se fait par une recherche directe dans la base de données servant de support aux RCP.

- Des médecins traitants ou des médecins spécialistes d'organe intervenus dans la prise en charge des patients pour lesquels des notifications sont parvenues au Registre. Ils sont contactés en cas de besoin, souvent pour des précisions et une confirmation de diagnostic ou encore pour obtenir les dernières nouvelles du patient.

V.2.4.2. Les données de survie et de mortalité :

Elles ont été collectées à partir de plusieurs sources :

- Les listes électorales remis par la Préfecture de la Haute-Vienne au Registre
- Le répertoire national d'identification des personnes physiques (RNIPP)
- L'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE) qui met à jour la publication des décès tous les mois
- Le certificat de décès figurant dans le dossier médical informatisé du patient au CHU de Limoges permettant aussi de déterminer la cause du décès du patient.

V.2.5. Exposition

V.2.5.1. Indice Européen de Défavorisation

L'Indice européen de défavorisation (European deprivation index, EDI) représente un indice agrégé de défavorisation sociale, utilisable en France et basé sur les données de l'enquête EU-SILC (European Union Statistics on Income and Living Conditions), recensement national de 2011. Il permet une évaluation de l'environnement dans lequel vit un individu d'une aire géographique donnée, à un moment donné, en utilisant l'adresse de son domicile (175).

L'EDI est un score calculé à partir des plus petites zones géographiques françaises, appelées IRIS ("Ilots Regroupés pour l'Information Statistique" ; zone d'une population d'environ 2000 personnes). Un score de défavorisation est ensuite attribué à chaque patient en fonction de son adresse résidentielle au moment du diagnostic qui est géocodée.

Pour chaque cancer enregistré, l'adresse du domicile du patient au moment du diagnostic a été collectée et géolocalisée. Pour les patients dont l'adresse était inconnue ou incomplète au moment du diagnostic, la mairie correspondant à la commune du patient a été appelée pour recueillir les informations manquantes sur l'adresse. Au total, 165 mairies ont été appelées pour compléter les données d'adresse des patients.

Le score EDI est catégorisé en quintiles selon la distribution nationale : du quintile 1 correspondant aux zones les plus favorisées au quintile 5 qui correspond aux zones les plus défavorisées (195,196).

En France, le calcul du score EDI comprend dix composantes reflétant au mieux la défavorisation individuelle : surpeuplement, pas d'accès à un système de chauffage central ou électrique, non-propiétaire, chômage, nationalité étrangère, pas d'accès à une voiture, ouvrier non qualifié ou agriculteur, ménage de 6 personnes ou plus, faible niveau d'éducation, et éducation monoparentale. Des régressions logistiques multivariées sont effectuées pour sélectionner et pondérer les variables reflétant le mieux la défavorisation.

Cet EDI est disponible auprès de la plateforme méthodologique nationale pour l'étude et la réduction des inégalités sociales en cancérologie (MapInMed) (94).

La plateforme Map In Med fournit des données de géolocalisation et de géocodage pour synchroniser l'adresse du patient au moment du diagnostic avec des coordonnées géographiques précises (Latitude/Longitude). Cette méthode permet également d'associer une localisation exacte à chaque patient atteint d'un cancer, de lui attribuer un IRIS et l'indice de défavorisation européen correspondant.

Dans notre étude, la version catégorielle (quintiles nationaux) du score EDI a été utilisée : la catégorie favorisée (Q1-Q3) et la catégorie défavorisée (Q4-Q5). Une comparaison des caractéristiques sociodémographiques, cliniques et de survie entre les catégories EDI les plus favorisées (Q1-Q3) et les plus défavorisées (Q4-Q5) a été effectuée (197).

Une analyse de sous-groupe a été réalisée parmi les patients atteints de troubles psychiatriques afin d'évaluer l'effet du traitement par des antidépresseurs et des antipsychotiques sur la survie des patients opérés d'un CCR.

V.2.5.2. Utilisation des antidépresseurs et antipsychotiques

L'utilisation d'antidépresseurs et d'antipsychotiques a été définie comme l'utilisation de tout médicament appartenant aux groupes anatomiques, thérapeutiques et chimiques (ATC) suivants :

- Antidépresseurs (N06A) : inhibiteurs non sélectifs de la recapture de la sérotonine (N06AA), inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (N06AB), inhibiteurs de la monoamine oxydase non sélectifs (N06AF), inhibiteurs de la monoamine oxydase type A (N06AG), autres antidépresseurs (N06AX).
- Antipsychotiques (Phénothiazines à chaîne aliphatique (N05AA), phénothiazines à structure de pipérazine (N05AB), phénothiazines à structure de pipéridine (N05AC), dérivés de la butyrophénone (N05AD), dérivés de l'indole (N05AE), dérivés du thioxanthène (N05AF), dérivés de la diphénylbutylpipéridine (N05AG), diazépines, oxazépines, thiazépines et oxépines (N05AH), benzamides (N05AL), Lithium (N05AN), autres antipsychotiques (N05AX)).

L'utilisation à long terme de traitements antidépresseurs et antipsychotiques est définie comme une utilisation pendant au moins quatre mois avant le diagnostic de CCR (198).

V.2.6. Durée de suivi et critères d'évaluation

Les critères d'évaluation suivants ont été recherchés sur la période de 5 ans suivant l'intervention chirurgicale du CCR.

- Survie globale (SG) : elle a été comparée entre les groupes défavorisés (Q4-Q5) et les groupes aisés (Q1-Q3). La SG a été définie comme le temps écoulé entre la chirurgie du CCR et le décès, quelle qu'en soit la cause.
- La survie nette est définie comme le temps écoulé entre l'intervention chirurgicale et le décès dû seulement au CCR, sans tenir compte des autres causes de décès.
- La survie sans récurrence : est définie comme le temps écoulé entre la chirurgie et le décès quelle qu'en soit la cause ou la récurrence locale ou à distance du CCR.

La récurrence du CCR a été définie comme une récurrence au niveau du site de l'anastomose, de la cavité abdominale, des ganglions lymphatiques loco-régionaux ou à distance, du foie, des poumons, du péritoine, des os et du cerveau (169). Tous les cas de récurrence du CCR ont été confirmés par tomodensitométrie ou imagerie par résonance magnétique ou biopsie.

V.2.7. Variables

Les variables recueillies étaient les suivantes :

- Variables sociodémographiques et mode de vie :
Âge, sexe, consommation de tabac, consommation d'alcool, indice de masse corporelle (IMC), antécédents familiaux de cancer et de CCR.
- Variables cliniques du CCR :
 - Le site du CCR (colon droit composé du caecum, du colon ascendant, et de la réflexion hépatique droite, colon transverse, colon gauche composé du colon descendant, de la réflexion hépatique gauche et du colon sigmoïde, jonction rectosigmoïdienne et rectum).
 - le stade du CCR au moment du diagnostic (in situ, I, II, III, IV) selon la 8ème édition de la classification de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), (170),
 - Le type histologique du CCR (Adénocarcinome Lieberkühnien, Adénocarcinome mucineux, Adénocarcinome à cellules indépendantes, Carcinome médullaire, Carcinome neuroendocrine).
 - Grade du CCR (bien différencié, moyennement différencié, peu différencié).
 - Autres : taille de la tumeur, statut mutationnel (*MSS*, *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, pas de mutation).
 - Circonstances de découverte du CCR : signes cliniques, dépistage organisé, dépistage individuel, découverte fortuite, surveillance.
- Comorbidités des patients :
 - L'indice de comorbidité de Charlson : ce score évalue le niveau de comorbidité en tenant compte du degré de sévérité de 19 affections prédéfinies et quantifie également le risque de mortalité à 1 et 10 ans (173).
 - Score ASA (American Society of Anesthesiologists) ou classification de l'état physique ASA (ce score est utilisé pour évaluer l'état de santé préopératoire du patient. Il permet également de prédire la mortalité et la morbidité périopératoires. Les patients en bonne santé ont un score de 1. La classe 2 a été attribuée aux patients souffrant d'une maladie systémique légère, la classe 3 aux patients souffrant d'une maladie systémique sévère qui limite l'activité mais n'est pas invalidante, et la classe 4 aux patients souffrant d'une maladie systémique invalidante (199).
 - Troubles psychiatriques (dépression, anxiété, trouble bipolaire, schizophrénie), et troubles cognitifs (démence) selon les classifications spécifiques du Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux (DSM-5) et de la Classification Internationale des Maladies (CIM-11), développée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (200).

- Traitements des patients
 - Traitement du CCR

Chirurgie seule avec surveillance, traitement néoadjuvant avec la chirurgie (chimiothérapie, radiothérapie), chirurgie avec traitement adjuvant (chimiothérapie et/ou radiothérapie).
 - Traitement à long terme des troubles psychiatriques : antidépresseurs et antipsychotiques
- Score de défavorisation EDI catégorisé en : EDI les plus favorisées (Q1-Q3) et EDI les plus défavorisées (Q4-Q5) (197).

V.2.8. Analyses statistiques

La normalité des variables quantitatives a été testée à l'aide du test de Kolmogorov-Smirnov. Les variables continues ont été décrites par la moyenne et l'écart-type ou la médiane et l'intervalle interquartile (IQR). Les variables qualitatives ont été présentées par la fréquence et le pourcentage.

L'analyse comparative entre les quintiles du score de défavorisation (Q1, Q2 et Q3) Vs. (Q4 et Q5 : plus défavorisée) a été réalisée à l'aide du test du Chi-carré de Pearson ou du test exact de Fisher pour les variables catégorielles et du test t de Student ou du test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives.

Les courbes de survie de Kaplan-Meier ont été comparées par le test de log-Rank. L'analyse multivariée de Cox a été utilisée pour estimer les rapports de risque ajustés (aHR) et leurs intervalles de confiance à 95 % (95%CI) correspondants pour l'association entre score de défavorisation (Q1-Q3 vs. Q4-Q5) et la survie globale, nette, et sans récurrence. La méthode pas à pas descendante a été utilisée pour les analyses de cette association.

Les covariables utilisées pour l'ajustement dans l'analyse multivariée étaient l'âge à la date de la chirurgie, l'IMC, l'indice de comorbidité de Charlson, le stade du CCR, le traitement antidépresseur, le traitement antipsychotique, la consommation d'alcool et le score de défavorisation (5 quintiles : Q1-Q5).

Les variables ayant une valeur $p < 0,25$ dans l'analyse univariée ont été testées dans une analyse multivariée avec un niveau de significativité fixé à 0,05.

En outre, pour évaluer l'effet des circonstances de la découverte du CCR (par dépistage ou non) sur la survie et son association avec le score de défavorisation (Q1-Q5), un modèle de Cox univarié et un test de chi-carré ont respectivement été réalisés pour évaluer ces associations.

Une autre analyse en sous-groupe a été réalisée parmi uniquement les patients présentant des troubles psychiatriques selon la classification DSM5 afin d'évaluer l'association entre le traitement par antidépresseurs et les antipsychotiques (selon la classification ATC) et la survie globale, la survie nette et la survie sans récurrence chez les patients opérés d'un CCR. La méthode introduction a été utilisée pour ces analyses.

Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 22,0.

V.2.9. Déclaration éthique

Cette étude a obtenu l'accord du comité d'éthique du CHU de Limoges (avis n° 25-2023-04 ; annexe 1.3). De plus, le Registre des cancers de la Haute-Vienne est agréé par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) pour le recueil de données nominatives sur les personnes atteintes de cancer à des fins de recherche et dans la plus stricte confidentialité (avis 999305 ; annexe 1.2). Ainsi, chaque patient atteint d'un cancer et résidant dans la zone géographique couverte par le registre est informé que ses données peuvent être enregistrées dans la base de données du registre et qu'il peut s'opposer à cet enregistrement. Seules les données entièrement anonymisées sont publiées.

V.3. Résultats

Après l'exclusion de 3 patients (2 patients dont les résultats anatomopathologiques ne montraient pas de CCR et d'un patient qui avait des antécédents de CCR avant la chirurgie), 247 patients opérés pour un CCR entre 2015 et 2018 ont finalement été inclus dans cette étude.

V.3.1. Analyses descriptives

Les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients sont présentées dans le tableau 2.

L'âge moyen des patients était de 71,59 ans. Plus de la moitié des patients était des hommes (61,5 %). De même, 61,1% des patients étaient en surpoids ou obèses. Le score de Charlson était de $1,85 \pm 1,96$, et la majorité des patients (92,5 %) présentait un score ASA compris entre 1 et 3.

En ce qui concerne les troubles psychiatriques, 46 patients (18,6 %) ont été diagnostiqués avec un trouble psychiatrique, tel que la dépression (14,6 %), l'anxiété (7,3 %) et le trouble bipolaire (1,2 %) et 8,9 % des patients présentaient un trouble cognitif. Par ailleurs, 36 patients (14,6 %) étaient traités par un médicament psychoactif à long terme. Au total, 25 patients (10,1 %) avaient des antécédents familiaux de CCR et près de la moitié des patients se trouvaient dans une zone favorisée (Q1-Q3) selon la catégorisation du score de défavorisation.

Tableau 2: variables sociodémographiques et cliniques des patients opérés d'un CCR

Variables	n (%)
Age ; moyenne \pm écart-type, âge	71,59 \pm 11,30
Sexe	
Masculin	152 (61,5)
Féminin	95 (38,5)
Indice de masse corporelle, kg/m²	26,66 \pm 6,02
Insuffisance pondérale <18,5	11 (4,5)
Normal 18,5-24,9	87 (35,2)
Surpoids 25-29,9	97 (39,3)
Obèse \geq 30	52 (21,1)
Score de Charlson ; moyenne \pm écart-type	1,85 \pm 1,96
Score ASA	
1	9 (4,2)
2	82 (38,1)
3	108 (50,2)
4	16 (7,4)
Autres comorbidités	
Diabète	39 (15,8)
Dépression	36 (14,6)
Anxiété	18 (7,3)
Trouble bipolaire	3 (1,2)
Schizophrénie	1 (0,4)
Epilepsie	15 (6,1)
Troubles cognitives	22 (8,9)
Traitements	
Antidépresseurs	33 (13,4)
Antipsychotiques	9 (3,6)
Antécédents familiaux de cancer	34 (13,8)
Antécédents familiaux de CCR	25 (10,1)
Consommation de tabac	91 (36,8)
Consommation d'alcool	44 (17,8)
Indicateur européen de défavorisation (EDI), quintiles	
Q1	35 (14,2)
Q2	42 (17,0)
Q3	59 (23,9)
Q4	71 (28,7)
Q5	40 (16,2)

La majorité des patients (83,5 %) a été diagnostiquée avec un CCR sans dépistage (soit par l'apparition des signes cliniques ou par découverte fortuite) et 13,8 % ont été diagnostiqués dans le cadre d'un dépistage organisé. Près d'un quart des patients (24,2 %) ont été diagnostiqués à un stade intramuqueux (Tis) ou à un stade I et 43 % à un stade avancé (III et IV). Plus de la moitié des patients ont été diagnostiqués avec un cancer du côlon (79,2 %) et 34,8 % ont été traités par chimiothérapie adjuvante (Tableau 3).

Tableau 3 : Variables cliniques liées au CCR chez les patients opérés d'un CCR

Variables	n (%)
Circonstance de découverte du CCR	
Signes cliniques	195 (78,9)
Dépistage organisé	34 (13,8)
Dépistage individuel	4 (1,6)
Découverte fortuite	11 (4,5)
Surveillance	1 (0,4)
Stade CCR	
In situ	9 (3,6)
I	51 (20,6)
II	79 (32,0)
III	70 (28,3)
IV	37 (15,0)
Site du tumeur	
Côlon droit	103 (41,6)
Côlon transverse	9 (3,6)
Côlon gauche	57 (23,1)
Rectum	51 (20,6)
Jonction rectosigmoïde	27 (10,9)
Morphologie	
Adénocarcinome à cellules indépendantes	3 (1,2)
Adénocarcinome mucineux	19 (7,7)
Adénocarcinome de Lieberkühn	212 (85,8)
Carcinome médullaire	2 (0,8)
Carcinome neuroendocrine	1 (0,4)
Grade	
Bien différencié	19 (7,7)
Moyennement différencié	170 (68,8)
Peu différencié	26 (10,5)
Statut microsatellite	
MSS	10 (4,0)
MSI	88 (35,6)
Mutation	
<i>BRAF</i>	16 (6,5)
<i>KRAS</i>	45 (18,2)
<i>NRAS</i>	1 (0,4)
Pas de mutation	40 (16,2)
Traitement du cancer	
Radiothérapie néoadjuvante	33 (13,4)
Chimiothérapie néoadjuvante	34 (13,8)
Chimiothérapie adjuvante	86 (34,8)
Radiothérapie adjuvante	5 (2,0)

V.3.2. Analyse comparative entre les patients des zones favorisées et défavorisées

L'analyse comparative a été réalisée pour comparer les données sociodémographiques et cliniques entre le groupe de patients vivant dans une zone défavorisée (Q4-Q5) et le groupe vivant dans une zone favorisée (Q1-Q3) selon le score de défavorisation. L'analyse a montré une différence significative entre les deux groupes uniquement pour la variable du score ASA : 13,2 % des patients vivant dans une zone défavorisée (Q4-Q5) avaient un score ASA de 4 (anomalie systémique sévère représentant une menace vitale constante) contre seulement 3,2 % des patients vivant dans une zone favorisée (Q1-Q3) (Tableau 4).

Tableau 4 : Analyse comparative des données sociodémographiques et cliniques des patients vivant dans des zones favorisées (T1-T3) et défavorisées (T4-T5).

Variab les	Total n (%) n=247	Favorisé (Q1-Q3) n=136 (55,1 %)	Défavorisé (Q4-Q5) n=111 (44,9 %)	p- value
Age	71,59 ± 11,30	71,66 ± 10,89	71,50 ± 11,84	0,91
Sexe				0,29
Homme	152 (61,5)	88 (64,7)	64 (57,7)	
Femme	95 (38,5)	48 (35,3)	47 (42,3)	
Indice de masse corporelle	26,66 ± 6,02	27,30 ± 6,16	25,91 ± 5,79	0,08
Score ASA				0,03
1	9 (3,6)	4 (3,2)	5 (5,5)	
2	82 (33,2)	48 (38,7)	34 (37,4)	
3	108 (43,7)	68 (54,8)	40 (44,0)	
4	16 (6,5)	4 (3,2)	12 (13,2)	
Score de Charlson	1,85 ± 1,96	1,99 ± 2,05	1,69 ± 1,85	0,23
Comorbidités				
Diabète	39 (15,8)	21 (15,4)	18 (16,2)	0,99
Dépression	36 (14,6)	16 (11,8)	20 (18,0)	0,21
Anxiété	18 (7,3)	8 (5,9)	10 (9,0)	0,46
Trouble bipolaire	3 (1,2)	3 (2,2)	0 (0,0)	0,26
Schizophrénie	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,9)	0,45
Epilepsie	15 (6,1)	7 (5,1)	8 (7,2)	0,60
Troubles cognitives	22 (8,9)	9 (6,6)	13 (11,7)	0,18
Traitements				
Antidépresseurs	33 (13,4)	15 (11,0)	18 (16,2)	0,26
Antipsychotiques	9 (3,6)	5 (3,7)	4 (3,6)	0,99
Antécédents familiaux de cancer	34 (13,8)	18 (13,2)	16 (14,4)	0,85
Antécédents familiaux de CCR	25 (10,1)	14 (10,3)	11 (9,9)	0,99
Consommation de tabac	91 (36,8)	17 (12,5)	17 (15,3)	0,82
Consommation d'alcool	44 (17,8)	27 (19,9)	17 (15,3)	0,41

Concernant les circonstances de découverte, 83,1 % des patients diagnostiqués avec un CCR diagnostiqué suite à l'apparition de signes cliniques se trouvaient dans une zone favorisée contre 84,7 % dans une zone défavorisée. Ainsi, 16,9 % des patients diagnostiqués après un dépistage, vivaient dans une zone favorisée (Q1-Q3), contre 15,3% dans une zone défavorisée (Q4-Q5). Toutefois, cette différence n'était pas statistiquement significative $p=0,97$ (Tableau 5). De plus, il n'y avait pas de différence dans le traitement par chimiothérapie et radiothérapie néoadjuvante ou adjuvante entre les patients vivant dans des zones favorisées et défavorisées ($p>0,05$). Après stratification sur le stade, les patients diagnostiqués avec un CCR métastatique de stade 4 et vivant dans une zone défavorisée (50,9%) recevraient moins de traitement de chimiothérapie adjuvante que ceux vivant dans une zone favorisée (74,1%) ($p=0,02$).

Tableau 5 : suite : Analyse comparative des données sociodémographiques et cliniques des patients vivant dans des zones favorisées (T1-T3) et défavorisées (T4-T5).

Variabiles	Total n (%) n=247	Favorisé (Q1-Q3) n=136 (55,1 %)	Défavorisé (Q4-Q5) n=111 (44,9 %)	p-value
Circonstance de découverte du CCR				0,97
Signes cliniques	195 (78,9)	106 (77,9)	90 (81,1)	
Dépistage organisé	34 (13,8)	20 (14,7)	15 (13,5)	
Dépistage individuel	4 (1,6)	2 (1,5)	2 (1,8)	
Fortuite	11 (4,5)	7 (5,1)	4 (3,6)	
Surveillance	1 (0,4)	1 (0,7)	0 (0,0)	
Stade CCR				0,09
In situ	9 (3,6)	8 (5,9)	1 (0,9)	
I	51 (20,6)	31 (22,8)	20 (18,0)	
II	79 (32,0)	42 (30,9)	37 (33,3)	
III	70 (28,3)	39 (28,7)	31 (27,9)	
IV	37 (15,0)	15 (11,0)	22 (19,8)	
Site du tumeur				0,48
Côlon droit	103 (41,6)	54 (39,7)	49 (44,1)	
Côlon transverse	9 (3,6)	4 (2,9)	5 (4,5)	
Côlon gauche	57 (23,1)	36 (26,6)	21 (18,9)	
Rectum	51 (20,6)	30 (22,1)	21 (18,9)	
Jonction rectosigmoïde	27 (10,9)	12 (8,8)	15 (13,5)	
Morphologie				0,23
Adénocarcinome à cellules indépendantes	3 (1,2)	1 (0,7)	2 (1,8)	
Adénocarcinome mucineux	19 (7,7)	11 (8,1)	8 (7,2)	
Adénocarcinome de Lieberkühn	212 (85,8)	114 (83,8)	98 (88,3)	
Carcinome médullaire	2 (0,8)	1 (0,7)	1 (0,9)	
Carcinome neuroendocrine	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,9)	
Grade				0,27
Bien différencié	19 (7,7)	10 (7,4)	9 (8,1)	
Moyennement différencié	170 (68,8)	95 (69,8)	75 (67,6)	
Peu différencié	26 (10,5)	10 (7,4)	16 (14,4)	
Statut microsatellite				0,08
MSS	10 (4,0)	51 (37,5)	37 (33,3)	
MSI	88 (35,6)	2 (1,5)	8 (7,2)	
Mutation				0,24
BRAF	16 (6,5)	6 (4,4)	10 (9,0)	
KRAS	45 (18,2)	22 (16,2)	23 (20,7)	
NRAS	1 (0,4)	1 (0,7)	0 (0,0)	
Pas de mutation	40 (16,2)	20 (14,7)	20 (18,0)	
Traitement du cancer				
Radiothérapie néoadjuvante	33 (13,4)	15 (11,0)	18 (16,2)	0,26
Chimiothérapie néoadjuvante	34 (13,8)	18 (13,2)	16 (14,4)	0,96
Chimiothérapie adjuvante	86 (34,8)	47 (34,6)	39 (35,1)	0,99
Radiothérapie adjuvante	5 (2,0)	1 (0,7)	4 (3,6)	0,18

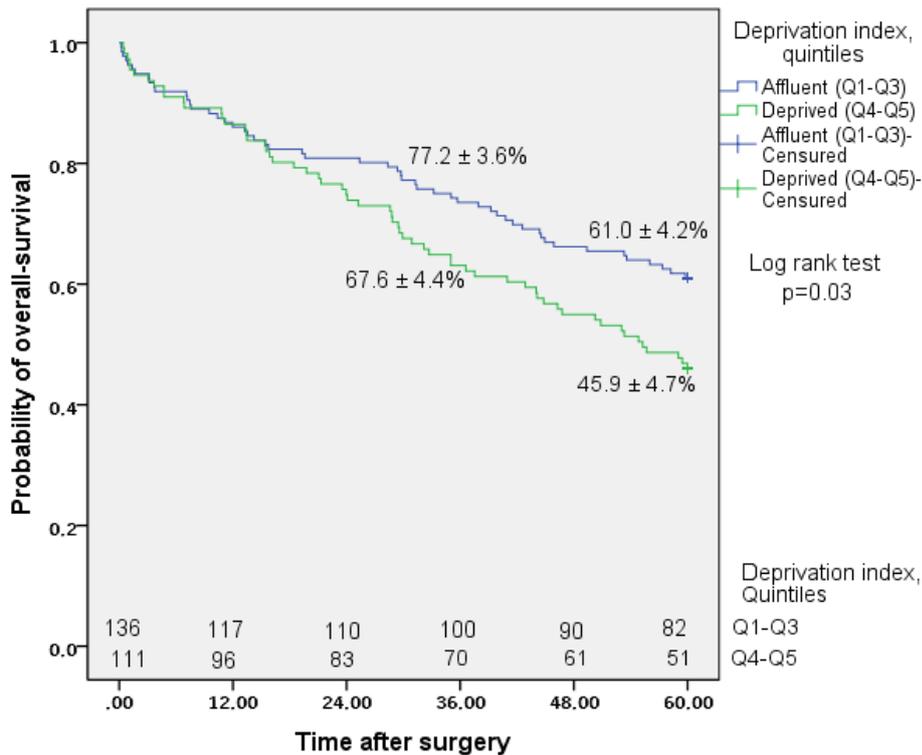
V.3.3. Association entre le score de défavorisation et la survie

Au cours d'un suivi moyen de $51,18 \pm 17,81$ mois, 113 (45,7 %) patients sont décédés, dont 59 (23,9%) à cause du CCR. De plus, 75 (27,4 %) patients ont eu une récurrence du CCR, ce qui donne une survie globale, une survie nette, et une survie sans récurrence à 5 ans de $44,48 \pm 1,34$ %, $51,18 \pm 1,31$ % et $37,99 \pm 1,55$ respectivement.

V.3.3.1. Courbes de Kaplan-Meier

Par rapport aux patients vivant dans une zone favorisée (Q1-Q3 de score de défavorisation), les patients vivant dans une zone défavorisée (Q4-Q5) ont présenté une survie globale (SG), une survie nette (SN) et une survie sans récurrence (SSR) à 5 ans significativement plus faibles (SG : Favorisé : $46,33 \pm 1,78$ Vs. Défavorisé $42,21 \pm 2,02$; $p=0,03$), (SN : Favorisé : $54,51 \pm 1,26$ Vs. Défavorisé : $47,10 \pm 1,92$; $p<0,001$) et (SSR : Favorisé : $41,15 \pm 2,03$ Vs. Défavorisé $34,15 \pm 2,35$; $p=0,01$) respectivement (Figures 13 : A, B et C).

A



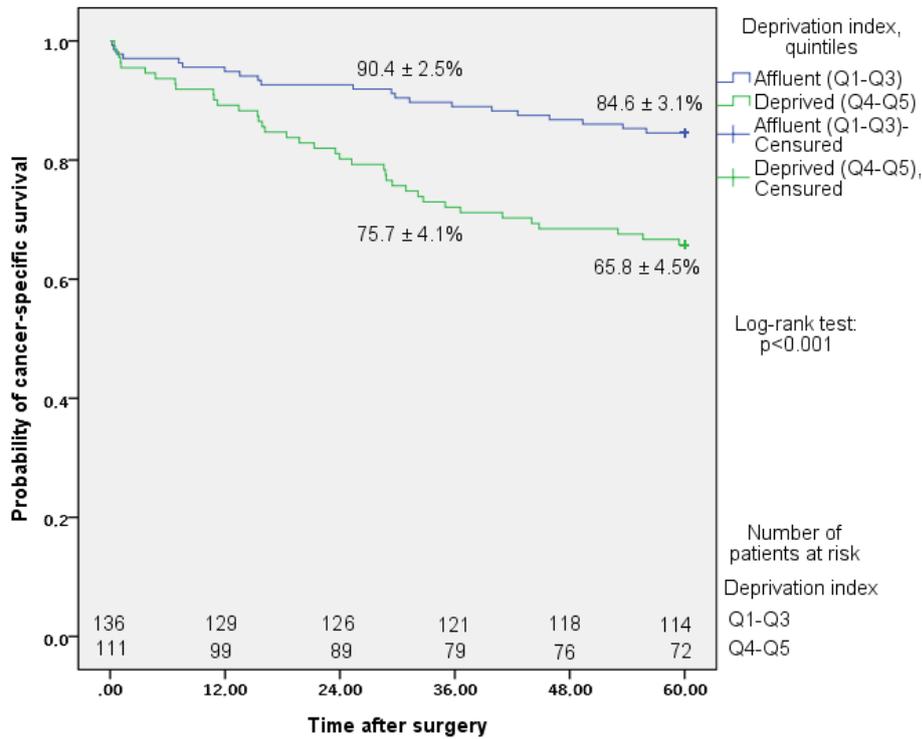
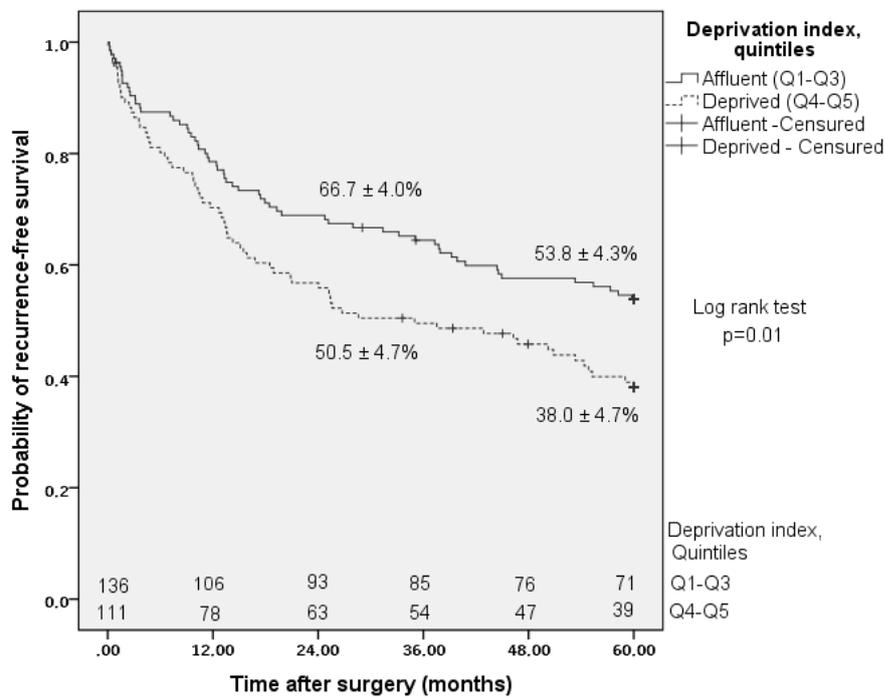
B**C**

Figure 13 : comparaison de la survie globale (A), de la survie nette (B) et de la survie sans récurrence (C) entre les patients vivant dans une zone favorisée (Q1-Q3) et défavorisée (Q4-Q5) selon les quantiles du score de défavorisation.

V.3.3.2. Analyse multivariée : Modèle de Cox

V.3.3.2.1. Survie globale

Dans l'analyse multivariée, et après ajustement pour plusieurs covariables, le modèle de Cox a montré que la survie globale variait significativement en fonction des quintiles du score de défavorisation (EDI). Les patients vivant dans une zone défavorisée (Q4-Q5) avaient un risque de mortalité plus élevé après une chirurgie du CCR que les patients vivant dans une zone favorisée (Q1-Q3) (aHR : 2,44 ; 95%IC : 1,66-3,57 ; p<0,001 ; Tableau 6).

Les autres facteurs indépendants associés à la survie globale étaient l'âge (aHR=1,04 ; 95%IC : 1,02-1,06), le score de Charlson (aHR=1,21 ; 95%IC : 1,11-1,32), le stade III ou IV du CCR (aHR : 2,44 ; 95%IC : 1,66-3,57) et la consommation d'alcool (aHR=1,96 ; 95%IC : 1,26-3,07).

Tableau 6 : Analyse multivariée, facteurs associés à la survie globale

Variables	HR	95%IC	p-value	aHR	95%IC	p-value
Age (années)	1,04	1,02-1,06	<0,001	1,04	1,02-1,06	<0,001
Score de Charlson	1,21	1,11-1,32	<0,001	1,21	1,11-1,32	<0,001
Stade du CCR						
In situ, I, II (référence)						
III, IV	2,31	1,59-3,35	<0,001	2,44	1,66-3,57	<0,001
Indicateur européen de défavorisation (EDI), quintiles						
Favorisé Q1-Q3 (référence)						0,04
Défavorisé Q4-Q6	2,31	1,59-3,53	<0,001	1,50	1,03-2,18	
Consommation d'alcool	1,73	1,12-2,68	0,02	1,96	1,26-3,07	0,003

Modèle ajusté pour : âge, score de Charlson, stade du CCR, score de défavorisation, indice de masse corporelle, traitement antidépresseurs, antipsychotiques, consommation d'alcool

V.3.3.2.2. Survie nette

Les patients vivant dans une zone défavorisée (Q1-Q3 selon le score de défavorisation) étaient plus susceptibles de décéder du CCR que les patients vivant dans une zone favorisée (Q4-Q5) (aHR=2,51 ; 95%IC : 1,47-4,29 ; p=0,001).

La seule autre variable indépendante associée à la survie nette liée au CCR était le stade III ou IV du CCR (aHR=9,36 ; 95%IC : 4,59-19,07) (Tableau 7).

Tableau 7 : analyse multivariée, facteurs associés à la survie nette

Variables	HR	95%IC	p-value	aHR	95%IC	p-value
Stade du CCR						
In situ, I, II (référence)						
III, IV	9,34	4,59-19,02	<0,001	9,36	4,59-19,07	<0,001
Indicateur européen de défavorisation (EDI), quintiles						
Favorisé Q1-Q3 (référence)						
Défavorisé Q4-Q6	2,50	1,47-4,27	0,001	2,51	1,47-4,29	0,001
Score de Charlson	1,08	0,96-1,22	0,20	1,12	0,99-1,25	0,06

Modèle ajusté pour : âge, score de Charlson, stade du CCR, score de défavorisation, indice de masse corporelle, traitement antidépresseurs, antipsychotiques, consommation d'alcool

V.3.3.2.3. Survie sans récurrence

Le score de défavorisation a également été associé à la survie sans récurrence (SSR). Les patients vivant dans une zone défavorisée (Q4-Q5 du score de défavorisation) avaient une

SSR plus faible que ceux vivant dans une zone favorisée (Q1-Q3) (aHR : 1,53 ; 95%IC : 1,08-2,16) ; p=0,02 (Tableau 8).

Les autres variables indépendantes associées à la SSR étaient : l'âge (aHR=1,02 ; 95%IC : 1,00-1,04), le score de Charlson (aHR=1,11 ; 95%IC : 1,02-1,20), les stades III et IV du CCR (aHR=2,72 ; 95%IC : 1,08-2,16) et la consommation d'alcool (aHR=1,73 ; 95%IC : 1,15-2,62).

Tableau 8 : modèle de Cox, facteurs associés à la survie sans récurrence

Variables	HR	95%IC	p-value	aHR	95%IC	p-value
Age (années)	1,02	1,01-1,04	0,005	1,02	1,00-1,04	0,01
Score de Charlson	1,10	1,01-1,19	0,03	1,11	1,02-1,20	0,02
Stade du CCR						
In situ, I, II (référence)						
III, IV	2,71	1,90-3,84	<0,001	2,72	1,90-3,88	<0,001
Indicateur européen de défavorisation (EDI), quintiles						
Q1-Q3 (référence)						
Q4-Q6	1,54	1,09-2,18	0,01	1,53	1,08-2,16	0,02
Consommation d'alcool	1,69	1,12-2,54	0,01	1,73	1,15-2,62	0,009

Modèle ajusté pour : âge, score de Charlson, stade du CCR, score de défavorisation, indice de masse corporelle, traitement antidépresseurs, antipsychotiques, consommation d'alcool

V.3.4. Analyses en sous-groupes

V.3.4.1. Effet des antidépresseurs et antipsychotiques

Dans une analyse en sous-groupe incluant uniquement les patients atteints de troubles psychiatriques, l'analyse multivariée a montré que les patients traités avec des médicaments de la classe ATC « autres antidépresseurs » (mirtazapine et vortioxétine dans notre étude) avaient une meilleure survie sans récurrence que les patients non traités avec ces médicaments (aHR=0,12 ; 95%IC : 0,02-0,62 ; p=0,01) (figure 14).

Cependant, l'effet des antipsychotiques n'a pas pu être évalué en raison de la petite taille de l'échantillon.

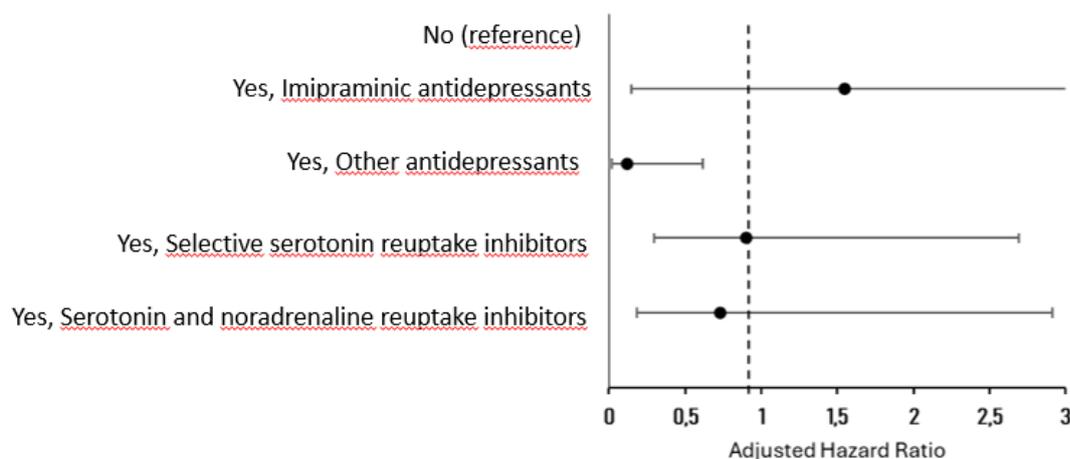


Figure 14 : Effet des antidépresseurs sur la survie sans récurrence des patients atteints de cancer colorectal

V.3.4.2. Effet de la variable dépistage sur la survie des patients atteints de CCR

Les patients diagnostiqués par un dépistage organisé ou individuel avaient une meilleure survie globale (HR=0,27 ; 95%IC : 0,13-0,59 ; p=0,001), survie nette (HR=0,25 ; 95%IC : 0,08-0,81 ; p=0,02) et survie sans récurrence (HR=0,34 ; 95%IC : 0,18-0,64 ; p=0,001) par rapport aux patients diagnostiqués à la suite de l'apparition de signes cliniques du CCR.

V.4. Discussion

À notre connaissance, cette étude est la première en France à examiner l'association entre la défavorisation sociale (l'EDI) et les résultats de survie en prenant en considération plusieurs facteurs biopsychosociaux chez les patients atteints de CCR. Au total, 248 patients opérés au sein du CHU de Limoges pour un CCR entre 2015 et 2018 ont été inclus.

Nous avons pu observer dans notre étude que le diagnostic du CCR par dépistage semble être associé à une meilleure survie globale, survie nette et survie sans récurrence que le diagnostic par symptômes cliniques et cas d'urgence. Ce résultat est cohérent avec la littérature (201,202), ce qui peut s'expliquer par le fait que le diagnostic du CCR à un stade précoce et non avancé améliore la survie liée au CCR.

De plus, la défavorisation sociale est associée à une survie nette, une survie globale et une survie sans récurrence plus faibles. L'analyse multivariée de Cox a également mis en évidence plusieurs autres facteurs influençant la survie, notamment le stade du cancer, l'âge, les comorbidités du patient et la consommation d'alcool.

Plusieurs études antérieures ont évalué l'effet de l'environnement social sur la survie liée au cancer en utilisant le score de défavorisation ainsi que les données des registres du cancer dans plusieurs pays tels que la Belgique (203), le Japon (204), l'Allemagne (205), la Nouvelle-Zélande (206), et l'Australie (207,208). Ces études ont également montré que la survie des patients vivant dans les environnements les plus défavorisés était inférieure à celle des patients vivant dans les environnements les moins défavorisés.

Cependant, la limite commune à toutes ces études de registres du cancer est l'absence soit de données cliniques telles que le stade du cancer, les comorbidités et les traitements des patients, soit de modalités de traitement du cancer ou de modes de vie des patients tels que le tabagisme et la consommation d'alcool.

Tous ces facteurs, qui n'ont pas été évalués dans les études précédentes, sont susceptibles d'affecter la survie au cancer avec la défavorisation sociale.

En France, deux études précédentes ont été menées par Tron et al., et le réseau français des registres du cancer (FRANCIM) sur l'influence de l'environnement social sur la survie des patients atteints de cancer en France entre 2006 et 2009. La première étude était réalisée en 2018 sur 19 tumeurs solides dans 18 registres en France, et la deuxième en 2021 sur des tumeurs digestives dans 16 registres (83,209). Cependant, pour le département de la Haute-Vienne, seuls les patients diagnostiqués en 2009 en Haute-Vienne ont été inclus dans ces deux études. La raison est que le registre de la Haute-Vienne n'a reçu l'autorisation de la CNIL qu'en 2009 et donc les cas de cancer dans le registre ne sont pas disponibles que pour cette année. C'est pour cela, que l'on s'est intéressé à continuer les travaux précédents en se focalisant sur le département de la Haute-Vienne entre 2015 et 2018.

Bien que les résultats de ces deux études menées dans les registres du cancers en France ont également montré une survie plus faible chez les patients vivant dans les environnements défavorisés, ces deux études étaient cependant limitées par l'absence de données cliniques

telles que le stade du cancer, les comorbidités, les traitements des patients, les modalités de traitement du cancer et le mode de vie (obésité, consommation d'alcool) ; l'influence de l'environnement social sur la survie liée au cancer n'a donc pas pu être étudiée par rapport à ces paramètres pronostiques importants. Les auteurs recommandent de reproduire ces études en tenant compte des données sur le stade du cancer au moment du diagnostic, afin de mieux expliquer les disparités dans la survie liée au cancer en fonction de l'environnement social. C'est ce que nous avons fait dans notre étude pour le département de la Haute-Vienne.

Dans notre étude, les patients traités par chirurgie pour le CCR et vivant dans des zones défavorisées (EDI Q4-Q5) avaient une survie globale, une survie nette et une survie sans récurrence plus faibles que les patients vivant dans des zones favorisées (EDI Q1-Q3), même après ajustement pour divers facteurs démographiques et cliniques.

Le niveau socio-économique individuel du patient n'a pas pu être mesuré en raison de la conception rétrospective de l'étude. Cependant, des données sur le suivi régulier et le traitement pré- et post-opératoire étaient disponibles et ont été collectées dans notre étude.

Les résultats ont montré qu'il n'y avait pas de différence dans le stade du cancer au moment du diagnostic entre les patients vivant dans des zones favorisées et défavorisées.

Ce résultat est cohérent avec certaines études antérieures (210,211) mais différent d'autres (212).

De plus, dans notre étude, il n'y avait pas de différence dans le traitement par chimiothérapie et radiothérapie néoadjuvante ou adjuvante entre les patients vivant dans des zones favorisées et défavorisées.

Après stratification par stade, les patients diagnostiqués avec un CCR métastatique de stade 4 et vivant dans une zone défavorisée recevraient moins de traitement de chimiothérapie adjuvante que ceux vivant dans une zone favorisée. Ceci est également cohérent avec d'autres résultats obtenus dans notre étude, qui ont montré que les patients des zones socio-économiquement les plus défavorisées étaient plus susceptibles d'avoir un score ASA élevé (ASA=4) au moment du diagnostic, et donc une maladie sévère, invalidante et mettant en jeu le pronostic vital. Cela pourrait expliquer pourquoi la chimiothérapie est moins utilisée chez ces patients que chez ceux des régions plus favorisées, ce qui est plus en rapport avec le mode de présentation et la situation clinique au moment du diagnostic, et probablement pas en raison de l'accès au traitement.

Le système de santé français comprend une couverture universelle pour tous les citoyens, un accès facile aux soins et une prise en charge de qualité. Il garantit l'accès aux soins pour tous, quels que soient la situation financière et le lieu de résidence. Cela est rendu possible par le système de l'Assurance Maladie, qui prend en charge une grande partie des frais médicaux. Concernant le CCR, toute personne éligible au dépistage organisé du CCR en France peut faire le test gratuitement. Depuis 2021, dans le cadre de la stratégie décennale de lutte contre le cancer 2021-2030, il est possible pour les personnes éligibles de recevoir le test de dépistage à domicile (213).

Les patients inclus dans notre cohorte ont tous été opérés pour la première fois d'un CCR dans un Centre Hospitalier Universitaire (CHU) français : le CHU de Limoges, et la majorité de ces patients ont été suivis au CHU pour la suite de leur traitement, comme la radiothérapie et la chimiothérapie. Le CHU de Limoges est un centre avec "Qualité des soins confirmée" certifiée par la Haute Autorité de Santé (HAS), d'où les patients atteints de cancer bénéficient

d'un parcours de soins complet en oncologie. Ce parcours comprend l'annonce du diagnostic, le suivi du programme de soins, ainsi que la mise en place de soins de support conventionnels. En outre, l'organisation de réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) permet de proposer aux patients le traitement le plus adapté à leurs besoins (214).

Tout ceci suggère que dans notre étude, l'accès aux soins et la qualité du traitement ne sont peut-être pas responsables de la différence de survie entre les deux groupes de patients vivant dans des zones favorisées et défavorisées et la raison probable de cette différence pourrait être dû à l'état du patient et ses comorbidités au moment du diagnostic, qui influencent le protocole de traitement, et par la suite, le pronostic et la survie du patient.

Ainsi, les inégalités socio-économiques dans la survie liée au cancer ont été rapportées dans plusieurs pays avec ou sans système d'assurance maladie universelle (215,216).

D'autres études antérieures suggèrent également que la présence plus importante de facteurs de risque chez les personnes vivant dans des zones défavorisées pourrait être responsable d'une prévalence plus élevée de comorbidités, empêchant l'utilisation de traitements optimaux contre le cancer ou masquant les symptômes du cancer et retardant son diagnostic, réduisant ainsi la survie de ces personnes (217).

Nos résultats sont cohérents avec ceux d'un essai clinique du réseau de recherche sur le cancer SWOG (South West Oncology Group), qui est membre du réseau national d'essais cliniques et du programme de recherche en oncologie communautaire. Dans cette étude, ils ont inclus 41109 patients issus de 55 essais et comprenant 24 cohortes spécifiques à l'histologie et au stade (218).

Leur objectif dans l'étude était d'examiner l'association entre la défavorisation socio-économique et la survie globale, la survie sans progression et la survie spécifique au cancer chez les patients atteints de cancer et participant à un essai clinique.

Dans cette étude, bien que les patients participant à l'essai clinique aient eu les mêmes chances de recevoir des soins guidés par le protocole, les participants à l'essai vivant dans les régions les plus défavorisées sur le plan socio-économique avaient une survie globale (rapport de risque [RR] = 1,28), une survie sans progression (RR = 1,20) et une survie spécifique au cancer (RR = 1,27) inférieures à celles des participants vivant dans des régions plus aisées. Les résultats étaient similaires après ajustement pour le statut d'assurance, le risque pronostique et la résidence rurale/urbaine. Les auteurs de l'étude ont également suggéré que l'égalité d'accès à des soins de santé de haute qualité, telle qu'elle est représentée dans les essais cliniques, n'est pas suffisante pour éliminer les disparités liées à la défavorisation socio-économique, comme les différences de survie (218).

Une autre explication de l'impact de la défavorisation sur la survie par Hole & McArdle suggère que la réponse du corps à la tumeur pourrait être compromise chez les patients résidant dans des zones défavorisées. Il est possible qu'un processus intercurrent altère la capacité de l'organisme à lutter contre les micro-métastases. Ces processus pourraient inclure une altération de la fonction immunitaire résultant d'une mauvaise alimentation ou d'une réponse inflammatoire systémique continue, deux facteurs associés à des conséquences négatives pour les patients atteints de cancer (219).

Dans notre étude, par rapport aux patients atteints de CCR vivant dans des régions favorisées, les patients vivant dans des régions défavorisées présentaient un risque accru de 50 % de

décès toutes causes confondues ($p < 0,04$). Ces résultats ont été observés après ajustement pour plusieurs facteurs cliniques et sociodémographiques. En outre, la défavorisation sociale avait un effet plus important sur la survie nette liée au CCR chez les femmes (aHR=3,08 ; 95%IC 1,13-8,38 ; $p=0,03$) que chez les hommes (aHR= 2,687 ; 95%IC : 1,39-5,19 ; $p=0,003$).

Des études antérieures évaluant l'effet de la défavorisation sociale sur la survie liée au CCR ont trouvé un effet sur la survie comme dans le sud-ouest de l'Angleterre (9), en Amérique (220), en Écosse (219), l'Allemagne (221) et aucun effet dans d'autres pays comme le Portugal (222), Sydney (211) et une autre étude dans l'Angleterre (202).

En France, notre étude est la première à évaluer l'effet de l'environnement social sur la survie des patients atteints de CCR uniquement, en ajustant sur différentes variables cliniques et démographiques. Une étude réalisée en France a évalué l'effet de la défavorisation socio-économique sur la survie des patients atteints de cancers digestifs (83). Nos résultats sont cohérents avec cette étude dans laquelle les auteurs ont mis en évidence un impact négatif de l'environnement social (Q5 versus Q1 du score EDI) sur la survie nette des cancers digestifs (en particulier pour le CCR pour les deux sexes). De plus, l'effet de la défavorisation social avait un effet différentiel sur la survie entre les femmes et les hommes.

Les auteurs suggèrent que cette différence est liée à un déterminisme social de la participation au dépistage du CCR entre les femmes et les hommes. Cependant, cette hypothèse n'a pas pu être testée dans leur étude en raison du manque de données sur le stade d'extension du CCR au moment du diagnostic et sur les circonstances de la découverte du CCR et du dépistage.

Pour compléter ce travail, nous avons effectué cette analyse et évalué la différence de dépistage et de stade du CCR entre les hommes et les femmes. Cependant, il n'y avait pas de différence significative entre le stade au moment du diagnostic ou la participation au dépistage entre les hommes et les femmes.

D'autres raisons peuvent expliquer la disparité de l'effet de l'environnement social sur la survie entre les hommes et les femmes.

Des possibles barrières financières dues à la perte d'emploi du patient ou à la défavorisation socio-économique, entraînant une incapacité à couvrir les coûts indirects associés au diagnostic du CCR, tels que le transport, et pouvant constituer un obstacle au suivi du traitement. Cependant, ces facteurs n'ont pas pu être évalués dans notre étude en raison de la non-collecte des données socio-économiques individuelles des patients dans le cadre du travail des registres du cancer en France.

D'autres causes possibles de cette disparité sont les conditions de vie difficiles des femmes vivant dans des zones défavorisées, qui sont souvent confrontées à des niveaux plus élevés de stress, d'anxiété ou d'autres troubles psychiatriques (223).

Dans notre étude, 29,5% des femmes ont été diagnostiquées avec des troubles psychiatriques contre 11,8% des hommes ; p -value=0,001. Parmi les femmes, 17% des patientes vivant dans des zones défavorisées souffraient d'anxiété contre 4,2% des femmes vivant dans des zones favorisées ($p=0,05$).

Ces troubles psychiatriques peuvent contribuer à l'évolution défavorable du cancer (224). Cela pourrait être dû à une moindre probabilité d'adhérer aux traitements du CCR, comme la non-participation à toutes les séances de chimiothérapie ou de radiothérapie, ou la non-adhésion

aux règles diététiques (225). Par conséquent, cela peut conduire à une réponse moins efficace au traitement et à une survie plus faible.

Une analyse en sous-groupe a été réalisée parmi les patients atteints de troubles psychiatriques, afin d'évaluer l'effet de l'utilisation des antidépresseurs et des antipsychotiques sur leur survie. L'analyse multivariée de Cox a révélé que les patients traités avec la classe anatomique, thérapeutique et chimique "autres antidépresseurs" présentaient une meilleure survie sans récurrence que les patients non traités avec ces médicaments. Cependant, l'effet global des antidépresseurs sur la survie n'était pas significatif. L'analyse a pu être limitée par le faible nombre de patients souffrant de troubles psychiatriques qui était de 46 patients. Ainsi les antipsychotiques n'ont pas montré un effet sur la survie, ceci peut être dû au faible pourcentage de patients utilisant ces médicaments dans cette étude.

La santé mentale des patients est profondément affectée par le cancer et ses traitements. On estime qu'au moins 30 % des patients atteints de cancer répondent aux critères d'un diagnostic psychiatrique. Parmi ces troubles, environ 10 % souffrent de troubles anxieux, plus de 30 % de dépression ou de troubles de l'adaptation, et entre 25 et 59 % de troubles du sommeil (66–68).

Un essai randomisé a révélé que les interventions psychologiques visant à améliorer le bien-être des patients atteints d'un cancer ont des effets bénéfiques importants sur la survie (226). Ces résultats suggèrent également que l'amélioration du bien-être psychologique est un facteur important qui devrait être pris en considération et qui pourrait augmenter la survie dans les cas de cancer.

Les médicaments psychotropes sont utiles pour traiter ces troubles psychiatriques qui sont souvent sous-diagnostiqués et sous-traités chez les patients cancéreux (68).

Des recherches ont démontré que les antidépresseurs, des médicaments psychotropes principalement utilisés pour traiter la dépression et favoriser le bien-être psychologique, pourraient également avoir un effet bénéfique sur la survie des patients atteints de cancer (78).

Suite à la méta-analyse réalisée par Merabtin et al. en 2024, il s'est avéré que les antidépresseurs auraient la capacité d'améliorer les niveaux sériques du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) (Merabtin et al, 2024), favorisant ainsi la plasticité cérébrale. Cette augmentation du BDNF peut être liée à l'amélioration des scores cliniques chez les patients déprimés, car elle favorise la régénération des neurones et la formation de nouvelles connexions synaptiques (107,108). Par conséquent, les antidépresseurs peuvent non seulement soulager les symptômes de la dépression et de l'anxiété, mais aussi améliorer la capacité du cerveau à s'adapter et à se réorganiser. Chez les patients atteints de CCR, une telle adaptation pourrait avoir des implications positives. Une étude rassemblant les résultats de 2 cohortes prospectives suggère que des symptômes d'anxiété et de dépression plus importants peuvent non seulement entraver l'adoption de modes de vie sains et réduire la qualité de vie des patients atteints de cancer, mais pourraient également servir de marqueurs d'une progression accélérée du CCR. Ainsi, en traitant efficacement ces symptômes avec des antidépresseurs la survie pourrait être prolongée (51).

Dans notre étude nous avons constaté une amélioration de la survie chez les patients qui sont traités par les antidépresseurs, plus particulièrement la classe ATC « Autres antidépresseurs ». Ces résultats concordent avec les données de la littérature. Une étude

menée par Gupta et al. 2016 a évalué l'efficacité clinique de la mirtazapine et son effet sur les taux sériques de BDNF chez les patients atteints de troubles dépressifs majeurs (TDM). Les résultats ont montré que les patients répondant au traitement présentaient une augmentation significative des taux sériques de BDNF après 12 semaines de traitement à la mirtazapine (227). Cette augmentation du BDNF pourrait jouer un rôle important dans l'amélioration de la survie des patients atteints de CCR sous traitement antidépresseur.

Une amélioration de la survie sans récurrence a été observée chez les patients atteints de CCR, par rapport à ceux qui n'étaient pas traités par cette molécule. Dans ce contexte, une étude précédente a montré que la mirtazapine a un effet antitumoral chez des souris atteintes d'un cancer du côlon en activant la réponse immunitaire et en restaurant les niveaux de sérotonine dans le système sérotoninergique. Ces souris traitées à la mirtazapine présentaient une meilleure inhibition de la croissance tumorale et une survie plus longue (228).

De même, une étude menée par Lv et al. suggère que la vortioxétine, pourrait devenir une nouvelle stratégie thérapeutique pour le cancer gastrique, grâce à ses effets cytotoxiques contre les cellules de l'adénocarcinome gastrique, AGS, en inhibant la prolifération, l'invasion et la migration, ainsi qu'en induisant l'apoptose et l'autophagie par la voie phosphoinositide 3-kinase/AKT (229).

D'autres études avec un échantillon plus important seront importantes pour confirmer ces résultats.

Cette étude présente plusieurs points forts et limites.

Notre étude est la première en France à étudier l'effet de la défavorisation sociale en prenant en compte dans les analyses de nombreux facteurs de confusion biopsychosociaux importants, tels que le stade du cancer, les comorbidités et les traitements des patients, le score ASA, l'obésité et la consommation d'alcool. Ces facteurs influençant la survie n'ont pas été pris en compte dans les études précédentes évaluant l'effet de l'environnement social.

Cependant, le niveau socio-économique individuel du patient n'a pas pu être évalué, ce qui peut entraîner une sous-estimation des inégalités sociales. Ces données n'étaient pas disponibles dans les dossiers médicaux des patients ou dans les registres français du cancer. En outre, cette question peut être sujette à un biais de non-réponse dans les enquêtes par questionnaire. Nous avons donc utilisé un indicateur validé de la défavorisation sociale (EDI), développé et utilisé dans plusieurs pays européens. L'EDI fournit une approximation de la défavorisation sociale au niveau individuel lorsqu'il est utilisé dans de petites unités géographiques telles que l'IRIS, tout en fournissant également des informations sur l'environnement social (209).

Les limites de l'étude comprennent aussi la conception rétrospective puisque les données ont été collectées à partir des dossiers médicaux des patients et du registre du cancer. Cependant, le registre des cancers de la Haute-Vienne reçoit des informations sur les patients atteints de cancer provenant de différentes sources (données cliniques et sociodémographiques). Par ailleurs, un retour systématique aux dossiers médicaux a été effectué dans notre étude pour valider les données et compléter les données manquantes, ce qui renforce la pertinence de nos données. Cela nous a également permis de prendre en compte des variables qui n'étaient pas disponibles dans les études précédentes.

Les résultats concernant l'effet des médicaments psychoactifs sur la survie des patients atteints de CCR, pourraient être limités par la taille réduite de l'échantillon de l'étude. De plus, un nombre restreint de patients atteints de cancer présentaient des comorbidités psychiques.

Un autre point est que nos résultats peuvent ne pas refléter la situation ailleurs en France en raison de l'inclusion de patients d'un seul département français, la Haute-Vienne.

Nous avons évalué l'impact sur la survie globale, la survie nette et la survie sans récurrence 5 ans après la chirurgie du CCR. L'utilisation de la survie nette nous a permis d'observer la survie liée au CCR indépendamment de la mortalité due à d'autres causes que le CCR étudié.

Une minorité de patients a dû être suivie dans un autre établissement de santé en France après leur opération du CCR pour des raisons de déménagement. Cependant, des rapports médicaux réguliers sur la situation du patient et le protocole de traitement ont été envoyés au registre des cancers, qui recueille des informations sur les patients atteints de cancer dans l'ensemble du département de la Haute-Vienne. Cependant, certains patients ont déménagé hors de la Haute-Vienne ou ont émigré de France et ont été perdus de vue en ce qui concerne la récurrence du CCR ou la raison du décès.

Cette étude n'a inclus que des patients ayant été opérés d'un CCR. Cela nous permet d'évaluer l'effet de la défavorisation sociale sur la survie sans récurrence après la chirurgie du CCR. De la même manière, la survie a été calculée à partir de la chirurgie ; il serait intéressant d'intégrer la durée entre le diagnostic et la chirurgie, on peut s'attendre à ce qu'un patient plutôt favorisé, suive un parcours normal, avec d'abord une biopsie, alors que les plus défavorisés ont peut-être d'emblée recours à la chirurgie, ce qui majorerait la différence de survie.

V.5. Conclusion

La défavorisation sociale a été négativement associée à la survie globale, à la survie nette et à la survie sans récurrence des patients opérés d'un CCR après ajustement pour plusieurs facteurs biopsychosociaux. En outre, les patients vivant dans des zones défavorisées présentaient davantage de comorbidités, ce qui pourrait refléter une disparité dans la situation des patients au moment du diagnostic. En outre, les patients atteints de CCR et de troubles psychiatriques traités avec "d'autres antidépresseurs" avaient une meilleure survie que ceux qui n'étaient pas traités.

Notre étude fournit des données sur les disparités de survie liée au CCR selon l'environnement social en France, et confirme l'existence d'inégalités sociales significatives dans la survie liée au CCR. Ces résultats suggèrent que la couverture santé et le système de sécurité sociale français pourraient ne pas être suffisants pour éliminer le gradient social de santé et que d'autres mesures doivent être prises, telles que la prévention primaire des maladies chroniques qui sont un facteur pronostique pour la survie des patients atteints de CCR vivant dans des zones défavorisées.

Ces résultats pourraient avoir des implications importantes et orienter les actions de santé publique visant à réduire les inégalités sociales en matière de survie en se concentrant davantage sur le CCR dans les zones défavorisées.

Les interventions et les politiques de santé qui ne prennent pas en compte les disparités sociales liées au quartier risquent d'être inefficaces ou de n'offrir que des avantages limités. L'indice de la défavorisation sociale (EDI) peut fournir des informations précieuses pour ajuster les stratégies de gestion des risques, cibler les infrastructures et établir les priorités pour les programmes de prévention, de sensibilisation et de dépistage (220). Les décideurs politiques

et de santé doivent prendre en considération la précarité socio-économique lors de l'élaboration de stratégies de soins de santé.

De futures études sont nécessaires pour mieux comprendre les disparités causées par la défavorisation socio-économique, par l'inclusion de tous les patients atteints de CCR, en particulier ceux qui n'ont pas reçu de traitement initial par chirurgie, afin de pouvoir représenter davantage de patients issus de zones défavorisées.

Chapitre VI. L'effet de la metformine sur la survie des patients opérés d'un cancer colorectal et atteints de diabète de type 2

Après avoir évalué l'effet des facteurs psycho-sociaux, dans ce chapitre, nous avons évalué l'effet de certains facteurs biologiques influençant la survie des patients atteints de cancer colorectal (CCR). Parmi les facteurs biologiques figure le diabète, l'utilisation des antidiabétiques ainsi que d'autres facteurs cliniques tels que le stade du CCR.

Les antidiabétiques tels que la metformine peuvent à l'aide du processus appelé la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) influencer la survie des patients atteints de CCR. Ce processus est utilisé par les cellules cancéreuses pour migrer et former des métastases dans certains cancers (12).

Dans cette étude, nous avons évalué l'association entre l'utilisation de la metformine, un médicament antidiabétique de première intention, avec la survie des patients opérés pour un CCR et atteints de diabète de type 2.

Notre objectif se base sur l'hypothèse que la metformine aurait un effet anticancéreux par le biais d'une altération de la transition épithélio-mésenchymateuse. Cela confère à la metformine un effet anti-transition épithélio-mésenchymateuse, inhibant les métastases et améliorant la survie de ces patients.

Plusieurs études épidémiologiques ont été menées pour évaluer l'effet protecteur de la metformine, mais elles ont abouti à des conclusions contradictoires.

VI.1. Contexte

VI.1.1. Processus biologiques de transformation cancéreuse et évolution du CCR

Parmi les facteurs biopsychosociaux qui influencent la survie des patients atteints de CCR, les facteurs biologiques jouent un rôle important.

Malgré l'amélioration de la prise en charge thérapeutique du CCR, de nombreuses rechutes post-traitement sont observées.

L'une des hypothèses biologiques les plus solides pour expliquer les récurrences est la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) (230).

Le processus d'invasion métastatique nécessite que les cellules cancéreuses épithéliales se dissocient de leurs voisines et de la matrice extracellulaire, rompent leurs jonctions intercellulaires et migrent vers un autre site distant. D'autre part, les cellules épithéliales étant connues pour leur forte capacité d'adhérence entre elles et à la matrice extracellulaire, leur migration nécessite une perte d'adhésion, rendue possible par un processus connu sous le nom de transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) (Figure 15).

La transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) est un processus par lequel les cellules épithéliales perdent leurs caractéristiques épithéliales, telles que la polarité et l'adhésion, et acquièrent des propriétés migratoires, et se transforment en cellules mésenchymateuses (231).

La TEM est essentielle au développement embryonnaire. Chez l'adulte, elle est impliquée dans la cicatrisation des plaies, la régénération des tissus, et la fibrose des organes mais elle est également associée aux progressions des tumeurs, à l'invasion, aux métastases, à la récurrence et à la résistance aux médicaments dans le cancer.

Les cellules en TEM perdent leurs caractéristiques épithéliales (polarité apico-basale, jonctions cellulaires). Ce processus entraîne notamment une perte d'expression des marqueurs épithéliaux, en particulier la E-cadhérine, une glycoprotéine transmembranaire impliquée dans les jonctions cellulaires. Elle remplit des fonctions d'adhésion de cellule à cellule pour l'épithélium et est conventionnellement utilisée pour mesurer l'épithétisation des cellules (232,233).

D'autre part, les cellules en TEM acquièrent des caractéristiques mésenchymateuses (expression de la vimentine, de la fibronectine) conférant aux cellules des capacités migratoires notamment. La TEM est alors activée pour permettre la migration de certaines cellules cancéreuses (234).

La TEM est un phénomène réversible, régulé par des facteurs intrinsèques et environnementaux. La réactivation aberrante de la TEM permet aux cellules cancéreuses d'éviter l'apoptose et la sénescence, de développer des caractéristiques de cellules souches et d'augmenter leur motilité et leur capacité invasive.

LA TEM peut donner naissance aux cellules impliquées dans l'invasion : les cellules souches cancéreuses (CSC), également appelées "cellules initiatrices de cancer" ou "cellules initiatrices de tumeur" (CIC ou CIT) : un petit sous-groupe de cellules qui initient la croissance et la prolifération de la tumeur. Elles se caractérisent par leur capacité d'auto-renouvellement, qui les rend quasiment immortelles, leur plasticité et leur multipotentialité, qui leur donnent le pouvoir de donner naissance à des cellules différenciées, leur potentiel angiogénique, leurs caractéristiques d'évasion immunitaire et leur chimiorésistance métastatique (235). Ces cellules constituent la base de l'agressivité tumorale. Ces événements sont cruciaux pour l'invasion tumorale et, en particulier, la formation de métastases.

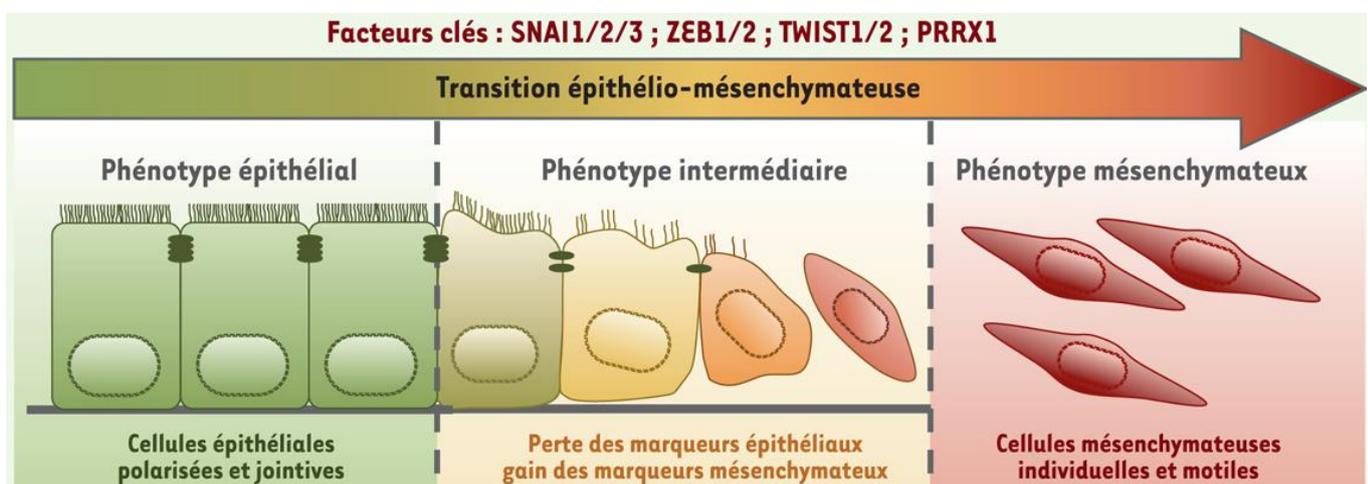


Figure 15 : Représentation schématique du processus de la transition épithélio-mésenchymateuse

Référence : (236)

VI.1.2. La metformine : antidiabétique et antinéoplasique

VI.1.2.1. Effet antidiabétique de la metformine

La metformine est dérivée de la galégine, un produit naturel de la plante *Galega officinalis*. La galégine a été testée comme agent hypoglycémiant chez l'homme dans les années 1920, mais elle s'est avérée toxique. Deux dérivés synthétiques de la galégine ont été synthétisés, la metformine et la phénformine, et ils n'ont été introduits dans l'usage clinique que dans les années 1950 (237,238).

La metformine appartient à la famille des biguanides. Elle est principalement utilisée dans le traitement des patients atteints de diabète de type II. Les études montrent que cette molécule thérapeutique est bien tolérée par les patients diabétiques. La metformine est également prescrite aux patients suivant un régime strict et prédisposés au diabète de type II.

La metformine (chlorhydrate de 1,1-diméthylbiguanide) est une molécule hydrophile, composée de deux groupes méthyles en position 1, de deux guanidines et d'une molécule d'acide chlorhydrique. La metformine est éliminée de l'organisme 6 à 7 heures après son administration. Elle n'est pas métabolisée et est excrétée sous forme inchangée dans l'urine par les reins.

La metformine est un biguanide qui a des effets anti-hyperglycémiques. Elle ne provoque pas d'hypoglycémie car elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline.

Elle peut agir par le biais de plusieurs mécanismes (239–242) :

Dans le foie, la metformine agit en réduisant la production du glucose par les cellules hépatiques, par l'inhibition de la néoglucogenèse et la glycolyse.

Dans le muscle et le tissu adipeux, la metformine augmente la sensibilité des cellules musculaires squelettiques à l'insuline, favorisant le captage et l'utilisation périphérique du glucose, et stimulant une meilleure utilisation du glucose par les cellules adipeuses.

Dans l'intestin, la metformine agit en réduisant l'absorption du glucose, en favorisant le métabolisme anaérobie du glucose dans les entérocytes et en augmentant l'expression du glucagon like peptide 1 (GLP-1) ; une hormone responsable de la stimulation de la sécrétion d'insuline.

Le principal mécanisme d'action de la metformine est l'activation de la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK). Cette activation de l'AMPK par la metformine peut expliquer une grande partie des effets métaboliques observés avec ce médicament.

La metformine est internalisée dans les cellules par l'intermédiaire du transporteur de cations organiques. A l'intérieur de la cellule, la metformine diminue partiellement la chaîne respiratoire mitochondriale en inhibant le complexe respiratoire I (NADH : ubiquinone oxydoréductase) présent au niveau de la membrane mitochondriale. Cela entraîne une réduction de la production de l'adénosine triphosphate (ATP) et une augmentation concomitante des concentrations d'AMP. L'augmentation modérée du rapport AMP/ATP active l'AMPK par la liaison directe de l'AMP à l'AMPK et sa phosphorylation par la « Liver Kinase B1 » (LKB1), un suppresseur de tumeurs.

Une fois activée, l'AMPK a pour rôle de rétablir un ratio AMP/ATP physiologique en inhibant les voies métaboliques consommatrices d'ATP (telles que la lipogenèse) et en activant les voies métaboliques génératrices d'ATP (telle que l'oxydation des lipides et la glycolyse). En

activant l'AMPK, la metformine inhibe la gluconéogenèse, réduit la glycémie et les taux d'insuline, et modère le métabolisme du glucose et des graisses.

La metformine agit également indépendamment de l'AMPK, en inhibant la fructose-1,6-disphosphatase et la signalisation du glucagon et en modifiant le potentiel redox intracellulaire (figure 16).

Le résultat de tous ces mécanismes est une réduction de la quantité de glucose circulant dans le sang et une amélioration de l'hyperglycémie chez les patients diabétiques de type 2.

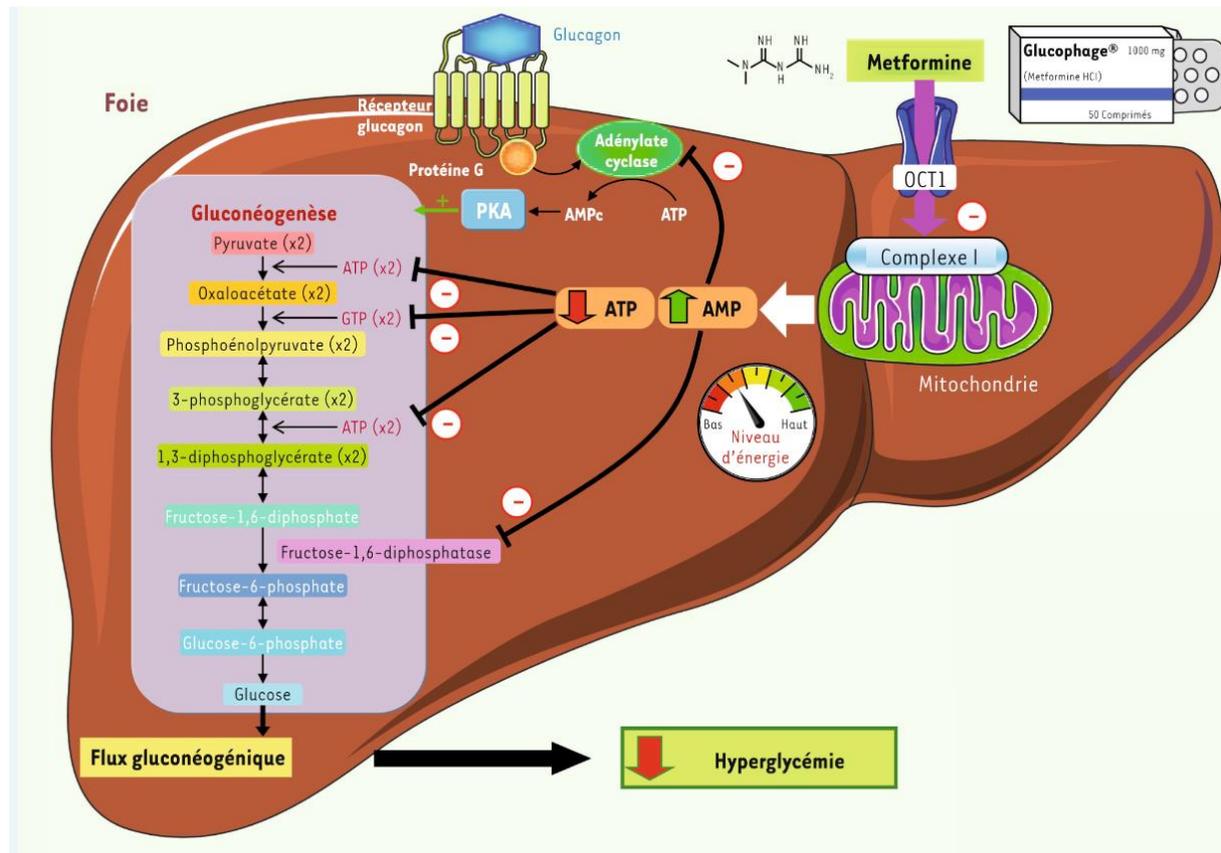


Figure 16: Mécanismes d'action de la metformine comme antidiabétique au niveau cellulaire, référence : <https://www.medicinesciences.org>

VI.1.2.2. Metformine : antinéoplasique

Au cours de la dernière décennie, il a été découvert que la metformine est un médicament potentiel qui peut être envisagé pour traiter les tumeurs, grâce à ses activités antinéoplasiques.

Ce médicament a attiré l'attention pour ses effets anticancéreux potentiels. L'effet antinéoplasique de la metformine peut être dû à plusieurs mécanismes (Figure 17) :

Des études ont suggéré que certains des effets de la metformine sont dus à la réduction des taux d'insuline et de glucose dans le sang, qui agissent comme un facteur de promotion des tumeurs.

Il a été également démontré que la metformine agit en empêchant la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM), un mécanisme utilisé par les cellules cancéreuses pour migrer et

former des métastases, supprimant ainsi les cellules souches cancéreuses (CSC) dans certains cancers (Voir section VI.1.1).

Cela peut se produire par l'activation de l'AMPK, une enzyme qui régule l'homéostasie énergétique grâce à son implication dans une grande variété de voies métaboliques.

En activant l'AMPK, la metformine inhibe la kinase mTOR, ce qui active l'autophagie, inhibe la synthèse des protéines et restreint la croissance cellulaire (243,244).

Il a été également démontré que la metformine peut agir en ciblant spécifiquement les cellules souches cancéreuses (245).

En outre, les patients traités à la metformine présentaient moins de TEM dans les tumeurs, une expression plus élevée de la E-cadhérine (une protéine transmembranaire impliquée dans les jonctions d'adhérence) et une expression plus faible de la vimentine (une protéine de filament intermédiaire des cellules mésenchymateuses), ce qui indique un degré moindre de TEM dans les tissus malins. Ces résultats suggèrent que l'utilisation de la metformine peut entraver le processus de la TEM dans le cancer, et par la suite, réduire les récurrences et améliorer la survie (12,246).

L'effet protecteur de la metformine a été rapporté dans des études antérieures pour de plusieurs cancers tels que le cancer gastrique (247), cancer du pancréas (248), le cancer médullaire de la thyroïde (249), le carcinome endométrial (250), et le CCR (246).

Il a également été démontré que la metformine supprime la croissance tumorale dans des modèles animaux de mélanome (251), de cancer de la prostate (252) et de carcinome du sein (253).

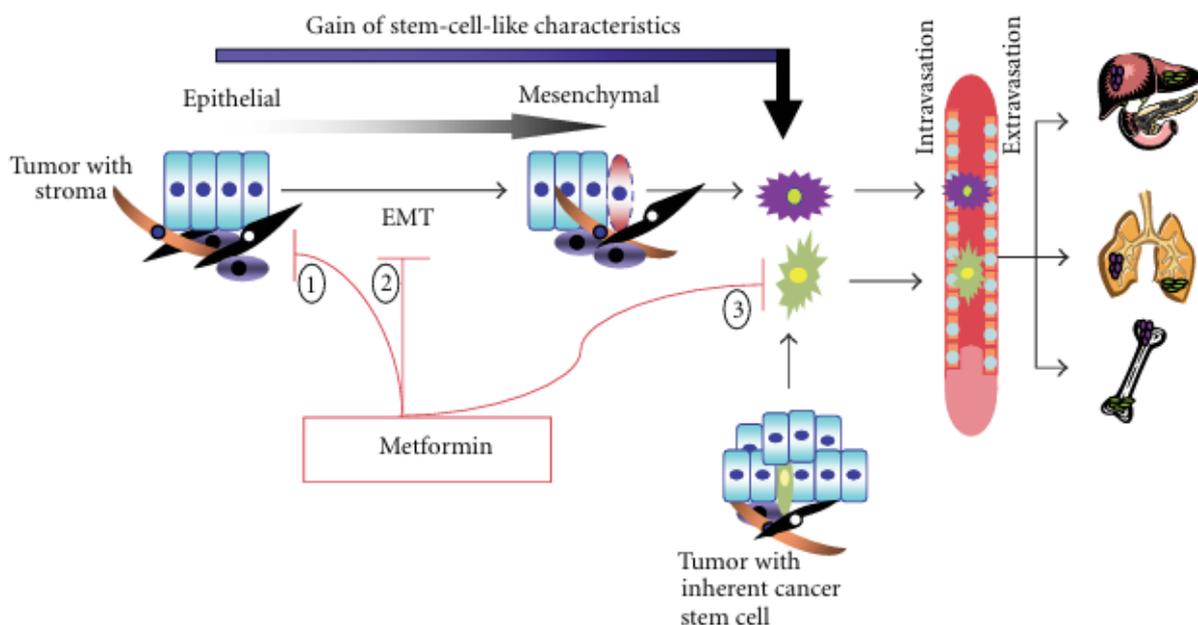


Figure 17: Mécanismes d'action de la metformine comme antinéoplasique : la metformine peut inhiber l'apparition de métastases en (1) limitant la croissance de la tumeur primaire ; (2) inhibant la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) ; (3) éradiquant les cellules souches cancéreuses.

Référence : (245)

Cependant, la question de savoir si la metformine peut apporter des avantages en termes de survie aux patients opérés pour un CCR et atteints de diabète sucré de type II reste controversée.

Les études épidémiologiques réalisées sur l'association entre la prise de metformine et le risque de récurrence du CCR ont été contradictoires.

Une vaste étude large basée sur le registre national danois a été réalisée chez des patients diabétiques atteints de CCR afin d'évaluer l'effet de la metformine sur la survie des patients atteints de CCR. L'étude a porté sur 25 785 patients, dont 1 116 avaient un diabète traité médicalement et 966 étaient traités à la metformine.

Aucune association n'a été trouvée entre l'utilisation de la metformine et la survie sans maladie ou la survie sans récurrence pour le CCR après ajustement pour de multiples facteurs de confusion. Cependant, seuls les patients traités médicalement pour un diabète ont été inclus et classés comme diabétiques (172).

D'autre part, une méta-analyse a été réalisée pour évaluer si la metformine pouvait améliorer la survie des patients atteints de CCR et souffrant de diabète de type II. Ils ont constaté que l'utilisation de la metformine était associée à une augmentation de la survie globale et de la survie spécifique au CCR. Cependant, l'étude présentait plusieurs limites, notamment l'hétérogénéité entre les études, en termes de différences de stade du CCR, de durée du suivi, et d'absence d'évaluation de l'impact de la gravité du diabète chez les patients traités à l'insuline (254).

Étant donné l'incohérence des résultats des études épidémiologiques précédentes sur l'effet de la metformine sur la survie du CCR, qui peut être liée à l'hétérogénéité de la population en termes de démographie et de présentation clinique, nous avons cherché à évaluer l'effet de la metformine dans notre population.

Dans ce chapitre, nous avons évalué l'association entre l'utilisation de la metformine et la survie globale et la survie sans maladie chez les patients opérés d'un CCR et diagnostiqués avec un diabète sucré de type II.

VI.2. Méthodes

VI.2.1. Conception de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective monocentrique. Les patients opérés pour CCR dans le service de chirurgie digestive, générale et endocrinienne du CHU de Limoges-France entre le 1er janvier 2005 et le 30 avril 2019 et atteints de diabète de type 2 ont été inclus dans cette étude.

VI.2.2. Population de l'étude

VI.2.2.1. Critères d'inclusion et de non-inclusion

Les personnes âgées de plus de 18 ans étaient éligibles si elles avaient été opérées pour un CCR et atteints de diabète de type 2. Tous les patients atteints de CCR qui n'ont pas subi d'intervention chirurgicale pour le CCR n'ont pas été inclus.

VI.2.2.2. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient les suivants : patients atteints de diabète de type 1, de cancer de l'appendice, de tumeur colorectale bénigne, de métastases coliques et rectales d'un cancer primaire autre que le CCR, patients ayant déjà souffert d'un CCR et patients sous tutelle ou curatelle.

VI.2.3. Définition de l'exposition

VI.2.3.1. Évaluation du diabète et exposition aux médicaments antidiabétiques

Dans notre étude, le diabète de type 2 a été défini comme un diabète traité médicalement ou par un régime. Les patients du groupe "diabète traité par régime" ont été définis comme des patients atteints de diabète de type 2 qui n'ont pas reçu d'ordonnance pour un médicament antidiabétique (oral ou injectable) pour leur diabète de type 2.

Les patients du groupe "diabète traité médicalement" ont été définis comme recevant au moins un médicament antidiabétique appartenant aux groupes Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) : A10BA02 (metformine), A10A (insuline et ses analogues), A10BB (sulfonilurées), A10BF (inhibiteurs de l'alpha-glucosidase), A10BJ (analogues du Glucagon Like Peptide-1), A10BH (inhibiteurs de la Dipeptidyl peptidase-4) ou A10BX (repaglinide).

VI.2.3.2. Définition de l'exposition à la metformine

Les patients diabétiques ont été classés en deux groupes : les utilisateurs de metformine et les non-utilisateurs. Dans le groupe des utilisateurs de metformine, la metformine pouvait être utilisée seule ou en association avec d'autres médicaments antidiabétiques. Dans le groupe des non-utilisateurs de metformine, les patients pouvaient être traités soit par un régime alimentaire seul, soit par tout autre médicament antidiabétique que la metformine.

Dans notre étude, nous avons défini l'exposition à la metformine comme la prise de metformine par voie orale pendant au moins 90 jours au cours de la période de suivi après la chirurgie (255,256). La prescription de metformine ainsi que la durée d'utilisation ont été retrouvées dans le logiciel de prescription médicamenteuse des patients inclus dans l'hôpital.

VI.2.4. Critères de jugement : données de survie

Les résultats de survie ont été comparés entre les utilisateurs et les non-utilisateurs de metformine chez les patients atteints de diabète de type 2.

Le principal critère d'évaluation était la survie globale (SG), définie comme le temps écoulé entre la chirurgie du CCR et le décès, quelle qu'en soit la cause au cours des deux années suivant la chirurgie du CCR. La mortalité a été déterminée par la date du décès en utilisant le certificat de décès à travers le dossier médical du patient.

La survie sans maladie (SSM) a été analysée en tant que résultat secondaire et définie comme le temps écoulé entre la chirurgie du CCR et la première récurrence locale ou à distance (métastase) documentée du CCR, le développement d'une nouvelle tumeur colorectale primaire ou le décès, quelle qu'en soit la cause, au cours des deux années suivant la chirurgie du CCR.

La récurrence locale a été définie comme une récurrence au niveau du site d'anastomose ou de la structure de la cavité pelvienne (vagin, vessie et ganglions lymphatiques situés dans la cavité

pelvienne). La récurrence à distance était définie comme une récurrence dans les ganglions lymphatiques systémiques, le foie, les poumons, le péritoine, les os et le cerveau (169).

Le diagnostic de récurrence tumorale locale ou à distance du CCR a été établi par tomodensitométrie (CT scan) ou imagerie par résonance magnétique (IRM) et parfois vérifié par une biopsie.

Les cas suspects ont été analysés par un expert (NC) afin de confirmer la présence ou non d'une récurrence du CCR.

VI.2.5. Durée du suivi

Les dates d'entrée des patients dans la cohorte étaient la date de chirurgie du CCR, et les dates de sortie étaient la date la plus proche parmi les dates de décès, de récurrence du CCR ou de développement d'une nouvelle tumeur colorectale primaire, ou la date de la fin du suivi (deux ans après la chirurgie).

VI.2.6. Collecte des données

La collecte des données s'est déroulée en 2021. La liste des patients opérés d'un CCR au CHU de Limoges a été obtenue via le " programme de médicalisation des systèmes d'information " (PMSI). Les fichiers de données de chaque patient ont été recherchés et identifiés à l'aide du code d'identification du patient à l'hôpital de Limoges. Ensuite, les dossiers médicaux électroniques (DME) de chaque patient ont été utilisés pour collecter les données via les logiciels Cyberlab® (variables biologiques) et Crossway® (dossier patient informatisé) de l'hôpital. Les données ont été codées de manière anonyme et saisies manuellement dans une base de données.

VI.2.7. Variables

Les variables suivantes ont été recueillies :

- Variables sociodémographiques : âge au moment de la chirurgie, sexe (homme, femme), indice de masse corporelle (IMC).
- Traitement du cancer : chirurgie seule, chirurgie et chimiothérapie adjuvante, traitement néoadjuvant et chirurgie.
- Variables cliniques pour le CCR :
 - Le site de la tumeur : cancer du côlon et cancer du rectum.

Le cancer du rectum comprend le rectum. Le cancer du côlon comprend : le côlon droit (composé du cæcum, du côlon ascendant et de la flexion hépatique droite), le côlon transverse (segment du côlon situé entre la flexion hépatique droite et la flexion hépatique gauche, tel qu'il est décrit par les anatomistes), le côlon gauche (composé du côlon descendant, de la flexion hépatique gauche et du côlon sigmoïde) et la jonction rectosigmoïdienne).

- Le stade TNM du CCR au moment du diagnostic (in situ, I, II, III, IV) selon la 8ème édition de l'AJCC (170), le type de CCR (adénocarcinome de Lieberkühn, adénocarcinome mucineux, carcinome médullaire, carcinome neuroendocrinien), l'histologie de la tumeur (bien différenciée, modérément différenciée, peu différenciée), modérément différenciée, peu différenciée, indifférenciée), taille de la tumeur (<4, ≥4cm), statut des microsatellites (instabilité des microsatellites (MSI) ou tumeur stable des microsatellites (MSS)), type de mutation (*KRAS*, *BRAF*, *NRAF*, pas de mutations).

- Antécédents familiaux de cancer et de CCR
- Utilisation de médicaments : Utilisation de la metformine (seule/en association), utilisation d'autres médicaments antidiabétiques, diabète traité par régime, comédication (médicaments antihypertenseurs, médicaments hypolipémiants), nombre de traitements antidiabétiques.
- Diabète : diabète avec complications (oui/non) et contrôle glycémique (diabète contrôlé si hémoglobine glycosylée (HbA1c) $\leq 7\%$ et non contrôlé si HbA1c $>7\%$).
- Indice de comorbidité de Charlson : ce score a été utilisé pour évaluer les comorbidités des patients. Il contient 19 critères dans lesquels chaque maladie a un score en fonction de son influence sur la mortalité. Le score est classé en trois niveaux (0, 1-2, >2) (172,173).
- Marqueurs tumoraux : taux d'antigènes glucidiques (CA19-9 positif > 39 U/mL), taux d'antigènes carcinoembryonnaires (CEA positif ≥ 5 ng/mL).

VI.2.8. Analyses statistiques

La normalité des variables quantitatives a été testée à l'aide du test de Kolmogorov-Smirnov.

Les données ont été présentées sous forme de moyenne \pm écart-type pour les variables continues et de médiane (interquartile, IQR) pour les variables asymétriques. Les variables qualitatives ont été présentées par la fréquence et pourcentage.

L'analyse comparative a été effectuée à l'aide du test chi-carré de Pearson ou du test exact de Fisher pour les variables catégorielles et du test T de Student ou du test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives.

Les courbes de survie ont été obtenues par la méthode de Kaplan-Meier et les courbes de survie de chaque groupe ont été comparées par un test de log-rank.

Des modèles multivariés de hasard proportionnel de Cox ont été réalisés pour estimer les rapports de risque ajustés (HR) et leurs intervalles de confiance à 95 % correspondants (95%CI) pour l'association entre l'utilisation de metformine et les résultats (SG, SSM).

Une valeur $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative et toutes les valeurs p étaient bilatérales. Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 22,0.

VI.2.8.1. Covariables : évaluation des facteurs de confusion potentiels

La sélection des facteurs de confusion potentiels dans l'analyse multivariée était basée sur l'expertise clinique et l'analyse de la littérature. Les covariables utilisées étaient l'âge au moment de l'opération, le sexe, l'IMC, le stade du CCR, l'indice de comorbidité de Charlson, le site de la tumeur et les complications liées au diabète.

VI.2.9. Approbation d'éthique

L'approbation de cette étude a été obtenue par le Comité d'éthique du CHU de Limoges (Numéro : 479-2021-135 ; Annexe 1.1).

VI.3. Synthèse des principaux résultats

Un total de 303 patients opérés pour un CCR et atteints de diabète de type 2 au CHU de Limoges.

Après exclusion de 13 patients, 290 patients ont été inclus dans l'étude. 144 (49,7 %) ont été traités par la metformine : soit la metformine seule (36,8 %), soit la metformine en association avec d'autres médicaments antidiabétiques (63,2 %).

Parmi les non-utilisateurs de metformine (n=146, 50,3%), 43 (29,4%) étaient traités par régime seul (Figure 18).

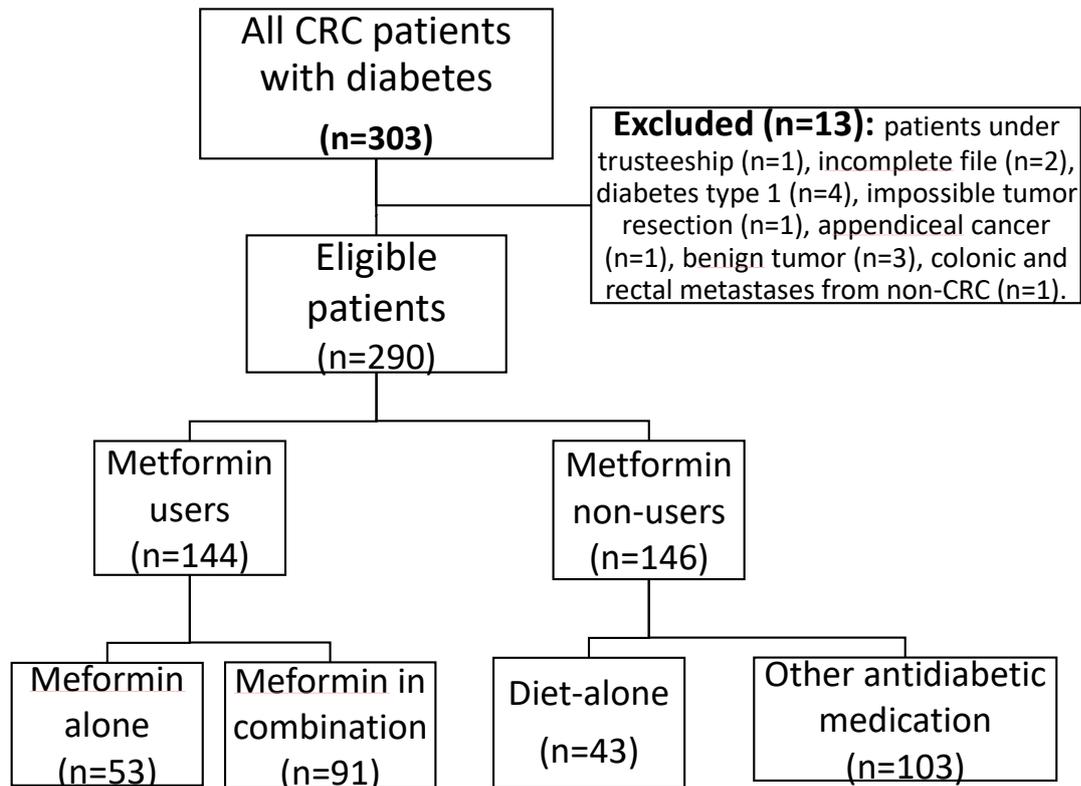


Figure 18 : Organigramme montrant le processus de recrutement des patients atteints de cancer colorectal.

VI.4. Présentation des articles

L'étude "The effect of metformin on the survival of colorectal cancer patients with type 2 diabetes mellitus" a été publiée dans le journal: Scientific Reports (IF 4,9), DOI: [10.1038/s41598-022-16677-3](https://doi.org/10.1038/s41598-022-16677-3)

L'article a eu 12 Citations, et a été classifié en 13^{ème} rang parmi les 100 meilleurs articles lus et téléchargés dans le journal pour l'année 2022.

The effect of metformin on the survival of colorectal cancer patients with type 2 diabetes mellitus

[Zeinab Tarhini](#) , [Kamelia Manceur](#), [Julien Magne](#), [Muriel Mathonnet](#), [Jeremy Jost](#) & [Niki Christou](#)

[Scientific Reports](#) **12**, Article number: 12374 (2022) | [Cite this article](#)

56k Accesses | **12** Citations | **6** Altmetric | [Metrics](#)



OPEN **The effect of metformin on the survival of colorectal cancer patients with type 2 diabetes mellitus**

Zeinab Tarhini^{1,2✉}, Kamelia Manceur², Julien Magne^{2,3}, Muriel Mathonnet^{1,4}, Jeremy Jost^{2,5} & Niki Christou^{1,4}

Evidence from previous studies suggests a protective effect of metformin in patients with colorectal cancer (CRC). The aim of this study was to examine the associations between metformin use and overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) in CRC patients with type 2 diabetes mellitus (DM). We retrospectively included patients who underwent surgery for CRC at Limoges' University Hospital between 2005 and 2019 and diagnosed with type 2 DM. Data on the characteristics of patients, CRC, comorbidities and drug exposure were collected from the electronic medical records. The exposure was the use of metformin and the outcomes were OS and DFS. We identified 290 CRC patients with type 2 DM. A total of 144 (49.7%) of them were treated with metformin. Metformin users were significantly younger, with higher body mass index and less diabetes-related complications compared to non-users. The 2-year OS was significantly higher in metformin users than in non-users (86.9 ± 2.9% vs. 71.0 ± 4.0%, p = 0.001). In multivariate analysis, metformin use was associated with better OS (adjusted hazard ratios [aHR] = 0.45 95% confidence interval [95% CI]: 0.21–0.96) and better DFS (aHR = 0.31; 95% CI: 0.18–0.54). In conclusion, the use of metformin may improve OS and DFS in CRC patients with type 2 DM.

Colorectal cancer (CRC) is the second most deadly cancer worldwide (9.4%), and the third most diagnosed form of cancer globally (10.0%) for both sexes combined¹. In 2020, nearly 2 million people were diagnosed with CRC, with about 935,000 CRC-related deaths². The reference treatment of CRC is surgery. However, even after surgical removal, the recurrence rate of CRC remains high¹.

The prevalence of Diabetes Mellitus (DM) in CRC patients varied between 2.8 and 14% in studies from various countries⁴. However, among Taiwanese patients, two studies showed higher prevalence (17% and 23.6%)^{4,5}. Metformin, a biguanide class agent, is an antihyperglycemic drug for type 2 DM. It lowers blood glucose concentrations without causing hypoglycemia by inhibiting hepatic gluconeogenesis and by reducing peripheral insulin resistance⁶.

In addition to its antidiabetic effect, it has been shown that metformin has an antineoplastic effect and can inhibit cancer cell growth⁷. The protective effect of metformin against cancer has been reported in previous studies such as breast cancer⁸, lung cancer⁹, ovarian cancer¹⁰, renal cell carcinoma¹¹.

The results of the association between metformin use and the risk of recurrence in CRC are not entirely consistent¹². A large registry-based study was conducted in diabetic CRC patients to evaluate the effect of metformin on CRC survival. They found no association between metformin use and disease-free survival (DFS) or recurrence-free survival after adjustment for multiple confounders. However, only patients treated medically for diabetes were included and classified as diabetic¹².

¹Laboratory INSERM U1308, CAPTuR, Control of Cell Activation in Tumor Progression and Therapeutic Resistance, Medical School, 2 rue du Docteur Marcland, 87025 Limoges Cedex, France. ²Inserm U1094, IRD U270, Univ. Limoges, CHU Limoges, EpiMaCT - Epidemiology of chronic diseases in tropical zone, Institute of Epidemiology and Tropical Neurology, OmegaHealth, Limoges, France. ³Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche-CEBIMER, CHU de Limoges-BMA, 2 rue Martin Luther King, 87042 Limoges, France. ⁴Digestive Surgery Department, University Hospital of Limoges, Avenue Martin Luther King, 87000 Limoges, France. ⁵Clinical Pharmacy Unit, Pharmacy Department, University Hospital of Limoges, Avenue Martin Luther King, 87000 Limoges, France. ✉email: zeinab.tarhini@unilim.fr

Another meta-analysis was performed to evaluate whether metformin could improve survival in CRC patients with type 2 diabetes. They found that metformin use was associated with increased overall survival (OS) rate and CRC-specific survival¹³. However, the study had several limitations, including the heterogeneity between the studies, in term of differences in CRC stage and length of follow-up, and no assessment of the impact of diabetes severity in patients on insulin¹³.

Given the inconsistency of the literature's results on the effect of metformin on CRC survival, which may be related to the heterogeneity of the population in terms of demographics and clinical presentation, we intended to evaluate the effect of metformin in our population.

Our objective was to examine the association between metformin use in CRC patients with type 2 DM and OS and DFS at two years after surgery for CRC.

Materials and methods

Study design. The present study was retrospective cohort including patients who underwent surgery for CRC in the department of digestive, general and endocrine surgery at Limoges University Hospital-France between January 01, 2005 and April 30, 2019 and diagnosed with type 2 DM.

Study population. *Inclusion and exclusion criteria.* Patients older than 18 years were eligible if they had undergone surgery for CRC and diagnosed with type 2 DM. Patients who were excluded were those with type 1 diabetes, benign colorectal tumor, non-CRC after anatomopathological examination (appendix cancer, colonic and rectal metastases from another primary cancer), non-resection of the colorectal tumor during surgery, patients under trusteeship and patients with incomplete records on anatomic pathology examination and medications.

Diabetes assessment and antidiabetic drug exposure. In our study, type 2 DM was defined as medically- or diet-treated diabetes. Patients in the "diet-treated diabetes" group were defined as patients with type 2 DM who did not receive a prescription for an antidiabetic medication (oral or injectable drugs) for their type 2 DM.

Patients in the "medically-treated diabetes" group were defined as receiving at least one antidiabetic drug within the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) groups: A10BA02 (metformin), A10A (insulin and its analogues), A10BB (sulfonylureas), A10BF (alpha-glucosidase inhibitor inhibitors), A10BJ (Glucagon Like Peptide-1 analogues), A10BH (Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors) or A10BX (repaglinide).

Exposure definition. Diabetic patients were classified into two groups: metformin users and non-users. In our study, we defined the exposure to metformin as taking oral metformin for at least 90 days during the follow-up period after surgery^{14,15}. The prescription for metformin as well as the duration of use were found in the drug prescription software of patients included in the hospital.

For the metformin group, metformin could be used alone or in combination with other antidiabetic drugs. In the metformin non-users group, patients could be treated either by diet alone or by any other antidiabetic drug than metformin.

End point: survival outcomes. Survival outcomes were compared between metformin users and non-users in patients with type 2 DM. The primary end point was overall survival (OS), defined as the time from surgery for CRC to death from any cause. Mortality was determined by the date of death using the death certificate through the deceased patient's medical record.

Disease-free survival (DFS) was analyzed as a secondary outcome and defined as the time from CRC surgery to the first documented local or distant recurrence (metastasis) of CRC, development of a new primary colorectal tumor or death from any cause within the two years after CRC surgery.

Local recurrence was defined as recurrence in the anastomosis site or in the pelvic cavity structure (vagina, bladder, and lymph nodes located in the pelvic cavity). Distant recurrence was defined as recurrence in the systemic lymph nodes, liver, lungs, peritoneum, bones, and brain¹⁶. The diagnosis of local or distant tumor recurrence of CRC was determined by computed tomography (CT) scan or magnetic resonance imaging (MRI) and verified by biopsy.

Histopathology of the biopsy was used to identify the origin of the cancer. Suspected cases were analyzed by expert (NC) in order to confirm the presence or not of recurrence of CRC. Regarding patients followed outside our hospital after CRC surgery, the presence of recurrent CRC was assessed using biological and imaging results sent to their specialists at the Limoges University Hospital.

Follow-up time. The dates of patient entry into the cohort were the dates for which each patient underwent CRC surgery; the dates of exit were the earliest date among the dates of death, recurrence of CRC or development of a new primary colorectal tumor within the two years after surgery, the date of last consultation (in case of relocation or lost to follow-up) or the date of end of the follow-up (two years after the study enrollment).

Data collection. The data collection took place over four months. It was started on January 1, 2021 and completed on April 30, 2021. The electronic medical records (EMR) of each patient were used to collect the data through the hospital computerized patient record softwares. The data were coded anonymously and entered manually into a secured database.

Variables. The following variables were collected:

- Sociodemographic parameters: age at surgery, sex (male, female), body mass index (BMI), family history of cancer and CRC.
- Cancer treatment: surgery alone, surgery and adjuvant chemotherapy, neoadjuvant treatment and surgery.
- Clinical parameters for CRC:
- Tumor site classified into colon cancer and rectal cancer. Rectal cancer includes the rectum. Colon cancer includes: the right colon (consists of caecum, ascending colon, and right hepatic flexure), transverse colon (encompasses the segment of colon between right hepatic flexure and left hepatic flexure as it is described by anatomists), left colon (consists of descending colon, left hepatic flexure and sigmoid colon) and rectosigmoid junction).
- CRC TNM stage at diagnosis (in situ, I, II, III, IV) according to AJCC 8th edition¹⁷, type of CRC (Lieberkühn adenocarcinoma, mucinous adenocarcinoma, medullary carcinoma, neuroendocrine carcinoma), tumor histology (well differentiated, moderately differentiated, poorly differentiated, undifferentiated), tumor size (<4, ≥4 cm), microsatellite status [microsatellite instability (MSI) or microsatellite stable tumor (MSS)], type of mutation (*KRAS*, *BRAF*, *NRAF*, no mutations).
- Medication use: Metformin use (alone/in combination), use of other antidiabetic medications, diet-treated diabetes, comedication (antihypertensive drugs, hypolipidemic drugs), number of antidiabetics and drugs/day.
- Diabetes: diabetes with complications (yes/no), and glycemic control (controlled diabetes if glycosylated hemoglobin (HbA1c) ≤ 7% and uncontrolled if HbA1c > 7%).
- Charlson comorbidity index (CCI score): this score was used to assess the patients' comorbidities. It contains 19 criteria in which each disease is assigned a score according to its influence on the mortality. We classified the score into three levels (0, 1–2, > 2)^{12,18}.
- Tumor markers: included carbohydrate antigen levels (CA19-9 positive > 39 U/mL), carcinoembryonic antigen levels (CEA positive ≥ 5 ng/mL).

Statistical analysis. The normality of quantitative variables was tested using the Kolmogorov–Smirnov test.

Data were presented as mean ± standard deviation (SD) for continuous variables and median (interquartile, IQR) for skewed variables. Qualitative variables were summarized using frequency and percentages. Comparative analysis was carried out using Pearson's Chi-square test or Fisher's exact test for categorical variables and Student *t* test or Mann–Whitney for quantitative variables. Survival curves were obtained using the Kaplan–Meier method, and the survival curves of each group were compared by a log-rank test. Multivariate Cox proportional Hazard models were performed to estimate the adjusted hazard ratios (HR) and their corresponding 95% confidence intervals (95% CI) for the association between metformin use and the outcomes (OS, DFS).

A *p*-value < 0.05 was considered statistically significant and all *p*-values were 2-sided. All analyses were performed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 22.0 software.

Covariates: assessment of potential confounders. The selection of the potential confounders in the multivariate analysis was based on clinical expertise and literature review. The covariates used were age at surgery, sex, BMI, CRC stage, Charlson comorbidity index, tumor site and diabetes complications.

Ethics statement. The approval for this study was obtained by the Ethics Committee of the University Hospital of Limoges (No. 479-2021-135). Informed consent was obtained from all patients. All methods were performed in accordance with the relevant guidelines and regulations (Strobe guidelines for observational studies).

Results

A flowchart outlining the process of enrollment of CRC patients is presented below in Fig. 1. After exclusion (*n* = 13), 290 patients operated for CRC between 2005 and 2019 at Limoges university hospital were identified with type 2 DM (Fig. 1).

Patients' characteristics. Among the 290 CRC patients with type 2 DM, 144 (49.7%) were treated with metformin: either metformin alone (36.8%) or metformin in association with other antidiabetic drugs (63.2%). Among metformin non-users (*n* = 146, 50.3%), 43 (29.4%) were treated by diet alone (Fig. 1).

The main demographic and clinical characteristics and medication use of patients are summarized in Tables 1 and 2. The mean age of patients who had surgery for CRC was 73.71 ± 8.70 years, 69.3% were males and 32.4% were overweight. Of all the patients in this study who have CRC, 75.2% had colon cancer and the rest had rectal cancer (24.8%). In addition, 55.8% of patients were diagnosed at stages Tis, I and II and 43.5% were diagnosed at stages III and IV (Table 2).

Comparison between metformin users and non-users. Metformin non-users were significantly older than users (*p* = 0.008), had lower BMI (*p* = 0.02) and more diabetes complications (*p* = 0.03). In addition, there was a significant higher proportion of insulin use within the metformin non-users group (*p* = 0.004, Table 1).

Outcomes. During a mean follow-up of 18.94 ± 8.62 months, 56 (19.3%) death and 54 (18.6%) recurrence of CRC, resulting in a 2-year OS and DFS of 79.2 ± 2.5% and 66.3.8 ± 2.9% respectively. As compared to metformin

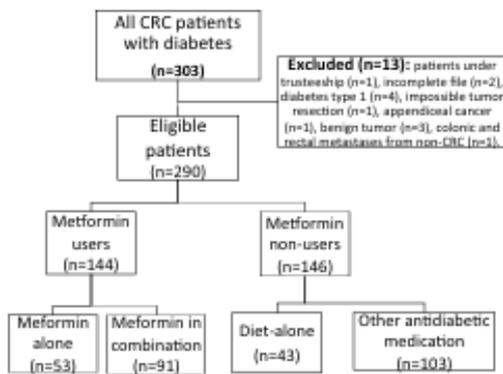


Figure 1. Flowchart showing the process of enrollment of colorectal cancer patients.

Variables	All patients (n = 290)	Metformin non-users (n = 146)	Metformin users (n = 144)	p-value
Age, years	73.71 ± 8.70	75.05 ± 8.72	72.35 ± 8.53	0.008
Male sex, n (%)	201 (69.3)	95 (65.1)	106 (73.6)	0.12
BMI*, kg/m ²	27.2 [25.0–31.9]	26.8 [24.0–30.9]	27.7 [25.6–32.7]	0.02
Charlson comorbidity index*	1.0 [0.0–2.0]	1.0 [0.0–3.0]	1.0 [0.0–2.0]	0.10
Complications of diabetes, n (%)	37 (12.8)	25 (17.1)	12 (8.3)	0.03
Glycemic control, n (%)				0.23
Yes (HbA1c ≤ 7%)	136 (46.9)	66 (56.9)	70 (64.8)	
Missing	66 (22.8)			
Number of drugs/day*	7.0 [5.0–9.0]	7.0 [5.0–9.3]	7.0 [5.0–9.0]	0.82
Number of antidiabetics/day*	1.0 [1.0–2.0]	1.0 [0.0–1.0]	2.0 [1.0–2.0]	< 0.001
Metformin use, n (%)	144 (49.7)			
Medications, n (%)				
Insulin use	78 (26.9)	50 (34.2)	28 (19.4)	0.004
Sulfonylureas use	87 (30.0)	43 (29.5)	44 (30.6)	0.84
GLP-1 analogues use	7 (2.4)	2 (1.4)	5 (3.5)	0.28
AGIs inhibitors use	16 (5.5)	5 (3.4)	11 (7.6)	0.12
DDP-4 inhibitors use	44 (15.2)	14 (9.6)	30 (20.8)	0.008
Other glucose-lowering drugs use	18 (6.2)	11 (7.5)	7 (4.9)	0.35
Diet-alone	43 (14.8)			
Antihypertensive drugs	234 (80.7)	117 (80.1)	117 (81.3)	0.81
Hypolipidemic drugs	147 (50.7)	65 (44.5)	82 (56.9)	0.03
Chemotherapy	103 (35.5)	48 (32.9)	55 (38.2)	0.34
Neoadjuvant treatment	37 (12.8)	16 (11.0)	21 (14.6)	0.36

Table 1. Main characteristics of CRC patients with type 2 diabetes mellitus compared by metformin status. Significant values are in bold. *Indicates variables that are not normally distributed. Quantitative variables are reported as mean ± SD or median [IQR].

non-users (including patients with diet-treated diabetes), patients receiving metformin depicted significant higher 2-year OS (71.0 ± 4.0% vs. 86.9 ± 2.9%, $p = 0.001$, Fig. 2a). In addition, metformin users had significantly improved 2-year DFS than metformin non-users (79.5 ± 3.5% vs. 52.3 ± 4.4%, $p < 0.001$, Fig. 2b).

Multivariate analyses. On multivariate analysis, after adjustment for confounding factors, Cox modeling showed that metformin was associated with better OS (adjusted Hazard Ratio [aHR] = 0.45; 95% Confidence Interval [95% CI]: 0.21–0.96; $p = 0.04$, Table 3). Others independent determinants of OS were age (aHR = 1.10; 95% CI: 1.05–1.16), Stages III, IV CRC (aHR = 4.64; 95% CI: 2.11–10.22, Table 3).

In addition, metformin use was associated with better DFS (aHR = 0.31; 95% CI: 0.18–0.54, Table 4). The independent determinants of DFS were age at surgery (aHR = 1.03; 95% CI: 1.00–1.07), female sex (aHR = 0.48; 95% CI: 0.23–0.98), and stages III, IV CRC (aHR = 3.15, 95% CI: 1.85–5.36).

Variables	All patients (n = 290)	Metformin non-users (n = 146)	Metformin users (n = 144)	p-value
Tumor site, n (%)				0.69
Right colon	120 (41.4)	63 (43.2)	57 (39.6)	
Colon transverse	12 (4.1)	7 (4.8)	5 (3.5)	
Left colon	62 (21.4)	32 (21.9)	30 (20.8)	
Rectum	72 (24.8)	35 (24.0)	37 (25.7)	
Rectosigmoid junction	24 (8.3)	9 (6.2)	15 (10.4)	
CRC stage, n (%)				0.19
In situ	11 (3.8)	8 (5.5)	3 (2.1)	
I	52 (17.9)	24 (16.6)	28 (19.6)	
II	99 (34.1)	47 (32.4)	52 (36.4)	
III	95 (32.8)	54 (37.2)	41 (28.7)	
IV	31 (10.7)	12 (8.3)	19 (13.3)	
Missing	2 (0.7)			
Type of cancer, n (%)				0.99
Lieberkühn adenocarcinoma	271 (93.4)	136 (93.2)	135 (93.8)	
Mucinous adenocarcinoma	15 (5.2)	8 (5.6)	7 (4.9)	
Medullary carcinoma	3 (1.0)	1 (0.7)	2 (1.4)	
Neuroendocrine carcinoma	1 (0.3)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Family history of cancer, n (%)	45 (15.5)	22 (15.1)	23 (16.0)	0.83
Family history of CRC, n (%)	25 (8.6)	15 (10.3)	10 (6.9)	0.31
Tumor size, cm				0.40
≥ 4	160 (55.2)	76 (55.9)	84 (60.9)	
Missing	16 (5.5)			
Histological type, n (%)				0.71
Well differentiated	49 (16.9)	28 (23.0)	21 (16.9)	
Moderately differentiated	181 (62.4)	87 (71.3)	94 (75.8)	
Poorly differentiated	14 (4.8)	6 (4.9)	8 (6.5)	
Undifferentiated	2 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	
Missing	44 (15.2)			
Type of mutation, n (%)				0.84
KRAS	26 (9.0)	12 (34.3)	14 (35.9)	
BRAF	9 (3.1)	4 (11.4)	5 (12.8)	
NRAS	4 (1.4)	1 (2.9)	3 (7.7)	
No mutations	35 (12.1)	18 (51.4)	17 (43.6)	
Missing	216 (74.5)			
Microsatellite status, n (%)				0.84
MSI	12 (4.1)	6 (21.4)	6 (19.4)	
MSS	47 (16.2)	22 (78.6)	25 (80.6)	
Missing	231 (79.7)			
CEA positive, ≥ 5 ng/mL, n (%)	76 (26.2)	41 (39.4)	35 (30.7)	0.18
CA 19-9 positive, > 39 U/mL, n (%)	28 (9.7)	11 (12.5)	17 (16.2)	0.47

Table 2. Main characteristics of CRC patients with type 2 diabetes mellitus compared by metformin status (continued).

Subgroup analyses. Figure 3 summarized the effect of metformin on DFS in different subgroups in multivariate analysis. The use of metformin was associated with better DFS in stage II CRC (aHR = 0.09; 95% CI: 0.02–0.42), stage III (aHR = 0.33; 95% CI: 0.14–0.82), colon cancer (aHR = 0.35; 95% CI: 0.18–0.66) and rectal cancer subgroup (aHR = 0.30; 95% CI: 0.09–0.98, Fig. 3). Furthermore, among metformin users, having a BMI ≥ 25 had no effect on DFS compared with a normal BMI (aHR = 0.43; 95% CI: 0.17–1.09). In multivariate analysis, the use of metformin in combination with other antidiabetic drugs was not associated with OS (aHR = 2.17, 95% CI: 0.49–9.59) nor DFS (aHR = 0.68, 95% CI: 0.23–2.01) compared with metformin users alone.

Comparison of the survival of metformin users according to their microsatellite status. Among patients with MSS, metformin users had an improved DFS compared to non-users (62.3 ± 10.0% vs. 22.2 ± 9.8%; p = 0.03). However, there was no significant differences between metformin users and non-users in patients with MSI (83.3 ± 15.2% vs. 80.0 ± 17.9%; p = 0.95).

Variables	Disease-free survival					
	HR	95% CI	p-value	aHR ^a	95% CI	p-value
Age at surgery, years	1.05	1.02–1.07	0.001	1.03	1.00–1.07	0.04
Female sex	0.87	0.54–1.38	0.55	0.48	0.23–0.98	0.04
BMI, kg/m ²	0.96	0.91–1.00	0.06			
Tumor site						
Colon (reference)						
Rectum	0.61	0.36–1.04	0.07			
CRC stage						
In situ, I, II (reference)						
III, IV	3.23	2.08–5.01	<0.001	3.15	1.85–5.36	<0.001
Charlson comorbidity index	1.21	1.08–1.36	0.001			
Complications of diabetes	2.31	1.39–3.84	0.001			
Metformin use	0.36	0.23–0.56	<0.001	0.31	0.18–0.54	<0.001

Table 4. Disease-free survival assessed by the Cox regression model. Significant values are in bold. HR, hazard ratio; CI, confidence interval. ^aAdjusted for age at surgery, sex, BMI, tumor site, CRC stage, Charlson comorbidity index, diabetes complications.

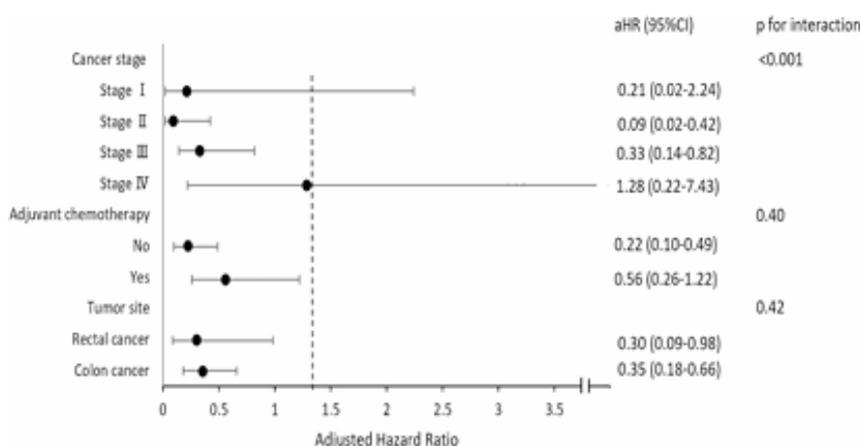


Figure 3. Forest plot for subgroup analysis: effect of metformin on disease-free survival.

Previous studies have attempted to identify the effect of metformin on OS and DFS in CRC patients. However, the results were considerably different. In a register-based observational study of 1 116 diabetic CRC patients in Denmark, they found no association between metformin use and DFS or recurrence-free survival in patients who underwent surgery for CRC after adjusting for confounders¹². However, in this study, only patients medically treated for diabetes were classified as diabetic. Indeed, there are about 2 million diabetic patients in France, and more than 200,000 to 300,000 are treated by diet alone²⁰.

One of the antineoplastic action of metformin is based on the epithelial-mesenchymal transition (EMT) activity²¹. EMT occurs when epithelial cells lose their epithelial characteristics, including polarity and adhesion, and develop migratory properties by transformation into mesenchymal cells. In cancer, invasion, recurrence and metastasis are associated with EMT²². E-cadherin is an inter-cellular adhesion marker. Its loss demonstrates activation of EMT, thus witnessing tumor aggressiveness in CRC³. An ex-vivo study showed an increase of E-cadherin expression in CRC tissues in diabetic patients with CRC using metformin in comparison to metformin non-users, and better OS and DFS for metformin users²³.

Our study was able to highlight further interesting elements. In subgroup analysis, we found that the use of metformin in combination with other antidiabetic drugs was not associated with better DFS compared with metformin users alone. This may be due to a possible antagonistic effect between metformin and the other antidiabetic drugs²⁴.

We also performed a subgroup analysis according to cancer location. We found that the protective effect of metformin was detected among patients with colon and rectal cancer subgroups. Results obtained by Lee et al. showed that survival benefits of metformin use were present for rectal cancer, but not for colon cancer²⁵. CRC has different clinical characteristics and tumorigenic pathways depending on tumor location, including different

molecular pathways, microsatellite stability, and prognosis²⁶. Therefore, more studies targeting cancer localization and CRC survival of metformin users should be conducted.

While DFS was significantly higher in metformin users regardless of CRC stage, subgroup analysis revealed that metformin use was protective in stages II and III CRC. A previous study demonstrated an attenuated association between metformin use and CRC-specific survival after including patients with stage IV CRC in their study²⁷. These results suggest that metformin has a protective effect in patients with early-stage CRC. However, this analysis was limited by a small sample size.

Among metformin users, having a BMI ≥ 25 was not associated with DFS compared with a normal BMI (18–24). This suggests that metformin acts through a glucose-independent pathway, as it was shown in an in vitro study focusing on metformin and stomach cancer²⁸. This finding is of high importance and may query about the potential therapeutic effect of metformin not only on diabetic patients but also on non-diabetic ones. However, further in vivo evidence on CRC should be conducted.

To explore the effect of microsatellite instability on the relation between CRC survival and metformin, we examined the association between DFS and metformin use in MSI and MSS subgroups. The protective effect of metformin was detected among subgroup of MSS patients and not MSI. A study conducted on patients with resected stage III colon cancer found no difference in DFS, OS and time to recurrence between metformin users and non-users for both defective DNA mismatch repair (dMMR) and proficient DNA mismatch repair (pMMR) tumors²⁹. Because of the low frequency of MSI in CRC, few studies on the use of metformin and MSI have been reported in CRC. Hence, further studies are needed to detect any significant effects' difference of this medication regarding MMR status.

Despite a large number of CRC patients with type 2 DM, the number of patients was small in some subgroups, which limited the ability to detect small differences between metformin users and non-users within some subgroups. Consequently, subgroup results should be interpreted with caution.

This study has several strengths, including the availability of a large French cohort operated for CRC over a long period of 14 years. In addition, patients were operated for CRC including all stages (from I to IV). The fact that it was a monocentric study implies same environment and same oncological management avoiding thus some biases¹⁵. The demographic, clinical, drug use and laboratory findings were available allowing to control for multiple potential confounders in the multivariate analysis and the effect of metformin on OS and DFS has remained significant.

Because metformin is the first-line pharmacological treatment for type 2 DM, and is therefore used in patients with early diabetes, we may see better survival among metformin users who are considered healthier than non-users of metformin (healthy user bias 38). Furthermore, complications associated with diabetes may also lead to an increased risk of mortality. In our study, this confounding bias was reduced by adjusting for diabetes complications. In addition, because metformin users were younger than non-users, we stratified the data by age of 74 years, to confirm that metformin use is the main cause of the better survival and rule out the effect of age. In stratified and multivariate analysis, metformin users still have a better DFS in both age categories; younger and older than 74 years. This means that the better survival observed in metformin users is not due to the younger age of metformin-users given its protective effect detected in both younger and older patients separately. However, the study presents some limits. Information bias may have occurred due to the retrospective nature of the study. The analysis was limited by the lack of information on the effect of time-dependent exposure and the duration of diabetes, therefore, their effects could not be examined which increased the effects of time-related biases, such as the immortal time and time lag bias, which were also present in some previous studies^{30,31}.

Although we focused on OS in our study, we recognize that cancer-specific survival would have been more relevant. However, the cause of death was unavailable due to limitations in death certificate information. In addition, the source of mortality was limited to the death certificate available in the hospital's cross-crossway system, this could underestimate the events that occurred.

A possible selection bias may be present, because only patients admitted to Limoges University hospital were included which may have more advanced stages and more comorbidities compared to the patients in other centers but to reduce these effects, we adjusted to the CRC stage and Charlson comorbidity index in our multivariate analysis.

The improved survival observed in metformin-users needs to be confirmed in larger prospective cohorts of people with diabetes over an extended follow-up period, considering time-related drug-exposure and applying the propensity score method. Randomized controlled trials are also needed to further evaluate the survival benefit of metformin use.

Conclusion and perspectives

Our data suggest that the use of metformin may improve OS and DFS in CRC patients with type 2 DM. Interesting findings have been underlined especially the beneficial role of metformin for early CRC stages and MSS status.

Data availability

The data presented in this study are available on request from the corresponding author (Z.T.).

Received: 21 April 2022; Accepted: 13 July 2022

Published online: 20 July 2022

References

1. Global Cancer Observatory, all cancers. *Globocan 2020*. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf> (2020).

2. Global Cancer Observatory, Colorectal cancer. *Globocan* 2020. https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Color-ectum-fact-sheet.pdf (2020).
3. Christou, N. *et al.* The extracellular domain of E-cadherin linked to invasiveness in colorectal cancer: A new resistance and relapses monitoring serum-bio marker?. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **143**, 1177–1190 (2017).
4. Huang, C.-W. *et al.* The impact on clinical outcome of high prevalence of diabetes mellitus in Taiwanese patients with colorectal cancer. *World J. Surg. Oncol.* **10**, 76 (2012).
5. Huang, Y.-C. *et al.* Diabetes mellitus negatively impacts survival of patients with colon cancer, particularly in stage II disease. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **137**, 211–220 (2011).
6. Wiernsperger, N. F. & Bailey, C. J. The antihyperglycaemic effect of metformin: therapeutic and cellular mechanisms. *Drugs* **58**(Suppl 1), 31–39 (1999) (discussion 75–82).
7. Del Barco, S. *et al.* Metformin: Multi-faceted protection against cancer. *Oncotarget* **2**, 896–917 (2011).
8. Zakikhani, M., Dowling, R., Fantus, I. G., Sonenberg, N. & Pollak, M. Metformin is an AMP kinase-dependent growth inhibitor for breast cancer cells. *Cancer Res.* **66**, 10269–10273 (2006).
9. Gagnon, B. *et al.* Protective effect of metformin in lung cancer patients. *JCO* **27**, e22063 (2009).
10. Bodmer, M., Becker, C., Meier, C., Jick, S. S. & Meier, C. R. Use of metformin and the risk of ovarian cancer: A case-control analysis. *Gynecol. Oncol.* **123**, 200–204 (2011).
11. Liu, J. *et al.* Metformin inhibits renal cell carcinoma in vitro and in vivo xenograft. *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.* **31**, 264–270 (2013).
12. Fransgaard, T., Thygesen, L. C. & Gøgenur, I. Association between metformin use after surgery for colorectal cancer and oncological outcomes: A nationwide register-based study. *Int. J. Cancer* **143**, 63–72 (2018).
13. Cheng, Y. *et al.* For colorectal cancer patients with type II diabetes, could metformin improve the survival rate? A meta-analysis. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* **44**, 73–81 (2020).
14. Kuan, Y.-C., Huang, K.-W., Lin, C.-L., Hu, C.-J. & Kao, C.-H. Effects of metformin exposure on neurodegenerative diseases in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **79**, 77–83 (2017).
15. Oh, T. K. & Song, I.-A. Metformin use and the risk of cancer in patients with diabetes: A nationwide sample cohort study. *Cancer Prev. Res.* **13**, 195–202 (2020).
16. Zafar, S. N. *et al.* Predicting risk of recurrence after colorectal cancer surgery in the united states: An analysis of a special commission on cancer national study. *Ann. Surg. Oncol.* **27**, 2740–2749 (2020).
17. Weiser, M. R. AJCC 8th edition: Colorectal cancer. *Ann. Surg. Oncol.* **25**, 1454–1455 (2018).
18. Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L. & MacKenzie, C. R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J. Chronic Dis.* **40**, 373–383 (1987).
19. Ramjeesingh, R., Orr, C., Bricks, C. S., Hopman, W. M. & Hammad, N. A retrospective study on the role of diabetes and metformin in colorectal cancer disease survival. *Curr. Oncol.* **23**, e116–122 (2016).
20. SFEndocrino. <http://sfendocrino.org/article/393/item-233-b-ndash-diabete-sucre-de-type-2>
21. Song, Y., Ye, M., Zhou, J., Wang, Z. & Zhu, X. Targeting E-cadherin expression with small molecules for digestive cancer treatment. *Am. J. Transl. Res.* **11**, 3932–3944 (2019).
22. Singh, A. & Settleman, J. EMT, cancer stem cells and drug resistance: An emerging axis of evil in the war on cancer. *Oncogene* **29**, 4741–4751 (2010).
23. Wang, Y., Wu, Z. & Hu, L. Epithelial-mesenchymal transition phenotype, metformin, and survival for colorectal cancer patients with diabetes mellitus II. *Gastroenterol. Res. Pract.* **2017**, 2520581 (2017).
24. Bowker, S. L., Majumdar, S. R., Veugelers, P. & Johnson, J. A. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin: Response to Farooki and Schneider. *Diabetes Care* **29**, 1990–1991 (2006).
25. Lee, J. H. *et al.* The effects of metformin on the survival of colorectal cancer patients with diabetes mellitus. *Int. J. Cancer* **131**, 752–759 (2012).
26. Elsaleh, H. *et al.* Association of tumour site and sex with survival benefit from adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *Lancet* **355**, 1745–1750 (2000).
27. Spillane, S., Bennett, K., Sharp, L. & Barron, T. I. A cohort study of metformin exposure and survival in patients with stage I-III colorectal cancer. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* **22**, 1364–1373 (2013).
28. Valaee, S., Yaghoobi, M. M. & Shamsara, M. Metformin inhibits gastric cancer cells metastatic traits through suppression of epithelial-mesenchymal transition in a glucose-independent manner. *PLoS One* **12**, e0174486 (2017).
29. Singh, P. *et al.* Relationship between metformin use and recurrence and survival in patients with resected stage III colon cancer receiving adjuvant chemotherapy: Results from North Central Cancer Treatment Group N0147 (Alliance). *Oncologist* **21**, 1509–1521 (2016).
30. Lega, I. C. *et al.* The effect of metformin on mortality following cancer among patients with diabetes. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* **23**, 1974–1984 (2014).
31. Paulus, J. K., Williams, C. D., Cossor, F. I., Kelley, M. J. & Martell, R. E. Metformin, diabetes, and survival among US veterans with colorectal cancer. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* **25**, 1418–1425 (2016).

Author contributions

Z.T. and K.M.: prepared the main manuscript text, tables, figures, formal analysis, Methodology and writing the original draft. N.C. and J.J.: Conceptualization; investigation; Methodology; Project administration; Supervision; Validation; Writing—review and editing. J.M. and M.M.: Validation; Writing—review and editing. All authors reviewed the manuscript.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Correspondence and requests for materials should be addressed to Z.T.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2022

VI.5. Conclusion

Nos données suggèrent que l'utilisation de la metformine peut améliorer la SG et la SSM chez les patients opérés pour un CCR et atteints de diabète de type 2.

Des résultats intéressants ont été mis en évidence, en particulier le rôle bénéfique de la metformine pour les stades précoces du CCR, le statut MSS, et l'effet bénéfique de la metformine si l'IMC (≥ 25 et < 25). Cela suggère que la metformine pourrait agir par une voie indépendante du glucose. Cette découverte pourrait remettre en question l'effet thérapeutique potentiel de la metformine non seulement chez les patients diabétiques, mais aussi chez les non-diabétiques.

Chapitre VII. Discussion générale

VII.1. Synthèse de principaux résultats

Notre objectif pour cette thèse était d'évaluer les facteurs biopsychosociaux potentiellement associés à la survie chez des patients opérés pour un CCR.

L'âge moyen du diagnostic du CCR des patients opérés au CHU de Limoges était de $71,6 \pm 11,3$ ans et 61,5% des patients étaient des hommes (étude 3). Dans nos études (2 et 3), la survie globale à 5 ans des patients opérés de CCR au CHU de Limoges entre 2015 et 2018 était de $46,2 \pm 0,9$ %, la survie sans récurrence de $39,9 \pm 1,1$ % et la survie nette de $51,2 \pm 1,3$ %. Les résultats de cette thèse sur l'impact des facteurs biopsychosociaux sur la survie des patients atteints de CCR mettent en évidence plusieurs facteurs biologiques, psychologiques et sociaux associés à la survie de ces patients. La défavorisation sociale (étude 3), le diagnostic du CCR à un stade avancé (études 2, 3 et 4), les traitements psychoactifs pour les troubles psychiatriques tels que les benzodiazépines (étude 2), la présence de plusieurs comorbidités au moment du diagnostic (études 2, 3 et 4), l'utilisation de la metformine (étude 4), la consommation d'alcool (études 2 et 3) et l'insuffisance pondérale (étude 3) sont autant de facteurs qui influencent la survie des patients atteints de CCR en France.

L'un des intérêts des statistiques sur la survie des patients atteints de cancer est qu'elles peuvent être utilisées pour évaluer les performances du système de soins de santé dans un pays donné et pour suivre l'évolution de la survie dans le temps afin d'évaluer le l'évolution du système.

De nombreuses études antérieures ont examiné la survie à long terme des patients atteints de CCR dans divers registres du cancer. Cependant, la plupart de ces études se sont limitées à des données démographiques telles que l'âge et le sexe, sans inclure d'informations cliniques détaillées sur le stade de la maladie, les comorbidités et les traitements (83,209).

La principale difficulté de ces études est de disposer de données détaillées dans une population précise, afin de pouvoir évaluer avec précision les facteurs qui influencent la survie. Dans ce contexte, les registres du cancer fournissent des données fiables et pertinentes, permettant ainsi d'étudier toutes les étapes de la prise en charge de la maladie. Nos études se distinguent (études 2 et 4) par le fait qu'elles ont été effectuées à partir des données du registre des cancers de la Haute-Vienne et les variables et les données manquantes dans le registre ont été complétées par une consultation du dossier médical informatisé du patient au CHU de Limoges ce qui nous a permis de réaliser une évaluation de la survie en prenant en compte plusieurs variables biologiques, psychologiques et sociales importantes qui n'ont pas été évaluées dans les études précédentes.

Une autre différence avec les études précédentes est que, dans nos études (2, 3 et 4), tous les patients ont été suivis à partir de leur chirurgie du CCR, alors que dans les études précédentes, le suivi commençait dès le diagnostic initial. Cette différence limite les possibilités de comparaison avec les études précédentes. Ainsi, dans certaines études, le calcul de la survie était basé sur une étude de population à partir d'un registre du cancer, et dans d'autres articles, sur une étude monocentrique. En outre, certaines études ont évalué la survie globale, d'autres la survie nette, et le calcul a parfois été standardisé ou non.

Les pourcentages de survie obtenus dans nos études sont proches de ceux obtenus dans les études précédentes en France.

Une étude a été réalisée dans le registre des cancers digestifs de Bourgogne qui enregistre tous les cancers digestifs dans 2 départements français (Côte d'or et Saône-et-Loire, Bourgogne) pour évaluer la survie nette à long terme chez les patients atteints de CCR en France (257). La survie nette à 5 ans est passée de 39 % ; (95%IC 36–42) entre 1976 et 1985 à 50 % ; 95%IC (48–52) entre 1986 et 1995, puis s'est stabilisée à 56 % ; 95%IC (54–57) entre 1996 et 2005.

Dans une autre étude réalisée dans le registre du cancer de la Martinique, dans les Antilles françaises, la survie globale à 5 ans est passée de 43,8 % pour l'ensemble de la période 1993-2012 à 45,0 % pour la dernière période (2008-2012) (258). Les différences entre les taux de survie rapportés peuvent être dues au stade de la maladie au moment du diagnostic et aux différentes méthodes de diagnostic. Ainsi, les patients dans les Antilles françaises ont un statut socio-économique plus faible et des inégalités de revenus plus importantes par rapport à la moyenne nationale (258).

Cependant, la survie nette dans notre étude (étude 3) focalisée sur la région Haute-Vienne est inférieure à celle obtenue dans d'autres pays européens où la survie nette standardisée a été calculée. Une étude réalisée dans les registres du cancer a inclus 8785 patients diagnostiqués avec un CCR entre 2010 et 2013 dans sept pays européens (259). La survie nette standardisée globale à 5 ans était de 66,4 % (IC 95 % : 62,8 - 69,7) en France, de 60,8 % (IC 95 % : 55,3-65,8) en Bulgarie, de 62,2 % (IC 95 % : 56. 6-67,2), en Allemagne 66,3 % (IC95 % : 59,0-72,5), en Espagne 67,7 % (IC95 % : 65,4-69,9), en Italie 72,8 % (IC95 % : 68,7-76,5) et en Suisse 74,5 % (IC95 % : 69,3-78,9).

Une autre étude a été réalisée en 2023 dans le registre du cancer de l'Allemagne pour évaluer la survie liée au CCR dans la région frontalière germano-danoise (260). La survie globale absolue s'est améliorée dans le sud du Danemark et à l'île de Seeland (Sélande ; île du Danemark), mais de légères améliorations ont été observées dans le Schleswig-Holstein (« lander » du nord de l'Allemagne). Pour le cancer du côlon, la probabilité de survie absolue à 1/5/10 ans s'est améliorée dans le sud du Danemark, passant de 0,68/0,44/0,32 pour les personnes diagnostiquées en 2004-2007 à 0,83 (2014-2016) / 0,52 (2011-2013) / 0,35 (2008-2010). En Zélande, la survie a augmenté de 0,69/0,43/0,31 en 2004-2007 à 0,83 (2014-2016) / 0,53 (2011-2013) / 0,33 (2008-2010), tandis qu'elle a augmenté lentement dans le Schleswig-Holstein de 0,77/0,53/0,39 en 2004-2007 à 0,80 (2014-2016) / 0,55 (2011-13) / 0,39 (2008-2010), respectivement. Pour le cancer du rectum, des tendances très similaires ont été observées.

Cependant, le taux de survie globale à 5 ans obtenu dans notre étude (46,2%, étude 2) est supérieur à celui obtenu par le Registre national du cancer de Malaisie en 2023 (18,4%) (261) et en Thaïlande (44,0%) (262).

Plusieurs causes sous-jacentes sont responsables de cet écart de survie entre les pays, comme le souligne une étude de Woods et al. (263). Ces facteurs peuvent être divisés en trois catégories : les facteurs liés à la tumeur, les facteurs liés au système de soins de santé et les facteurs liés au patient, tels que le stade auquel le cancer est diagnostiqué, le début du traitement et les traitements disponibles.

Dans cette partie, nous discuterons les facteurs biopsychosociaux qui influencent la survie des patients atteints de CCR à Limoges-France.

VII.1.1. Facteurs sociaux : Défavorisation sociale

Dans notre étude (étude 3), la défavorisation sociale a augmenté de 50 % la mortalité toutes causes confondues. Bien que l'étude ait été réalisée dans une population française ayant un

accès universel aux soins de santé (264), il existe encore des inégalités dans la survie des patients atteints de CCR en France (étude 3).

La défavorisation sociale a été mesurée par l'indice de défavorisation sociale (European deprivation index, EDI). Bien que les facteurs socio-économiques étaient difficiles à obtenir au niveau individuel et que ces données n'étaient pas disponibles dans le registre, l'EDI nous a permis de prendre en compte à la fois les facteurs individuels et contextuels. Au niveau individuel, les informations écologiques sont approximatives, mais elles donnent une idée de l'environnement du patient, un facteur essentiel pour comprendre les effets de la défavorisation. De plus, il s'agit du seul indice reproductible en Europe puisqu'il a été construit sur un échantillon paneuropéen. Cet indice a été construit à l'aide d'une approche en plusieurs étapes et à partir de variables statistiquement associées à des indicateurs de défavorisation (196). Les 10 variables retenues mesurent le surpeuplement, l'accès au chauffage, la propriété du logement, le chômage, la nationalité, l'accès à une voiture, les compétences professionnelles, le nombre de personnes par ménage, le niveau d'éducation et la composition de la famille (parents par ménage) (265). Les quintiles du score EDI allant de Q1 pour la zone la plus aisée à Q5 pour la zone la plus défavorisée. Le score EDI classe les zones géographiques en cinq quintiles sur la base d'indicateurs socio-économiques, allant de Q1 (zone la plus aisée) à Q5 (zone la plus défavorisée). Les patients défavorisés sont ceux qui vivent dans des zones classées Q4 et Q5 selon l'indice EDI. Ces quintiles représentent les zones les plus défavorisées (197).

Plusieurs facteurs cités dans la littérature peuvent intervenir et expliquer l'impact de la défavorisation sociale sur la survie, dont certains ont été évalués dans cette thèse et se sont avérés avoir un effet et d'autres non :

VII.1.1.1. Comorbidités au moment de diagnostic

Dans nos études, les comorbidités du patient au moment du diagnostic sont un facteur prédictif de la survie. Les patients présentant de nombreuses comorbidités au moment du diagnostic avaient 20 % plus de risques de décéder après un diagnostic de CCR que ceux qui n'en présentaient pas (aHR=1,20, 95%IC : 1,07-1,35). Le score de comorbidité de Charlson (annexe 2) et le score ASA (American Society of Anesthesiologists) ont été utilisés pour estimer les comorbidités (266).

Cela montre que, malgré la morbidité et la mortalité associées au diagnostic de CCR, les caractéristiques de base des patients prédisent encore largement leur survie, ce qui souligne l'importance d'une approche holistique dans la prise en charge des patients.

Ainsi, dans nos études, les comorbidités peuvent expliquer la différence de survie en fonction de la défavorisation sociale. Les patients vivant dans des zones défavorisées avaient plus de comorbidités au moment de diagnostic que les patients vivant dans des zones favorisées.

En 2009, deux études ont montré que le mode de vie et principalement les comorbidités expliquaient l'excès de mortalité à 30 jours inhérent aux inégalités socio-économiques, et que ces deux facteurs expliquaient une partie de l'écart de survie entre les plus et les moins défavorisés (267,268). Cela indique que la différence de survie entre les patients atteints de CCR issus de différents groupes sociaux n'est probablement pas due à des différences de traitement et que, par conséquent, la prévention primaire des maladies chroniques chez les patients socialement défavorisés pourrait être un moyen de réduire les différences sociales en matière de pronostic (267,268).

VII.1.1.2. Stade du CCR au moment du diagnostic

Le stade au moment du diagnostic est le principal facteur pronostique de la survie liée au CCR (269). Dans notre étude (étude 3), un diagnostic de CCR de stade III ou IV a augmenté la mortalité liée au CCR de 9,36 fois par rapport à un diagnostic de CCR de stade intramuqueux, I ou II.

Ces résultats sont cohérents avec ceux d'une étude récente des registres français du cancer réalisée par Bouvier et al. en 2024. Dans cette étude, la survie diminuait lorsque le CCR était diagnostiqué à un stade plus avancé. La survie nette standardisée à 5 ans pour le stade I est de 93,7 ; 95%CI 89,3-98,4, le stade II : 94,6 ; 95%CI (91,5-97,8), le stade III : 72,4 ; 95%CI (67,1-78,0) et le stade IV sans chirurgie : 24,1 ; 95%CI (20,5-28,3) (259).

Plusieurs facteurs peuvent expliquer le stade avancé au moment du diagnostic :

VII.1.1.2.1. Accès limité aux soins et au dépistage

Dans notre étude (étude 3), aucune association n'a été trouvée entre le stade au diagnostic et la défavorisation sociale. Ainsi, nos résultats dans l'étude 3 ne montrent aucune différence dans la réalisation du dépistage du CCR entre les patients vivant dans des zones favorisées et ceux des zones défavorisées. La participation au dépistage du CCR se semblait donc pas ici associée à la défavorisation sociale. En France, les personnes âgées de 50 et 74 ans sont invitées par courrier tous les 2 ans par l'Assurance Maladie à participer gratuitement au programme de dépistage du CCR (270). Ainsi, les centres régionaux de coordination des dépistages des cancers sont chargés de sensibiliser les populations concernées et de suivre les programmes de dépistage (62). En conséquence, les personnes éligibles au dépistage ont un accès libre et gratuit au dépistage du CCR. Cela signifie que l'accès aux soins et au dépistage n'est pas une limitation en France, et que la non-participation au dépistage pourrait être liée à un refus du dépistage ou à un manque d'intérêt ou de sensibilisation de la part des individus.

Cependant, une étude menée au Royaume-Uni a mis en évidence une association entre la défavorisation sociale et le stade du CCR au moment du diagnostic, reflétant un accès limité au dépistage pour les personnes défavorisées (271).

VII.1.1.2.2. Participation insuffisante au dépistage

Malgré l'accès libre et gratuit au dépistage en France, notre étude (étude 3) a montré que seuls 15,8 % des cas de CCR ont été diagnostiqués par le biais d'un dépistage organisé ou individuel. Les autres cas de CCR ont été diagnostiqués par l'apparition de signes cliniques (78,9 %).

Ainsi, malgré les campagnes de dépistage existantes, les données provenant de plusieurs pays et systèmes de santé indiquent qu'une grande partie (11 à 39 %) des patients atteints de CCR sont diagnostiqués dans une situation d'urgence à un stade avancé (272).

En France, selon un rapport de Santé Publique France, 6,1 millions des 17,7 millions de personnes éligibles ont réalisé d'un dépistage du CCR en 2021-2022, soit un taux de participation de 34,3 %. Ce chiffre reste inférieur à la norme européenne (45%). Les taux de participation varient d'un département à l'autre (273).

Cela signifie que, malgré l'accessibilité et la gratuité des tests de dépistage, le taux de participation des personnes en France reste faible. Pour augmenter la participation au

dépistage, des stratégies de sensibilisation efficaces et des campagnes de communication ciblées doivent être menées en tenant compte des barrières individuelles qui peuvent empêcher les personnes de se faire dépister.

VII.1.1.3. Accès aux soins et traitement

Dans notre étude (étude 3), tous les patients inclus ont été opérés et il n'y avait pas de différence dans l'administration de chimiothérapie ou de radiothérapie néoadjuvante ou adjuvante entre les patients vivant dans des zones favorisées et défavorisées. Cependant, notre étude peut sous-estimer le nombre de patients défavorisés qui n'ont pas été opérés et n'ont donc pas été inclus

Des études ont démontré que les patients vivant dans des zones défavorisées subissent moins souvent une intervention chirurgicale et, lorsqu'ils le font, celle-ci est souvent plus invasive et moins curative sur le plan technique, avec un accès plus limité à la thérapie adjuvante (47).

Cependant, en France, il est important de noter que le système national de santé français (Sécurité Sociale) fournit des services de santé à tous les citoyens, même à ceux qui n'ont pas de ressources. Les personnes peuvent obtenir les traitements dont elles ont besoin, quel que soit leur statut social ou professionnel. Les frais de diagnostic, de traitement et de suivi du cancer sont entièrement pris en charge par la sécurité sociale (263).

Ceci est conforme à nos résultats, qui ne montrent pas de différence significative dans l'utilisation de la chimiothérapie et de la radiothérapie entre les patients vivant dans des zones défavorisées et favorisées. Cependant, il faut noter que notre étude était limitée aux patients opérés pour un CCR. D'autres études incluant tous les patients diagnostiqués, qu'ils aient été opérés ou non, seraient intéressantes.

VII.1.1.4. Accès géographique

Le facteur d'accès géographique n'a pas été évalué dans le cadre de cette thèse. Une étude réalisée en France a démontré que l'accès à un centre de référence pour le cancer en France est fortement déterminé par la distance entre le lieu de résidence et le centre de référence le plus proche (274). De même, une autre étude réalisée par Launoy et al en France avait déjà démontré que les patients vivant dans des zones rurales avaient une survie plus faible que ceux vivant dans des zones urbaines, en particulier pour les femmes (275).

Cependant, une autre étude a démontré que les patients vivants entre 20 et 90 minutes du centre de cancérologie le plus proche avaient tendance à avoir une survie plus faible, bien que cela ne soit pas statistiquement significatif (276).

En effet, la France compte 20 centres de lutte contre le cancer et 30 hôpitaux universitaires (263). Ces structures sont réparties sur l'ensemble du territoire et exercent des activités de soins et de recherche. Ainsi, les principaux centres urbains disposent d'un grand nombre de structures de soins en cancérologie (chimiothérapie, radiothérapie et chirurgie). Cette répartition permet de réduire les distances à parcourir pour accéder aux soins, ce qui peut améliorer l'accès au traitement et potentiellement la survie des patients atteints de cancer. D'autres études évaluant l'effet de l'accès géographique sont recommandées.

Les patients atteints de CCR peuvent développer des troubles psychiatriques qui, à leur tour, peuvent avoir un impact significatif sur leur survie. Les troubles tels que la dépression et l'anxiété sont fréquents chez ces patients et peuvent compliquer le traitement et la gestion de

la maladie (277,278). D'autre part, le traitement de ces troubles par des médicaments psychoactifs pourrait, à l'inverse, améliorer la survie, ce qui est discuté dans la partie suivante.

VII.1.2. Facteurs psychologiques

Le système nerveux entérique (SNE) de l'intestin, avec ses millions de neurones et de neurotransmetteurs, fait du tube digestif le deuxième cerveau du corps humain. Il en résulte une interaction complexe entre l'intestin et le cerveau, qui explique que les actions menées sur l'un des deux centres peuvent avoir des répercussions sur l'autre. Les facteurs psychologiques pourraient donc avoir un effet sur la survie des patients atteints de CCR.

Plusieurs mécanismes ont été proposés dans la littérature, dont l'un a été évalué dans notre thèse : (traitement psychoactif et facteur neurotrophique dérivé du cerveau BDNF).

VII.1.2.1. Trouble psychiatrique et traitement psychoactif

Dans notre étude (étude 2), les utilisateurs de benzodiazépines pour un trouble psychiatrique avaient une meilleure survie sans rechute (aHR=0,58, 95%CI : 0,35-0,96) par rapport aux non-utilisateurs. L'hypothèse proposée dans notre étude est que les benzodiazépines, en tant que médicaments psychoactifs, augmentent le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF), ce qui à son tour peut améliorer la survie. Le BDNF n'a pas été mesuré dans notre étude mais cela a déjà été fait dans notre équipe U1308 CAPTuR par Sarabi et al. en 2017 qui ont proposé un effet protecteur des benzodiazépines sur la survie en mesurant le BDNF.

VII.1.2.1.1. Facteur neurotrophique dérivé du cerveau

Notre revue systématique et méta-analyse réalisée dans cette thèse (étude 1) a démontré que les médicaments psychoactifs augmentaient les concentrations sériques du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF). L'augmentation des concentrations sériques de BDNF peut améliorer à son tour la survie des patients atteints de CCR selon l'étude réalisée par Sarabi et al. en 2017 (73). Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour valider cette hypothèse, notamment en mesurant les concentrations de BDNF dans le sérum des patients et la prise de médicaments psychoactifs dans le cadre d'un essai clinique. Ainsi, le mécanisme biologique par lequel le BDNF pourrait améliorer la survie doit faire l'objet de recherches plus approfondies.

Notre hypothèse sur l'effet bénéfique des médicaments psychoactifs sur la survie des patients atteints de CCR (étude 2) s'appuie sur l'augmentation de la concentration de BDNF à la suite de l'utilisation de ces traitements (étude 1). Cependant, le mécanisme précis du BDNF sur la survie n'est pas encore bien élucidé. D'autre part, plusieurs autres facteurs liés aux troubles psychiatriques peuvent jouer un rôle indirect dans l'association entre les troubles psychiatriques et l'utilisation de médicaments psychoactifs et la survie liée au CCR, tels que :

VII.1.2.2. Prise en charge médicale et adhérence aux traitements anticancéreux

Les patients souffrant de troubles psychiatriques peuvent être moins susceptibles de rechercher des soins médicaux de manière précoce tels que la chirurgie ou la chimiothérapie, ce qui peut entraîner une survie réduite (279). Ainsi, ces patients sont moins susceptibles d'adhérer au traitement du cancer ou aux recommandations relatives au mode de vie, ce qui peut affecter l'efficacité de leur traitement (280–283).

Les traitements psychoactifs peuvent contrôler des symptômes tels que l'anxiété ou l'insomnie ce qui peut améliorer la santé mentale du patient et son acceptation de la prise en charge

médicale du cancer. Ainsi, une meilleure santé mentale peut conduire à une meilleure adhésion au traitement du cancer, ce qui à son tour peut conduire à des résultats de traitement plus efficaces et à une meilleure survie (67,226).

VII.1.3. Facteurs biologiques

L'âge, l'indice de masse corporelle, les comorbidités, le stade du CCR au moment du diagnostic, ainsi que le diabète et l'utilisation de médicaments antidiabétiques sont des facteurs évalués dans cette thèse.

Les comorbidités et le stade du cancer du CCR sont des facteurs qui peuvent interagir avec les facteurs sociaux et psychologiques et qui sont discutés précédemment.

VII.1.3.1. Antidiabétique : Metformine

Notre étude 4, menée uniquement auprès de patients diabétiques, portait sur l'effet de la metformine sur la survie des patients opérés d'un CCR et atteints de diabète de type 2. Nous avons montré dans cette étude une amélioration de 15,9 % de la survie globale chez les patients utilisant la metformine par rapport aux patients atteints de diabète de type 2 recevant d'autres traitements, après ajustement pour les variables confondantes.

Le CCR étant un cancer hautement métastatique, la propagation des cellules cancéreuses est favorisée par la transition épithéliale-mésenchymateuse (TEM) (12). L'effet protecteur de la metformine repose sur l'hypothèse selon laquelle la metformine a un effet anticancéreux en empêchant la transition épithélio-mésenchymateuse. Cela confère à la metformine un effet anti-transition épithélio-mésenchymateuse, inhibant le détachement cellulaire et ainsi l'invasion tumorale à distance, améliorant alors la survie de ces patients.

Suite à notre étude 4, une nouvelle étude a été réalisée dans notre équipe U1308 CAPTuR par Boutaud et al. en 2023 qui a confirmé l'effet protecteur de la metformine dans une étude *in-vivo* contre l'invasion métastatique (anti-TEM) indépendamment de la concentration de glucose (246).

Suite à notre étude épidémiologique et à l'étude *in-vivo* réalisée dans notre équipe, la metformine pourrait être utilisée comme traitement adjuvant à la chirurgie pour les patients diabétiques et non diabétiques afin de prévenir la récurrence.

VII.2. Implications pour la santé publique

Nos études ont révélé des inégalités sociales de santé (ISS) dans la survie des patients atteints du CCR (étude 3). Les patients opérés d'un CCR vivant dans des zones défavorisées ont une survie plus faible que les patients vivant dans des zones favorisées. Ces résultats soulignent la nécessité d'adapter les politiques de santé et de développer des interventions ciblées dans les zones socialement défavorisées afin de garantir l'égalité d'accès aux soins pour les patients atteints de CCR dans ces zones. Ainsi, il est important de développer des campagnes de sensibilisation et de prévention primaire pour les personnes vivant dans des zones défavorisées afin de promouvoir l'adoption d'un mode de vie sain et de prévenir les facteurs de risque du CCR. Il est également essentiel de renforcer la prévention secondaire du CCR par des campagnes et des programmes de dépistage afin d'améliorer le diagnostic précoce du CCR et la survie de ces patients, et de réduire les ISS.

Après le diagnostic du CCR, les patients vivant dans des zones défavorisées présentent souvent plus de comorbidités au moment du diagnostic, ce qui a un impact sur le protocole de soins, le traitement du CCR et la survie. La prévention tertiaire et une plus grande attention à la gestion de la maladie chez les patients présentant des comorbidités peuvent être nécessaires pour améliorer la survie et réduire les ISS.

Cela souligne également l'importance d'adapter les stratégies de prévention à ces populations. Il sera nécessaire de mettre en place des programmes de dépistage accessibles pour d'autres maladies chroniques, de renforcer l'éducation à la santé et de promouvoir des modes de vie sains dans ces zones.

D'autre part, nos études ont montré que parmi les patients atteints de CCR et de troubles psychiatriques, ceux qui sont traités par des médicaments psychoactifs tels que les benzodiazépines ou les antidépresseurs (études 2 et 3) avaient une survie plus élevée que ceux qui ne sont pas traités pour ces troubles.

Cela souligne l'importance d'intégrer des services de diagnostic et de traitement précoce des troubles psychiatriques chez les patients atteints de CCR et d'envisager un soutien psychosocial dans la prise en charge des patients, avec l'instauration rapide d'un traitement à base de médicaments psychoactifs si nécessaire.

Les études psychopharmacologiques montrent que les antidépresseurs sont plus efficaces que le placebo chez les patients atteints de cancer souffrant de troubles dépressifs majeurs ou de symptômes dépressifs et de détresse liés au cancer (284–287). Toutefois, compte tenu des effets indésirables, l'utilité des antidépresseurs doit être limitée aux personnes souffrant d'un épisode dépressif modéré à sévère. Les personnes souffrant d'une dépression légère doivent commencer à prendre des antidépresseurs si l'intervention psychosociale ne produit pas le l'effet souhaité (284–286).

Une gestion non pharmacologique est proposée aussi dans la littérature pour les patients atteints d'une dépression légère à modérée. Le type d'intervention thérapeutique doit être déterminé en tenant compte des symptômes et des facteurs qui contribuent à la dépression. Les patients atteints d'un cancer récemment diagnostiqué et souffrant d'une dépression légère à modérée peuvent bénéficier d'une psychoéducation, d'une thérapie cognitivo-comportementale, de stratégies de relaxation et d'approches de résolution de problèmes. Les patients dont la maladie est plus avancée peuvent bénéficier d'une psychothérapie de soutien et d'expression axée sur le traitement des peurs associées à la mort et à d'autres préoccupations existentielles (288). Une autre étude a évalué les effets à long terme de la médecine alternative et complémentaire sur la dépression, l'anxiété et la fatigue des patients atteints de cancer. Ils ont démontré que les patients atteints de cancer qui ont suivi une courte intervention de thérapies psychocorporelles ont amélioré leur qualité de vie, leur fatigue et leurs niveaux d'anxiété et de dépression (289). Cela suggère l'intégration des médecines alternatives et complémentaires (MAC) dans les protocoles de soins pour traiter la dépression chez les patients atteints de cancer.

En ce qui concerne les facteurs biologiques et cliniques modifiables, le stade du CCR au moment du diagnostic est un facteur pronostique important. Il est donc important de mener des campagnes continues de sensibilisation et de dépistage afin de dépister un plus grand nombre de personnes à risque de CCR. En outre, des essais contrôlés randomisés sont nécessaires pour mieux évaluer l'effet de la metformine sur la survie chez les patients atteints de CCR. Si ces essais démontrent l'efficacité de ce médicament, l'inclusion de la metformine dans les protocoles de traitement du CCR, pour les patients diabétiques et non

diabétiques, pourrait s'avérer essentielle afin d'améliorer la survie liée au CCR grâce aux effets bénéfiques de la metformine.

VII.3. Forces et limites

Cette thèse présente un certain nombre de points forts et de limites.

Les données ont été collectées à partir des dossiers électroniques des patients du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Limoges et du Registre des Cancers de la Haute-Vienne. Ceci pourrait introduire un biais d'information dû à la nature rétrospective de nos cohortes. Cependant, les données ont été recueillies auprès de plusieurs sources, ce qui permet de vérifier la cohérence des données recueillies. Les sources étaient les Départements d'Information Médicale (DIM, PMSI) des établissements publics et privés, ainsi que les Caisses d'Assurance Maladie de la Haute-Vienne, qui transmettent les cas diagnostiqués de cancer dans le département de la Haute-Vienne et pris en charge par une affection de longue durée (ALD) pour une pathologie tumorale. Cela nous permet d'identifier tous les patients diagnostiqués avec un CCR et ayant subi une intervention chirurgicale. De plus, les laboratoires d'anatomopathologie fournissent des comptes-rendus d'anatomopathologie, ce qui permet de s'assurer que tous les patients ont un diagnostic du CCR avec une confirmation histologique. Les résumés des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) ont également été consultés via l'application Open-RCP pour compléter les informations sur l'évolution du cancer et le protocole de soins et les traitements du patient. Enfin, les médecins traitants et spécialistes sont sollicités pour des mises à jour sur l'évolution de la maladie du patient. Par ailleurs, les mairies de chaque ville ont été contactées pour compléter les données manquantes sur l'adresse des patients au moment du diagnostic, ce qui nous a ensuite permis d'obtenir le score de défavorisation sociale.

Ainsi, La collecte des données a été effectuée par un seul enquêteur (ZT), ce qui garantit la cohérence méthodologique et minimise les biais inter-opérateurs, assurant ainsi la fiabilité et la qualité des données collectées.

Dans nos études, seuls les patients ayant subi une intervention chirurgicale pour un CCR au CHU de Limoges ont été inclus. Cette sélection peut entraîner un biais de sélection, car les patients défavorisés sur le plan socio-économique peuvent ne pas bénéficier d'une intervention chirurgicale pour diverses raisons liées à leur situation socio-économique, et ce groupe des patients défavorisés peut donc être sous-représenté dans nos études.

Les patients non opérés peuvent avoir refusé de subir une intervention chirurgicale en raison d'un manque de sensibilisation sur l'importance du traitement du CCR, souvent lié à un faible niveau d'éducation. En outre, ces patients peuvent présenter des comorbidités importantes et un état de santé déjà grave au moment du diagnostic du CCR, ce qui les rend inaptes à la chirurgie. Par ailleurs, l'absence de traitement chirurgical pourrait être attribuée à un stade avancé du CCR. Ainsi, le diagnostic tardif avec un stade avancé peut être le résultat d'un refus ou d'un manque d'accès au dépistage.

L'inclusion dans nos études de patients opérés au CHU de Limoges, qui est un établissement public, pourrait pallier la sous-représentation des patients socialement défavorisés, souvent confrontés à des stades avancés de la maladie et à des comorbidités importantes. Dans la plupart des cas, ces patients sont admis et traités au CHU de Limoges, qui prend en charge et traite des cas plus sévères que les autres centres de Limoges (214)

Par ailleurs, l'inclusion de patients opérés d'un CCR nous a permis d'évaluer la survie sans récurrence et d'analyser les facteurs biopsychosociaux associés à la récurrence du CCR, une analyse qui n'avait pas été réalisée dans la plupart des études précédentes.

Nos études ont pris en compte plusieurs facteurs importants : des facteurs biologiques et cliniques tels que le stade du cancer et les comorbidités des patients, des facteurs psychologiques tels que le diagnostic et le traitement des troubles psychiatriques, et des facteurs sociaux tels que le score de défavorisation sociale. Cela couvre la plupart des variables qui peuvent influencer la survie et qui n'ont souvent pas été prises en compte dans les études précédentes. Cependant, d'autres facteurs tout aussi importants, tels que l'origine ethnique, le niveau socio-économique individuel du patient et la mesure de l'accessibilité au système de soins de santé n'ont pas été pris en compte.

Il serait pertinent d'examiner l'impact de l'ethnicité et de la susceptibilité génétique sur le pronostic et la survie liée au CCR (290). Une étude a démontré des disparités ethniques dans la survie relative et la mortalité toutes causes confondues chez les patients atteints de CCR (290). Cependant, en France, l'origine ethnique n'est pas collectée comme donnée de santé car elle est classée comme donnée sensible (291). Dans le domaine de la recherche en santé, l'origine est rarement étudiée, principalement en raison des risques de stigmatisation liés à l'identification de l'origine de groupes considérés comme défavorisés. Ainsi, les patients inclus dans nos cohortes ont été opérés dans le même hôpital. Cette uniformité permet de contrôler plusieurs variables confondantes, telles que les différences dans les protocoles de traitement et la qualité des soins.

Cependant, le niveau socio-économique individuel des patients n'a pas été collecté en raison des règles de protection des données personnelles (47). En revanche, il a été évalué à l'aide de l'indice européen agrégé de défavorisation sociale (European Deprivation Index EDI). Cet indice est construit à partir de données censitaires et est couramment utilisé pour pallier le manque de données sur le statut socio-économique individuel (47,83). Bien que cet indice ne caractérise pas précisément la situation socio-économique individuelle, il reflète l'environnement socio-économique global, en tenant compte des caractéristiques personnelles et de l'environnement de vie. Cet indice est donc applicable à l'ensemble de la population étudiée et permet de prendre en compte les effets contextuels potentiels. Cependant, son utilisation entraîne un biais écologique, car le même score est attribué à tous les individus vivant dans la même zone. Dans cette étude, le score de défavorisation sociale a été calculé au niveau de l'IRIS, une entité géographique infra-communale comprenant en moyenne 2000 habitants socialement homogènes, ce qui a permis de réduire au maximum ce biais écologique. Ainsi, l'utilisation du score EDI réduit ce biais par rapport aux autres indices disponibles (47,292).

Dans les études précédentes, l'accessibilité au système de soins a été évaluée en mesurant le temps nécessaire pour se rendre au centre de soins de référence, ce qui reflète l'accès géographique aux soins. Une étude réalisée dans les registres du cancer en France a démontré que la distance par rapport au centre de soins oncologique de référence le plus proche était associée à la survie des femmes et les patients âgés. Cela est cohérent avec une mobilité réduite chez les patients âgés (293). Une autre étude a démontré que les patients vivants entre 20 et 90 minutes de l'unité de cancérologie la plus proche en France avaient tendance à avoir une survie plus faible, bien que cela ne soit pas statistiquement significatif. En revanche, en Angleterre, le temps de trajet n'était pas significatif (276). Cependant, cet

indice géographique n'est pas le plus précis pour mesurer l'accessibilité au système de santé, mais c'était le seul disponible. Dans notre étude (étude 3), cet indice n'a pas été évalué.

Dans nos études, le diagnostic de troubles psychiatriques a été fait selon les classifications spécifiques du Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux (DSM-5) développée par l'Organisation Mondiale de la Santé (200). Toutefois, les informations sur la gravité des troubles psychiatriques et sur la durée et le dosage du traitement par des médicaments psychoactifs n'étaient pas disponibles pour tous les patients. Ainsi, il est possible que les patients atteints de troubles psychiatriques n'aient pas adhéré aux médicaments psychotropes qui leur avaient été prescrits, ou qu'ils réagissent différemment à ces médicaments en fonction de leur profil, de leur origine ethnique, de leur adhérence au traitement et de leur réponse individuelle à la prise de ces médicaments. Cependant, tous les patients classés comme utilisateurs de ces médicaments les prenaient depuis plus de 3 mois d'après leur dossier médical.

Ainsi, dans nos études sur l'effet des médicaments psychoactifs sur la survie associée au CCR (études 1 et 2), nous nous sommes appuyés sur les conclusions de l'étude réalisée dans notre équipe par Sarabi et al. qui suggèrent que la prise de médicaments psychoactifs pourrait augmenter la concentration périphérique du BDNF et améliorer la survie liée au CCR (73,76). Cependant, dans nos études, l'évaluation de l'effet de ces médicaments sur la survie a été réalisée sans mesurer la variation des concentrations de BDNF avant et après le traitement. Ainsi, l'implication du BDNF dans le lien entre les médicaments psychoactifs et la survie reste une hypothèse à confirmer.

Dans nos études, nous avons examiné l'effet de plusieurs facteurs importants sur la survie des patients atteints de CCR. Cependant, il est important de noter qu'une interaction possible entre les facteurs étudiés dans des études distinctes (par exemple, l'étude 3 par rapport aux études 2 et 4) ne peut pas être exclue. Par exemple, dans l'étude 2 où les patients non traités pour des troubles psychiatriques avaient une survie plus faible que ceux traités, il est possible que d'autres facteurs qui n'ont pas été évalués dans cette étude, tels que la défavorisation sociale, interviennent dans cette association. Une étude a montré que les personnes atteintes d'une maladie mentale grave reçoivent moins de soins pour le CCR que les autres patients (294). Les patients non traités pour des troubles psychiatriques peuvent être socialement défavorisés et donc moins susceptibles de recevoir un traitement approprié pour le CCR, ou ils peuvent avoir un stade avancé du CCR au moment du diagnostic, ce qui peut influencer la survie liée au CCR. En outre, le refus du traitement CCR lié aux troubles psychiatriques du patient peut également être un facteur d'interaction. Par conséquent, un modèle biopsychosocial prenant en compte toutes ces interactions est nécessaire pour mieux comprendre les facteurs associés à la survie liée au CCR.

Chapitre VIII. Conclusion et perspectives

Cette thèse présente un avancement des connaissances sur la survie globale, la survie nette et la survie sans récurrence des patients opérés d'un CCR au CHU de Limoges et résidant dans le département de la Haute-Vienne, ainsi que sur les facteurs biopsychosociaux associés à la survie.

En ce qui concerne les facteurs sociaux, la défavorisation sociale a réduit la survie globale, la survie nette et la survie sans récurrence des patients atteints de CCR après ajustement pour plusieurs facteurs biopsychosociaux. Ainsi, les patients vivant dans des zones défavorisées étaient plus susceptibles de présenter des comorbidités au moment du diagnostic du CCR, ce qui pouvait influencer le protocole de traitement et la survie de ces patients. Cependant, aucune différence en termes de diagnostic par dépistage organisé ou de traitement par chimiothérapie et radiothérapie n'a été constatée entre les deux groupes favorisés et défavorisés. Les inégalités de survie pourraient être attribuables à des disparités dans l'état de santé et les comorbidités des patients au moment du diagnostic, sans lien établi entre l'accès au traitement ou au dépistage et ces différences de survie entre les groupes.

Il sera important de sensibiliser à la prévention primaire des maladies chroniques, en particulier dans les zones défavorisées, afin d'améliorer la santé et la survie de ces patients.

Il sera important de mener d'autres études incluant tous les patients diagnostiqués avec un CCR, et pas seulement ceux qui ont été opérés, depuis plusieurs centres publics et privés afin de couvrir toutes les classes sociales des patients atteints de CCR. D'autres études basées sur la population et incluant tous les patients de la Haute-Vienne sont également recommandées.

Les facteurs psychologiques ont également un effet sur la survie. Le traitement des troubles psychiatriques (dépression et schizophrénie) par des médicaments psychoactifs (antidépresseurs, antipsychotiques et benzodiazépine) augmente les concentrations sériques de facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF). De même, les patients souffrant de troubles psychiatriques et d'un cancer CCR traités avec des benzodiazépines ou des antidépresseurs (famille des autres antidépresseurs) ont une meilleure survie que les patients souffrant de troubles psychiatriques qui n'ont pas été traités. La survie était significativement meilleure chez les patients prenant des benzodiazépines classées comme anxiolytiques, ayant une demi-vie plus longue et produisant des métabolites actifs. Cela suggère que ces molécules restent plus longtemps dans l'organisme, contribuant à une plus grande augmentation du BDNF et, par conséquent, à une meilleure survie.

Il sera important d'intégrer une évaluation psychiatrique initiale et un suivi régulier dans le plan de traitement des patients atteints de CCR. Cela permettra d'ajuster les traitements en conséquence et d'améliorer la survie de ces patients.

De futures études sont recommandées pour évaluer l'effet des molécules d'antidépresseurs et de benzodiazépines, en tenant compte de la durée et de la dose du traitement, dans un essai clinique mesurant le BDNF et la survie chez les patients atteints de CCR. Ainsi, il sera important d'évaluer l'impact de la défavorisation sociale sur l'apparition de troubles psychiatriques, ainsi que l'effet de l'interaction entre ces deux facteurs sur la survie.

Plusieurs facteurs biologiques et cliniques ont un effet sur la survie, notamment l'âge, l'IMC, le stade du CCR et les comorbidités au moment du diagnostic, ainsi que des facteurs liés au mode de vie, tels que la consommation d'alcool.

De plus, le traitement antidiabétique (metformine) a amélioré la survie des patients opérés d'un CCR et atteints de diabète de type 2, par rapport aux diabétiques non traités par ces médicaments. L'effet protecteur de la metformine a été détecté pour les stade II et III du CCR : donc à la fois pour le cancer du côlon et celui du rectum. L'hypothèse est que l'utilisation de la metformine peut entraver avec le processus de transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) dans le cancer, et par la suite réduire les récives et améliorer la survie par une voie indépendante du glucose (12,246). D'autres études sont nécessaires pour évaluer l'effet de la metformine sur les patients non diabétiques atteints de CCR.

Enfin, il sera important de construire un modèle biopsychosocial qui évalue les interactions entre les facteurs biopsychosociaux et leurs effets sur la survie dans le cas du CCR.

Chapitre IX. Perspectives de recherche

En France, l'accès aux soins et le remboursement sont considérés comme satisfaisants par rapport à d'autres pays, en particulier les pays à revenu faible ou moyen. Cependant, les résultats de cette thèse sur l'impact des facteurs biopsychosociaux sur la survie des patients atteints de CCR mettent en évidence plusieurs facteurs biologiques, psychologiques et sociaux associés à la survie de ces patients. La défavorisation sociale (étude 3), le diagnostic du CCR à un stade avancé (études 2, 3 et 4), ne pas être traités pour des troubles psychiatriques (étude 2 et 3), la présence de plusieurs comorbidités au moment du diagnostic (études 2, 3 et 4), la consommation d'alcool (études 2 et 3), l'insuffisance pondérale (étude 3) sont autant de facteurs qui réduisent la survie des patients atteints de CCR en France. Ces résultats soulèvent la question de ce qui se passe ailleurs, dans les pays où il n'y a pas de couverture médicale pour le dépistage et le traitement, où la défavorisation sociale est plus répandue, et où il existe un manque de sensibilisation concernant le CCR et son dépistage.

Les pays à revenus faibles ou intermédiaires sont confrontés à divers obstacles, tels que le manque de personnel qualifié, une couverture médicale limitée et un accès restreint et hétérogène sur le territoire au dépistage (295).

Par conséquent, il est important d'évaluer la sensibilisation pour le CCR et les obstacles perçus pour le dépistage dans ces pays. En identifiant et en comprenant les obstacles auxquels les personnes peuvent être confrontées lorsqu'elles envisagent un dépistage, des interventions peuvent être mises en place pour surmonter ces obstacles, favorisant ainsi une plus grande participation de la population cible. Ainsi, la sensibilisation au CCR encourage les personnes à l'adoption de comportements de santé préventifs tels que le maintien d'une alimentation saine, une activité physique régulière et l'évitement du tabac et de l'alcool, qui peuvent également contribuer à réduire le risque de développer un CCR. Ainsi, la sensibilisation au CCR active les personnes à risque à se faire dépister, ce qui améliore les chances d'une détection précoce de ce cancer et d'un traitement efficace.

Dans cette optique, après avoir mené cette thèse, notre vision est d'évaluer la situation des patients en dehors de la France, dans les pays à revenus faibles et intermédiaires où plusieurs défis entravent l'accès aux soins.

C'est pourquoi nous avons choisi d'évaluer la sensibilisation et le dépistage du CCR dans des zones géographiques différentes de la France, comme le Bénin en Afrique de l'Ouest et dans la région du Moyen-Orient et de l'Afrique du Nord (MENA), où la culture, la situation socio-économique et le système de santé sont très différents. L'évaluation de la sensibilisation au CCR au Bénin en Afrique et dans la région MENA vise à comprendre les diversités culturelles, sociales et économiques qui influencent la réception de cette sensibilisation. Cette évaluation permettra ainsi de développer des campagnes de sensibilisation pour répondre efficacement aux besoins spécifiques de chaque région, dans le but d'améliorer la sensibilisation et la participation au dépistage.

Dans la région de Moyen-Orient et d'Afrique du Nord, nous avons réalisé une étude dans le cadre de notre projet sur le CCR, pour évaluer les connaissances, les attitudes et les pratiques des étudiants universitaires concernant les facteurs de risque, le dépistage et les obstacles perçus au dépistage du CCR dans la région Moyen-Orient et Afrique du Nord (article complet en Annexe 3.1).

Il s'agit d'une étude transversale utilisant une méthode d'échantillonnage de commodité. Notre étude était multi pays et multicentrique, et ciblait les étudiants universitaires de la région MENA. Elle a été réalisée dans différentes universités de dix pays de la région MENA : Égypte, Irak, Jordanie, Koweït, Liban, Palestine, Qatar, Arabie saoudite, Syrie, Émirats arabes unis. Un questionnaire sur les connaissances, les attitudes, les pratiques et les barrières au dépistage du CCR a été élaboré sur la base d'études antérieures et intégré dans un formulaire Google (Annexe 3.2). La collecte des données a été réalisée en ligne via le formulaire Google, qui a été diffusé via les réseaux sociaux (LinkedIn®, Twitter®, Facebook®, Instagram®, TikTok®) et par Courriel. En outre, un ou deux référents de chaque université participante pour chaque pays inclus l'ont distribué aux étudiants dans leurs universités correspondantes. Le questionnaire comprenait cinq sections principales : profil sociodémographique et de santé, sensibilisation et connaissances, attitudes, pratiques et obstacles perçus au dépistage. Le questionnaire a été construit à partir d'études précédentes trouvées dans la littérature et a été validé à l'aide d'une analyse factorielle.

Au total, 4 597 étudiants ont participé à l'étude, avec un âge moyen de $24,28 \pm 7,62$ ans. Les pays de résidence des participants étaient le Liban 1107 (24,1%), la Jordanie 811 (17,6%), l'Irak 769 (16,7%), la Palestine 478 (10,4%), la Syrie 450 (9,8%), l'Arabie Saoudite 438 (9,5%), l'Égypte 499 (10,9%) et d'autres pays 45 (1,0%). La plupart des participants avaient entendu parler du CCR (87 %). Ainsi, 2 491 (54,2 %) avaient des parents au premier ou au second degré chez qui un cancer avait été diagnostiqué. 84,2 % des participants ont l'intention de faire un dépistage du CCR à l'avenir, mais 25,1 % ne paieraient pas pour ce dépistage s'il n'est pas couvert par l'assurance maladie.

La majorité des étudiants ont démontré une bonne connaissance du CCR (96,5 %), l'Égypte présentait le niveau le plus élevé (98,2 %), suivie du Liban (97,1 %), de l'Irak (97,1 %) et de la Jordanie (94 %). Les facteurs associés à une bonne connaissance sont l'âge (aOR = 1,03 ; 95%CI : 1,001-1,05), le domaine d'études lié à la santé (aOR = 2,83 ; 95%CI = 2,01-3,98), les antécédents familiaux de cancer (aOR=1,43 ; 95%CI : 2,01-3,98) et le pays de résidence du participant.

Le principal obstacle perçu par les participants parmi les facteurs liés au système de santé était l'absence de campagnes de sensibilisation suffisantes (51 %), suivie par l'absence d'assurance maladie (50,3 %), et l'obstacle le plus lié aux patients était le manque de ressources financières (47,5), suivi par l'anxiété liée à la coloscopie (36,2 %). L'obstacle le plus important au dépistage du CCR au Liban était le manque de ressources financières et le coût élevé du test (52,6 %). Une couverture médicale insuffisante en Syrie et en Jordanie (50,4 % et 49,3 % respectivement), des conseils insuffisants de la part des médecins sur le dépistage en Arabie saoudite (45 %) et des campagnes de sensibilisation insuffisantes en Irak (57,1 %), en Égypte (56,1 %) et en Palestine (55 %).

En conclusion, les étudiants de la région MENA ont démontré une bonne connaissance du CCR. Néanmoins, ils perçoivent des obstacles au dépistage du CCR, notamment des ressources financières limitées, le coût élevé des tests non couverts par l'assurance maladie et l'absence de campagnes de sensibilisation suffisantes.

Pour la réalisation de cette étude 5, nous avons sollicité l'accord de différents comités d'éthique : l'Université de Jordanie ; Faculté de Médecine (1952/2023/67) et l'Université d'Alexandrie en Égypte (0674). Cette étude a été validée par les comités d'éthique de ces deux

universités (annexe 3.3.1 et 3.3.2). De plus, le consentement éclairé des participants a été obtenu en lisant et en répondant à la question suivante : "Acceptez-vous de participer à cette étude ?". Les participants ayant répondu "non" et ayant rempli le questionnaire ont été exclus de l'étude.

Cette étude a été publiée sous forme de résumé dans le « Journal of Clinical Oncology » du congrès de l'American Society of Clinical Oncology ASCO24 à Chicago, aux Etats-Unis : « Knowledge, attitudes, and practices of university students towards risk factors, screening, and perceived barriers of screening regarding colorectal cancer : A multi-country study » (Program Guide – ASCO Meeting Program Guide).

De plus, les résultats seront présentés sous forme de communication orale lors du Xème Congrès International Francophone d'Epidémiologie Adelf à Limoges, France, en juillet 2024 (Xème Congrès International Francophone d'Epidémiologie Adelf-Epiter - Sciencesconf.org).

Pour faire suite aux travaux de la sensibilisation et des barrières de dépistage, mais cette fois au Bénin, un doctorat au sein de l'équipe EpiMaCT Inserm U1094, IRD UMR270, a été initiée début 2024 sur l'évaluation de la sensibilisation au CCR et des obstacles au dépistage au Bénin. Sa thèse se porte sur la sensibilisation, le repérage précoce et soins pharmaceutiques liés aux cancers digestifs au niveau communautaire au Bénin. Cette thèse, à laquelle je suis associée sur les aspects scientifiques et méthodologiques représente une perspective importante qui fera suite à mes travaux de thèse.

Compte tenu des nombreux obstacles au dépistage du CCR rencontrés dans ces pays et liés au système de santé, tels que les ressources financières limitées et le coût élevé des tests non couverts par l'assurance maladie, il sera important d'évaluer ce que les patients font pour traiter leurs cancers, et quelle est la place de la médecine alternative et complémentaire dans ce contexte d'accès aux soins limités.

Les médecines alternatives et complémentaires (CAM), également appelées médecines non conventionnelles, traditionnelles, douces, naturelles ou intégratives, sont définies par le National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH) des États-Unis comme "un groupe de systèmes médicaux et de santé, de pratiques et de produits divers qui ne sont pas actuellement considérés comme faisant partie de la médecine conventionnelle" (296).

Les médecines alternatives et complémentaires sont regroupées sous l'acronyme "CAM", car elles font toutes deux références aux mêmes types de pratiques. La différence réside dans la manière dont ces pratiques sont utilisées. La médecine complémentaire se définit comme l'utilisation de ces thérapies en plus de la médecine conventionnelle. Dans la médecine alternative, en revanche, ces pratiques sont utilisées à la place de la médecine conventionnelle. Il s'agit de deux approches très différentes et les conséquences thérapeutiques pour un patient atteint d'un cancer peuvent être totalement différentes. L'utilisation de thérapies complémentaires est très répandue parmi les patients atteints de cancer. Jusqu'à 90 % des patients de cancer utilisent des thérapies complémentaires, bien que les estimations puissent varier en fonction des définitions et des populations étudiés (297). Parmi les raisons pour lesquelles les patients atteints de cancer se tournent vers les approches complémentaires, citons la gestion des effets secondaires des traitements tels que la

radiothérapie et la chimiothérapie, l'amélioration de leur qualité de vie et l'accroissement de leur bien-être émotionnel.

Dans les pays à revenus faibles ou intermédiaires, l'accès aux soins de santé conventionnels pourrait être difficile et les traitements conventionnels contre le cancer peuvent être coûteux. En revanche, la médecine traditionnelle est souvent plus largement disponible et accessible, car elle s'appuie souvent sur des pratiques, des plantes, des herbes et des ressources locales. Cependant, dans les pays à revenu élevé, les patients atteints de cancer qui se tournent vers des approches complémentaires le font souvent dans le but d'améliorer leur qualité de vie, de renforcer leur bien-être émotionnel et de gérer les effets secondaires des traitements tels que la radiothérapie et la chimiothérapie.

Pour explorer cette question, nous avons réalisé une étude, qui est en toujours cours de réalisation, pour évaluer l'effet du recours aux médecines alternatives et complémentaires sur la qualité de vie et la survie des patients atteints de CCR au Bénin et en France.

Il s'agit d'une étude transversale qui a été menée sur des patients diagnostiqués avec un CCR en milieu hospitalier dans deux pays : en France à Limoges et au Bénin à Cotonou.

L'objectif de l'étude était de fournir des données sur la proportion d'utilisation de la MAC de patients diagnostiqués avec un CCR dans deux pays ayant des indices de développement et des zones géographiques différents. De plus, l'étude a examiné l'association entre l'utilisation de la médecine non-conventionnelle (en plus ou à la place du traitement conventionnel), avec la survie et la qualité de vie de ces patients.

L'étude en France était monocentrique. Elle s'est déroulée dans le service de chirurgie digestive, générale et endocrinienne au CHU de Limoges. Les patients diagnostiqués avec un CCR et opérés au CHU de Limoges entre 2017 et 2022 ont été identifiés à partir du "programme de médicalisation des systèmes d'information" (PMSI) de CHU de Limoges.

La collecte des données a été effectuée par le biais d'un appel téléphonique aux patients. L'enquêteur remplissait avec le patient le questionnaire sur le "Recours aux médecines alternatives et complémentaires et la qualité de vie" (Annexe 4.1). Les données cliniques ont été recueillies à partir des dossiers médicaux électroniques des patients dans le service de chirurgie digestive via les logiciels Cyberlab® (variables biologiques) et Crossway® à l'aide du code d'identification du patient de la liste de PMSI. Les données cliniques étaient collectées aussi à partir du registre des cancers de la Haute-Vienne.

Pour la partie béninoise, l'étude était multicentrique. Elle s'est déroulée au :

- Centre National Hospitalier Universitaire Hubert Koutoukou Maga (CNHU-HKM) de Cotonou (dans les cliniques universitaires de chirurgie viscérale (CUCV), d'Hépatogastro-Entérologie (HGE) et le service de médecine interne)
- Centre Hospitalier Universitaire Départemental Ouémé-Plateau (CHUD-OP) de Porto-Novo (dans les services de chirurgie viscérale et de médecine interne)
- Centre de cancérologie ADECHINA de Fifadji.
- Centre Hospitalier Universitaire de Zone Suru-Léré (CHUZ-SL) (dans les services de chirurgie et de médecine)
- Centre Hospitalier Universitaire de Zone Abomey-Calavi/Sô-Ava (CHUZ-AS)

Les patients diagnostiqués avec un CCR ont été identifiés à partir de deux registres : le registre de cancers de soins palliatifs et les registres d'hospitalisation de chaque service dans les centres inclus. Un numéro d'identification du patient figurant sur la liste papier de ces registres a été utilisé pour consulter le dossier médical papier du patient afin d'extraire les données cliniques des patients dans les services et les centres correspondants.

Le même questionnaire sur le MAC et la qualité de vie a été utilisé, adapté au contexte béninois. Le questionnaire a été rempli par l'enquêteur par le biais d'appels téléphoniques ou d'entretiens individuels en face à face avec le patient. Certains patients ont été interrogés directement pendant leur hospitalisation, d'autres ont été invités à une consultation sur rendez-vous dans les centres et hôpitaux inclus, et d'autres encore à domicile s'ils le souhaitaient.

Cette étude a été validée par le Comité d'éthique du CHU de Limoges (26-2023-04 ; annexe 4.2).

Cette étude est toujours en cours. La collecte des données est terminée, l'analyse des données est en cours ainsi que la valorisation des résultats.

Références bibliographiques

1. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, et al. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primer*. 5 nov 2015;1:15065.
2. Simon K. Colorectal cancer development and advances in screening. *Clin Interv Aging*. 2016;11:967-76.
3. Alzahrani SM, Al Doghaither HA, Al-Ghafari AB. General insight into cancer: An overview of colorectal cancer (Review). *Mol Clin Oncol*. déc 2021;15(6):271.
4. GLOBOCAN 2022 [Internet]. [cité 2 mars 2024]. Disponible sur: <https://gco.iarc.who.int/today/>
5. Hansdotter P, Scherman P, Petersen SH, Mikalonis M, Holmberg E, Rizell M, et al. Patterns and resectability of colorectal cancer recurrences: outcome study within the COLOFOL trial. *BJS Open*. 6 juill 2021;5(4):zrab067.
6. Santé publique France, 2019 [Internet]. [cité 13 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-colon-rectum/epidemiologie-descriptive-du-cancer-colorectal-en-france.-numero-thematique-depistage-organise-du-cancer-colorectal-en-france>
7. Bolton D, Ferry-Danini J. Le modèle biopsychosocial et le nouvel humanisme médical. *Arch Philos*. 2020;Tome 83(4):13-40.
8. Wohlgemut JM, Ramsay G, Griffin RL, Jansen JO. Impact of deprivation and comorbidity on outcomes in emergency general surgery: an epidemiological study. *Trauma Surg Acute Care Open*. juill 2020;5(1):e000500.
9. Wrigley H, Roderick P, George S, Smith J, Mullee M, Goddard J. Inequalities in survival from colorectal cancer: a comparison of the impact of deprivation, treatment, and host factors on observed and cause specific survival. *J Epidemiol Community Health*. avr 2003;57(4):301-9.
10. Cara G. Inserm Obésité et surpoids 2023 [Internet]. Salle de presse de l'Inserm. 2023 [cité 24 avr 2024]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/obesite-et-surpoids-pres-dun-francais-sur-deux-concerne-etat-des-lieux-prevention-et-solutions-therapeutiques/66542/>
11. Santé publique France 2020. Le diabète en France : les chiffres 2020 [Internet]. [cité 25 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/le-diabete-en-france-les-chiffres-2020>
12. Wang Y, Wu Z, Hu L. Epithelial-Mesenchymal Transition Phenotype, Metformin, and Survival for Colorectal Cancer Patients with Diabetes Mellitus II. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:2520581.
13. Beifuss, Karin. 2018. Anatomie et physiopathologie en soins infirmiers | Livre | 9782294752209 [Internet]. Elsevier Masson SAS. Disponible sur: <https://www.elsevier-masson.fr/anatomie-et-physiopathologie-en-soins-infirmiers-9782294752209.html>
14. Fleming MA, Ehsan L, Moore SR, Levin DE. The Enteric Nervous System and Its Emerging Role as a Therapeutic Target. *Gastroenterol Res Pract*. 8 sept 2020;2020:8024171.

15. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol*. sept 2012;3(3):153-73.
16. Marzouk O, Schofield J. Review of Histopathological and Molecular Prognostic Features in Colorectal Cancer. *Cancers*. 23 juin 2011;3(2):2767-810.
17. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93-9.
18. World Health organization [Internet]. [cité 19 févr 2024]. Colorectal Cancer. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/colorectal-cancer>
19. Sawicki T, Ruskowska M, Danielewicz A, Niedźwiedzka E, Arłukowicz T, Przybyłowicz KE. A Review of Colorectal Cancer in Terms of Epidemiology, Risk Factors, Development, Symptoms and Diagnosis. *Cancers*. 22 avr 2021;13(9):2025.
20. Ma Y, Yang W, Song M, Smith-Warner SA, Yang J, Li Y, et al. Type 2 diabetes and risk of colorectal cancer in two large U.S. prospective cohorts. *Br J Cancer*. nov 2018;119(11):1436-42.
21. Giovannucci E. An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. juill 2001;10(7):725-31.
22. Rossi M, Jahanzaib Anwar M, Usman A, Keshavarzian A, Bishehsari F. Colorectal Cancer and Alcohol Consumption-Populations to Molecules. *Cancers*. 30 janv 2018;10(2):38.
23. Cascella M, Bimonte S, Barbieri A, Del Vecchio V, Caliendo D, Schiavone V, et al. Dissecting the mechanisms and molecules underlying the potential carcinogenicity of red and processed meat in colorectal cancer (CRC): an overview on the current state of knowledge. *Infect Agent Cancer*. 2018;13:3.
24. Amersi F, Agustin M, Ko CY. Colorectal cancer: epidemiology, risk factors, and health services. *Clin Colon Rectal Surg*. août 2005;18(3):133-40.
25. Street W. Colorectal Cancer Facts & Figures 2017-2019. Am Cancer Soc.
26. Centre international de Recherche sur le Cancer. Les cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine [Internet]. 2018 [cité 29 avr 2024]. Disponible sur: https://gco.iarc.fr/includes/PAF/PAF_FR_report.pdf
27. La revue du praticien. Cancer colorectal : les facteurs de risque de mieux en mieux connus [Internet]. 2022 [cité 29 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.larevuedupraticien.fr/article/cancer-colorectal-les-facteurs-de-risque-de-mieux-en-mieux-connus>
28. Pritchett N, Spangler EC, Gray GM, Livinski AA, Sampson JN, Dawsey SM, et al. Exposure to Outdoor Particulate Matter Air Pollution and Risk of Gastrointestinal Cancers in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Epidemiologic Evidence. *Environ Health Perspect*. mars 2022;130(3):36001.

29. Forster V. Forbes. [cité 8 mai 2021]. Scientists Predict Rise In Deaths From Pancreatic Cancer And Young-Onset Colorectal Cancer. Disponible sur: <https://www.forbes.com/sites/victoriaforster/2021/04/24/scientists-predict-rise-in-deaths-from-pancreatic-cancer-and-young-onset-colorectal-cancer/>
30. Morgan E, Arnold M, Gini A, Lorenzoni V, Cabasag CJ, Laversanne M, et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Gut*. févr 2023;72(2):338-44.
31. Santé Publique France. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. [cité 2 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-tumeurs-solides-etude-a-partir>
32. Institut National Du Cancer, 2021 [Internet]. [cité 18 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-colorectal>
33. Institut National du Cancer. Cancers colorectaux - Du diagnostic au suivi [Internet]. [cité 25 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Cancers-colorectaux-Du-diagnostic-au-suivi>
34. Assurance Maladie. Cancer du côlon ou du rectum : symptômes et diagnostic, Ameli-Haute Vienne [Internet]. [cité 19 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haute-vienne/assure/sante/themes/cancer-colorectal/depistage-symptomes-diagnostic>
35. World Health organization. Cancer - Screening and early detection [Internet]. [cité 25 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/cancer-screening-and-early-detection-of-cancer>
36. Centers for disease control and prevention CDC. Colorectal Cancer. 2024 [cité 25 mai 2024]. Screening for Colorectal Cancer. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/colorectal-cancer/screening/index.html>
37. Kaur K, Zubair M, Adamski JJ. Fecal Occult Blood Test. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 24 févr 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537138/>
38. Tinmouth J, Lansdorp-Vogelaar I, Allison JE. Faecal immunochemical tests versus guaiac faecal occult blood tests: what clinicians and colorectal cancer screening programme organisers need to know. *Gut*. 1 août 2015;64(8):1327-37.
39. Issa IA, Noureddine M. Colorectal cancer screening: An updated review of the available options. *World J Gastroenterol*. 28 juill 2017;23(28):5086-96.
40. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Cancers-colorectaux-Du-diagnostic-au-suivi> [Internet]. [cité 25 févr 2024]. Institut national du cancer. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Cancers-colorectaux-Du-diagnostic-au-suivi>
41. Société canadienne du cancer [Internet]. [cité 20 févr 2024]. Traitements du cancer colorectal. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/colorectal/treatment>

42. Amram ML, Roth A, Benamran DA. Thérapies ciblées en oncologie digestive. *Rev Med Suisse*. 25 mai 2011;296(20):1131-6.
43. Divitiis CD, Nasti G, Montano M, Fisichella R, Iaffaioli RV, Berretta M. Prognostic and predictive response factors in colorectal cancer patients: Between hope and reality. *World J Gastroenterol*. 7 nov 2014;20(41):15049-59.
44. Chen K, Collins G, Wang H, Toh JWT. Pathological Features and Prognostication in Colorectal Cancer. *Curr Oncol*. 13 déc 2021;28(6):5356-83.
45. Mekenkamp LJM, Heesterbeek KJ, Koopman M, Tol J, Teerenstra S, Venderbosch S, et al. Mucinous adenocarcinomas: poor prognosis in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. mars 2012;48(4):501-9.
46. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med*. 23 oct 2008;359(17):1757-65.
47. Mulliri A, Gardy J, Dejardin O, Bouvier V, Pocard M, Alves A. Social inequalities in health: How do they influence the natural history of colorectal cancer? *J Visc Surg*. 1 juin 2023;160(3):203-13.
48. Yu XQ, Goldsbury D, Feletto E, Koh CE, Canfell K, O'Connell DL. Socioeconomic disparities in colorectal cancer survival: contributions of prognostic factors in a large Australian cohort. *J Cancer Res Clin Oncol*. nov 2022;148(11):2971-84.
49. Mitry E, Rachet B. Pronostic des cancers colorectaux et inégalités socio-économiques. *Gastroentérologie Clin Biol*. 1 avr 2006;30(4):598-603.
50. Rollet Q, Bouvier V, Launay L, De Mil R, Launoy G, Dejardin O, et al. No effect of comorbidities on the association between social deprivation and geographical access to the reference care center in the management of colon cancer. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. mars 2018;50(3):297-304.
51. Trudel-Fitzgerald C, Tworoger SS, Zhang X, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, Kubzansky LD. Anxiety, Depression, and Colorectal Cancer Survival: Results from Two Prospective Cohorts. *J Clin Med*. 30 sept 2020;9(10):3174.
52. Tárraga López PJ, Albero JS, Rodríguez-Montes JA. Primary and Secondary Prevention of Colorectal Cancer. *Clin Med Insights Gastroenterol*. 14 juill 2014;7:33-46.
53. Özkan M, Yıldırım N, Dişçi R, İlgün AS, Sarsenov D, Alço G, et al. Roles of Biopsychosocial Factors in the Development of Breast Cancer. *Eur J Breast Health*. oct 2017;13(4):206-12.
54. Khoo AMG, Lau J, Loh XS, Ng CWT, Griva K, Tan KK. Understanding the psychosocial impact of colorectal cancer on young-onset patients: A scoping review. *Cancer Med*. avr 2022;11(7):1688-700.
55. Sales PMG, Carvalho AF, McIntyre RS, Pavlidis N, Hyphantis TN. Psychosocial predictors of health outcomes in colorectal cancer: a comprehensive review. *Cancer Treat Rev*. juill 2014;40(6):800-9.
56. Association Française de Formation médicale continue en Hépatogastro-Entérologie [Internet]. [cité 21 avr 2024]. Cancers colorectaux opérés à visée curative : quelle

surveillance ? Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/cancers-colorectaux-operes-a-visee-curative-surveillance/

57. Manfredi S, Bouvier AM, Lepage C, Hatem C, Dancourt V, Faivre J. Incidence and patterns of recurrence after resection for cure of colonic cancer in a well defined population. *Br J Surg.* sept 2006;93(9):1115-22.
58. Khan SZ, Lengyel CG. Challenges in the management of colorectal cancer in low- and middle-income countries. *Cancer Treat Res Commun.* 1 janv 2023;35:100705.
59. Hanna TP, King WD, Thibodeau S, Jalink M, Paulin GA, Harvey-Jones E, et al. Mortality due to cancer treatment delay: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 4 nov 2020;371:m4087.
60. Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cité 21 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/>
61. Institut National du Cancer. Les dernières avancées - Les progrès de la recherche [Internet]. [cité 21 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Comprendre-la-recherche/Les-progres-de-la-recherche/Les-dernieres-avancees#toc-des-technologies-de-plus-en-plus-pointues>
62. Centres régionaux de coordination des dépistages des cancers (CRCDC) - Stratégies de dépistage [Internet]. [cité 21 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Strategies-de-depistage/Centres-regionaux-de-coordination-des-depistages-des-cancers>
63. Fayette DCL Dr Romane Gille, Dr Natacha Chaumard, Dr Jérôme. Les anticancéreux disponibles en pratique courante en France [Internet]. *Onko+.* 2022 [cité 26 mai 2024]. Disponible sur: <https://onko.fr/les-anticancereux-disponibles-en-pratique-courante-en-france/>
64. Ligue contre le cancer. Quelle est la prise en charge financière des cancers par l'assurance maladie ? [Internet]. [cité 26 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.ligue-cancer.net/mes-droits-mes-demarches/38657-quelle-est-la-prise-en-charge-financiere-des-cancers-par-lassurance>
65. Santé publique France. Cancer du colon rectum [Internet]. [cité 26 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-colon-rectum>
66. 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.* 1 févr 2011;12(2):160-74.
67. Mehta RD, Roth AJ. Psychiatric considerations in the oncology setting. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(4):300-14.
68. Bai L, Xu Z, Huang C, Sui Y, Guan X, Shi L. Psychotropic medication utilisation in adult cancer patients in China: A cross-sectional study based on national health insurance database. *Lancet Reg Health - West Pac.* 1 déc 2020;5:100060.

69. Chang CK, Hayes RD, Broadbent MTM, Hotopf M, Davies E, Møller H, et al. A cohort study on mental disorders, stage of cancer at diagnosis and subsequent survival. *BMJ Open*. 28 janv 2014;4(1):e004295.
70. Salvi V, Grua I, Cerveri G, Mencacci C, Barone-Adesi F. The risk of new-onset diabetes in antidepressant users - A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(7):e0182088.
71. Mazereel V, Detraux J, Vancampfort D, van Winkel R, De Hert M. Impact of Psychotropic Medication Effects on Obesity and the Metabolic Syndrome in People With Serious Mental Illness. *Front Endocrinol*. 9 oct 2020;11:573479.
72. Batty GD, Whitley E, Gale CR, Osborn D, Tynelius P, Rasmussen F. Impact of mental health problems on case fatality in male cancer patients. *Br J Cancer*. 22 mai 2012;106(11):1842-5.
73. Sarabi M, Perraud A, Mazouffre C, Nouaille M, Jauberteau MO, Mathonnet M. Psychoactive drugs influence brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin 4/5 levels in the serum of colorectal cancer patients. *Biomed Rep*. janv 2017;6(1):89-94.
74. Esalatmanesh S, Kashani L, Akhondzadeh S. Effects of Antidepressant Medication on Brain-derived Neurotrophic Factor Concentration and Neuroplasticity in Depression: A Review of Preclinical and Clinical Studies. *Avicenna J Med Biotechnol*. 2023;15(3):129-38.
75. Matrisciano F, Bonaccorso S, Ricciardi A, Scaccianoce S, Panaccione I, Wang L, et al. Changes in BDNF serum levels in patients with major depression disorder (MDD) after 6 months treatment with sertraline, escitalopram, or venlafaxine. *J Psychiatr Res*. 1 janv 2009;43(3):247-54.
76. Gelle T, Samey RA, Plansont B, Bessette B, Jauberteau-Marchan MO, Lalloué F, et al. BDNF and pro-BDNF in serum and exosomes in major depression: Evolution after antidepressant treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 13 juill 2021;109:110229.
77. Arumugam V, John VS, Augustine N, Jacob T, Joy SM, Sen S, et al. The impact of antidepressant treatment on brain-derived neurotrophic factor level: An evidence-based approach through systematic review and meta-analysis. *Indian J Pharmacol*. 2017;49(3):236-42.
78. Zingone A, Brown D, Bowman ED, Vidal O, Sage J, Neal J, et al. Relationship between antidepressant use and lung cancer survival. *Cancer Treat Res Commun*. 2017;10:33-9.
79. Rademakers G, Vaes N, Schonkeren S, Koch A, Sharkey KA, Melotte V. The role of enteric neurons in the development and progression of colorectal cancer. *Biochim Biophys Acta BBA - Rev Cancer*. 1 déc 2017;1868(2):420-34.
80. Santé publique France. Prévalence des épisodes dépressifs en France chez les 18-85 ans : résultats du Baromètre santé 2021 [Internet]. [cité 24 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/prevalence-des-episodes-depressifs-en-france-chez-les-18-85-ans-resultats-du-barometre-sante-2021>
81. Inserm [Internet]. [cité 24 avr 2024]. Inserm Médicaments psychotropes, 2017. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/expertise-collective/medicaments-psychotropes-consommations-et-pharmacodependances/>

82. Santé Publique France 2017. Les consommations de médicaments psychotropes en France. [Internet]. [cité 23 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/notices/les-consommations-de-medicaments-psychotropes-en-france>
83. Tron L, Fauvernier M, Bouvier AM, Robaszekiewicz M, Bouvier V, Cariou M, et al. Socioeconomic Environment and Survival in Patients with Digestive Cancers: A French Population-Based Study. *Cancers*. janv 2021;13(20):5156.
84. Kilvert A, Fox C. Health inequalities and diabetes. *Pract Diabetes*. 2023;40(1):19-24a.
85. INSEE. En 2021, les inégalités et la pauvreté augmentent [Internet]. [cité 21 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/7710966>
86. Vekic J, Zeljkovic A, Stefanovic A, Giglio RV, Ciaccio M, Rizzo M. Diabetes and Colorectal Cancer Risk: A New Look at Molecular Mechanisms and Potential Role of Novel Antidiabetic Agents. *Int J Mol Sci*. 17 nov 2021;22(22):12409.
87. INSEE 2019. Quarante ans d'évolution de la démographie française : le vieillissement de la population s'accélère avec l'avancée en âge des baby-boomers | Insee [Internet]. [cité 24 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4238437>
88. INSEE bilan démographique 2022. Bilan démographique 2022 – Bilan démographique 2022 | Insee [Internet]. [cité 24 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/6687000?sommaire=6686521>
89. Santé Publique France, 2018 [Internet]. [cité 8 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/estimations-regionales-et-departementales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-2007-2016>
90. Santé publique France. Cancer dans la Haute-Vienne, Santé publique France, 2019 [Internet]. [cité 2 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/frequence-des-cancers-dans-les-communes-ayant-heberge-une-activite-d-exploitation-d-uranium-en-haute-vienne-incidence-et-mortalite-entre-1980-et>
91. INSEE. Département de la Haute-Vienne (87) | Insee [Internet]. [cité 21 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2011101?geo=DEP-87#chiffre-cle-1>
92. DREAL Nouvelle-Aquitaine. Orano à Bessines-sur-Gartempe reconversion industrielle d'un ancien site minier (87) [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.nouvelle-aquitaine.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/14-orano-bessines.pdf>
93. INSEE. Statistiques locales - Zonages : visualiser et comparer [Internet]. [cité 26 mai 2024]. Disponible sur: <https://statistiques-locales.insee.fr/#c=zonage>
94. Inégalités sociales en cancérologie [Internet]. [cité 15 avr 2024]. Cancers et préventions INSERM 1086. Disponible sur: <http://cancerspreventions.fr/inegalites-sociales/plateforme-2/>
95. Ivanisevic L, Saragovi HU. Chapter 224 - Neurotrophins. In: Kastin AJ, éditeur. *Handbook of Biologically Active Peptides (Second Edition)* [Internet]. Boston: Academic Press; 2013 [cité 28 mars 2023]. p. 1639-46. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123850959002244>

96. Martinowich K, Manji H, Lu B. New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nat Neurosci.* sept 2007;10(9):1089-93.
97. Hohn A, Leibrock J, Bailey K, Barde YA. Identification and characterization of a novel member of the nerve growth factor/brain-derived neurotrophic factor family. *Nature.* 22 mars 1990;344(6264):339-41.
98. Barde YA, Edgar D, Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J.* 1982;1(5):549-53.
99. Levi-Montalcini R. The nerve growth factor: its mode of action on sensory and sympathetic nerve cells. *Harvey Lect.* 1966;60:217-59.
100. Lu B, Nagappan G, Lu Y. BDNF and Synaptic Plasticity, Cognitive Function, and Dysfunction. In: Lewin GR, Carter BD, éditeurs. *Neurotrophic Factors* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2014 [cité 16 févr 2023]. p. 223-50. (Handbook of Experimental Pharmacology). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-642-45106-5_9
101. Pöyhönen S, Er S, Domanskyi A, Airavaara M. Effects of Neurotrophic Factors in Glial Cells in the Central Nervous System: Expression and Properties in Neurodegeneration and Injury. *Front Physiol.* 26 avr 2019;10:486.
102. Bathina S, Das UN. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Arch Med Sci AMS.* 10 déc 2015;11(6):1164-78.
103. Xiong LL, Chen J, Du RL, Liu J, Chen YJ, Hawwas MA, et al. Brain-derived neurotrophic factor and its related enzymes and receptors play important roles after hypoxic-ischemic brain damage. *Neural Regen Res.* 7 janv 2021;16(8):1453-9.
104. Minichiello L. TrkB signalling pathways in LTP and learning. *Nat Rev Neurosci.* déc 2009;10(12):850-60.
105. Huang EJ, Reichardt LF. Trk receptors: roles in neuronal signal transduction. *Annu Rev Biochem.* 2003;72:609-42.
106. Greenberg ME, Xu B, Lu B, Hempstead BL. New Insights in the Biology of BDNF Synthesis and Release: Implications in CNS Function. *J Neurosci.* 14 oct 2009;29(41):12764-7.
107. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci.* 2001;24:677-736.
108. Park H, Poo M ming. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nat Rev Neurosci.* janv 2013;14(1):7-23.
109. Travaglia A, La Mendola D. Chapter Three - Zinc Interactions With Brain-Derived Neurotrophic Factor and Related Peptide Fragments. In: Litwack G, éditeur. *Vitamins and Hormones* [Internet]. Academic Press; 2017 [cité 28 mars 2023]. p. 29-56. (Neurotrophins; vol. 104). Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0083672916300541>
110. Autry AE, Monteggia LM. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Neuropsychiatric Disorders. *Pharmacol Rev.* avr 2012;64(2):238-58.

111. Gratacós E, Lewi L, Muñoz B, Acosta-Rojas R, Hernandez-Andrade E, Martinez JM, et al. A classification system for selective intrauterine growth restriction in monochorionic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* juill 2007;30(1):28-34.
112. Koyama R, Ikegaya Y. To BDNF or not to BDNF: that is the epileptic hippocampus. *Neurosci Rev J Bringing Neurobiol Neurol Psychiatry.* août 2005;11(4):282-7.
113. Ren K, Dubner R. Pain facilitation and activity-dependent plasticity in pain modulatory circuitry: role of BDNF-TrkB signaling and NMDA receptors. *Mol Neurobiol.* juin 2007;35(3):224-35.
114. Brunoni AR, Lopes M, Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* déc 2008;11(8):1169-80.
115. Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum BDNF, Depression and Anti-Depressant Medications: Meta-Analyses and Implications. *Biol Psychiatry.* 15 sept 2008;64(6):527-32.
116. Dwivedi Y. Brain-derived neurotrophic factor: role in depression and suicide. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2009;5:433-49.
117. Duman RS. Synaptic plasticity and mood disorders. *Mol Psychiatry.* janv 2002;7(1):S29-34.
118. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry.* 15 juin 2006;59(12):1116-27.
119. Campbell S, Macqueen G. The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression. *J Psychiatry Neurosci JPN.* nov 2004;29(6):417-26.
120. Kempton MJ, Salvador Z, Munafò MR, Geddes JR, Simmons A, Frangou S, et al. Structural neuroimaging studies in major depressive disorder. Meta-analysis and comparison with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry.* juill 2011;68(7):675-90.
121. Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM. Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* mars 1995;15(3 Pt 1):1768-77.
122. Hwang JP, Tsai SJ, Hong CJ, Yang CH, Lirng JF, Yang YM. The Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic-factor gene is associated with geriatric depression. *Neurobiol Aging.* déc 2006;27(12):1834-7.
123. Gonul AS, Kitis O, Eker MC, Eker OD, Ozan E, Coburn K. Association of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with hippocampus volumes in drug-free depressed patients. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry.* mars 2011;12(2):110-8.
124. Lewis DA, Levitt P. Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annu Rev Neurosci.* 2002;25:409-32.
125. Toyooka K, Asama K, Watanabe Y, Muratake T, Takahashi M, Someya T, et al. Decreased levels of brain-derived neurotrophic factor in serum of chronic schizophrenic patients. *Psychiatry Res.* 31 juill 2002;110(3):249-57.

126. Lipska BK, Deep-Soboslay A, Weickert CS, Hyde TM, Martin CE, Herman MM, et al. Critical factors in gene expression in postmortem human brain: Focus on studies in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 15 sept 2006;60(6):650-8.
127. Rapoport JL, Addington AM, Frangou S, Psych MRC. The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Mol Psychiatry*. mai 2005;10(5):434-49.
128. Andrade C, Rao NSK. How antidepressant drugs act: A primer on neuroplasticity as the eventual mediator of antidepressant efficacy. *Indian J Psychiatry*. oct 2010;52(4):378-86.
129. Casarotto PC, Giryh M, Fred SM, Kovaleva V, Moliner R, Enkavi G, et al. Antidepressant drugs act by directly binding to TRKB neurotrophin receptors. *Cell*. mars 2021;184(5):1299-1313.e19.
130. Levy MJF, Boulle F, Steinbusch HW, van den Hove DLA, Kenis G, Lanfumey L. Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018;235(8):2195-220.
131. Konradi C, Heckers S. Antipsychotic Drugs and Neuroplasticity: Insights into the Treatment and Neurobiology of Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 15 nov 2001;50(10):729-42.
132. Molendijk ML, Bus BAA, Spinhoven P, Penninx BWJH, Kenis G, Prickaerts J, et al. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in major depressive disorder: state–trait issues, clinical features and pharmacological treatment. *Mol Psychiatry*. nov 2011;16(11):1088-95.
133. Deuschle M, Gilles M, Scharnholtz B, Lederbogen F, Lang UE, Hellweg R. Changes of serum concentrations of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) during treatment with venlafaxine and mirtazapine: role of medication and response to treatment. *Pharmacopsychiatry*. mars 2013;46(2):54-8.
134. Yoshimura R, Mitoma M, Sugita A, Hori H, Okamoto T, Umene W, et al. Effects of paroxetine or milnacipran on serum brain-derived neurotrophic factor in depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 30 juin 2007;31(5):1034-7.
135. Hellweg R, Ziegenhorn A, Heuser I, Deuschle M. Serum concentrations of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor in depressed patients before and after antidepressant treatment. *Pharmacopsychiatry*. mars 2008;41(2):66-71.
136. Chiou YJ, Huang TL. Serum brain-derived neurotrophic factors in Taiwanese patients with drug-naïve first-episode schizophrenia: Effects of antipsychotics. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry*. août 2017;18(5):382-91.
137. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 1 janv 2015;4(1):1.
138. DSM Library [Internet]. [cité 13 mai 2023]. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Disponible sur: <https://dsm.psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>
139. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses [Internet]. [cité 12 mai 2023]. Disponible sur: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-10>

140. 9.2.3.2 The standardized mean difference [Internet]. [cité 12 mai 2023]. Disponible sur: https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_9/9_2_3_2_the_standardized_mean_difference.htm
141. Faraone SV. Interpreting Estimates of Treatment Effects. *Pharm Ther.* déc 2008;33(12):700-11.
142. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences.* Academic Press; 2013. 459 p.
143. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 6 sept 2003;327(7414):557-60.
144. Ioannidis JPA, Patsopoulos NA, Evangelou E. Heterogeneity in Meta-Analyses of Genome-Wide Association Investigations. *PLOS ONE.* 5 sept 2007;2(9):e841.
145. Meta-Regression. In: *Introduction to Meta-Analysis* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2009 [cité 12 mai 2023]. p. 187-203. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9780470743386.ch20>
146. Publication Bias. In: *Introduction to Meta-Analysis* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2009 [cité 12 mai 2023]. p. 277-92. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9780470743386.ch30>
147. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 13 sept 1997;315(7109):629-34.
148. Sterne JA, Egger M. Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: guidelines on choice of axis. *J Clin Epidemiol.* oct 2001;54(10):1046-55.
149. Sanabria E, Cuenca RE, Estes MÁ, Maldonado M. Benzodiazepines: Their Use either as Essential Medicines or as Toxics Substances. *Toxics.* 1 févr 2021;9(2):25.
150. Wick JY. The history of benzodiazepines. *Consult Pharm J Am Soc Consult Pharm.* sept 2013;28(9):538-48.
151. Griffin CE, Kaye AM, Bueno FR, Kaye AD. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *Ochsner J.* 2013;13(2):214-23.
152. Edinoff AN, Nix CA, Hollier J, Sagrera CE, Delacroix BM, Abubakar T, et al. Benzodiazepines: Uses, Dangers, and Clinical Considerations. *Neurol Int.* 10 nov 2021;13(4):594-607.
153. Kienitz R, Kay L, Beuchat I, Gelhard S, von Brauchitsch S, Mann C, et al. Benzodiazepines in the Management of Seizures and Status Epilepticus: A Review of Routes of Delivery, Pharmacokinetics, Efficacy, and Tolerability. *CNS Drugs.* 2022;36(9):951-75.
154. Cheng JS, Huang WF, Lin KM, Shih YT. Characteristics associated with benzodiazepine usage in elderly outpatients in Taiwan. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2008;23(6):618-24.
155. Dealberto MJ, Seeman T, McAvay GJ, Berkman L. Factors related to current and subsequent psychotropic drug use in an elderly cohort. *J Clin Epidemiol.* mars 1997;50(3):357-64.

156. Prévile M, Hébert R, Boyer R, Bravo G. Correlates of psychotropic drug use in the elderly compared to adults aged 18-64: results from the Quebec Health Survey. *Aging Ment Health*. août 2001;5(3):216-24.
157. Akil H, Perraud A, Jauberteau MO, Mathonnet M. Tropomyosin-related kinase B/brain derived-neurotrophic factor signaling pathway as a potential therapeutic target for colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 14 janv 2016;22(2):490-500.
158. Dalton SO, Laursen TM, Ross L, Mortensen PB, Johansen C. Risk for Hospitalization With Depression After a Cancer Diagnosis: A Nationwide, Population-Based Study of Cancer Patients in Denmark From 1973 to 2003. *J Clin Oncol*. 17 févr 2009;27(9):1440-5.
159. Shaheen Al Ahwal M, Al Zaben F, Khalifa DA, Sehlo MG, Ahmad RG, Koenig HG. Depression in patients with colorectal cancer in Saudi Arabia. *Psychooncology*. sept 2015;24(9):1043-50.
160. Oh TK, Hwang I, Song IA. Long-term benzodiazepine usage and mortality in patients with chronic non-cancer musculoskeletal pain: A Nationwide cohort study. *Pain Pract* [Internet]. [cité 4 nov 2023];n/a(n/a). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/papr.13312>
161. Kim HB, Myung SK, Park YC, Park B. Use of benzodiazepine and risk of cancer: A meta-analysis of observational studies. *Int J Cancer*. 1 févr 2017;140(3):513-25.
162. Peng TR, Yang LJ, Wu TW, Chao YC. Hypnotics and Risk of Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Med Kaunas Lith*. 1 oct 2020;56(10):513.
163. Brandt J, Leong C. Benzodiazepines and Z-Drugs: An Updated Review of Major Adverse Outcomes Reported on in Epidemiologic Research. *Drugs RD*. déc 2017;17(4):493-507.
164. Li J, Gao H, Zhang H, Lin W. Effects of propofol, benzodiazepines, and opioids on survival in cancer patients: a retrospective cohort study based on MIMIC-III. *Biotechnol Genet Eng Rev*. 9 mars 2023;0(0):1-14.
165. Kurko T a. T, Saastamoinen LK, Tähkäpää S, Tuulio-Henriksson A, Taiminen T, Tiihonen J, et al. Long-term use of benzodiazepines: Definitions, prevalence and usage patterns - a systematic review of register-based studies. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. nov 2015;30(8):1037-47.
166. de Gier N, Gorgels W, Lucassen P, Oude Voshaar R, Mulder J, Zitman F. Discontinuation of long-term benzodiazepine use: 10-year follow-up. *Fam Pract*. 1 juin 2011;28(3):253-9.
167. Sjöstedt C, Ohlsson H, Li X, Sundquist K. Socio-demographic factors and long-term use of benzodiazepines in patients with depression, anxiety or insomnia. *Psychiatry Res*. 1 mars 2017;249:221-5.
168. INSEE. Fichiers des personnes décédées depuis 1970 [Internet]. [cité 9 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/information/4190491>
169. Zafar SN, Hu CY, Snyder RA, Cuddy A, You YN, Lowenstein LM, et al. Predicting Risk of Recurrence After Colorectal Cancer Surgery in the United States: An Analysis of a Special Commission on Cancer National Study. *Ann Surg Oncol*. 1 août 2020;27(8):2740-9.

170. Weiser MR. AJCC 8th Edition: Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol.* juin 2018;25(6):1454-5.
171. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. Arlington, VA, US: American Psychiatric Publishing, Inc.; 1994. xxvii, 886 p. (Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed).
172. Fransgaard T, Thygesen LC, Gögenur I. Association between metformin use after surgery for colorectal cancer and oncological outcomes: A nationwide register-based study. *Int J Cancer.* 01 2018;143(1):63-72.
173. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
174. Nayan M, Finelli A, Jewett MAS, Juurlink DN, Austin PC, Kulkarni GS, et al. Metformin Use and Kidney Cancer Outcomes in Patients With Diabetes: A Propensity Score Analysis. *Clin Genitourin Cancer.* avr 2017;15(2):300-5.
175. Guillaume E, Pornet C, Dejardin O, Launay L, Lillini R, Vercelli M, et al. Development of a cross-cultural deprivation index in five European countries. *J Epidemiol Community Health.* 1 mai 2016;70(5):493-9.
176. Marmot M, Allen J, Bell R, Bloomer E, Goldblatt P. WHO European review of social determinants of health and the health divide. *The Lancet.* 15 sept 2012;380(9846):1011-29.
177. Whitehead M. A typology of actions to tackle social inequalities in health. *J Epidemiol Community Health.* juin 2007;61(6):473-8.
178. Kogevinas M, Porta M. Socioeconomic differences in cancer survival: a review of the evidence. *IARC Sci Publ.* 1997;(138):177-206.
179. Woods LM, Rachet B, Coleman MP. Origins of socio-economic inequalities in cancer survival: a review. *Ann Oncol.* 1 janv 2006;17(1):5-19.
180. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, Fedewa SA, Butterly LF, Anderson JC, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(3):145-64.
181. Bryere J, Dejardin O, Launay L, Colonna M, Grosclaude P, Launoy G, et al. Socioeconomic status and site-specific cancer incidence, a Bayesian approach in a French Cancer Registries Network study. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP.* juill 2018;27(4):391-8.
182. Hoebel J, Kroll LE, Fiebig J, Lampert T, Katalinic A, Barnes B, et al. Socioeconomic Inequalities in Total and Site-Specific Cancer Incidence in Germany: A Population-Based Registry Study. *Front Oncol.* 2018;8:402.
183. Smith D, Thomson K, Bamba C, Todd A. The breast cancer paradox: A systematic review of the association between area-level deprivation and breast cancer screening uptake in Europe. *Cancer Epidemiol.* juin 2019;60:77-85.
184. Davies EA, Renshaw C, Dixon S, Møller H, Coupland VH. Socioeconomic and ethnic inequalities in screen-detected breast cancer in London. *J Public Health Oxf Engl.* déc 2013;35(4):607-15.

185. Afshar N, English DR, Milne RL. Factors Explaining Socio-Economic Inequalities in Cancer Survival: A Systematic Review. *Cancer Control J Moffitt Cancer Cent.* 2021;28:10732748211011956.
186. Kuznetsov L, Maier W, Hunger M, Meyer M, Mielck A. Associations between regional socioeconomic deprivation and cancer risk: Analysis of population-based Cancer Registry data from Bavaria, Germany. *Prev Med.* oct 2011;53(4-5):328-30.
187. Kuznetsov L, Maier W, Hunger M, Meyer M, Mielck A. Regional deprivation in Bavaria, Germany: linking a new deprivation score with registry data for lung and colorectal cancer. *Int J Public Health.* oct 2012;57(5):827-35.
188. Sannino N, Biga J, Kurth T, Picon E. Quand l'universalisme proportionné devient relatif : l'accès aux soins des travailleurs non-salariés. *Santé Publique.* 2018;S1(HS1):165-73.
189. Institut National du Cancer. La stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030 [Internet]. [cité 13 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Strategie-de-lutte-contre-les-cancers-en-France/La-strategie-decennale-de-lutte-contre-les-cancers-2021-2030>
190. Institut National du Cancer. Plan Cancer 2014–2019 [Internet]. [cité 13 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Strategie-de-lutte-contre-les-cancers-en-France/Les-Plans-cancer/Le-Plan-cancer-2014-2019>
191. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet Lond Engl.* 17 mars 2018;391(10125):1023-75.
192. Bryere J, Pornet C, Copin N, Launay L, Gusto G, Grosclaude P, et al. Assessment of the ecological bias of seven aggregate social deprivation indices. *BMC Public Health.* 17 janv 2017;17(1):86.
193. Barnett P, Oshinowo I, Cooper C, Taylor C, Smith S, Pilling S. The association between social class and the impact of treatment for mental health problems: a systematic review and narrative synthesis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 1 avr 2023;58(4):581-603.
194. Merabtine T, Tarhini Z, Preux PM, Christou N, Jost J. Effects of antidepressant and antipsychotic medication on peripheral brain-derived neurotrophic factor concentration: Systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 1 juill 2024;337:115946.
195. Poiseuil M, Payet C, Molinié F, Dabakuyo-Yonli TS, Mathoulin-Pelissier S, Amadeo B, et al. Survival after breast cancer according to participation in organised or opportunistic screening and deprivation. *Cancer Epidemiol.* 1 févr 2023;82:102312.
196. Pornet C, Delpierre C, Dejardin O, Grosclaude P, Launay L, Guittet L, et al. Construction of an adaptable European transnational ecological deprivation index: the French version. *J Epidemiol Community Health.* nov 2012;66(11):982-9.
197. Delacôte C, Ariza JM, Delacour-Billon S, Ayrault-Piault S, Borghi G, Menanteau K, et al. Socioeconomic and geographic disparities of breast cancer incidence according to stage at diagnosis in France. *Cancer Causes Control.* 1 févr 2024;35(2):241-51.

198. Sun Y, Vedsted P, Fenger-Grøn M, Wu CS, Bech BH, Olsen J, et al. Cancer Mortality in People Treated with Antidepressants before Cancer Diagnosis: A Population Based Cohort Study. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138134.
199. Haynes SR, Lawler PG. An assessment of the consistency of ASA physical status classification allocation. *Anaesthesia*. mars 1995;50(3):195-9.
200. Pull CB. DSM-5 et CIM-11. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. 1 oct 2014;172(8):677-80.
201. Gill MD, Bramble MG, Hull MA, Mills SJ, Morris E, Bradburn DM, et al. Screen-detected colorectal cancers are associated with an improved outcome compared with stage-matched interval cancers. *Br J Cancer*. 25 nov 2014;111(11):2076-81.
202. Godbole C, Bhangu A, Bowley DM, Subramanian T, Kamarajah SK, Karandikar S. Impact of socioeconomic deprivation on short-term outcomes and long-term overall survival after colorectal resection for cancer. *Int J Colorectal Dis*. 1 déc 2019;34(12):2101-9.
203. Hagedoorn P, Vandenneede H, Vanthomme K, Gadeyne S. Socioeconomic position, population density and site-specific cancer mortality: A multilevel analysis of Belgian adults, 2001-2011. *Int J Cancer*. 1 janv 2018;142(1):23-35.
204. Ito Y, Nakaya T, Nakayama T, Miyashiro I, Ioka A, Tsukuma H, et al. Socioeconomic inequalities in cancer survival: a population-based study of adult patients diagnosed in Osaka, Japan, during the period 1993-2004. *Acta Oncol Stockh Swed*. oct 2014;53(10):1423-33.
205. Jansen L, Eberle A, Emrich K, Gondos A, Holleczeck B, Kajüter H, et al. Socioeconomic deprivation and cancer survival in Germany: an ecological analysis in 200 districts in Germany. *Int J Cancer*. 15 juin 2014;134(12):2951-60.
206. Jeffreys M, Sarfati D, Stevanovic V, Tobias M, Lewis C, Pearce N, et al. Socioeconomic inequalities in cancer survival in New Zealand: the role of extent of disease at diagnosis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. mars 2009;18(3):915-21.
207. Stanbury JF, Baade PD, Yu Y, Yu XQ. Cancer survival in New South Wales, Australia: socioeconomic disparities remain despite overall improvements. *BMC Cancer*. 1 févr 2016;16:48.
208. Tervonen HE, Aranda S, Roder D, You H, Walton R, Morrell S, et al. Cancer survival disparities worsening by socio-economic disadvantage over the last 3 decades in new South Wales, Australia. *BMC Public Health*. 14 sept 2017;17(1):691.
209. Tron L, Belot A, Fauvernier M, Remontet L, Bossard N, Launay L, et al. Socioeconomic environment and disparities in cancer survival for 19 solid tumor sites: An analysis of the French Network of Cancer Registries (FRANCIM) data. *Int J Cancer*. 2019;144(6):1262-74.
210. Brewster DH, Thomson CS, Hole DJ, Black RJ, Stroner PL, Gillis CR. Relation between socioeconomic status and tumour stage in patients with breast, colorectal, ovarian, and lung cancer: results from four national, population based studies. *BMJ*. 7 avr 2001;322(7290):830-1.
211. MacDermid E, Pasch J, Fok KY, Pasch L, Premaratne C, Kotecha K, et al. The effect of socioeconomic deprivation on presentation stage and long-term outcomes in patients

- undergoing colorectal cancer resection in Western Sydney. *ANZ J Surg.* 2021;91(7-8):1563-8.
212. Askari A, Nachiappan S, Currie A, Latchford A, Stebbing J, Bottle A, et al. The relationship between ethnicity, social deprivation and late presentation of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol.* 1 avr 2017;47:88-93.
213. Assurance Maladie. Dépistage du cancer colorectal : les kits de dépistage livrés directement à domicile [Internet]. 2022 [cité 19 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.assurance-maladie.ameli.fr/presse/2022-03-01-dp-commande-en-ligne-kit-depistage-colorectal>
214. Rapport de certification, CHU de Limoges. Haute Aut Santé. 2024;
215. Aarts MJ, Lemmens VEPP, Louwman MWJ, Kunst AE, Coebergh JWW. Socioeconomic status and changing inequalities in colorectal cancer? A review of the associations with risk, treatment and outcome. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. oct 2010;46(15):2681-95.
216. Manser CN, Bauerfeind P. Impact of socioeconomic status on incidence, mortality, and survival of colorectal cancer patients: a systematic review. *Gastrointest Endosc.* juill 2014;80(1):42-60.e9.
217. Merletti F, Galassi C, Spadea T. The socioeconomic determinants of cancer. *Environ Health.* 5 avr 2011;10(Suppl 1):S7.
218. Unger JM, Moseley A, Ramsey SD, Osarogiagbon RU, Symington B, Hershman DL. Socioeconomic deprivation and cancer outcomes in patients treated in clinical trials. *J Clin Oncol.* 20 sept 2019;37(27_suppl):162-162.
219. Hole DJ, McArdle CS. Impact of socioeconomic deprivation on outcome after surgery for colorectal cancer. *Br J Surg.* 1 mai 2002;89(5):586-90.
220. Yu KX, Yuan WJ, Huang CH, Xiao L, Xiao RS, Zeng PW, et al. Socioeconomic deprivation and survival outcomes in patients with colorectal cancer. *Am J Cancer Res.* 15 févr 2022;12(2):829-38.
221. Jansen L, Behrens G, Finke I, Maier W, Gerken M, Pritzkeleit R, et al. Area-Based Socioeconomic Inequalities in Colorectal Cancer Survival in Germany: Investigation Based on Population-Based Clinical Cancer Registration. *Front Oncol.* 29 mai 2020;10:857.
222. Antunes L, Mendonça D, Bento MJ, Rachet B. No inequalities in survival from colorectal cancer by education and socioeconomic deprivation - a population-based study in the North Region of Portugal, 2000-2002. *BMC Cancer.* 5 août 2016;16:608.
223. Remes O, Mendes JF, Templeton P. Biological, Psychological, and Social Determinants of Depression: A Review of Recent Literature. *Brain Sci.* 10 déc 2021;11(12):1633.
224. Kovacevic T, Bokan D, Malbasa JD, Zaric B, Bursac D, Stojanovic G, et al. 2067P Influence of psychiatric disorders on survival in patients with lung cancer: Real-world data. *Ann Oncol.* 1 oct 2023;34:S1090.
225. Bellman V, Russell N, Depala K, Dellenbaugh A, Desai S, Vadukapuram R, et al. Challenges in Treating Cancer Patients With Unstable Psychiatric Disorder. *World J Oncol.* oct 2021;12(5):137-48.

226. Fawzy FI, Fawzy NW, Hyun CS, Elashoff R, Guthrie D, Fahey JL, et al. Malignant melanoma. Effects of an early structured psychiatric intervention, coping, and affective state on recurrence and survival 6 years later. *Arch Gen Psychiatry*. sept 1993;50(9):681-9.
227. Gupta R, Gupta K, Tripathi AK, Bhatia MS, Gupta LK. Effect of Mirtazapine Treatment on Serum Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Tumor Necrosis Factor- α in Patients of Major Depressive Disorder with Severe Depression. *Pharmacology*. 2016;97(3-4):184-8.
228. Fang CK, Chen HW, Chiang IT, Chen CC, Liao JF, Su TP, et al. Mirtazapine Inhibits Tumor Growth via Immune Response and Serotonergic System. *PLoS ONE*. 13 juill 2012;7(7):e38886.
229. Lv G, Wang T, Zhu H, Wang H, Sun W, Zhao L. Vortioxetine induces apoptosis and autophagy of gastric cancer AGS cells via the PI3K/AKT pathway. *FEBS Open Bio*. 26 sept 2020;10(10):2157-65.
230. Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol*. mars 2014;15(3):178-96.
231. Ouzounova M, Puisieux A. Transition épithélio-mésenchymateuse et cellules d'origine des cancers. *Bull Cancer (Paris)*. 1 déc 2017;104(12):1068-71.
232. Christou N, Perraud A, Blondy S, Jauberteau MO, Battu S, Mathonnet M. The extracellular domain of E cadherin linked to invasiveness in colorectal cancer: a new resistance and relapses monitoring serum-bio marker? *J Cancer Res Clin Oncol*. 1 juill 2017;143(7):1177-90.
233. Song Y, Ye M, Zhou J, Wang Z, Zhu X. Targeting E-cadherin expression with small molecules for digestive cancer treatment. *Am J Transl Res*. 15 juill 2019;11(7):3932-44.
234. Anurag S, Jeffrey S. EMT, cancer stem cells and drug resistance: an emerging axis of evil in the war on cancer. *Oncogene*. 7 juin 2010;29(34):4741-51.
235. Marcucci F, Ghezzi P, Rumio C. The role of autophagy in the cross-talk between epithelial-mesenchymal transitioned tumor cells and cancer stem-like cells. *Mol Cancer*. 30 janv 2017;16(1):3.
236. Moyret-Lalle C, Pommier R, Bouard C, Nouri E, Richard G, Puisieux A. Plasticité des cellules cancéreuses et dissémination métastatique. *médecine/sciences*. août 2016;32(8-9):725-31.
237. Mohammed A, Tajuddeen N. Antidiabetic compounds from medicinal plants traditionally used for the treatment of diabetes in Africa: A review update (2015–2020). *South Afr J Bot*. 1 mai 2022;146:585-602.
238. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017;60(9):1577-85.
239. Foretz M, Guigas B, Viollet B. Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential. *Nat Rev Endocrinol*. août 2023;19(8):460-76.
240. Rena G, Pearson ER, Sakamoto K. Molecular mechanism of action of metformin: old or new insights? *Diabetologia*. 2013;56(9):1898-906.

241. Towler MC, Hardie DG. AMP-activated protein kinase in metabolic control and insulin signaling. *Circ Res*. 16 févr 2007;100(3):328-41.
242. VIDAL [Internet]. [cité 15 mars 2024]. Vidal France. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/metformine-2339.html>
243. Choi YK, Park KG. Metabolic roles of AMPK and metformin in cancer cells. *Mol Cells*. oct 2013;36(4):279-87.
244. Martin-Castillo B, Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferraro C, Menendez JA. Metformin and cancer: Doses, mechanisms and the dandelion and hormetic phenomena. *Cell Cycle*. 15 mars 2010;9(6):1057-64.
245. Rattan R, Ali Fehmi R, Munkarah A. Metformin: An Emerging New Therapeutic Option for Targeting Cancer Stem Cells and Metastasis. *J Oncol* [Internet]. 2012 [cité 24 mars 2021];2012. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3373168/>
246. Boutaud M, Auger C, Verdier M, Christou N. Metformin Treatment Reduces CRC Aggressiveness in a Glucose-Independent Manner: An In Vitro and Ex Vivo Study. *Cancers*. 22 juill 2023;15(14):3724.
247. Valaee S, Yaghoobi MM, Shamsara M. Metformin inhibits gastric cancer cells metastatic traits through suppression of epithelial-mesenchymal transition in a glucose-independent manner. *PloS One*. 2017;12(3):e0174486.
248. Bao B, Wang Z, Ali S, Ahmad A, Azmi AS, Sarkar SH, et al. Metformin inhibits cell proliferation, migration and invasion by attenuating CSC function mediated by deregulating miRNAs in pancreatic cancer cells. *Cancer Prev Res Phila Pa*. mars 2012;5(3):355-64.
249. Klubo-Gwiedzinska J, Costello J, Patel A, Bauer A, Jensen K, Mete M, et al. Treatment with metformin is associated with higher remission rate in diabetic patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. août 2013;98(8):3269-79.
250. Tan BK, Adya R, Chen J, Lehnert H, Sant Cassia LJ, Randeve HS. Metformin treatment exerts antiinvasive and antimetastatic effects in human endometrial carcinoma cells. *J Clin Endocrinol Metab*. mars 2011;96(3):808-16.
251. Janjetovic K, Harhaji-Trajkovic L, Misirkic-Marjanovic M, Vucicevic L, Stevanovic D, Zogovic N, et al. In vitro and in vivo anti-melanoma action of metformin. *Eur J Pharmacol*. 15 oct 2011;668(3):373-82.
252. Kato H, Sekine Y, Furuya Y, Miyazawa Y, Koike H, Suzuki K. Metformin inhibits the proliferation of human prostate cancer PC-3 cells via the downregulation of insulin-like growth factor 1 receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 22 mai 2015;461(1):115-21.
253. Shi B, Hu X, He H, Fang W. Metformin suppresses breast cancer growth via inhibition of cyclooxygenase-2. *Oncol Lett*. août 2021;22(2):615.
254. Cheng Y, Chen Y, Zhou C, Shen L, Tu F, Xu J, et al. For colorectal cancer patients with type II diabetes, could metformin improve the survival rate? A meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2020;44(1):73-81.

255. Kuan YC, Huang KW, Lin CL, Hu CJ, Kao CH. Effects of metformin exposure on neurodegenerative diseases in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 3 oct 2017;79:77-83.
256. Oh TK, Song IA. Metformin Use and the Risk of Cancer in Patients with Diabetes: A Nationwide Sample Cohort Study. *Cancer Prev Res (Phila Pa)*. 1 févr 2020;13(2):195-202.
257. Rollet F, Chauvenet M, Roche L, Hamza S, Lepage C, Faivre J, et al. Long-term net survival in patients with colorectal cancer in France: an informative contribution of recent methodology. *Dis Colon Rectum*. oct 2013;56(10):1118-24.
258. Joachim C, Macni J, Drame M, Pomier A, Escarmant P, Veronique-Baudin J, et al. Overall survival of colorectal cancer by stage at diagnosis: Data from the Martinique Cancer Registry. *Medicine (Baltimore)*. août 2019;98(35):e16941.
259. Bouvier AM, Jooste V, Lillini R, Marcos-Gragera R, Katalinic A, Giorgi Rossi P, et al. Differences in survival and recurrence of colorectal cancer by stage across population-based European registries. *Int J Cancer*. 5 avr 2024;
260. Rudolph C, Engholm G, Pritzkeleit R, Storm HH, Katalinic A. Colorectal Cancer Survival in German–Danish Border Regions—A Registry-Based Cohort Study. *Cancers*. 8 sept 2023;15(18):4474.
261. Muhamad NA, Ma'amor NH, Rosli IA, Lemam FN, Abdul Mutalip MH, Chan HK, et al. Colorectal cancer survival among Malaysia population: data from the Malaysian National Cancer Registry. *Front Oncol*. 29 nov 2023;13:1132417.
262. Kittrongsiri K, Wanitsuwan W, Prechawittayakul P, Sangroongruangsri S, Cairns J, Chaikledkaew U. Survival analysis of colorectal cancer patients in a Thai hospital-based cancer registry. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. avr 2020;14(4):291-300.
263. Micheli A, Coebergh JW, Mugno E, Massimiliani E, Sant M, Oberaigner W, et al. European health systems and cancer care. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2003;14 Suppl 5:v41-60.
264. Assurance Maladie. Accès aux droits et aux soins [Internet]. [cité 27 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.assurance-maladie.ameli.fr/qui-sommes-nous/action/acces-soins>
265. Borghi G, Delacôte C, Delacour-Billon S, Ayrault-Piault S, Dabakuyo-Yonli TS, Delafosse P, et al. Socioeconomic Deprivation and Invasive Breast Cancer Incidence by Stage at Diagnosis: A Possible Explanation to the Breast Cancer Social Paradox. *Cancers*. janv 2024;16(9):1701.
266. van Eeghen EE, Bakker SD, van Bochove A, Loffeld RJLF. Impact of age and comorbidity on survival in colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol*. déc 2015;6(6):605-12.
267. Frederiksen BL, Osler M, Harling H, Ladelund S, Jørgensen T. Do patient characteristics, disease, or treatment explain social inequality in survival from colorectal cancer? *Soc Sci Med*. 1 oct 2009;69(7):1107-15.
268. Frederiksen BL, Osler M, Harling H, Danish Colorectal Cancer Group, Ladelund S, Jørgensen T. The impact of socioeconomic factors on 30-day mortality following elective

- colorectal cancer surgery: a nationwide study. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. mai 2009;45(7):1248-56.
269. Manceau G, Voron T, Mege D, Bridoux V, Lakkis Z, Venara A, et al. Prognostic factors and patterns of recurrence after emergency management for obstructing colon cancer: multivariate analysis from a series of 2120 patients. *Langenbecks Arch Surg*. 1 sept 2019;404(6):717-29.
270. Assurance Maladie. Dépistage organisé du cancer colorectal [Internet]. [cité 11 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haute-vienne/assure/sante/themes/cancer-colorectal/cancer-colorectal-depistage>
271. ELHadi A, Ashford-Wilson S, Brown S, Pal A, Lal R, Aryal K. Effect of Social Deprivation on the Stage and Mode of Presentation of Colorectal Cancer. *Ann Coloproctology*. août 2016;32(4):128-32.
272. Majano SB, Lyratzopoulos G, Rachet B, de Wit NJ, Renzi C. Do presenting symptoms, use of pre-diagnostic endoscopy and risk of emergency cancer diagnosis vary by comorbidity burden and type in patients with colorectal cancer? *Br J Cancer*. mars 2022;126(4):652-63.
273. Santé publique France. Cancer colorectal : un taux de participation aux tests de dépistage stable en 2021-2022 [Internet]. [cité 11 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2023/cancer-colorectal-un-taux-de-participation-aux-tests-de-depistage-stable-en-2021-2022>
274. Dejardin O, Bouvier AM, Herbert C, Velten M, Buemi A, Delafosse P, et al. Social and geographic disparities in access to reference care site for patients with colorectal cancer in France. *Br J Cancer*. 23 mai 2005;92(10):1842-5.
275. Launoy G, Le Coutour X, Gignoux M, Pottier D, Dugleux G. Influence of rural environment on diagnosis, treatment, and prognosis of colorectal cancer. *J Epidemiol Community Health*. août 1992;46(4):365-7.
276. Dejardin O, Jones AP, Rachet B, Morris E, Bouvier V, Jooste V, et al. The influence of geographical access to health care and material deprivation on colorectal cancer survival: Evidence from France and England. *Health Place*. 1 nov 2014;30:36-44.
277. Mahar AL, Kurdyak P, Hanna TP, Coburn NG, Groome PA. The effect of a severe psychiatric illness on colorectal cancer treatment and survival: A population-based retrospective cohort study. *PloS One*. 2020;15(7):e0235409.
278. Cheng V, Oveisi N, McTaggart-Cowan H, Loree JM, Murphy RA, De Vera MA. Colorectal Cancer and Onset of Anxiety and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Oncol*. 15 nov 2022;29(11):8751-66.
279. Colleoni M, Mandala M, Peruzzotti G, Robertson C, Bredart A, Goldhirsch A. Depression and degree of acceptance of adjuvant cytotoxic drugs. *The Lancet*. 14 oct 2000;356(9238):1326-7.
280. Baillargeon J, Kuo YF, Lin YL, Raji MA, Singh A, Goodwin JS. Effect of Mental Disorders on Diagnosis, Treatment, and Survival of Older Adults with Colon Cancer. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(7):1268-73.

281. Wieghard NE, Hart KD, Herzig DO, Lu KC, Tsikitis VL. Psychiatric Illness is a Disparity in the Surgical Management of Rectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 1 déc 2015;22(3):573-9.
282. Ho VP, Steinhagen E, Angell K, Navale SM, Schiltz NK, Reimer AP, et al. Psychiatric Disease in Surgically Treated Colorectal Cancer Patients. *J Surg Res*. mars 2018;223:8-15.
283. Arrieta O, Angulo LP, Núñez-Valencia C, Dorantes-Gallareta Y, Macedo EO, Martínez-López D, et al. Association of depression and anxiety on quality of life, treatment adherence, and prognosis in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Ann Surg Oncol*. juin 2013;20(6):1941-8.
284. Caruso R, Grassi L, Nanni MG, Riba M. Psychopharmacology in psycho-oncology. *Curr Psychiatry Rep*. sept 2013;15(9):393.
285. Thekdi SM, Trinidad A, Roth A. Psychopharmacology in cancer. *Curr Psychiatry Rep*. janv 2015;17(1):529.
286. Venkataramu VN, Ghotra HK, Chaturvedi SK. Management of psychiatric disorders in patients with cancer. *Indian J Psychiatry*. mars 2022;64(Suppl 2):S458-72.
287. Laoutidis ZG, Mathiak K. Antidepressants in the treatment of depression/depressive symptoms in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 16 mai 2013;13:140.
288. Ruano A, García-Torres F, Gálvez-Lara M, Moriana JA. Psychological and Non-Pharmacologic Treatments for Pain in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manage*. mai 2022;63(5):e505-20.
289. Bar-Sela G, Danos S, Visel B, Mashiach T, Mitnik I. The effect of complementary and alternative medicine on quality of life, depression, anxiety, and fatigue levels among cancer patients during active oncology treatment: phase II study. *Support Care Cancer*. 1 juill 2015;23(7):1979-85.
290. Zaki TA, Liang PS, May FP, Murphy CC. Racial and Ethnic Disparities in Early-Onset Colorectal Cancer Survival. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. févr 2023;21(2):497-506.e3.
291. Carde E. De l'origine à la santé, quand l'ethnique et la race croisent la classe. *Rev Eur Migr Int*. 1 déc 2011;27(3):31-55.
292. Santé publique France. Environnement socioéconomique et incidence des cancers en France [Internet]. [cité 2 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/notices/environnement-socioeconomique-et-incidence-des-cancers-en-france>
293. Dejardin O, Bouvier AM, Faivre J, Bouteux S, De Pourville G, Launoy G. Access to care, socioeconomic deprivation and colon cancer survival. *Aliment Pharmacol Ther*. mai 2008;27(10):940-9.
294. Protani MM, Alotiby MKN, Seth R, Lawrence D, Jordan SJ, Logan H, et al. Colorectal cancer treatment in people with severe mental illness: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 17 nov 2022;31:e82.

295. Lall D, Engel N, Devadasan N, Horstman K, Criel B. Models of care for chronic conditions in low/middle-income countries: a « best fit » framework synthesis. *BMJ Glob Health*. 2018;3(6):e001077.
296. National center for complementary and integrative health NCCIH [Internet]. [cité 20 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.nccih.nih.gov/>
297. Savas P, Robertson A, Beatty L, Hookings E, McGee M, Marker J, et al. Patient preferences on the integration of complementary therapy with conventional cancer care: Complementary therapy and cancer preferences. *Asia Pac J Clin Oncol*. juin 2016;12(2):e311-8.
298. Cancer (IARC) TIA for R on. Global Cancer Observatory [Internet]. [cité 10 déc 2023]. Disponible sur: <https://gco.iarc.fr/>
299. Siegel RL, Wagle NS, Cercek A, Smith RA, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023;73(3):233-54.
300. Akimoto N, Ugai T, Zhong R, Hamada T, Fujiyoshi K, Giannakis M, et al. Rising incidence of early-onset colorectal cancer - a call to action. *Nat Rev Clin Oncol*. avr 2021;18(4):230-43.
301. Gado A, Ebeid B, Abdelmohsen A, Axon A. Colorectal cancer in Egypt is commoner in young people: Is this cause for alarm? *Alex J Med*. 1 sept 2014;50:197-201.
302. Mansoor I, Zahrani IH, Abdul Aziz S. Colorectal cancers in Saudi Arabia. *Saudi Med J*. mars 2002;23(3):322-7.
303. Salim EI, Moore MA, Al-Lawati JA, Al-Sayyad J, Bazawir A, Bener A, et al. Cancer epidemiology and control in the arab world - past, present and future. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2009;10(1):3-16.
304. Fayadh M, Sabih S, Quadri H. 8 years observational study on colorectal cancer in UAE. *J Coloproctology*. 1 sept 2019;39.
305. Malekzadeh R, Bishehsari F, Mahdavinia M, Ansari R. Epidemiology and molecular genetics of colorectal cancer in iran: a review. *Arch Iran Med*. mars 2009;12(2):161-9.
306. Theeb L, Tarazi A, Al-Kasaji M, Alduraidi H. Evaluating knowledge, attitudes, and practices toward breast cancer and breast cancer screening among females in Arab countries of the Middle East: A systematic literature review. *J Clin Oncol*. juin 2023;41(16_suppl):e18761-e18761.
307. Alhamid A, Hallak H. Systematic Review: Barriers to Breast Cancer Screening in Arab Countries. *J Chem Health Risks*. 26 oct 2023;13(3):845-70.
308. Sancho-Garnier H, Khazraji YC, Cherif MH, Mahnane A, Hsairi M, El Shalakamy A, et al. Overview of cervical cancer screening practices in the extended Middle East and North Africa countries. *Vaccine*. 30 déc 2013;31 Suppl 6:G51-57.
309. Shamseddine A, Chehade L, Al Mahmasani L, Charafeddine M. Colorectal Cancer Screening in the Middle East: What, Why, Who, When, and How? *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. mai 2023;(43):e390520.

310. Hashim M, Abdelrahim DN, Ahmed S, Tahir B, Youssef M, Mousannef J, et al. Knowledge, Awareness, and Practices of University Students Toward the Role of Dietary and Lifestyle Behaviors in Colorectal Cancer: A Cross-Sectional Study from Sharjah/UAE. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 1 mars 2022;23(3):815-22.
311. Hussain I, Majeed A, Rasool MF, Hussain M, Imran I, ullah M, et al. Knowledge, attitude, preventive practices and perceived barriers to screening about colorectal cancer among university students of newly merged district, Kpk, Pakistan – A cross-sectional study. *J Oncol Pharm Pract*. 1 mars 2021;27(2):359-67.
312. Rocke KD. Colorectal Cancer Knowledge and Awareness Among University Students in a Caribbean Territory: a Cross-sectional Study. *J Cancer Educ Off J Am Assoc Cancer Educ*. juin 2020;35(3):571-8.
313. Tarhini Z, Jost J, Ratsimbazafy V, Preux PM, Salameh P, Al-Hajje A, et al. Knowledge of epilepsy, quality of life, and psychiatric comorbidities in Lebanese adults with epilepsy. *Epilepsy Behav EB*. nov 2022;136:108924.
314. Sample Size Calculator by Raosoft, Inc. [Internet]. [cité 23 avr 2023]. Disponible sur: <http://www.raosoft.com/samplesize.html>
315. UIS Statistics [Internet]. [cité 23 avr 2023]. Disponible sur: <http://data.uis.unesco.org/>
316. Al-Dahshan A, Chehab M, Bala M, Omer M, AlMohamed O, Al-Kubaisi N, et al. Colorectal cancer awareness and its predictors among adults aged 50-74 years attending primary healthcare in the State of Qatar: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 7 juill 2020;10(7):e035651.
317. Al-Sharbatti S, Muttappallymyalil J, Sreedharan J, Almosawy Y. Predictors of Colorectal Cancer Knowledge among Adults in the United Arab Emirates. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 27 sept 2017;18(9):2355-9.
318. Moussallem M, Jreij M, Yeretzián JS, Asmar MK, Bou-Orm IR. Colorectal cancer screening knowledge and uptake in Lebanon: a national survey. *Rev D'Épidémiologie Santé Publique*. 1 avr 2022;70(2):67-73.
319. Kasi PM, Shahjehan F, Cochuyt JJ, Li Z, Colibaseanu DT, Merchea A. Rising Proportion of Young Individuals With Rectal and Colon Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. mars 2019;18(1):e87-95.
320. You YN, Xing Y, Feig BW, Chang GJ, Cormier JN. Young-onset colorectal cancer: is it time to pay attention? *Arch Intern Med*. 13 févr 2012;172(3):287-9.
321. Al Busaidi N, Shanmugam P, Manoharan D. Diabetes in the Middle East: Government Health Care Policies and Strategies that Address the Growing Diabetes Prevalence in the Middle East. *Curr Diab Rep*. 4 févr 2019;19(2):8.
322. El-Kebbi IM, Bidikian NH, Hneiny L, Nasrallah MP. Epidemiology of type 2 diabetes in the Middle East and North Africa: Challenges and call for action. *World J Diabetes*. 15 sept 2021;12(9):1401-25.
323. Bocci G, Troiano G, Messina G, Nante N, Civitelli S. Factors that could influence women's participation in colorectal cancer screening: an Italian study. *Ann Ig Med Prev E Comunita*. 2017;29(2):151-60.

324. Mitchell KA, Rawl SM, Champion VL, Jeffries PR, Welch JL. Development and psychometric testing of the colonoscopy embarrassment scale. *West J Nurs Res.* juin 2012;34(4):548-64.
325. Aamar A, Butt Z, Madhani K, Hussain I, Garsten J, Aslanian H. Effect of a Novel Patient Garment on Perceived Privacy during Colonoscopy: A Simple Approach to Minimize Embarrassment. *Gastroenterol Res Pract.* 27 janv 2019;2019:e2467101.
326. Menees SB, Inadomi JM, Korsnes S, Elta GH. Women patients' preference for women physicians is a barrier to colon cancer screening. *Gastrointest Endosc.* 1 août 2005;62(2):219-23.
327. Probst C, Manthey J, Rehm J. Understanding the prevalence of lifetime abstinence from alcohol: An ecological study. *Drug Alcohol Depend.* 1 sept 2017;178:126-9.
328. Safiri S, Nejadghaderi SA, Noori M, Sullman MJM, Collins GS, Kaufman JS, et al. Burden of diseases and injuries attributable to alcohol consumption in the Middle East and North Africa region, 1990–2019. *Sci Rep.* 11 nov 2022;12(1):19301.
329. Khattab A, Javaid A, Iraqi G, Alzaabi A, Ben Kheder A, Koniski ML, et al. Smoking habits in the Middle East and North Africa: Results of the BREATHE study. *Respir Med.* déc 2012;106:S16-24.
330. Choi JW, Hua TNM. Impact of Lifestyle Behaviors on Cancer Risk and Prevention. *J Lifestyle Med.* 31 janv 2021;11(1):1-7.
331. Pollack LA, Blackman DK, Wilson KM, Seeff LC, Nadel MR. Colorectal cancer test use among Hispanic and non-Hispanic U.S. populations. *Prev Chronic Dis.* avr 2006;3(2):A50.
332. Ioannou GN, Chapko MK, Dominitz JA. Predictors of colorectal cancer screening participation in the United States. *Am J Gastroenterol.* sept 2003;98(9):2082-91.
333. Cohen SA, Cohen LE, Tijerina JD. The impact of monthly campaigns and other high-profile media coverage on public interest in 13 malignancies: a Google Trends analysis. *Ecanermedalscience.* 2020;14:1154.

Annexes

Annexe 1. Comité d'éthique	187
Annexe 1.1. Comité d'éthique études 2 et 4 (benzodiazépine et metformine).....	187
Annexe 1.2. Autorisation CNIL du registre général des cancers de Haute-Vienne.....	188
Annexe 1.3. Comité d'éthique étude 3.....	194
Annexe 2. Score de Charlson	195
Annexe 3. : Etude KAP CCR.....	196
Annexe 3.1. Présentation des articles	196
Annexe 3.2. Questionnaire KAP	241
Annexe 3.3. Comité d'éthique étude perspective KAP.....	245
Annexe 3.3.1. Egypte.....	245
Annexe 3.3.2. Jordanie	246
Annexe 4. Etude MAC	247
Annexe 4.1. Questionnaire étude MAC	247
Annexe 4.2. Comité d'éthique étude perspective MAC	261

Annexe 1. Comité d'éthique

Annexe 1.1. Comité d'éthique études 2 et 4 (benzodiazépine et metformine)

CHU LIMOGES

Comité d'Ethique

Président : Docteur Gérard TERRIER

Avis 479-2021-135

Projet d'étude : « LIMETCCR ».

Madame TARHINI Zeinab, étudiante en Master 2 Santé Publique Université de Limoges sous la direction du Docteur CHRISTOU Niki et du Docteur JOST Jérémy du service de Chirurgie Digestive - CHU de Limoges.

Le projet «LIMETCCR» porté par Madame TARHINI Zeinab ne recueille aucune remarque du point de vue éthique.

Avis enregistré sous le n°479-2021-135.



Docteur Gérard TERRIER

Annexe 1.2. Autorisation CNIL du registre général des cancers de Haute-Vienne



La Présidente

LETTRE RECOMMANDÉE AVEC AR

Courrier de notification

Madame Tania d'ALMEIDA

Registre général des cancers en Région Limousin
Hôpital Dupuytren, CHU de LIMOGES
2, Avenue Martin Luther King
87042 Limoges Cedex

Paris, le 11 SEP. 2019

N/Réf : MLD/OSS/NDT191008

DEMANDE D'AUTORISATION N°999305

A rappeler dans toute correspondance

Madame,

Vous avez adressé à la Commission nationale de l'informatique et des libertés une demande autorisant le Centre hospitalier universitaire de Limoges à mettre en œuvre un registre général des cancers en région Limousin.

Vous trouverez ci-joint l'autorisation de notre Commission en date du 5 septembre 2019.

Je vous prie d'agréer, Madame, l'expression de mes salutations distinguées.

Marie-Laure DENIS
Sophie LAMBREMON
Vice-présidente déléguée

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

3 Place de Fontenoy, TSA 80715 - 75334 PARIS CEDEX 07 - 01 53 73 22 22 - www.cnil.fr

**Délibération n° 2019-110 du 05 septembre 2019 autorisant le
 Centre hospitalier universitaire de Limoges à mettre en œuvre
 un registre général des cancers en région Limousin**

(Demande d'autorisation n° 999305)

La Commission nationale de l'informatique et des libertés,
 Saisie par le Centre hospitalier universitaire de Limoges d'une demande
 d'autorisation concernant un registre général des cancers en région Limousin ;
 Vu la convention n° 108 du Conseil de l'Europe pour la protection des personnes à
 l'égard du traitement automatisé des données à caractère personnel ;
 Vu le règlement (UE) 2016/679 du parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016
 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à
 caractère personnel et à la libre circulation de ces données, et abrogeant la directive
 95/46/CE (Règlement général sur la protection des données) ;
 Vu le code de la santé publique ;
 Vu la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et
 aux libertés, notamment ses articles 44-3° et 66-III ;
 Vu le décret n° 2019-536 du 29 mai 2019 pris pour l'application de la loi n° 78-17 du 6
 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés ;
 Vu le dossier et ses compléments, et notamment l'analyse d'impact relative à la
 protection des données ;
 Sur la proposition de Mme Valérie Peugeot, commissaire, et après avoir entendu les
 observations de Mme Nacima BELKACEM, commissaire du Gouvernement,

Formule les observations suivantes :

Sur le responsable du traitement	Le Centre hospitalier universitaire de Limoges (le CHU de Limoges)
Sur la base légale et la finalité du traitement	<p>Le CHU de Limoges met en œuvre un registre général des cancers en région Limousin.</p> <p>Ce registre permet un recueil exhaustif des cas de cancers chez les personnes résidant en Haute-Vienne. Les données ainsi regroupées sont utilisées à des fins de surveillance épidémiologique et seront à terme utilisées à des fins de recherche en santé.</p> <p>Le traitement a pour base légale l'exercice d'une mission d'intérêt public, au sens de l'article 6-1-e du Règlement européen sur la protection des données (ci-après RGPD).</p>

	<p>La Commission considère que la finalité du traitement est déterminée, explicite et légitime, conformément aux dispositions de l'article 5-1-b du RGPD.</p> <p>Elle estime qu'il y a lieu de faire application des dispositions de l'article 44-3° et 66-III et suivants de la loi du 6 janvier 1978 modifiée, qui soumettent à autorisation les traitements comportant des données relatives à la santé et justifiés, comme en l'espèce, par l'intérêt public.</p> <p>La Commission rappelle que les traitements de données de santé à caractère personnel qui seront mis en œuvre, à des fins de recherche dans le domaine de la santé, à partir des données contenues dans l'entrepôt sont des traitements distincts qui doivent faire l'objet de formalités propres au titre des articles 72 et suivants de la loi Informatique et Libertés.</p>
<p>Sur les données traitées</p>	<p>Le registre regroupe les données d'ordre administratif et médical produites par différentes sources d'information, tels que les départements d'information médicale des établissements publics et privés, les caisses d'assurance maladie, les laboratoires d'anatomie pathologique notamment.</p> <p>Les catégories de données à caractère personnel traitées concernant les patients sont les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les données d'identification des patients : le nom, prénom, date de naissance et lieu de naissance, le genre, l'adresse au moment du diagnostic ; - les données de santé des patients en lien avec la pathologie tumorale : les antécédents, l'histoire de la maladie, le diagnostic de la tumeur et ses caractéristiques spécifiques (date de diagnostic, localisation, morphologie, grade de différenciation, comportement tumoral et extension), les résultats des examens complémentaires permettant d'identifier la base du diagnostic, le siège de la tumeur et sa morphologie (prélèvements de liquides biologiques ou d'organes, examens d'imagerie) ; - le statut vital et la date de décès. <p>Les nom et prénom des médecins traitants des patients sont également recueillis le cas échéant.</p> <p>La Commission considère que les données dont le traitement est envisagé sont adéquates, pertinentes et limitées à ce qui est nécessaire au regard des finalités du traitement, conformément aux dispositions de l'article 5-1-c du RGPD.</p>

Sur les destinataires	<p>La Commission prend acte de ce que seul le personnel du registre accède aux données nominatives. Toute transmission hors du registre intervient sous forme anonymisée.</p> <p>Des données anonymes sont envoyées à la base nationale des registres de cancers pour les estimations régionales et nationales. Elles peuvent également être mises à la disposition d'équipes de recherche partenaires du registre.</p>
Sur l'information et les droits des personnes	<p>Les patients sont informés du traitement de leurs données au sein du registre et de leurs droits par la remise d'une notice d'information par leur médecin traitant ou le médecin les prenant en charge au sein de l'établissement de santé.</p> <p>Une information est également effectuée par la Caisse d'assurance maladie dans le courrier de notification de prise en charge à 100 % au titre d'une affection longue durée.</p> <p>Les droits des personnes concernées s'exercent auprès du médecin responsable du registre.</p> <p>La Commission demande que les supports d'information soient complétés afin de contenir l'ensemble des mentions prévues par les articles 13 et 14 du RGPD.</p> <p>Sous réserve de la modification des documents d'information, la Commission considère que ces modalités d'information et d'exercice des droits sont satisfaisantes.</p>
Sur les mesures de sécurité	<p>L'équipe du registre est constituée de cinq personnes (un médecin, un gestionnaire des données et trois attachés de recherche). La base de données n'est visible et accessible qu'à cette équipe. Aucun sous-traitant n'a accès aux données ni à la base du registre. La Commission recommande qu'une revue globale des habilitations soit opérée régulièrement, lors des mouvements de personnels et au moins une fois par an.</p> <p>Les membres de cette équipe ont signé une clause de confidentialité des données.</p> <p>L'accès aux postes de travail nécessite un identifiant et un mot de passe ou une carte propre à chaque membre du personnel pour l'ouverture de sa session.</p> <p>L'accès aux données du registre nécessite ensuite deux niveaux d'authentification : une première authentification pour accéder à l'environnement numérique du CHU, puis une seconde authentification pour accéder à la base du registre.</p>

	<p>S'agissant de la complexité des mots de passe, la Commission rappelle que la politique mise en place doit être conforme à la délibération n° 2017-012 du 19 janvier 2017 portant adoption d'une recommandation relative aux mots de passe.</p> <p>La Commission rappelle que les communications vers les serveurs et applications hébergeant le registre doivent être chiffrées et utiliser des protocoles et algorithmes cryptographiques à l'état de l'art, dans leurs dernières versions. La Commission recommande de même le chiffrement de la base du registre.</p> <p>Les fichiers électroniques transmis à partir des différentes sources de données ou envoyés aux destinataires sont chiffrés avec des logiciels et algorithmes à l'état de l'art.</p> <p>Une journalisation des connexions, des accès aux données et des actions des utilisateurs est mise en place. La Commission rappelle que les interventions de maintenance doivent faire l'objet de mesures de traçabilité.</p> <p>L'accès physique au serveur hébergeant le registre est restreint au moyen de portes verrouillées contrôlées par un moyen d'authentification personnel.</p> <p>Des sauvegardes régulières sont réalisées. Elles sont chiffrées et stockées dans un endroit garantissant leur sécurité et leur disponibilité. La Commission rappelle que celles-ci doivent être testées régulièrement afin de vérifier leur intégrité.</p> <p>Un accès à des statistiques agrégées issues du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) est mis en place afin de vérifier l'exhaustivité des données du registre. La Commission rappelle que seules des données issues de processus d'anonymisation, de telle sorte que l'identification, directe ou indirecte, des personnes est impossible, peuvent faire l'objet d'une extraction. Pour se prévaloir de l'anonymat d'un jeu de données, le responsable de traitement doit réaliser une analyse permettant de démontrer que ses processus d'anonymisation respectent les trois critères définis par l'avis n° 05/2014 sur les techniques d'anonymisation adoptés par le groupe de l'Article 29 (G29) le 10 avril 2014. A défaut, si ces trois critères ne peuvent être réunis, une étude des risques de ré-identification doit être menée.</p> <p>Sous réserve des précédentes observations, les mesures de sécurité décrites par le responsable de traitement sont conformes à l'exigence de sécurité prévue par les articles 5.1.f et 32 du RGPD.</p>
--	--

	<p>La Commission rappelle toutefois que cette obligation nécessite la mise à jour des mesures de sécurité au regard de la réévaluation régulière des risques. À cet égard, elle rappelle qu'il conviendra d'apporter une attention spécifique à la réévaluation des mesures de sécurité dans le cadre de la mise à jour de l'analyse d'impact.</p>
<p>Sur la durée de conservation des données</p>	<p>Le CHU souhaite conserver les données du registre 20 ans à compter de la dernière notification reçue.</p> <p>Il fait valoir la nécessité pour le registre de conserver l'historique médical et des antécédents du patient en termes de cancer afin de distinguer les récurrences des nouveaux cas.</p> <p>La Commission considère que cette durée de conservation des données n'excède pas la durée nécessaire aux finalités pour lesquelles elles sont collectées et traitées, conformément aux dispositions de l'article 5-1-e du RGPD.</p>

Autorise, le Centre hospitalier universitaire de Limoges, conformément à la présente délibération, à mettre en œuvre le traitement mentionné.

Pour la Présidente
La Vice-Présidente déléguée

Sophie LAMBREMON

Annexe 1.3. Comité d'éthique étude 3

CHU LIMOGES

Comité d'Ethique
Président : Docteur Gérard TERRIER

Avis 25-2023-04

Projet de thèse : « PSYCOK »

Projet de thèse réalisé par Madame TARHINI Zeinab, doctorante en 2^{ème} année au laboratoire INSERM à Limoges sous la direction du Professeur Niki CHRISTOU du service de Chirurgie Digestive et Endocrinienne au CHU de LIMOGES.

Le projet « PSYCOK » porté par Madame TARHINI Zeinab ne recueille aucune réserve du point de vue éthique.

Avis enregistré sous le n°25-2023-04



Docteur Gérard TERRIER

Annexe 2. Score de Charlson

Condition	Assigned weight
Myocardial infarction	1
Congestive heart failure	1
Peripheral vascular disease	1
Cerebrovascular disease	1
Dementia	1
Chronic pulmonary disease	1
Connective tissue disease	1
Ulcer disease	1
Liver disease, mild	1
Diabetes	1
Hemiplegia	2
Renal disease, moderate or severe	2
Diabetes with end organ damage	2
Any malignancy	2
Leukemia	2
Malignant lymphoma	2
Liver disease, moderate or severe	3
Metastatic solid malignancy	6
Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)	6

Annexe 3. : Etude KAP CCR

Annexe 3.1. Présentation des articles

Knowledge, Attitudes, and Practices Towards Colorectal Cancer (CRC) in the MENA Region: A Multi-Country Study Highlighting the Perspectives of 4597 University Students Regarding CRC Risk Factors, Signs and Symptoms, Screening, and Barriers of Screening

Abstract

Background: Colorectal cancer (CRC) tends to be diagnosed at a younger age and at a more advanced stage. Knowledge and awareness of CRC and its screening in the MENA region and North Africa (MENA) are suboptimal, and many countries lack efficient national screening programs. Our objective was to assess the knowledge, attitudes, and practices of university students regarding risk factors, screening and perceived barriers to CRC screening in the MENA region. **Methods:** A cross-sectional study using a convenience sampling method was executed in different universities across ten countries in the MENA region: Egypt, Iraq, Jordan, Kuwait, Lebanon, Palestine, Qatar, Saudi Arabia (KSA), Syria, United Arab Emirates (UAE). Data were collected using a structured questionnaire which was shared with students in various universities. It comprised five main sections: sociodemographic and health profile, awareness and knowledge, attitudes, practices and perceived Barriers to Screening. The questionnaire was developed from extensive literature review and was validated using factorial and reliability analysis. Data were analyzed using Statistical Package for Social Sciences SPSS®. **Results:** A total of 4597 students participated in the study with a mean age of 24.28 ± 7.62 years. Participants' countries of residence were Lebanon 1107 (24.1%), Jordan 811 (17.6%), Iraq 769 (16.7%), Palestine 478 (10.4%), Syria 450 (9.8%), Saudi Arabia 438 (9.5%), Egypt 499 (10.9%) and others 45 (1.0%). Most participants had heard about CRC (87%). 2491 (54.2%) had first- or second-degree relatives diagnosed with cancer. 84.2% of participants intend to undergo CRC screening in the future, however, 25.1% wouldn't pay for the screening if it is not covered by health insurance. The majority of students demonstrated good knowledge of CRC (96.5%), with Egypt demonstrating the highest level (98.2%), followed by Lebanon (97.1%) and Iraq (97.1%), and Jordan (94%). Factors associated with good knowledge were age (aOR = 1.03; 95%CI: 1.001-1.05), health-related field of studies (aOR = 2.83; 95%CI = 2.01-3.98), family history of cancer (aOR=1.43; 95%CI: 2.01-3.98) and the participant's country of residence. The most important barrier to CRC screening in Lebanon was reported by the students to be the lack of financial resources with high cost of test (52.6%), lack of health insurance in Syria and Jordan (50.4% and 49.3% respectively), poor counseling from doctors in KSA (45%), and the lack of sufficient awareness campaigns in Iraq (57.1%), Egypt (56.1%) and Palestine (55%). **Conclusions:** Students in the MENA region demonstrated a good knowledge of CRC. Nevertheless, they perceived barriers to CRC screening, including limited financial resources, high cost of tests not covered by health insurance, and lack of sufficient awareness campaigns.

Keywords: Colorectal Cancer (CRC), University Students, MENA, Screening, Barrier.

1. Introduction

Colorectal cancer (CRC) is the third most common and second most deadly cancer worldwide, with 1.9 million new cases and 930,00 deaths in 2020 (30,298). By 2040, the CRC disease burden is expected to rise to 3.2 million new cases and 1.6 million deaths (30).

According to a recent report by the American Cancer Society, CRC tends to be diagnosed at a younger age and a more advanced stage (299). The incidence of early-onset CRC, diagnosed before the age of 50, has been rising steadily since the 1980s (299). In people under 55, diagnosis of the disease has doubled from 11% (1 in 10) in 1995 to 20% (1 in 5) in 2019, representing a significant burden of disease for young adults. This increase can be attributed to potential risk factors such as the Western diet, obesity, lack of physical activity and the increased use of antibiotics, especially between the prenatal period and adolescence (300).

In the MENA region, people are at higher risk of CRC at younger (less than 40 years old) compared to Western countries. A study in Egypt found that approximately 25% of CRC cases occur in individuals under the age of 40 (301). Similar findings are observed in Yemen (19.3%) and Saudi Arabia (302,303). In the United Arab Emirates (UAE), a study on CRC screening from 2012 to 2019 revealed an upward trend in CRC. The average age of colon cancer was 53, with 46% of cases occurring before the age of 50 and 14% before the age of 40 (304). In Iran, almost 20% of the recorded CRC cases occur at or below the age of 40 which is significantly higher than that of Western countries (2 to 8%) (305).

These findings highlight the importance of considering CRC awareness and screening as an important issue in health policy priorities, particularly among the younger population in the MENA region.

A systematic review was conducted by Theeb et al. in 2023 to evaluate the knowledge, attitudes, and practices toward breast cancer and screening among females in the Middle East (306). The majority of women in the Middle East had heard about breast cancer but had a low level of knowledge, attitudes, and practices toward breast cancer and its screening methods, which was also variable among different countries. These findings underscore the necessity for public awareness programs to improve awareness of cancer in the Middle East, by identifying and addressing knowledge gaps (306).

Researchers have been also interested in studying the barriers to cancer screening faced by people in the MENA region. In 2023, Alhamid et al. conducted a systematic review of barriers to breast cancer screening in Arab countries. The authors identified various barriers, such as lack of awareness, anxiety and fear, preoccupation, notion of shame, professional attitudes, religious beliefs, and a lack of health services (307).

In another review conducted by Sancho-Garnier on cervical cancer in Middle East and North Africa countries, obstacles to screening were a deficiency in political understanding to support screening programs and provide resources, insufficient knowledge, socio-religious and cultural barriers, and difficulties related to geographic and economic access to medical services (308).

In the latest review on CRC in the MENA region, the authors emphasize the need to develop effective preventive strategies and promote international collaborations in the MENA region. The aim is to identify common models and establish best practices for CRC prevention (309).

To the best of our knowledge, there has not been a systematic review or original study to assess the knowledge, attitude and practices of university students towards CRC as well as the barriers to CRC screening using the same measurement method in the MENA region.

Our aim was to assess the knowledge, attitudes and practices of university students regarding risk factors, screening and perceived barriers to CRC screening in the MENA region.

2. Methods

2.1. Study design.

A cross-sectional study was conducted to evaluate the awareness, knowledge, attitudes, and practices related to CRC, as well as perceived barriers to screening among university students in countries of the MENA region: Egypt, Iraq, Jordan, Kuwait, Lebanon, Palestine, Qatar, Saudi Arabia (KSA), Syria, United Arab Emirates (UAE).

2.2. Eligibility criteria

The study included university students from various fields of study in Countries of the MENA region. Inclusion criteria were being enrolled at university in the MENA region, being able to read and speak Arabic, and providing informed consent. Students who did not provide informed consent were excluded from the study.

2.3. Data collection

A convenience sampling method was used to collect data from university students in each country. Data collection was done between 01-January and 30-June 2023. Online recruitment was carried out by circulating invitation letters to the university students electronically via referent in each country included and via social media platforms. These invitation letters included a link to the online questionnaire created using Google Form®.

2.4. Methods of evaluation

2.4.1. Study questionnaire.

An online questionnaire was developed after a rigorous literature search of previously published studies on CRC (310–312). The questionnaire was then uploaded to Google Form®.

The initial section of the electronic questionnaire provided participants with information about the study and took their consent to participate before they could proceed with the survey.

The study questionnaire included 67 items, and divided into five domains:

- Socio-demographic, lifestyle and health characteristics of the participants (15 questions): involved data about age, sex, marital status, country of residence, university level, study field, residence area (rural or urban), family monthly income, smoking and alcohol drinking, diagnosis of with cancer, treatment for cancer, family history of cancer or CRC, friends diagnosed with cancer.
- Awareness and knowledge of CRC (8 questions): whether they have ever heard about CRC and sources of information, risk factors of CRC (10 questions), symptoms (5 questions) and screening methods (5 questions)
- Attitudes towards CRC and screening (7 questions)
- Practices towards CRC (awareness, screening and prevention, 6 questions)
- Barriers related to CRC screening: patients-related barriers (7 questions) and health system-related barriers (4 questions).

Answers to questions relating to knowledge were either “true” or “false”. For questions relating to attitudes and practices, the answers ranged from "strongly agree" to "strongly disagree". For the questions on barriers, the answers were "not a barrier", "minor barrier" and "major barrier".

2.4.2. Forward and back translation procedure

The questionnaire was initially developed in English, and then translated into Arabic; the native language in the included countries, by two bilingual specialists. A back translation to English was performed by another bilingual translator who was not included in the development of the initial version. A comparison was made between the original Arabic version and the back-translated English version to identify any inconsistencies. A pre-test was performed with 20 students who were not part of the final sample.

2.4.3. 12-CRC knowledge score

The 12-CRC knowledge score was used to assess the level of knowledge of participants and compare it between the included countries. It consists of 12 close-ended questions. All responses were coded as binary variables (true, false) assigning one point for each correct answer. A correct response was rated as 1 and each false answer was rated as 0 across all questions. The total score was calculated by summing the correct answers, ranging from 0 to 12; a higher score indicated higher knowledge. A cut-off value of 6 was applied to classify participants. Those with a score >6 points were classified as having a good level of knowledge (a cut-off value of >50% correct response score), while scores ≤6 points indicated poor knowledge (a cut-off value of ≤50% of correct response score) (313).

2.5. Sample size.

The estimated sample size was derived from the online Raosoft sample size calculator (314). The sample size was calculated based on a response rate of 50%, a confidence interval of 95%, and a margin of error of 5%. According to the UNESCO Institute for Statistics (UIS) (315), the latest total number of students enrolled in tertiary education (universities and other higher education institutions) in each country included were as follows: (Universities of Jordan (n = 333 402 in 2021), Universities of Lebanon (n = 273 525 in 2021), Universities of Palestine (n = 214 645 in 2021), Universities of Egypt (n=3 621 030 in 2020), Universities of Saudi Arabia (n=1 573 268 in 2021), Universities of Syria (697 415 in 2016), Iraq (424 908 in 2005)). Accordingly, the minimum sample size required from each country was 385.

2.6. Statistical analysis

Statistical analyses were performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) software, version 20. The quantitative variables were summarized using means and standard deviations (SD). In addition, frequency and percentages were reported for qualitative variables.

Due to the low response rate from the United Arab Emirates (UAE), Qatar and Kuwait, these countries were merged in one category as other countries.

Differences between the categories of reported knowledge, attitudes, practices and barriers to CRC screening according to the study variables (socio-demographic and health variables) were assessed. Chi-square was used for qualitative variables and Student's t-test to compare means between quantitative variables.

Multivariable analyses were performed using a logistic regression (enter method) to identify factors associated with the knowledge score. The selection of independent variables for the multivariable model was based on the univariate analysis. Variables with a p-value less than 0.25 in the univariate analysis were included in the multivariable analysis. P-value ≤0.05 was considered as statistically significant. The odds ratios and 95% confidence intervals were reported.

The internal structure of the CRC knowledge score was evaluated using exploratory factor analysis. Mean inter-item correlation was examined using the correlation matrix. The Kaiser–Meyer–Olkin (KMO) was measured to determine sample adequacy (>0.7). Bartlett's test of sphericity was also performed to ensure the model's adequacy. Items that showed a loading factor > 0.4 were considered to measure a factor in an adequate manner. Scree plots were also analyzed to examine the factors accounting for most of the variability in the data. Afterward, Cronbach's alpha was recorded to evaluate the reliability of the knowledge score.

2.7. Ethical considerations

Participants provided informed consent by reading and answering the following question: “Do you agree to participate in this study?”. Participants were informed that the study would not disclose any personal information and that their data would be stored securely, accessible only to the research team. IRB approval was obtained from the University of Jordan (1952/2023/67) and the University of Egypt (0674).

3. Results

3.1. Participants' characteristics

A sample of 4,597 students from the MENA region was collected from 10 countries in the region. The participants' countries of residence were as follows: Lebanon 1107 (24.1%), Jordan 811 (17.6%), Iraq 769 (16.7%), Palestine 478 (10.4%), Syria 450 (9.8%), Saudi-Arabia 438 (9.5%), Egypt 499 (10.9%) and others 45 (1.0%). The characteristics of the study population are presented in Table 1.

The majority of participants were female (74.9%), with a mean age of 24.28 years ($SD = \pm 7.62$). Approximately 70% of participants were actively pursuing a bachelor's degree, with an almost equal distribution between medical (49.2%) and non-medical (50.8%) fields. Forty-three percent of participants had a family monthly income of less than 500\$. Furthermore, only 1% of students reported having been diagnosed with cancer, and 0.3% specifically with CRC. A notable percentage of students (54.2%) reported that a 1st or 2nd degree relative had been diagnosed with cancer, and 13.1% with CRC. In addition, the majority of students abstained from both smoking and alcohol consumption (85.4 and 96.1%, respectively).

Table 1: sociodemographic, clinical and lifestyle variables n=4597

Variable	n (%)
Age , (years), mean \pm SD	24.28 \pm 7.62
Sex : Female	3443 (74.9)
Marital status	
Single	3745 (81.5)
Married	852 (18.5)
Country	
Lebanon	1107 (24.1)
Jordan	811 (17.6)
Iraq	769 (16.7)
Palestine	478 (10.4)
Syria	450 (9.8)
KSA	438 (9.5)
Egypt	499 (10.9)
Others (Kuwait, UAE, Qatar)	45 (1.0)
University level	
Baccalaureate	688 (15.0)
Diploma	3195 (69.5)
Master/doctorate	714 (15.5)
Study fields	
Media studies	30 (0.7)
Humanities	521 (11.3)
Education	124 (2.7)
Pharmacy	591 (12.9)
Medecine	727 (15.8)
Biology	420 (9.1)
General sciences	354 (7.7)
Fine arts	29 (0.6)
Paramedical studies	1013 (22.0)
Engineering	286 (6.2)
Residence area : Urban	3238 (70.4)
Family monthly income (USD)	
<500	1982 (43.1)
500-1000	1411 (30.7)
1001-2000	569 (12.4)
>2000	603 (13.1)
Tobacco smoking	
Never smoking	3925 (85.4)
Former smoking	113 (2.5)
Current smoker	559 (12.2)
Alcohol drinking	
Never drank alcohol	4420 (96.1)
Social drinker	169 (3.7)
Daily drinker	8 (0.2)
Have you been diagnosed for cancer? Yes	44 (1.0)
Has any of your close family members been diagnosed or treated for CRC? Yes	600 (13.1)
Has any of your close family members been diagnosed or treated for cancer other than CRC? Yes	1891 (41.1)

3.2. Awareness of students on CRC and sources of information

Most study participants had heard about CRC (87%). Students' main sources of information on CRC were the internet/social media (56%) and scientific articles (25%). However, only 11% of students were informed about CRC by the awareness campaigns and 8% from health centers (Figure 1).

Sources of information about colorectal cancer

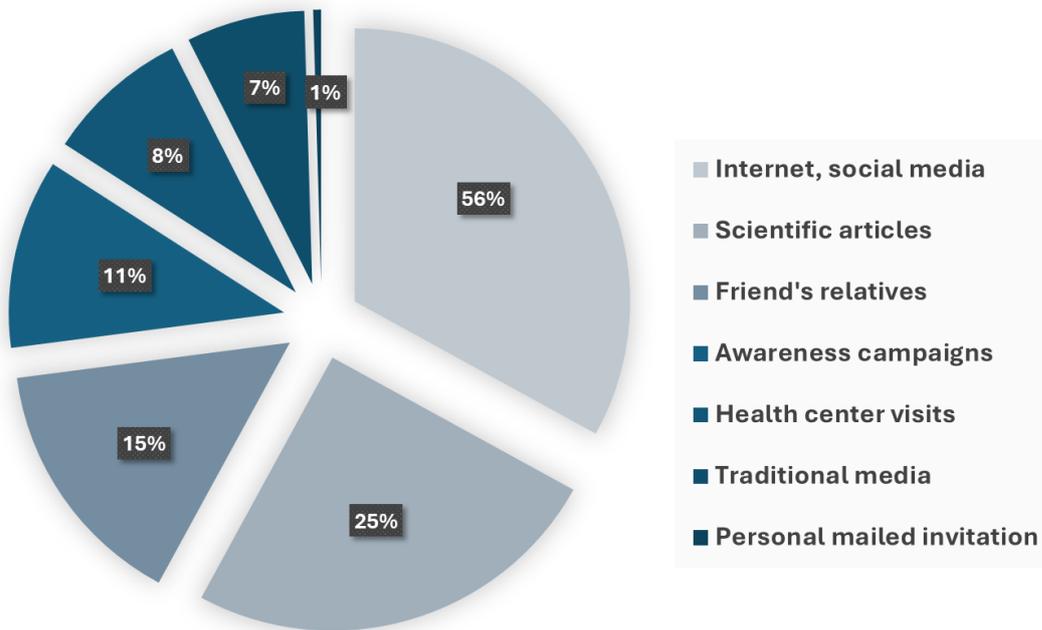


Figure 1: Source of information of students about colorectal cancer

3.3. Knowledge, attitudes and practices of students towards CRC

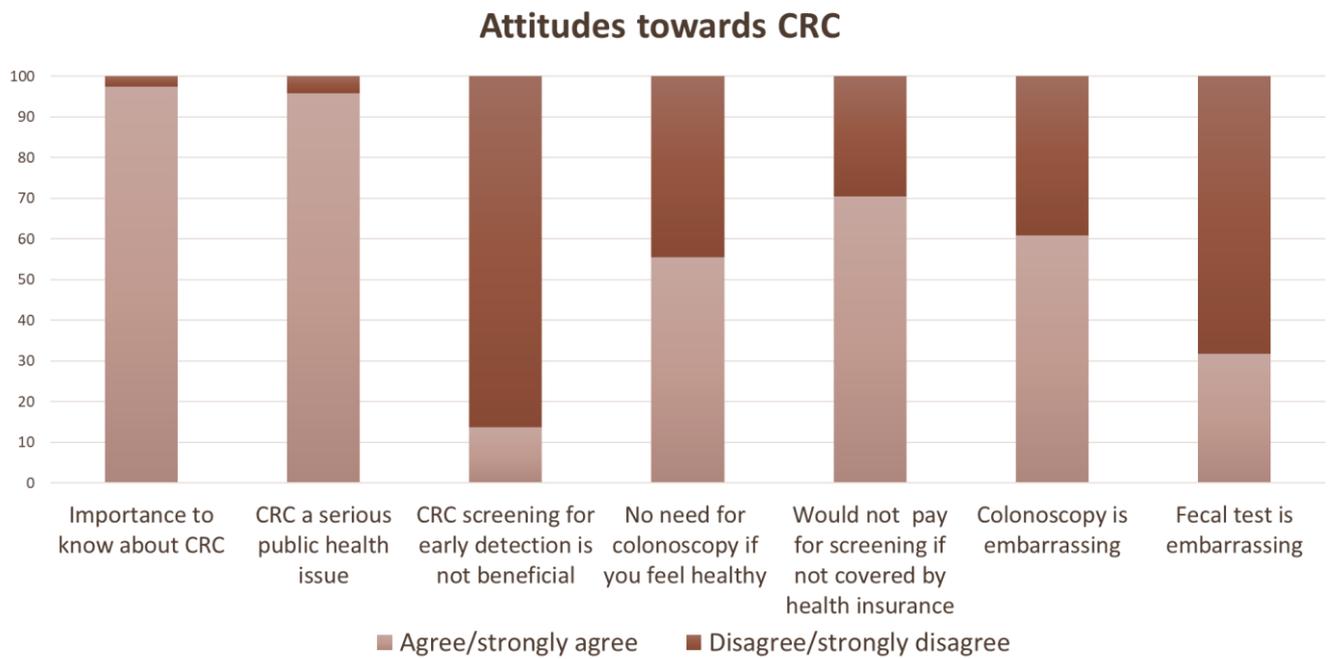
The majority of students showed good knowledge of CRC symptoms and signs, with around 90% recognizing rectal bleeding as a CRC symptom. Regarding risk factors, most students were aware of modifiable CRC risk factors, with only half were knowledgeable about the non-modifiable ones (56.4% for older age and 45.8% for male gender).

Students' knowledge of screening methods and colonoscopy also showed a good understanding. The majority thought CRC is preventable (91.3%) and recognized the importance of colonoscopy in preventing or detecting CRC (46.4 and 95.8% respectively). However, almost half of students thought it unnecessary to undergo a colonoscopy if they felt healthy without symptoms (55.2%). Moreover, 61% consider it embarrassing to undergo a colonoscopy. Despite these perceptions, over 84.2% of the participants intend to undergo CRC screening in the future. Nevertheless, a quarter of these people are unwilling to pay for screening if it is not covered by health insurance (25.1%). Tables 2 and figure 2 (A and B) provide a summary of CRC knowledge, attitudes and practices of students.

Table 2: Knowledge of CRC

Questions	Correct answer n(%)
Knowledge of colorectal cancer (true or false), 6 questions	
Colorectal cancer is one of the deadliest cancers in the world	3592 (78.1)
Only males can get colorectal cancer.	4110 (89.4)
Colorectal cancer can be an inherited disease.	3541 (77.0)
Colorectal cancer is preventable.	4195 (91.3)
Detection of colorectal cancer at early stages can be curable with a good prognosis	4525 (98.4)
Colorectal cancer can be treated surgically	3968 (86.3)
Knowledge on CRC risk factor (10 questions)	
Family history of colon cancer is a risk factor for colorectal cancer	3996 (86.9)
High level of physical activity is a risk factor for colorectal cancer	3899 (84.8)
Diabetes mellitus is a risk factor for colorectal cancer	2417 (52.6)
Bowel disease is a risk factor for colorectal cancer	4030 (87.7)
Older age is a risk factor for colorectal cancer	2593 (56.4)
Male Gender is a risk factor for colorectal cancer	2104 (45.8)
Obesity is a risk factor for colorectal cancer	3485 (75.8)
Tobacco use and drinking alcohol are risk factors for colorectal cancer	4256 (92.6)
High and frequent intake of red and processed meats is a risk factor for colorectal cancer	3921 (85.3)
High and frequent intake of fruits and vegetables are risk factors for colorectal cancer	3961 (86.2)
Knowledge of the symptoms/signs of CRC (5 questions)	
Symptoms of CRC includes rectal bleeding	4130 (89.8)
Symptoms of CRC includes unexplained weight loss	4136 (90.0)
Symptoms of CRC includes change in bowel habits (diarrhea/constipation)	4333 (94.3)
Symptoms of CRC includes weakness and fatigue	4382 (95.3)
Symptoms of CRC includes pain and/or lump in abdomen	4194 (91.2)
Knowledge on screening methods and colonoscopy (5 questions)	
A positive Fecal occult blood test may be a sign of colorectal cancer	3844 (83.6)
Colonoscopy is the gold standard method of colorectal cancer screening	4034 (87.8)
Colonoscopy can help to prevent colorectal cancer	3192 (69.4)
Colonoscopy can help in early detection of colorectal cancer	4403 (95.8)
Colonoscopy is a dangerous procedure in CRC	3685 (80.2)

A



B

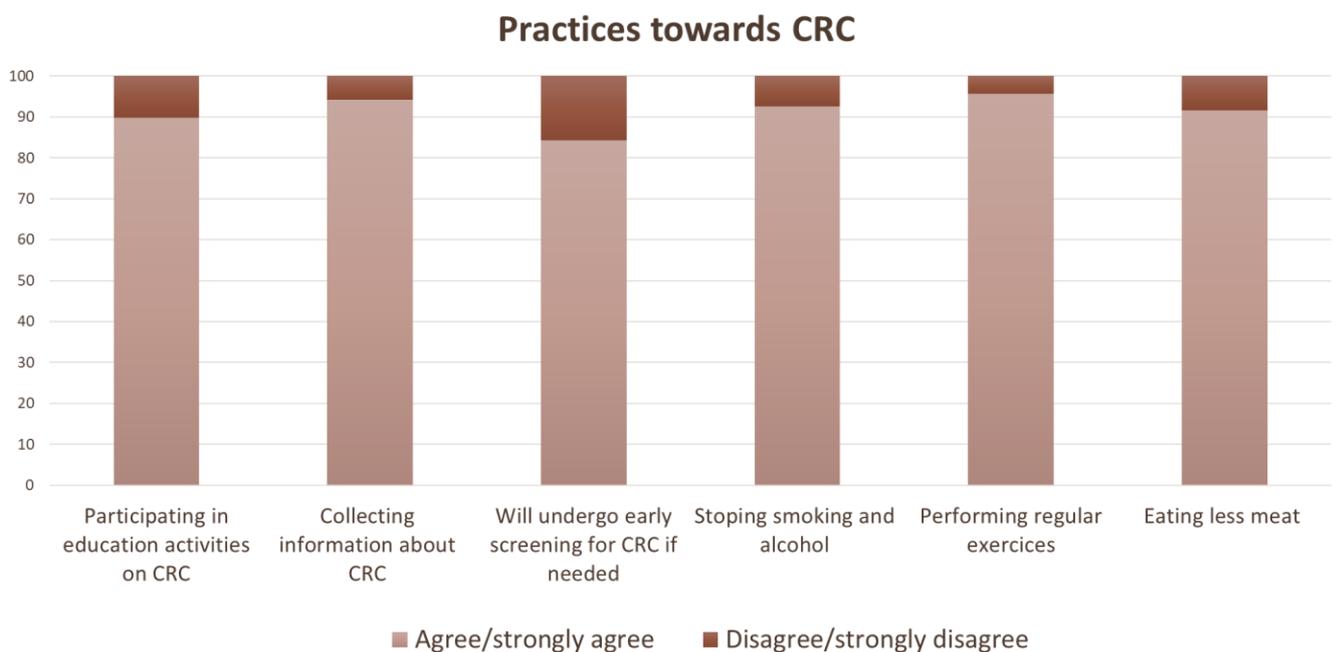


Figure 2: (A) attitudes and (B) practices towards CRC

3.4. CRC Knowledge score

3.4.1. Reliability and Validation of the knowledge score

For the knowledge score, factor analysis indicated that the variables could explain 47% of the total variance of the hidden variable. The Kaiser-Meyer-Olkin measure was 0.70 and Bartlett's test of sphericity was significant ($p < 0.001$), suggesting sample adequacy. However, Cronbach's alpha of all score items was equal to 0.50.

3.4.2. Knowledge score of students about CRC in the MENA region

The majority of students demonstrated good knowledge of CRC (96.5%), with Egypt demonstrating the highest level (98.2%), followed by Lebanon and Iraq (97.1%), and Jordan the lowest (94%) (appendix B).

The highest level of knowledge was found among students enrolled in health-related field of studies; more specifically, medical students had the highest level of knowledge, followed by paramedical studies, biology and pharmacy. The lowest level was found among engineering students.

3.5. Multivariable Analysis: Factors associated with CRC knowledge.

Table 3 presents the multivariable associations between socio-demographics and clinical characteristics with knowledge on CRC.

Factors associated with good CRC knowledge included age (aOR=1.03; 95%CI: 1.001-1.052), enrollment in health-related field of studies (aOR=2.83; 95%CI=2.01-3.98), family history of cancer (aOR=1.43; 95%CI: 2.01-3.98) and the participant's country of residence (Lebanon: aOR= 1.92; 95%: 1.21-3.05; Egypt: aOR=2.43; 95%CI: 1.17-5.07; Palestine: aOR=1.95; 95%CI: 1.07-3.53 compared to Jordan).

Table 3: Factors associated with good knowledge.

Variables	aOR	95%CI	p-value
Age	1.03	1.001-1.052	0.045
Sex	1.27	0.89-1.82	1.18
Study field			
Not health-related field (reference)			
Health-related field	2.83	2.01-3.98	<0.001
Family history of cancer	1.43	1.02-2.01	0.04
Country			
Jordan (reference)			
Iraq	1.65	0.98-2.80	0.06
KSA	1.52	0.82-2.85	0.18
Syria	1.40	0.79-2.51	0.25
Palestine	1.95	1.07-3.53	0.03
Lebanon	1.92	1.21-3.05	0.006
Egypt	2.43	1.17-5.07	0.02
Others (Kuwait, UAE, Qatar)	2.41	0.32-18.02	0.39

Variables used for adjustment: age, sex, field of study, family history of cancer, country of residence. Method: enter

3.6. Comparison of attitude and practices towards CRC between countries

The majority of students believed in the importance of knowing about and understanding CRC, considering it to a serious public health issue, with Lebanon recording the highest percentages (99.0% and 97.7%, respectively, Appendix C).

Regarding CRC screening, Jordan demonstrated the highest level of agreement that screening is not beneficial (25.3%) and can be embarrassing by fecal test (46.6%). In contrast, Lebanon (8.3% and 23.7%, respectively) and Syria (8.7 and 22.4%, respectively) exhibited lower agreement percentages. Similarly, screening by colonoscopy was less embarrassing in Lebanon (51.0%) and Syria (58.2%) but the highest in Jordan (65.5%) and Egypt (66.3%).

When it comes to the willingness to pay for screening if not covered by health insurance, both Lebanon and Jordan showed lower agreement rates to pay for screening (66.8% and 69.8%, respectively). However, Palestine and Syria had the highest agreement percentages (75.9% and 72.0%, respectively).

In terms of lifestyle preventives measures for CRC, Egypt showed the highest willingness to stop smoking and alcohol (98.4%) and to engage in regular physical activity (98.2%). Conversely, Lebanon (90.6 and 95.6% respectively), Syria (86.9 and 91.8%) and Jordan (90.8 and 94.7%) demonstrated the lowest levels of willingness.

For CRC prevention education activities, Iraq (91.9%) and Egypt (91.6%) displayed the greatest willingness, while Syria demonstrated the lowest level (86.7%)

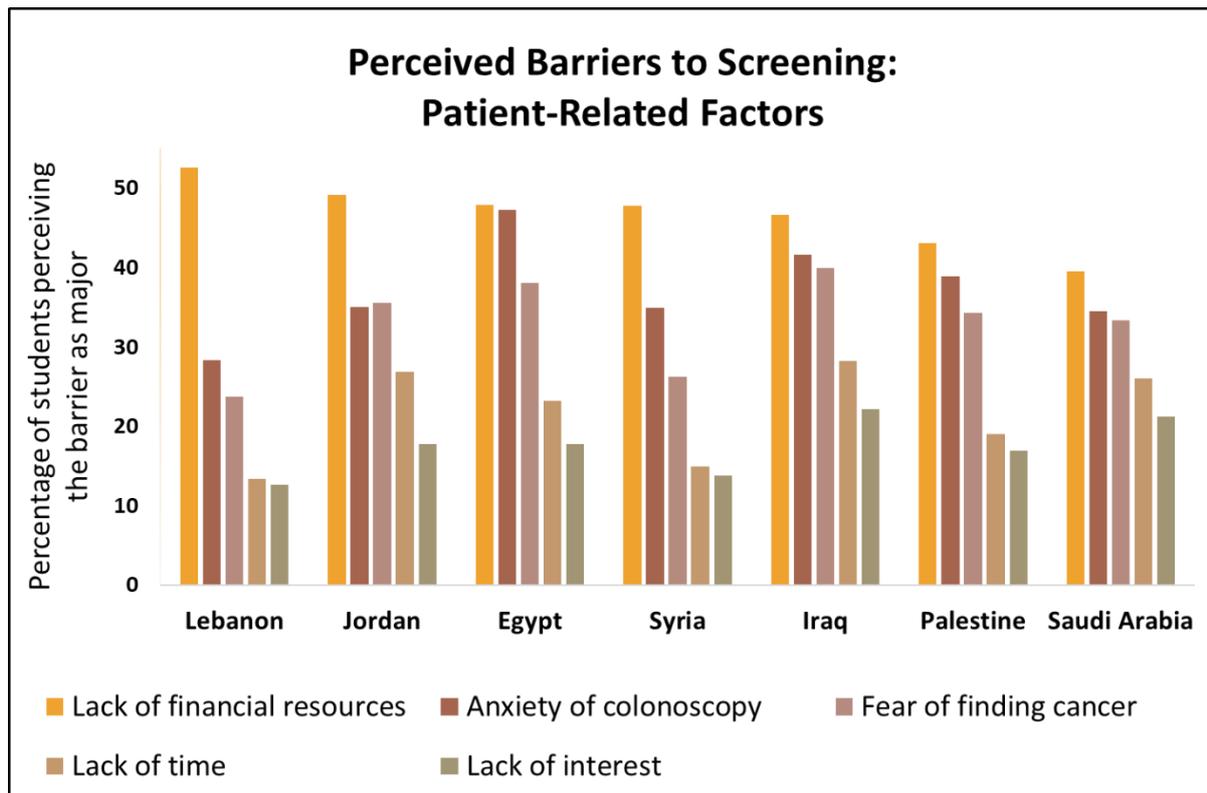
In terms of prevention practices through screening, Palestine (85.8%) and Lebanon (85.4%) exhibited the highest willingness to undergo CRC screening, while Jordan reported the lowest level (82.5%).

3.7. Barriers towards CRC screening in the MENA region

The main barrier perceived by participants among health system-related factors was the lack of sufficient awareness campaigns (51%), followed by lack of health insurance (50.3%), and the most patient-related barrier was lack of financial resources (47.5), followed by anxiety about colonoscopy (36.2%) (Figures 3: A et B).

The most important barrier to CRC screening in Lebanon was the lack of financial resources with high cost of test (52.6%). Lack of health insurance in Syria and Jordan (50.4% and 49.3% respectively), poor counseling from doctors in KSA (45%), and the lack of sufficient awareness campaigns in Iraq (57.1%), Egypt (56.1%) and Palestine (55%).

A



B

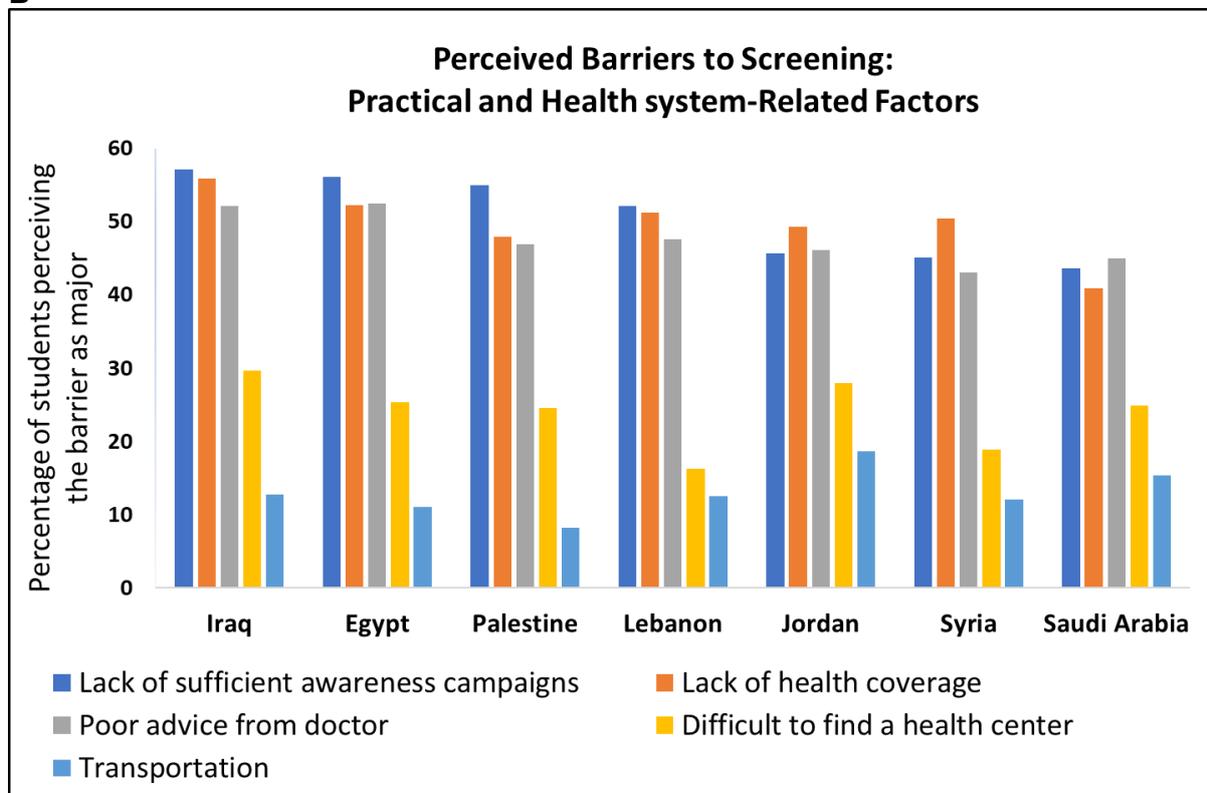


Figure 3: Barriers towards CRC screening perceived by country of residence: A: patients-related barriers, B: Practical and health system-related barriers.

4. Discussion

This study was the first to assess the levels of awareness and knowledge of university students in the MENA region towards CRC using a tool developed from the literature. The tool was properly translated and validated with students in MENA region using factorial and reliability analysis. In addition, we evaluated the attitudes and practices towards CRC as well as the barriers to CRC screening in each of the seven countries.

Previous research on CRC knowledge and screening in the MENA region has generally focused on subjects aged 50 years or older (316–318). All these studies showed a lack of knowledge and awareness about CRC in the elderly in Lebanon, UAE and Qatar.

In our study, we focused on a younger population; students enrolled at a University in the MENA region. The main reason for our choice of sample was the increasing prevalence of CRC among young people in the Middle East and other countries around the world (319,320). Particular attention should be paid to young people, as this has important implications for public health. This could improve understanding of CRC and facilitate the implementation of appropriate preventive practices for this young age group.

Interestingly, the results of this present study showed a general good level of knowledge and awareness on CRC among the vast majority of students (96.5%).

The prevalence of good knowledge in our study is higher than that of a study conducted at the University of the Caribbean, which reported a percentage of 63.77% of students with a good level of knowledge (312), but similar to the other two studies conducted among university students in Pakistan and UAE (310,311). While the assessment tools in the mentioned studies are not the same between the studies, however, the knowledge questions share similar concepts and contents.

A significant number of students were aware of the symptoms and warning signs of CRC. However, half of the participants believe that if a person has no symptoms and feels healthy, a colonoscopy is not necessary. It is essential to raise awareness of the fact that CRC, in its early stages, often presents with no symptoms (52). That is why secondary preventive practices such as colonoscopy play an important role in the early detection of CRC, potentially reducing the mortality and morbidity associated with it.

Regarding the main risk factors for developing CRC, the participants were able to correctly identify the modifiable risk factors such as tobacco smoking, alcohol consumption, diet and physical activity but demonstrated less awareness of the non-modifiable factors such male gender and older age. Moreover, half of the participants were able to correctly identify diabetes mellitus as a potential risk factor for CRC. This result is consistent with the Hashim et al. study in UAE (310) but exceeds the percentage reported in the Caribbean study (312). This distortion of information regarding the association between diabetes and CRC is concerning, as diabetes is a significant public health problem, particularly among young people in the MENA region (321,322). Therefore, public interventions should be called upon to raise awareness among these young age groups to reduce the burden of both diabetes and CRC.

In the multivariable analysis, the important predictor of good knowledge was the enrollment in a health-related field of studies. Students in health-related field had a better CRC knowledge. This higher level of knowledge is explained by their frequent exposure to health information and their scientific and disease-related learning and experience, which gives them a comprehensive understanding on cancer. Moreover, in line with other findings, having a family history of cancer was associated with better CRC knowledge (317).

Regarding students' attitudes towards CRC, more than half of participants considered the colonoscopy as embarrassing, with the highest level observed in Jordan (65.5%) and Egypt (66.3%) and the lowest in Lebanon (51.0%) and Syria (58.2%).

The embarrassment from colonoscopy has been also thoroughly characterized in Italy (50%) (323) and USA (324).

The higher percentage observed in the MENA region may be attributed to various factors related to the gender, ethnic and religious characteristics of the participants.

In our online survey sample, the majority of participants were women (74.9%), which is consistent with previous studies indicating that women tend to worry more about embarrassment and physical privacy during colonoscopy due to bodily exposure, compared to men (325). Moreover, an Italian study found that women felt more embarrassed to accept a colonoscopy than a Pap test (323). Previous research has indicated that embarrassment can occur, particularly when the physician is of the opposite sex (324), with almost 50% of women expressing a preference for a female endoscopist (326). The main reason for this preference was to make the procedure less embarrassing (326).

Patients showing gender preference were willing to wait an extra 30 days or more for their colonoscopy to ensure their gender preference and were also willing to pay more (326). Given that embarrassment is one of the main reasons for avoiding a colonoscopy, it would be important to have endoscopists of both genders available and patients' preferences should be considered when making appointments. Endoscopy teams should prioritize maintaining patients' privacy and reassure them that this privacy will be maintained (324).

Our findings concerning practices related to both the prevention of CRC in general and its screening tests in particular are encouraging. In our study, the vast majority reported appropriate practices related to lifestyle prevention CRC.

Most participants never drank alcohol (96.1%). Many countries in the MENA region have religion-based alcohol policies that prohibit alcohol production, consumption, transport and trade services. Therefore, the religious beliefs and attitudes, along with the religious laws may explain the low alcohol consumption rate.

Although alcohol consumption was low in the countries included in our study, it is important to note that many countries of the MENA region have undergone cultural transitions in recent years, so, this rate may not be representative for all the countries of the MENA region (327,328).

Nevertheless, contrary to alcohol consumption, smoking remains a significant health concern in the MENA region, with Lebanon showing the highest percentages of smokers in our study (15%). This is consistent with a previous study which showed that Lebanese participants smoked the most compared to other countries in the Middle East and North Africa (329).

However, half of smokers in our study intend to stop smoking to prevent CRC. Education and awareness of the role of a smoke-free lifestyle in cancer prevention are important in encouraging people to stop smoking (330).

Although students demonstrated good knowledge, attitudes and practices for CRC, however, they perceive multiple barriers to CRC screening, such as limited financial resources, expensive tests without health insurance and the lack of sufficient awareness campaigns.

The current study underscores the importance of addressing healthcare-related barriers to CRC screening. Although over 84.2% of participants intend to undergo CRC screening in the future, 25.1% of them are not willing to pay for screening if it is not covered by health insurance.

This highlights the importance of implementing strategies to improve screening accessibility, such as reducing test costs or providing medical coverage for cancer screening tests. Previous studies have demonstrated the role of health insurance coverage in facilitating cancer screening. Pollack et al. found significantly lower CRC screening rates (fecal occult blood test, sigmoidoscopy, colonoscopy) in individuals without health insurance (OR=0.63, 95%CI=0.56-0.72) (331). Similarly, Loannou et al. reported a lower rate of CRC screening among the uninsured patients (20.4%) (332).

Another major barrier perceived by participants is the and lack of sufficient awareness campaigns (51%). Only 19% of participants had heard about CRC through awareness campaigns. Awareness campaigns play an important role in enhancing understanding of the risks and warning signs associated with CRC (333). These campaigns target the barriers to screening faced by individuals, such as anxiety about the colonoscopy procedure or fear of a cancer diagnosis. Additionally, they highlight the importance of screening in increasing the likelihood of early diagnosis and, consequently, improving treatment outcomes and survival. Studies have found that Cancer Awareness Month is effective in generating public interest in common cancers and their screening methods. A 2020 study conducted by Cohen et al. revealed significantly higher public interest in CRC during March, the CRC awareness month, compared to the rest of the year ($p < 0.001$). This peak in March emphasizes the important role of media events, like cancer awareness month, in boosting awareness, educating the public, and increasing enrollment in cancer screening programs, ultimately reducing cancer morbidity and mortality (333). Such results emphasize the importance of future educational campaigns in the MENA region.

Since most students have heard about CRC on the Internet, in social media and in scientific articles, it will be important to use these sources to convey health messages about the importance of CRC screening and prevention.

The main strength of our study is the relatively large sample size from ten countries of the MENA region. This type of multi-country study reduces biases related to cultural, economic, or social variations that may influence individuals' knowledge, attitudes and practices. However, we recognize that the cross-sectional design doesn't allow to establish causal relationships between variables and generalize the findings. In addition, the diversity of students from different countries, cultures, socio-economic backgrounds and fields of study affects the reliability of the knowledge score (Cronbach's alpha of 0.5). However, our primary objective

was not to create a scale but to explore the awareness and and barriers related to CRC screening in the MENA region.

Another limitation is that the study focused exclusively on university students, who constitute the educated segment of the society, limiting generalizability to the entire population. However, students from various fields and academic levels were included in the study. This diversity enables a comprehensive understanding of knowledge, attitudes and practices across different academic disciplines.

The recruitment of participants was done through convenient sampling using online platforms. This may not have been representative of the entire university student population in each country, university, and field, potentially introducing sampling bias.

The study used a validated questionnaire across the seven countries. However, data collection relied on self-administered questionnaires, introducing the potential for response bias and the influence of social desirability effects. The use of objective measures, or interviews and face-to-face surveys ensures that responses are more representative of participants' real level of knowledge, attitudes and practices. However, participants were explicitly informed that their responses would remain confidential and anonymous.

5. Conclusion and Way Forward

In the MENA region, students demonstrated good knowledge, attitude and practices of CRC. Nevertheless, they perceive barriers to CRC screening, including limited financial resources, expensive tests without health insurance and the lack of sufficient awareness campaigns.

To improve awareness of CRC and its screening, we recommend launching targeted public education campaigns, using digital platforms for awareness, promoting insurance coverage for screening, and encouraging collaboration between the health sector and the community.

References

1. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, et al. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primer.* 5 nov 2015;1:15065.

2. Simon K. Colorectal cancer development and advances in screening. *Clin Interv Aging*. 2016;11:967-76.
3. Alzahrani SM, Al Doghaither HA, Al-Ghafari AB. General insight into cancer: An overview of colorectal cancer (Review). *Mol Clin Oncol*. déc 2021;15(6):271.
4. GLOBOCAN 2022 [Internet]. [cité 2 mars 2024]. Disponible sur: <https://gco.iarc.who.int/today/>
5. Hansdotter P, Scherman P, Petersen SH, Mikalonis M, Holmberg E, Rizell M, et al. Patterns and resectability of colorectal cancer recurrences: outcome study within the COLOFOL trial. *BJS Open*. 6 juill 2021;5(4):zrab067.
6. Santé publique France, 2019 [Internet]. [cité 13 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-colon-rectum/epidemiologie-descriptive-du-cancer-colorectal-en-france.-numero-thematique-depistage-organise-du-cancer-colorectal-en-france>
7. Bolton D, Ferry-Danini J. Le modèle biopsychosocial et le nouvel humanisme médical. *Arch Philos*. 2020;Tome 83(4):13-40.
8. Wohlgemut JM, Ramsay G, Griffin RL, Jansen JO. Impact of deprivation and comorbidity on outcomes in emergency general surgery: an epidemiological study. *Trauma Surg Acute Care Open*. juill 2020;5(1):e000500.
9. Wrigley H, Roderick P, George S, Smith J, Mullee M, Goddard J. Inequalities in survival from colorectal cancer: a comparison of the impact of deprivation, treatment, and host factors on observed and cause specific survival. *J Epidemiol Community Health*. avr 2003;57(4):301-9.
10. Cara G. Inserm Obésité et surpoids 2023 [Internet]. Salle de presse de l'Inserm. 2023 [cité 24 avr 2024]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/obesite-et-surpoids-pres-dun-francais-sur-deux-concerne-etat-des-lieux-prevention-et-solutions-therapeutiques/66542/>
11. Santé publique France 2020. Le diabète en France : les chiffres 2020 [Internet]. [cité 25 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/le-diabete-en-france-les-chiffres-2020>
12. Wang Y, Wu Z, Hu L. Epithelial-Mesenchymal Transition Phenotype, Metformin, and Survival for Colorectal Cancer Patients with Diabetes Mellitus II. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:2520581.
13. Beifuss, Karin. 2018. Anatomie et physiopathologie en soins infirmiers | Livre | 9782294752209 [Internet]. Elsevier Masson SAS. Disponible sur: <https://www.elsevier-masson.fr/anatomie-et-physiopathologie-en-soins-infirmiers-9782294752209.html>
14. Fleming MA, Ehsan L, Moore SR, Levin DE. The Enteric Nervous System and Its Emerging Role as a Therapeutic Target. *Gastroenterol Res Pract*. 8 sept 2020;2020:8024171.
15. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol*. sept 2012;3(3):153-73.

16. Marzouk O, Schofield J. Review of Histopathological and Molecular Prognostic Features in Colorectal Cancer. *Cancers*. 23 juin 2011;3(2):2767-810.
17. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93-9.
18. World Health organization [Internet]. [cité 19 févr 2024]. Colorectal Cancer. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/colorectal-cancer>
19. Sawicki T, Ruszkowska M, Danielewicz A, Niedźwiedzka E, Arłukowicz T, Przybyłowicz KE. A Review of Colorectal Cancer in Terms of Epidemiology, Risk Factors, Development, Symptoms and Diagnosis. *Cancers*. 22 avr 2021;13(9):2025.
20. Ma Y, Yang W, Song M, Smith-Warner SA, Yang J, Li Y, et al. Type 2 diabetes and risk of colorectal cancer in two large U.S. prospective cohorts. *Br J Cancer*. nov 2018;119(11):1436-42.
21. Giovannucci E. An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. juill 2001;10(7):725-31.
22. Rossi M, Jahanzaib Anwar M, Usman A, Keshavarzian A, Bishehsari F. Colorectal Cancer and Alcohol Consumption-Populations to Molecules. *Cancers*. 30 janv 2018;10(2):38.
23. Cascella M, Bimonte S, Barbieri A, Del Vecchio V, Caliendo D, Schiavone V, et al. Dissecting the mechanisms and molecules underlying the potential carcinogenicity of red and processed meat in colorectal cancer (CRC): an overview on the current state of knowledge. *Infect Agent Cancer*. 2018;13:3.
24. Amersi F, Agustin M, Ko CY. Colorectal cancer: epidemiology, risk factors, and health services. *Clin Colon Rectal Surg*. août 2005;18(3):133-40.
25. Street W. Colorectal Cancer Facts & Figures 2017-2019. *Am Cancer Soc*.
26. Centre international de Recherche sur le Cancer. Les cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine [Internet]. 2018 [cité 29 avr 2024]. Disponible sur: https://gco.iarc.fr/includes/PAF/PAF_FR_report.pdf
27. La revue du praticien. Cancer colorectal : les facteurs de risque de mieux en mieux connus [Internet]. 2022 [cité 29 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.larevuedupraticien.fr/article/cancer-colorectal-les-facteurs-de-risque-de-mieux-en-mieux-connus>
28. Pritchett N, Spangler EC, Gray GM, Livinski AA, Sampson JN, Dawsey SM, et al. Exposure to Outdoor Particulate Matter Air Pollution and Risk of Gastrointestinal Cancers in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Epidemiologic Evidence. *Environ Health Perspect*. mars 2022;130(3):36001.
29. Forster V. Forbes. [cité 8 mai 2021]. Scientists Predict Rise In Deaths From Pancreatic Cancer And Young-Onset Colorectal Cancer. Disponible sur: <https://www.forbes.com/sites/victoriaforster/2021/04/24/scientists-predict-rise-in-deaths-from-pancreatic-cancer-and-young-onset-colorectal-cancer/>

30. Morgan E, Arnold M, Gini A, Lorenzoni V, Cabasag CJ, Laversanne M, et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Gut*. févr 2023;72(2):338-44.
31. Santé Publique France. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. [cité 2 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-tumeurs-solides-etude-a-partir>
32. Institut National Du Cancer, 2021 [Internet]. [cité 18 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-colorectal>
33. Institut National du Cancer. Cancers colorectaux - Du diagnostic au suivi [Internet]. [cité 25 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Cancers-colorectaux-Du-diagnostic-au-suivi>
34. Assurance Maladie. Cancer du côlon ou du rectum : symptômes et diagnostic, Ameli-Haute Vienne [Internet]. [cité 19 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haute-vienne/assure/sante/themes/cancer-colorectal/depistage-symptomes-diagnostic>
35. World Health organization. Cancer - Screening and early detection [Internet]. [cité 25 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/cancer-screening-and-early-detection-of-cancer>
36. Centers for disease control and prevention CDC. Colorectal Cancer. 2024 [cité 25 mai 2024]. Screening for Colorectal Cancer. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/colorectal-cancer/screening/index.html>
37. Kaur K, Zubair M, Adamski JJ. Fecal Occult Blood Test. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 24 févr 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537138/>
38. Tinmouth J, Lansdorp-Vogelaar I, Allison JE. Faecal immunochemical tests versus guaiac faecal occult blood tests: what clinicians and colorectal cancer screening programme organisers need to know. *Gut*. 1 août 2015;64(8):1327-37.
39. Issa IA, Noureddine M. Colorectal cancer screening: An updated review of the available options. *World J Gastroenterol*. 28 juill 2017;23(28):5086-96.
40. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Cancers-colorectaux-Du-diagnostic-au-suivi> [Internet]. [cité 25 févr 2024]. Institut national du cancer. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Cancers-colorectaux-Du-diagnostic-au-suivi>
41. Société canadienne du cancer [Internet]. [cité 20 févr 2024]. Traitements du cancer colorectal. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/colorectal/treatment>
42. Amram ML, Roth A, Benamran DA. Thérapies ciblées en oncologie digestive. *Rev Med Suisse*. 25 mai 2011;296(20):1131-6.

43. Divitiis CD, Nasti G, Montano M, Fisichella R, Iaffaioli RV, Berretta M. Prognostic and predictive response factors in colorectal cancer patients: Between hope and reality. *World J Gastroenterol*. 7 nov 2014;20(41):15049-59.
44. Chen K, Collins G, Wang H, Toh JWT. Pathological Features and Prognostication in Colorectal Cancer. *Curr Oncol*. 13 déc 2021;28(6):5356-83.
45. Mekenkamp LJM, Heesterbeek KJ, Koopman M, Tol J, Teerenstra S, Venderbosch S, et al. Mucinous adenocarcinomas: poor prognosis in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. mars 2012;48(4):501-9.
46. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med*. 23 oct 2008;359(17):1757-65.
47. Mulliri A, Gardy J, Dejardin O, Bouvier V, Pocard M, Alves A. Social inequalities in health: How do they influence the natural history of colorectal cancer? *J Visc Surg*. 1 juin 2023;160(3):203-13.
48. Yu XQ, Goldsbury D, Feletto E, Koh CE, Canfell K, O'Connell DL. Socioeconomic disparities in colorectal cancer survival: contributions of prognostic factors in a large Australian cohort. *J Cancer Res Clin Oncol*. nov 2022;148(11):2971-84.
49. Mitry E, Rachet B. Pronostic des cancers colorectaux et inégalités socio-économiques. *Gastroentérologie Clin Biol*. 1 avr 2006;30(4):598-603.
50. Rollet Q, Bouvier V, Launay L, De Mil R, Launoy G, Dejardin O, et al. No effect of comorbidities on the association between social deprivation and geographical access to the reference care center in the management of colon cancer. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. mars 2018;50(3):297-304.
51. Trudel-Fitzgerald C, Tworoger SS, Zhang X, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, Kubzansky LD. Anxiety, Depression, and Colorectal Cancer Survival: Results from Two Prospective Cohorts. *J Clin Med*. 30 sept 2020;9(10):3174.
52. Tárraga López PJ, Albero JS, Rodríguez-Montes JA. Primary and Secondary Prevention of Colorectal Cancer. *Clin Med Insights Gastroenterol*. 14 juill 2014;7:33-46.
53. Özkan M, Yıldırım N, Dişçi R, İlgün AS, Sarsenov D, Alço G, et al. Roles of Biopsychosocial Factors in the Development of Breast Cancer. *Eur J Breast Health*. oct 2017;13(4):206-12.
54. Khoo AMG, Lau J, Loh XS, Ng CWT, Griva K, Tan KK. Understanding the psychosocial impact of colorectal cancer on young-onset patients: A scoping review. *Cancer Med*. avr 2022;11(7):1688-700.
55. Sales PMG, Carvalho AF, McIntyre RS, Pavlidis N, Hyphantis TN. Psychosocial predictors of health outcomes in colorectal cancer: a comprehensive review. *Cancer Treat Rev*. juill 2014;40(6):800-9.
56. Association Française de Formation médicale continue en Hépatogastro-Entérologie [Internet]. [cité 21 avr 2024]. Cancers colorectaux opérés à visée curative : quelle surveillance ? Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/cancers-colorectaux-operes-a-visee-curative-surveillance/

57. Manfredi S, Bouvier AM, Lepage C, Hatem C, Dancourt V, Faivre J. Incidence and patterns of recurrence after resection for cure of colonic cancer in a well defined population. *Br J Surg.* sept 2006;93(9):1115-22.
58. Khan SZ, Lengyel CG. Challenges in the management of colorectal cancer in low- and middle-income countries. *Cancer Treat Res Commun.* 1 janv 2023;35:100705.
59. Hanna TP, King WD, Thibodeau S, Jalink M, Paulin GA, Harvey-Jones E, et al. Mortality due to cancer treatment delay: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 4 nov 2020;371:m4087.
60. Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cité 21 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/>
61. Institut National du Cancer. Les dernières avancées - Les progrès de la recherche [Internet]. [cité 21 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Comprendre-la-recherche/Les-progres-de-la-recherche/Les-dernieres-avancees#toc-des-technologies-de-plus-en-plus-pointues>
62. Centres régionaux de coordination des dépistages des cancers (CRCDC) - Stratégies de dépistage [Internet]. [cité 21 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Strategies-de-depistage/Centres-regionaux-de-coordination-des-depistages-des-cancers>
63. Fayette DCL Dr Romane Gille, Dr Natacha Chaumard, Dr Jérôme. Les anticancéreux disponibles en pratique courante en France [Internet]. *Onko+.* 2022 [cité 26 mai 2024]. Disponible sur: <https://onko.fr/les-anticancereux-disponibles-en-pratique-courante-en-france/>
64. Ligue contre le cancer. Quelle est la prise en charge financière des cancers par l'assurance maladie ? [Internet]. [cité 26 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.ligue-cancer.net/mes-droits-mes-demarches/38657-quelle-est-la-prise-en-charge-financiere-des-cancers-par-lassurance>
65. Santé publique France. Cancer du colon rectum [Internet]. [cité 26 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-colon-rectum>
66. 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.* 1 févr 2011;12(2):160-74.
67. Mehta RD, Roth AJ. Psychiatric considerations in the oncology setting. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(4):300-14.
68. Bai L, Xu Z, Huang C, Sui Y, Guan X, Shi L. Psychotropic medication utilisation in adult cancer patients in China: A cross-sectional study based on national health insurance database. *Lancet Reg Health - West Pac.* 1 déc 2020;5:100060.
69. Chang CK, Hayes RD, Broadbent MTM, Hotopf M, Davies E, Møller H, et al. A cohort study on mental disorders, stage of cancer at diagnosis and subsequent survival. *BMJ Open.* 28 janv 2014;4(1):e004295.

70. Salvi V, Grua I, Cerveri G, Mencacci C, Barone-Adesi F. The risk of new-onset diabetes in antidepressant users - A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(7):e0182088.
71. Mazereel V, Detraux J, Vancampfort D, van Winkel R, De Hert M. Impact of Psychotropic Medication Effects on Obesity and the Metabolic Syndrome in People With Serious Mental Illness. *Front Endocrinol*. 9 oct 2020;11:573479.
72. Batty GD, Whitley E, Gale CR, Osborn D, Tynelius P, Rasmussen F. Impact of mental health problems on case fatality in male cancer patients. *Br J Cancer*. 22 mai 2012;106(11):1842-5.
73. Sarabi M, Perraud A, Mazouffre C, Nouaille M, Jauberteau MO, Mathonnet M. Psychoactive drugs influence brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin 4/5 levels in the serum of colorectal cancer patients. *Biomed Rep*. janv 2017;6(1):89-94.
74. Esalatmanesh S, Kashani L, Akhondzadeh S. Effects of Antidepressant Medication on Brain-derived Neurotrophic Factor Concentration and Neuroplasticity in Depression: A Review of Preclinical and Clinical Studies. *Avicenna J Med Biotechnol*. 2023;15(3):129-38.
75. Matrisciano F, Bonaccorso S, Ricciardi A, Scaccianoce S, Panaccione I, Wang L, et al. Changes in BDNF serum levels in patients with major depression disorder (MDD) after 6 months treatment with sertraline, escitalopram, or venlafaxine. *J Psychiatr Res*. 1 janv 2009;43(3):247-54.
76. Gelle T, Samey RA, Plansont B, Bessette B, Jauberteau-Marchan MO, Lalloué F, et al. BDNF and pro-BDNF in serum and exosomes in major depression: Evolution after antidepressant treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 13 juill 2021;109:110229.
77. Arumugam V, John VS, Augustine N, Jacob T, Joy SM, Sen S, et al. The impact of antidepressant treatment on brain-derived neurotrophic factor level: An evidence-based approach through systematic review and meta-analysis. *Indian J Pharmacol*. 2017;49(3):236-42.
78. Zingone A, Brown D, Bowman ED, Vidal O, Sage J, Neal J, et al. Relationship between antidepressant use and lung cancer survival. *Cancer Treat Res Commun*. 2017;10:33-9.
79. Rademakers G, Vaes N, Schonkeren S, Koch A, Sharkey KA, Melotte V. The role of enteric neurons in the development and progression of colorectal cancer. *Biochim Biophys Acta BBA - Rev Cancer*. 1 déc 2017;1868(2):420-34.
80. Santé publique France. Prévalence des épisodes dépressifs en France chez les 18-85 ans : résultats du Baromètre santé 2021 [Internet]. [cité 24 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/prevalence-des-episodes-depressifs-en-france-chez-les-18-85-ans-resultats-du-barometre-sante-2021>
81. Inserm [Internet]. [cité 24 avr 2024]. Inserm Médicaments psychotropes, 2017. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/expertise-collective/medicaments-psychotropes-consommations-et-pharmacodependances/>
82. Santé Publique France 2017. Les consommations de médicaments psychotropes en France. [Internet]. [cité 23 avr 2024]. Disponible sur:

<https://www.santepubliquefrance.fr/notices/les-consommations-de-medicaments-psychotropes-en-france>

83. Tron L, Fauvernier M, Bouvier AM, Robaszekiewicz M, Bouvier V, Cariou M, et al. Socioeconomic Environment and Survival in Patients with Digestive Cancers: A French Population-Based Study. *Cancers*. janv 2021;13(20):5156.
84. Kilvert A, Fox C. Health inequalities and diabetes. *Pract Diabetes*. 2023;40(1):19-24a.
85. INSEE. En 2021, les inégalités et la pauvreté augmentent [Internet]. [cité 21 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/7710966>
86. Vekic J, Zeljkovic A, Stefanovic A, Giglio RV, Ciaccio M, Rizzo M. Diabetes and Colorectal Cancer Risk: A New Look at Molecular Mechanisms and Potential Role of Novel Antidiabetic Agents. *Int J Mol Sci*. 17 nov 2021;22(22):12409.
87. INSEE 2019. Quarante ans d'évolution de la démographie française : le vieillissement de la population s'accélère avec l'avancée en âge des baby-boomers | Insee [Internet]. [cité 24 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4238437>
88. INSEE bilan démographique 2022. Bilan démographique 2022 – Bilan démographique 2022 | Insee [Internet]. [cité 24 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/6687000?sommaire=6686521>
89. Santé Publique France, 2018 [Internet]. [cité 8 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/estimations-regionales-et-departementales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-2007-2016>
90. Santé publique France. Cancer dans la Haute-Vienne, Santé publique France, 2019 [Internet]. [cité 2 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/frequence-des-cancers-dans-les-communes-ayant-heberge-une-activite-d-exploitation-d-uranium-en-haute-vienne-incidence-et-mortalite-entre-1980-et>
91. INSEE. Département de la Haute-Vienne (87) | Insee [Internet]. [cité 21 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2011101?geo=DEP-87#chiffre-cle-1>
92. DREAL Nouvelle-Aquitaine. Orano à Bessines-sur-Gartempe reconversion industrielle d'un ancien site minier (87) [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.nouvelle-aquitaine.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/14-orano-bessines.pdf>
93. INSEE. Statistiques locales - Zonages : visualiser et comparer [Internet]. [cité 26 mai 2024]. Disponible sur: <https://statistiques-locales.insee.fr/#c=zonage>
94. Inégalités sociales en cancérologie [Internet]. [cité 15 avr 2024]. Cancers et preventions INSERM 1086. Disponible sur: <http://cancerspreventions.fr/inegalites-sociales/plateforme-2/>
95. Ivanisevic L, Saragovi HU. Chapter 224 - Neurotrophins. In: Kastin AJ, éditeur. *Handbook of Biologically Active Peptides (Second Edition)* [Internet]. Boston: Academic Press; 2013 [cité 28 mars 2023]. p. 1639-46. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123850959002244>
96. Martinowich K, Manji H, Lu B. New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nat Neurosci*. sept 2007;10(9):1089-93.

97. Hohn A, Leibrock J, Bailey K, Barde YA. Identification and characterization of a novel member of the nerve growth factor/brain-derived neurotrophic factor family. *Nature*. 22 mars 1990;344(6264):339-41.
98. Barde YA, Edgar D, Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J*. 1982;1(5):549-53.
99. Levi-Montalcini R. The nerve growth factor: its mode of action on sensory and sympathetic nerve cells. *Harvey Lect*. 1966;60:217-59.
100. Lu B, Nagappan G, Lu Y. BDNF and Synaptic Plasticity, Cognitive Function, and Dysfunction. In: Lewin GR, Carter BD, éditeurs. *Neurotrophic Factors* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2014 [cité 16 févr 2023]. p. 223-50. (*Handbook of Experimental Pharmacology*). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-642-45106-5_9
101. Pöyhönen S, Er S, Domanskyi A, Airavaara M. Effects of Neurotrophic Factors in Glial Cells in the Central Nervous System: Expression and Properties in Neurodegeneration and Injury. *Front Physiol*. 26 avr 2019;10:486.
102. Bathina S, Das UN. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Arch Med Sci AMS*. 10 déc 2015;11(6):1164-78.
103. Xiong LL, Chen J, Du RL, Liu J, Chen YJ, Hawwas MA, et al. Brain-derived neurotrophic factor and its related enzymes and receptors play important roles after hypoxic-ischemic brain damage. *Neural Regen Res*. 7 janv 2021;16(8):1453-9.
104. Minichiello L. TrkB signalling pathways in LTP and learning. *Nat Rev Neurosci*. déc 2009;10(12):850-60.
105. Huang EJ, Reichardt LF. Trk receptors: roles in neuronal signal transduction. *Annu Rev Biochem*. 2003;72:609-42.
106. Greenberg ME, Xu B, Lu B, Hempstead BL. New Insights in the Biology of BDNF Synthesis and Release: Implications in CNS Function. *J Neurosci*. 14 oct 2009;29(41):12764-7.
107. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:677-736.
108. Park H, Poo M ming. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nat Rev Neurosci*. janv 2013;14(1):7-23.
109. Travaglia A, La Mendola D. Chapter Three - Zinc Interactions With Brain-Derived Neurotrophic Factor and Related Peptide Fragments. In: Litwack G, éditeur. *Vitamins and Hormones* [Internet]. Academic Press; 2017 [cité 28 mars 2023]. p. 29-56. (Neurotrophins; vol. 104). Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0083672916300541>
110. Autry AE, Monteggia LM. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Neuropsychiatric Disorders. *Pharmacol Rev*. avr 2012;64(2):238-58.
111. Gratacós E, Lewi L, Muñoz B, Acosta-Rojas R, Hernandez-Andrade E, Martinez JM, et al. A classification system for selective intrauterine growth restriction in monochorionic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. juill 2007;30(1):28-34.

112. Koyama R, Ikegaya Y. To BDNF or not to BDNF: that is the epileptic hippocampus. *Neurosci Rev J Bringing Neurobiol Neurol Psychiatry*. août 2005;11(4):282-7.
113. Ren K, Dubner R. Pain facilitation and activity-dependent plasticity in pain modulatory circuitry: role of BDNF-TrkB signaling and NMDA receptors. *Mol Neurobiol*. juin 2007;35(3):224-35.
114. Brunoni AR, Lopes M, Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. déc 2008;11(8):1169-80.
115. Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum BDNF, Depression and Anti-Depressant Medications: Meta-Analyses and Implications. *Biol Psychiatry*. 15 sept 2008;64(6):527-32.
116. Dwivedi Y. Brain-derived neurotrophic factor: role in depression and suicide. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2009;5:433-49.
117. Duman RS. Synaptic plasticity and mood disorders. *Mol Psychiatry*. janv 2002;7(1):S29-34.
118. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry*. 15 juin 2006;59(12):1116-27.
119. Campbell S, Macqueen G. The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression. *J Psychiatry Neurosci JPN*. nov 2004;29(6):417-26.
120. Kempton MJ, Salvador Z, Munafò MR, Geddes JR, Simmons A, Frangou S, et al. Structural neuroimaging studies in major depressive disorder. Meta-analysis and comparison with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. juill 2011;68(7):675-90.
121. Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM. Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. mars 1995;15(3 Pt 1):1768-77.
122. Hwang JP, Tsai SJ, Hong CJ, Yang CH, Lirng JF, Yang YM. The Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic-factor gene is associated with geriatric depression. *Neurobiol Aging*. déc 2006;27(12):1834-7.
123. Gonul AS, Kitis O, Eker MC, Eker OD, Ozan E, Coburn K. Association of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with hippocampus volumes in drug-free depressed patients. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry*. mars 2011;12(2):110-8.
124. Lewis DA, Levitt P. Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annu Rev Neurosci*. 2002;25:409-32.
125. Toyooka K, Asama K, Watanabe Y, Muratake T, Takahashi M, Someya T, et al. Decreased levels of brain-derived neurotrophic factor in serum of chronic schizophrenic patients. *Psychiatry Res*. 31 juill 2002;110(3):249-57.
126. Lipska BK, Deep-Soboslay A, Weickert CS, Hyde TM, Martin CE, Herman MM, et al. Critical factors in gene expression in postmortem human brain: Focus on studies in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 15 sept 2006;60(6):650-8.

127. Rapoport JL, Addington AM, Frangou S, Psych MRC. The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Mol Psychiatry*. mai 2005;10(5):434-49.
128. Andrade C, Rao NSK. How antidepressant drugs act: A primer on neuroplasticity as the eventual mediator of antidepressant efficacy. *Indian J Psychiatry*. oct 2010;52(4):378-86.
129. Casarotto PC, Girysh M, Fred SM, Kovaleva V, Moliner R, Enkavi G, et al. Antidepressant drugs act by directly binding to TRKB neurotrophin receptors. *Cell*. mars 2021;184(5):1299-1313.e19.
130. Levy MJF, Boulle F, Steinbusch HW, van den Hove DLA, Kenis G, Lanfumey L. Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018;235(8):2195-220.
131. Konradi C, Heckers S. Antipsychotic Drugs and Neuroplasticity: Insights into the Treatment and Neurobiology of Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 15 nov 2001;50(10):729-42.
132. Molendijk ML, Bus BAA, Spinhoven P, Penninx BWJH, Kenis G, Prickaerts J, et al. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in major depressive disorder: state–trait issues, clinical features and pharmacological treatment. *Mol Psychiatry*. nov 2011;16(11):1088-95.
133. Deuschle M, Gilles M, Scharnholtz B, Lederbogen F, Lang UE, Hellweg R. Changes of serum concentrations of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) during treatment with venlafaxine and mirtazapine: role of medication and response to treatment. *Pharmacopsychiatry*. mars 2013;46(2):54-8.
134. Yoshimura R, Mitoma M, Sugita A, Hori H, Okamoto T, Umene W, et al. Effects of paroxetine or milnacipran on serum brain-derived neurotrophic factor in depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 30 juin 2007;31(5):1034-7.
135. Hellweg R, Ziegenhorn A, Heuser I, Deuschle M. Serum concentrations of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor in depressed patients before and after antidepressant treatment. *Pharmacopsychiatry*. mars 2008;41(2):66-71.
136. Chiou YJ, Huang TL. Serum brain-derived neurotrophic factors in Taiwanese patients with drug-naïve first-episode schizophrenia: Effects of antipsychotics. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry*. août 2017;18(5):382-91.
137. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 1 janv 2015;4(1):1.
138. DSM Library [Internet]. [cité 13 mai 2023]. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Disponible sur: <https://dsm.psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>
139. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses [Internet]. [cité 12 mai 2023]. Disponible sur: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-10>
140. 9.2.3.2 The standardized mean difference [Internet]. [cité 12 mai 2023]. Disponible sur: https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_9/9_2_3_2_the_standardized_mean_difference.htm

141. Faraone SV. Interpreting Estimates of Treatment Effects. *Pharm Ther.* déc 2008;33(12):700-11.
142. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences.* Academic Press; 2013. 459 p.
143. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 6 sept 2003;327(7414):557-60.
144. Ioannidis JPA, Patsopoulos NA, Evangelou E. Heterogeneity in Meta-Analyses of Genome-Wide Association Investigations. *PLOS ONE.* 5 sept 2007;2(9):e841.
145. Meta-Regression. In: *Introduction to Meta-Analysis [Internet].* John Wiley & Sons, Ltd; 2009 [cité 12 mai 2023]. p. 187-203. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9780470743386.ch20>
146. Publication Bias. In: *Introduction to Meta-Analysis [Internet].* John Wiley & Sons, Ltd; 2009 [cité 12 mai 2023]. p. 277-92. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9780470743386.ch30>
147. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 13 sept 1997;315(7109):629-34.
148. Sterne JA, Egger M. Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: guidelines on choice of axis. *J Clin Epidemiol.* oct 2001;54(10):1046-55.
149. Sanabria E, Cuenca RE, Estes MÁ, Maldonado M. Benzodiazepines: Their Use either as Essential Medicines or as Toxics Substances. *Toxics.* 1 févr 2021;9(2):25.
150. Wick JY. The history of benzodiazepines. *Consult Pharm J Am Soc Consult Pharm.* sept 2013;28(9):538-48.
151. Griffin CE, Kaye AM, Bueno FR, Kaye AD. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *Ochsner J.* 2013;13(2):214-23.
152. Edinoff AN, Nix CA, Hollier J, Sagrera CE, Delacroix BM, Abubakar T, et al. Benzodiazepines: Uses, Dangers, and Clinical Considerations. *Neurol Int.* 10 nov 2021;13(4):594-607.
153. Kienitz R, Kay L, Beuchat I, Gelhard S, von Brauchitsch S, Mann C, et al. Benzodiazepines in the Management of Seizures and Status Epilepticus: A Review of Routes of Delivery, Pharmacokinetics, Efficacy, and Tolerability. *CNS Drugs.* 2022;36(9):951-75.
154. Cheng JS, Huang WF, Lin KM, Shih YT. Characteristics associated with benzodiazepine usage in elderly outpatients in Taiwan. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2008;23(6):618-24.
155. Dealberto MJ, Seeman T, McAvay GJ, Berkman L. Factors related to current and subsequent psychotropic drug use in an elderly cohort. *J Clin Epidemiol.* mars 1997;50(3):357-64.
156. Préville M, Hébert R, Boyer R, Bravo G. Correlates of psychotropic drug use in the elderly compared to adults aged 18-64: results from the Quebec Health Survey. *Aging Ment Health.* août 2001;5(3):216-24.

157. Akil H, Perraud A, Jauberteau MO, Mathonnet M. Tropomyosin-related kinase B/brain derived-neurotrophic factor signaling pathway as a potential therapeutic target for colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 14 janv 2016;22(2):490-500.
158. Dalton SO, Laursen TM, Ross L, Mortensen PB, Johansen C. Risk for Hospitalization With Depression After a Cancer Diagnosis: A Nationwide, Population-Based Study of Cancer Patients in Denmark From 1973 to 2003. *J Clin Oncol*. 17 févr 2009;27(9):1440-5.
159. Shaheen Al Ahwal M, Al Zaben F, Khalifa DA, Sehlo MG, Ahmad RG, Koenig HG. Depression in patients with colorectal cancer in Saudi Arabia. *Psychooncology*. sept 2015;24(9):1043-50.
160. Oh TK, Hwang I, Song IA. Long-term benzodiazepine usage and mortality in patients with chronic non-cancer musculoskeletal pain: A Nationwide cohort study. *Pain Pract* [Internet]. [cité 4 nov 2023];n/a(n/a). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/papr.13312>
161. Kim HB, Myung SK, Park YC, Park B. Use of benzodiazepine and risk of cancer: A meta-analysis of observational studies. *Int J Cancer*. 1 févr 2017;140(3):513-25.
162. Peng TR, Yang LJ, Wu TW, Chao YC. Hypnotics and Risk of Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Med Kaunas Lith*. 1 oct 2020;56(10):513.
163. Brandt J, Leong C. Benzodiazepines and Z-Drugs: An Updated Review of Major Adverse Outcomes Reported on in Epidemiologic Research. *Drugs RD*. déc 2017;17(4):493-507.
164. Li J, Gao H, Zhang H, Lin W. Effects of propofol, benzodiazepines, and opioids on survival in cancer patients: a retrospective cohort study based on MIMIC-III. *Biotechnol Genet Eng Rev*. 9 mars 2023;0(0):1-14.
165. Kurko T a. T, Saastamoinen LK, Tähkäpää S, Tuulio-Henriksson A, Taiminen T, Tiihonen J, et al. Long-term use of benzodiazepines: Definitions, prevalence and usage patterns - a systematic review of register-based studies. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. nov 2015;30(8):1037-47.
166. de Gier N, Gorgels W, Lucassen P, Oude Voshaar R, Mulder J, Zitman F. Discontinuation of long-term benzodiazepine use: 10-year follow-up. *Fam Pract*. 1 juin 2011;28(3):253-9.
167. Sjöstedt C, Ohlsson H, Li X, Sundquist K. Socio-demographic factors and long-term use of benzodiazepines in patients with depression, anxiety or insomnia. *Psychiatry Res*. 1 mars 2017;249:221-5.
168. INSEE. Fichiers des personnes décédées depuis 1970 [Internet]. [cité 9 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/information/4190491>
169. Zafar SN, Hu CY, Snyder RA, Cuddy A, You YN, Lowenstein LM, et al. Predicting Risk of Recurrence After Colorectal Cancer Surgery in the United States: An Analysis of a Special Commission on Cancer National Study. *Ann Surg Oncol*. 1 août 2020;27(8):2740-9.
170. Weiser MR. AJCC 8th Edition: Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. juin 2018;25(6):1454-5.

171. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. Arlington, VA, US: American Psychiatric Publishing, Inc.; 1994. xxvii, 886 p. (Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed).
172. Fransgaard T, Thygesen LC, Gögenur I. Association between metformin use after surgery for colorectal cancer and oncological outcomes: A nationwide register-based study. *Int J Cancer*. 01 2018;143(1):63-72.
173. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
174. Nayan M, Finelli A, Jewett MAS, Juurlink DN, Austin PC, Kulkarni GS, et al. Metformin Use and Kidney Cancer Outcomes in Patients With Diabetes: A Propensity Score Analysis. *Clin Genitourin Cancer*. avr 2017;15(2):300-5.
175. Guillaume E, Pornet C, Dejardin O, Launay L, Lillini R, Vercelli M, et al. Development of a cross-cultural deprivation index in five European countries. *J Epidemiol Community Health*. 1 mai 2016;70(5):493-9.
176. Marmot M, Allen J, Bell R, Bloomer E, Goldblatt P. WHO European review of social determinants of health and the health divide. *The Lancet*. 15 sept 2012;380(9846):1011-29.
177. Whitehead M. A typology of actions to tackle social inequalities in health. *J Epidemiol Community Health*. juin 2007;61(6):473-8.
178. Kogevinas M, Porta M. Socioeconomic differences in cancer survival: a review of the evidence. *IARC Sci Publ*. 1997;(138):177-206.
179. Woods LM, Rachet B, Coleman MP. Origins of socio-economic inequalities in cancer survival: a review. *Ann Oncol*. 1 janv 2006;17(1):5-19.
180. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, Fedewa SA, Butterly LF, Anderson JC, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(3):145-64.
181. Bryere J, Dejardin O, Launay L, Colonna M, Grosclaude P, Launoy G, et al. Socioeconomic status and site-specific cancer incidence, a Bayesian approach in a French Cancer Registries Network study. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP*. juill 2018;27(4):391-8.
182. Hoebel J, Kroll LE, Fiebig J, Lampert T, Katalinic A, Barnes B, et al. Socioeconomic Inequalities in Total and Site-Specific Cancer Incidence in Germany: A Population-Based Registry Study. *Front Oncol*. 2018;8:402.
183. Smith D, Thomson K, Bamba C, Todd A. The breast cancer paradox: A systematic review of the association between area-level deprivation and breast cancer screening uptake in Europe. *Cancer Epidemiol*. juin 2019;60:77-85.
184. Davies EA, Renshaw C, Dixon S, Møller H, Coupland VH. Socioeconomic and ethnic inequalities in screen-detected breast cancer in London. *J Public Health Oxf Engl*. déc 2013;35(4):607-15.

185. Afshar N, English DR, Milne RL. Factors Explaining Socio-Economic Inequalities in Cancer Survival: A Systematic Review. *Cancer Control J Moffitt Cancer Cent.* 2021;28:10732748211011956.
186. Kuznetsov L, Maier W, Hunger M, Meyer M, Mielck A. Associations between regional socioeconomic deprivation and cancer risk: Analysis of population-based Cancer Registry data from Bavaria, Germany. *Prev Med.* oct 2011;53(4-5):328-30.
187. Kuznetsov L, Maier W, Hunger M, Meyer M, Mielck A. Regional deprivation in Bavaria, Germany: linking a new deprivation score with registry data for lung and colorectal cancer. *Int J Public Health.* oct 2012;57(5):827-35.
188. Sannino N, Biga J, Kurth T, Picon E. Quand l'universalisme proportionné devient relatif : l'accès aux soins des travailleurs non-salariés. *Santé Publique.* 2018;S1(HS1):165-73.
189. Institut National du Cancer. La stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030 [Internet]. [cité 13 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Strategie-de-lutte-contre-les-cancers-en-France/La-strategie-decennale-de-lutte-contre-les-cancers-2021-2030>
190. Institut National du Cancer. Plan Cancer 2014–2019 [Internet]. [cité 13 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Strategie-de-lutte-contre-les-cancers-en-France/Les-Plans-cancer/Le-Plan-cancer-2014-2019>
191. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet Lond Engl.* 17 mars 2018;391(10125):1023-75.
192. Bryere J, Pornet C, Copin N, Launay L, Gusto G, Grosclaude P, et al. Assessment of the ecological bias of seven aggregate social deprivation indices. *BMC Public Health.* 17 janv 2017;17(1):86.
193. Barnett P, Oshinowo I, Cooper C, Taylor C, Smith S, Pilling S. The association between social class and the impact of treatment for mental health problems: a systematic review and narrative synthesis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 1 avr 2023;58(4):581-603.
194. Merabtine T, Tarhini Z, Preux PM, Christou N, Jost J. Effects of antidepressant and antipsychotic medication on peripheral brain-derived neurotrophic factor concentration: Systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 1 juill 2024;337:115946.
195. Poiseuil M, Payet C, Molinié F, Dabakuyo-Yonli TS, Mathoulin-Pelissier S, Amadeo B, et al. Survival after breast cancer according to participation in organised or opportunistic screening and deprivation. *Cancer Epidemiol.* 1 févr 2023;82:102312.
196. Pornet C, Delpierre C, Dejardin O, Grosclaude P, Launay L, Guittet L, et al. Construction of an adaptable European transnational ecological deprivation index: the French version. *J Epidemiol Community Health.* nov 2012;66(11):982-9.
197. Delacôte C, Ariza JM, Delacour-Billon S, Ayrault-Piault S, Borghi G, Menanteau K, et al. Socioeconomic and geographic disparities of breast cancer incidence according to stage at diagnosis in France. *Cancer Causes Control.* 1 févr 2024;35(2):241-51.

198. Sun Y, Vedsted P, Fenger-Grøn M, Wu CS, Bech BH, Olsen J, et al. Cancer Mortality in People Treated with Antidepressants before Cancer Diagnosis: A Population Based Cohort Study. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138134.
199. Haynes SR, Lawler PG. An assessment of the consistency of ASA physical status classification allocation. *Anaesthesia*. mars 1995;50(3):195-9.
200. Pull CB. DSM-5 et CIM-11. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. 1 oct 2014;172(8):677-80.
201. Gill MD, Bramble MG, Hull MA, Mills SJ, Morris E, Bradburn DM, et al. Screen-detected colorectal cancers are associated with an improved outcome compared with stage-matched interval cancers. *Br J Cancer*. 25 nov 2014;111(11):2076-81.
202. Godbole C, Bhangu A, Bowley DM, Subramanian T, Kamarajah SK, Karandikar S. Impact of socioeconomic deprivation on short-term outcomes and long-term overall survival after colorectal resection for cancer. *Int J Colorectal Dis*. 1 déc 2019;34(12):2101-9.
203. Hagedoorn P, Vandenneede H, Vanthomme K, Gadeyne S. Socioeconomic position, population density and site-specific cancer mortality: A multilevel analysis of Belgian adults, 2001-2011. *Int J Cancer*. 1 janv 2018;142(1):23-35.
204. Ito Y, Nakaya T, Nakayama T, Miyashiro I, Ioka A, Tsukuma H, et al. Socioeconomic inequalities in cancer survival: a population-based study of adult patients diagnosed in Osaka, Japan, during the period 1993-2004. *Acta Oncol Stockh Swed*. oct 2014;53(10):1423-33.
205. Jansen L, Eberle A, Emrich K, Gondos A, Holleczeck B, Kajüter H, et al. Socioeconomic deprivation and cancer survival in Germany: an ecological analysis in 200 districts in Germany. *Int J Cancer*. 15 juin 2014;134(12):2951-60.
206. Jeffreys M, Sarfati D, Stevanovic V, Tobias M, Lewis C, Pearce N, et al. Socioeconomic inequalities in cancer survival in New Zealand: the role of extent of disease at diagnosis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. mars 2009;18(3):915-21.
207. Stanbury JF, Baade PD, Yu Y, Yu XQ. Cancer survival in New South Wales, Australia: socioeconomic disparities remain despite overall improvements. *BMC Cancer*. 1 févr 2016;16:48.
208. Tervonen HE, Aranda S, Roder D, You H, Walton R, Morrell S, et al. Cancer survival disparities worsening by socio-economic disadvantage over the last 3 decades in new South Wales, Australia. *BMC Public Health*. 14 sept 2017;17(1):691.
209. Tron L, Belot A, Fauvernier M, Remontet L, Bossard N, Launay L, et al. Socioeconomic environment and disparities in cancer survival for 19 solid tumor sites: An analysis of the French Network of Cancer Registries (FRANCIM) data. *Int J Cancer*. 2019;144(6):1262-74.
210. Brewster DH, Thomson CS, Hole DJ, Black RJ, Stroner PL, Gillis CR. Relation between socioeconomic status and tumour stage in patients with breast, colorectal, ovarian, and lung cancer: results from four national, population based studies. *BMJ*. 7 avr 2001;322(7290):830-1.
211. MacDermid E, Pasch J, Fok KY, Pasch L, Premaratne C, Kotecha K, et al. The effect of socioeconomic deprivation on presentation stage and long-term outcomes in patients

- undergoing colorectal cancer resection in Western Sydney. *ANZ J Surg.* 2021;91(7-8):1563-8.
212. Askari A, Nachiappan S, Currie A, Latchford A, Stebbing J, Bottle A, et al. The relationship between ethnicity, social deprivation and late presentation of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol.* 1 avr 2017;47:88-93.
213. Assurance Maladie. Dépistage du cancer colorectal : les kits de dépistage livrés directement à domicile [Internet]. 2022 [cité 19 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.assurance-maladie.ameli.fr/presse/2022-03-01-dp-commande-en-ligne-kit-depistage-colorectal>
214. Rapport de certification, CHU de Limoges. Haute Aut Santé. 2024;
215. Aarts MJ, Lemmens VEPP, Louwman MWJ, Kunst AE, Coebergh JWW. Socioeconomic status and changing inequalities in colorectal cancer? A review of the associations with risk, treatment and outcome. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. oct 2010;46(15):2681-95.
216. Manser CN, Bauerfeind P. Impact of socioeconomic status on incidence, mortality, and survival of colorectal cancer patients: a systematic review. *Gastrointest Endosc.* juill 2014;80(1):42-60.e9.
217. Merletti F, Galassi C, Spadea T. The socioeconomic determinants of cancer. *Environ Health.* 5 avr 2011;10(Suppl 1):S7.
218. Unger JM, Moseley A, Ramsey SD, Osarogiagbon RU, Symington B, Hershman DL. Socioeconomic deprivation and cancer outcomes in patients treated in clinical trials. *J Clin Oncol.* 20 sept 2019;37(27_suppl):162-162.
219. Hole DJ, McArdle CS. Impact of socioeconomic deprivation on outcome after surgery for colorectal cancer. *Br J Surg.* 1 mai 2002;89(5):586-90.
220. Yu KX, Yuan WJ, Huang CH, Xiao L, Xiao RS, Zeng PW, et al. Socioeconomic deprivation and survival outcomes in patients with colorectal cancer. *Am J Cancer Res.* 15 févr 2022;12(2):829-38.
221. Jansen L, Behrens G, Finke I, Maier W, Gerken M, Pritzkuleit R, et al. Area-Based Socioeconomic Inequalities in Colorectal Cancer Survival in Germany: Investigation Based on Population-Based Clinical Cancer Registration. *Front Oncol.* 29 mai 2020;10:857.
222. Antunes L, Mendonça D, Bento MJ, Rachet B. No inequalities in survival from colorectal cancer by education and socioeconomic deprivation - a population-based study in the North Region of Portugal, 2000-2002. *BMC Cancer.* 5 août 2016;16:608.
223. Remes O, Mendes JF, Templeton P. Biological, Psychological, and Social Determinants of Depression: A Review of Recent Literature. *Brain Sci.* 10 déc 2021;11(12):1633.
224. Kovacevic T, Bokan D, Malbasa JD, Zaric B, Bursac D, Stojanovic G, et al. 2067P Influence of psychiatric disorders on survival in patients with lung cancer: Real-world data. *Ann Oncol.* 1 oct 2023;34:S1090.
225. Bellman V, Russell N, Depala K, Dellenbaugh A, Desai S, Vadukapuram R, et al. Challenges in Treating Cancer Patients With Unstable Psychiatric Disorder. *World J Oncol.* oct 2021;12(5):137-48.

226. Fawzy FI, Fawzy NW, Hyun CS, Elashoff R, Guthrie D, Fahey JL, et al. Malignant melanoma. Effects of an early structured psychiatric intervention, coping, and affective state on recurrence and survival 6 years later. *Arch Gen Psychiatry*. sept 1993;50(9):681-9.
227. Gupta R, Gupta K, Tripathi AK, Bhatia MS, Gupta LK. Effect of Mirtazapine Treatment on Serum Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Tumor Necrosis Factor- α in Patients of Major Depressive Disorder with Severe Depression. *Pharmacology*. 2016;97(3-4):184-8.
228. Fang CK, Chen HW, Chiang IT, Chen CC, Liao JF, Su TP, et al. Mirtazapine Inhibits Tumor Growth via Immune Response and Serotonergic System. *PLoS ONE*. 13 juill 2012;7(7):e38886.
229. Lv G, Wang T, Zhu H, Wang H, Sun W, Zhao L. Vortioxetine induces apoptosis and autophagy of gastric cancer AGS cells via the PI3K/AKT pathway. *FEBS Open Bio*. 26 sept 2020;10(10):2157-65.
230. Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol*. mars 2014;15(3):178-96.
231. Ouzounova M, Puisieux A. Transition épithélio-mésenchymateuse et cellules d'origine des cancers. *Bull Cancer (Paris)*. 1 déc 2017;104(12):1068-71.
232. Christou N, Perraud A, Blondy S, Jauberteau MO, Battu S, Mathonnet M. The extracellular domain of E cadherin linked to invasiveness in colorectal cancer: a new resistance and relapses monitoring serum-bio marker? *J Cancer Res Clin Oncol*. 1 juill 2017;143(7):1177-90.
233. Song Y, Ye M, Zhou J, Wang Z, Zhu X. Targeting E-cadherin expression with small molecules for digestive cancer treatment. *Am J Transl Res*. 15 juill 2019;11(7):3932-44.
234. Anurag S, Jeffrey S. EMT, cancer stem cells and drug resistance: an emerging axis of evil in the war on cancer. *Oncogene*. 7 juin 2010;29(34):4741-51.
235. Marcucci F, Ghezzi P, Rumio C. The role of autophagy in the cross-talk between epithelial-mesenchymal transitioned tumor cells and cancer stem-like cells. *Mol Cancer*. 30 janv 2017;16(1):3.
236. Moyret-Lalle C, Pommier R, Bouard C, Nouri E, Richard G, Puisieux A. Plasticité des cellules cancéreuses et dissémination métastatique. *médecine/sciences*. août 2016;32(8-9):725-31.
237. Mohammed A, Tajuddeen N. Antidiabetic compounds from medicinal plants traditionally used for the treatment of diabetes in Africa: A review update (2015–2020). *South Afr J Bot*. 1 mai 2022;146:585-602.
238. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017;60(9):1577-85.
239. Foretz M, Guigas B, Viollet B. Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential. *Nat Rev Endocrinol*. août 2023;19(8):460-76.
240. Rena G, Pearson ER, Sakamoto K. Molecular mechanism of action of metformin: old or new insights? *Diabetologia*. 2013;56(9):1898-906.

241. Towler MC, Hardie DG. AMP-activated protein kinase in metabolic control and insulin signaling. *Circ Res.* 16 févr 2007;100(3):328-41.
242. VIDAL [Internet]. [cité 15 mars 2024]. Vidal France. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/metformine-2339.html>
243. Choi YK, Park KG. Metabolic roles of AMPK and metformin in cancer cells. *Mol Cells.* oct 2013;36(4):279-87.
244. Martin-Castillo B, Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferraro C, Menendez JA. Metformin and cancer: Doses, mechanisms and the dandelion and hormetic phenomena. *Cell Cycle.* 15 mars 2010;9(6):1057-64.
245. Rattan R, Ali Fehmi R, Munkarah A. Metformin: An Emerging New Therapeutic Option for Targeting Cancer Stem Cells and Metastasis. *J Oncol* [Internet]. 2012 [cité 24 mars 2021];2012. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3373168/>
246. Boutaud M, Auger C, Verdier M, Christou N. Metformin Treatment Reduces CRC Aggressiveness in a Glucose-Independent Manner: An In Vitro and Ex Vivo Study. *Cancers.* 22 juill 2023;15(14):3724.
247. Valaee S, Yaghoobi MM, Shamsara M. Metformin inhibits gastric cancer cells metastatic traits through suppression of epithelial-mesenchymal transition in a glucose-independent manner. *PloS One.* 2017;12(3):e0174486.
248. Bao B, Wang Z, Ali S, Ahmad A, Azmi AS, Sarkar SH, et al. Metformin inhibits cell proliferation, migration and invasion by attenuating CSC function mediated by deregulating miRNAs in pancreatic cancer cells. *Cancer Prev Res Phila Pa.* mars 2012;5(3):355-64.
249. Klubo-Gwiedzinska J, Costello J, Patel A, Bauer A, Jensen K, Mete M, et al. Treatment with metformin is associated with higher remission rate in diabetic patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2013;98(8):3269-79.
250. Tan BK, Adya R, Chen J, Lehnert H, Sant Cassia LJ, Randeve HS. Metformin treatment exerts antiinvasive and antimetastatic effects in human endometrial carcinoma cells. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2011;96(3):808-16.
251. Janjetovic K, Harhaji-Trajkovic L, Misirkic-Marjanovic M, Vucicevic L, Stevanovic D, Zogovic N, et al. In vitro and in vivo anti-melanoma action of metformin. *Eur J Pharmacol.* 15 oct 2011;668(3):373-82.
252. Kato H, Sekine Y, Furuya Y, Miyazawa Y, Koike H, Suzuki K. Metformin inhibits the proliferation of human prostate cancer PC-3 cells via the downregulation of insulin-like growth factor 1 receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 22 mai 2015;461(1):115-21.
253. Shi B, Hu X, He H, Fang W. Metformin suppresses breast cancer growth via inhibition of cyclooxygenase-2. *Oncol Lett.* août 2021;22(2):615.
254. Cheng Y, Chen Y, Zhou C, Shen L, Tu F, Xu J, et al. For colorectal cancer patients with type II diabetes, could metformin improve the survival rate? A meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2020;44(1):73-81.

255. Kuan YC, Huang KW, Lin CL, Hu CJ, Kao CH. Effects of metformin exposure on neurodegenerative diseases in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 3 oct 2017;79:77-83.
256. Oh TK, Song IA. Metformin Use and the Risk of Cancer in Patients with Diabetes: A Nationwide Sample Cohort Study. *Cancer Prev Res (Phila Pa)*. 1 févr 2020;13(2):195-202.
257. Rollet F, Chauvenet M, Roche L, Hamza S, Lepage C, Faivre J, et al. Long-term net survival in patients with colorectal cancer in France: an informative contribution of recent methodology. *Dis Colon Rectum*. oct 2013;56(10):1118-24.
258. Joachim C, Macni J, Drame M, Pomier A, Escarmant P, Veronique-Baudin J, et al. Overall survival of colorectal cancer by stage at diagnosis: Data from the Martinique Cancer Registry. *Medicine (Baltimore)*. août 2019;98(35):e16941.
259. Bouvier AM, Jooste V, Lillini R, Marcos-Gragera R, Katalinic A, Giorgi Rossi P, et al. Differences in survival and recurrence of colorectal cancer by stage across population-based European registries. *Int J Cancer*. 5 avr 2024;
260. Rudolph C, Engholm G, Pritzkeleit R, Storm HH, Katalinic A. Colorectal Cancer Survival in German–Danish Border Regions—A Registry-Based Cohort Study. *Cancers*. 8 sept 2023;15(18):4474.
261. Muhamad NA, Ma'amor NH, Rosli IA, Leman FN, Abdul Mutalip MH, Chan HK, et al. Colorectal cancer survival among Malaysia population: data from the Malaysian National Cancer Registry. *Front Oncol*. 29 nov 2023;13:1132417.
262. Kittrongsiri K, Wanitsuwan W, Prechawittayakul P, Sangroongruangsri S, Cairns J, Chaikledkaew U. Survival analysis of colorectal cancer patients in a Thai hospital-based cancer registry. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. avr 2020;14(4):291-300.
263. Micheli A, Coebergh JW, Mugno E, Massimiliani E, Sant M, Oberaigner W, et al. European health systems and cancer care. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2003;14 Suppl 5:v41-60.
264. Assurance Maladie. Accès aux droits et aux soins [Internet]. [cité 27 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.assurance-maladie.ameli.fr/qui-sommes-nous/action/acces-soins>
265. Borghi G, Delacôte C, Delacour-Billon S, Ayrault-Piault S, Dabakuyo-Yonli TS, Delafosse P, et al. Socioeconomic Deprivation and Invasive Breast Cancer Incidence by Stage at Diagnosis: A Possible Explanation to the Breast Cancer Social Paradox. *Cancers*. janv 2024;16(9):1701.
266. van Eeghen EE, Bakker SD, van Bochove A, Loffeld RJLF. Impact of age and comorbidity on survival in colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol*. déc 2015;6(6):605-12.
267. Frederiksen BL, Osler M, Harling H, Ladelund S, Jørgensen T. Do patient characteristics, disease, or treatment explain social inequality in survival from colorectal cancer? *Soc Sci Med*. 1 oct 2009;69(7):1107-15.
268. Frederiksen BL, Osler M, Harling H, Danish Colorectal Cancer Group, Ladelund S, Jørgensen T. The impact of socioeconomic factors on 30-day mortality following elective

- colorectal cancer surgery: a nationwide study. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. mai 2009;45(7):1248-56.
269. Manceau G, Voron T, Mege D, Bridoux V, Lakkis Z, Venara A, et al. Prognostic factors and patterns of recurrence after emergency management for obstructing colon cancer: multivariate analysis from a series of 2120 patients. *Langenbecks Arch Surg*. 1 sept 2019;404(6):717-29.
270. Assurance Maladie. Dépistage organisé du cancer colorectal [Internet]. [cité 11 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haute-vienne/assure/sante/themes/cancer-colorectal/cancer-colorectal-depistage>
271. ELHadi A, Ashford-Wilson S, Brown S, Pal A, Lal R, Aryal K. Effect of Social Deprivation on the Stage and Mode of Presentation of Colorectal Cancer. *Ann Coloproctology*. août 2016;32(4):128-32.
272. Majano SB, Lyratzopoulos G, Rachet B, de Wit NJ, Renzi C. Do presenting symptoms, use of pre-diagnostic endoscopy and risk of emergency cancer diagnosis vary by comorbidity burden and type in patients with colorectal cancer? *Br J Cancer*. mars 2022;126(4):652-63.
273. Santé publique France. Cancer colorectal : un taux de participation aux tests de dépistage stable en 2021-2022 [Internet]. [cité 11 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2023/cancer-colorectal-un-taux-de-participation-aux-tests-de-depistage-stable-en-2021-2022>
274. Dejardin O, Bouvier AM, Herbert C, Velten M, Buemi A, Delafosse P, et al. Social and geographic disparities in access to reference care site for patients with colorectal cancer in France. *Br J Cancer*. 23 mai 2005;92(10):1842-5.
275. Launoy G, Le Coutour X, Gignoux M, Pottier D, Dugleux G. Influence of rural environment on diagnosis, treatment, and prognosis of colorectal cancer. *J Epidemiol Community Health*. août 1992;46(4):365-7.
276. Dejardin O, Jones AP, Rachet B, Morris E, Bouvier V, Jooste V, et al. The influence of geographical access to health care and material deprivation on colorectal cancer survival: Evidence from France and England. *Health Place*. 1 nov 2014;30:36-44.
277. Mahar AL, Kurdyak P, Hanna TP, Coburn NG, Groome PA. The effect of a severe psychiatric illness on colorectal cancer treatment and survival: A population-based retrospective cohort study. *PloS One*. 2020;15(7):e0235409.
278. Cheng V, Oveisi N, McTaggart-Cowan H, Loree JM, Murphy RA, De Vera MA. Colorectal Cancer and Onset of Anxiety and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Oncol*. 15 nov 2022;29(11):8751-66.
279. Colleoni M, Mandala M, Peruzzotti G, Robertson C, Bredart A, Goldhirsch A. Depression and degree of acceptance of adjuvant cytotoxic drugs. *The Lancet*. 14 oct 2000;356(9238):1326-7.
280. Baillargeon J, Kuo YF, Lin YL, Raji MA, Singh A, Goodwin JS. Effect of Mental Disorders on Diagnosis, Treatment, and Survival of Older Adults with Colon Cancer. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(7):1268-73.

281. Wieghard NE, Hart KD, Herzig DO, Lu KC, Tsikitis VL. Psychiatric Illness is a Disparity in the Surgical Management of Rectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 1 déc 2015;22(3):573-9.
282. Ho VP, Steinhagen E, Angell K, Navale SM, Schiltz NK, Reimer AP, et al. Psychiatric Disease in Surgically Treated Colorectal Cancer Patients. *J Surg Res*. mars 2018;223:8-15.
283. Arrieta O, Angulo LP, Núñez-Valencia C, Dorantes-Gallareta Y, Macedo EO, Martínez-López D, et al. Association of depression and anxiety on quality of life, treatment adherence, and prognosis in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Ann Surg Oncol*. juin 2013;20(6):1941-8.
284. Caruso R, Grassi L, Nanni MG, Riba M. Psychopharmacology in psycho-oncology. *Curr Psychiatry Rep*. sept 2013;15(9):393.
285. Thekdi SM, Trinidad A, Roth A. Psychopharmacology in cancer. *Curr Psychiatry Rep*. janv 2015;17(1):529.
286. Venkataramu VN, Ghotra HK, Chaturvedi SK. Management of psychiatric disorders in patients with cancer. *Indian J Psychiatry*. mars 2022;64(Suppl 2):S458-72.
287. Laoutidis ZG, Mathiak K. Antidepressants in the treatment of depression/depressive symptoms in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 16 mai 2013;13:140.
288. Ruano A, García-Torres F, Gálvez-Lara M, Moriana JA. Psychological and Non-Pharmacologic Treatments for Pain in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manage*. mai 2022;63(5):e505-20.
289. Bar-Sela G, Danos S, Visel B, Mashiach T, Mitnik I. The effect of complementary and alternative medicine on quality of life, depression, anxiety, and fatigue levels among cancer patients during active oncology treatment: phase II study. *Support Care Cancer*. 1 juill 2015;23(7):1979-85.
290. Zaki TA, Liang PS, May FP, Murphy CC. Racial and Ethnic Disparities in Early-Onset Colorectal Cancer Survival. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. févr 2023;21(2):497-506.e3.
291. Carde E. De l'origine à la santé, quand l'ethnique et la race croisent la classe. *Rev Eur Migr Int*. 1 déc 2011;27(3):31-55.
292. Santé publique France. Environnement socioéconomique et incidence des cancers en France [Internet]. [cité 2 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/notices/environnement-socioeconomique-et-incidence-des-cancers-en-france>
293. Dejardin O, Bouvier AM, Faivre J, Boutuereux S, De Pourville G, Launoy G. Access to care, socioeconomic deprivation and colon cancer survival. *Aliment Pharmacol Ther*. mai 2008;27(10):940-9.
294. Protani MM, Alotiby MKN, Seth R, Lawrence D, Jordan SJ, Logan H, et al. Colorectal cancer treatment in people with severe mental illness: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 17 nov 2022;31:e82.

295. Lall D, Engel N, Devadasan N, Horstman K, Criel B. Models of care for chronic conditions in low/middle-income countries: a « best fit » framework synthesis. *BMJ Glob Health*. 2018;3(6):e001077.
296. National center for complementary and integrative health NCCIH [Internet]. [cité 20 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.nccih.nih.gov/>
297. Savas P, Robertson A, Beatty L, Hookings E, McGee M, Marker J, et al. Patient preferences on the integration of complementary therapy with conventional cancer care: Complementary therapy and cancer preferences. *Asia Pac J Clin Oncol*. juin 2016;12(2):e311-8.
298. Cancer (IARC) TIA for R on. Global Cancer Observatory [Internet]. [cité 10 déc 2023]. Disponible sur: <https://gco.iarc.fr/>
299. Siegel RL, Wagle NS, Cercek A, Smith RA, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023;73(3):233-54.
300. Akimoto N, Ugai T, Zhong R, Hamada T, Fujiyoshi K, Giannakis M, et al. Rising incidence of early-onset colorectal cancer - a call to action. *Nat Rev Clin Oncol*. avr 2021;18(4):230-43.
301. Gado A, Ebeid B, Abdelmohsen A, Axon A. Colorectal cancer in Egypt is commoner in young people: Is this cause for alarm? *Alex J Med*. 1 sept 2014;50:197-201.
302. Mansoor I, Zahrani IH, Abdul Aziz S. Colorectal cancers in Saudi Arabia. *Saudi Med J*. mars 2002;23(3):322-7.
303. Salim EI, Moore MA, Al-Lawati JA, Al-Sayyad J, Bazawir A, Bener A, et al. Cancer epidemiology and control in the arab world - past, present and future. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2009;10(1):3-16.
304. Fayadh M, Sabih S, Quadri H. 8 years observational study on colorectal cancer in UAE. *J Coloproctology*. 1 sept 2019;39.
305. Malekzadeh R, Bishehsari F, Mahdavinia M, Ansari R. Epidemiology and molecular genetics of colorectal cancer in iran: a review. *Arch Iran Med*. mars 2009;12(2):161-9.
306. Theeb L, Tarazi A, Al-Kasaji M, Alduraidi H. Evaluating knowledge, attitudes, and practices toward breast cancer and breast cancer screening among females in Arab countries of the Middle East: A systematic literature review. *J Clin Oncol*. juin 2023;41(16_suppl):e18761-e18761.
307. Alhamid A, Hallak H. Systematic Review: Barriers to Breast Cancer Screening in Arab Countries. *J Chem Health Risks*. 26 oct 2023;13(3):845-70.
308. Sancho-Garnier H, Khazraji YC, Cherif MH, Mahnane A, Hsairi M, El Shalakamy A, et al. Overview of cervical cancer screening practices in the extended Middle East and North Africa countries. *Vaccine*. 30 déc 2013;31 Suppl 6:G51-57.
309. Shamseddine A, Chehade L, Al Mahmasani L, Charafeddine M. Colorectal Cancer Screening in the Middle East: What, Why, Who, When, and How? *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. mai 2023;(43):e390520.

310. Hashim M, Abdelrahim DN, Ahmed S, Tahir B, Youssef M, Mousannef J, et al. Knowledge, Awareness, and Practices of University Students Toward the Role of Dietary and Lifestyle Behaviors in Colorectal Cancer: A Cross-Sectional Study from Sharjah/UAE. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 1 mars 2022;23(3):815-22.
311. Hussain I, Majeed A, Rasool MF, Hussain M, Imran I, ullah M, et al. Knowledge, attitude, preventive practices and perceived barriers to screening about colorectal cancer among university students of newly merged district, Kpk, Pakistan – A cross-sectional study. *J Oncol Pharm Pract*. 1 mars 2021;27(2):359-67.
312. Rocke KD. Colorectal Cancer Knowledge and Awareness Among University Students in a Caribbean Territory: a Cross-sectional Study. *J Cancer Educ Off J Am Assoc Cancer Educ*. juin 2020;35(3):571-8.
313. Tarhini Z, Jost J, Ratsimbazafy V, Preux PM, Salameh P, Al-Hajje A, et al. Knowledge of epilepsy, quality of life, and psychiatric comorbidities in Lebanese adults with epilepsy. *Epilepsy Behav EB*. nov 2022;136:108924.
314. Sample Size Calculator by Raosoft, Inc. [Internet]. [cité 23 avr 2023]. Disponible sur: <http://www.raosoft.com/samplesize.html>
315. UIS Statistics [Internet]. [cité 23 avr 2023]. Disponible sur: <http://data.uis.unesco.org/>
316. Al-Dahshan A, Chehab M, Bala M, Omer M, AlMohamed O, Al-Kubaisi N, et al. Colorectal cancer awareness and its predictors among adults aged 50-74 years attending primary healthcare in the State of Qatar: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 7 juill 2020;10(7):e035651.
317. Al-Sharbatti S, Muttappallymyalil J, Sreedharan J, Almosawy Y. Predictors of Colorectal Cancer Knowledge among Adults in the United Arab Emirates. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 27 sept 2017;18(9):2355-9.
318. Moussallem M, Jreij M, Yeretzián JS, Asmar MK, Bou-Orm IR. Colorectal cancer screening knowledge and uptake in Lebanon: a national survey. *Rev D'Épidémiologie Santé Publique*. 1 avr 2022;70(2):67-73.
319. Kasi PM, Shahjehan F, Cochuyt JJ, Li Z, Colibaseanu DT, Merchea A. Rising Proportion of Young Individuals With Rectal and Colon Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. mars 2019;18(1):e87-95.
320. You YN, Xing Y, Feig BW, Chang GJ, Cormier JN. Young-onset colorectal cancer: is it time to pay attention? *Arch Intern Med*. 13 févr 2012;172(3):287-9.
321. Al Busaidi N, Shanmugam P, Manoharan D. Diabetes in the Middle East: Government Health Care Policies and Strategies that Address the Growing Diabetes Prevalence in the Middle East. *Curr Diab Rep*. 4 févr 2019;19(2):8.
322. El-Kebbi IM, Bidikian NH, Hneiny L, Nasrallah MP. Epidemiology of type 2 diabetes in the Middle East and North Africa: Challenges and call for action. *World J Diabetes*. 15 sept 2021;12(9):1401-25.
323. Bocci G, Troiano G, Messina G, Nante N, Civitelli S. Factors that could influence women's participation in colorectal cancer screening: an Italian study. *Ann Ig Med Prev E Comunita*. 2017;29(2):151-60.

324. Mitchell KA, Rawl SM, Champion VL, Jeffries PR, Welch JL. Development and psychometric testing of the colonoscopy embarrassment scale. *West J Nurs Res.* juin 2012;34(4):548-64.
325. Aamar A, Butt Z, Madhani K, Hussain I, Garsten J, Aslanian H. Effect of a Novel Patient Garment on Perceived Privacy during Colonoscopy: A Simple Approach to Minimize Embarrassment. *Gastroenterol Res Pract.* 27 janv 2019;2019:e2467101.
326. Menees SB, Inadomi JM, Korsnes S, Elta GH. Women patients' preference for women physicians is a barrier to colon cancer screening. *Gastrointest Endosc.* 1 août 2005;62(2):219-23.
327. Probst C, Manthey J, Rehm J. Understanding the prevalence of lifetime abstinence from alcohol: An ecological study. *Drug Alcohol Depend.* 1 sept 2017;178:126-9.
328. Safiri S, Nejadghaderi SA, Noori M, Sullman MJM, Collins GS, Kaufman JS, et al. Burden of diseases and injuries attributable to alcohol consumption in the Middle East and North Africa region, 1990–2019. *Sci Rep.* 11 nov 2022;12(1):19301.
329. Khattab A, Javaid A, Iraqi G, Alzaabi A, Ben Kheder A, Koniski ML, et al. Smoking habits in the Middle East and North Africa: Results of the BREATHE study. *Respir Med.* déc 2012;106:S16-24.
330. Choi JW, Hua TNM. Impact of Lifestyle Behaviors on Cancer Risk and Prevention. *J Lifestyle Med.* 31 janv 2021;11(1):1-7.
331. Pollack LA, Blackman DK, Wilson KM, Seeff LC, Nadel MR. Colorectal cancer test use among Hispanic and non-Hispanic U.S. populations. *Prev Chronic Dis.* avr 2006;3(2):A50.
332. Ioannou GN, Chapko MK, Dominitz JA. Predictors of colorectal cancer screening participation in the United States. *Am J Gastroenterol.* sept 2003;98(9):2082-91.
333. Cohen SA, Cohen LE, Tijerina JD. The impact of monthly campaigns and other high-profile media coverage on public interest in 13 malignancies: a Google Trends analysis. *Ecanermedalscience.* 2020;14:1154.

Appendix A: Factor analysis for knowledge scale

Loading on 4 factors	F1 Symptoms	F2 Risk factors	F3 Colonoscopy	F4 CRC prevention
- Symptoms of CRC includes weakness and fatigue	0.69			
- Symptoms of CRC includes change in bowel habits (diarrhea and \ or constipation)	0.65			
- Symptoms of CRC includes unexplained weight loss	0.64			
- Older age is a risk factor for colorectal cancer		0.70		
- Male Gender is a risk factor for colorectal cancer		0.66		
- Diabetes mellitus is a risk factor for colorectal cancer		0.59		
- Obesity is a risk factor for colorectal cancer		0.52		
- Colonoscopy is the gold standard method of colorectal cancer screening			0.68	
- Colonoscopy is a dangerous procedure in CRC			0.64	
- Colonoscopy can help in early detection of colorectal cancer			0.52	
- Colorectal cancer is preventable.				0.76
- Detection of colorectal cancer at early stages can be curable with a good prognosis				0.60

Percentage of variance explained	47%
Varimax rotation	
Cronbach's alpha	0.5
Kaiser-Meyer-Olkin (KMO)	0.704
Bartlett's test of sphericity	<0.001

Appendix B: bivariate analysis for knowledge scale

Variables	Bad knowledge n (%)	Good knowledge n (%)	p-value
Age	23.3 ± 7.5	24.3 ± 7.6	0.10
Sex			0.11
Male	49 (4.2)	1105 (95.8)	
Female	111 (3.2)	3332 (96.8)	
Marital status			0.08
Single	139 (3.7)	3606 (96.3)	
Married	21 (2.5)	831 (97.5)	
Country			0.002
Jordan	49 (6.0)	762 (94.0)	
Iraq	22 (2.9)	747 (97.1)	
KSA	15 (3.4)	423 (96.6)	
Syria	17 (3.8)	433 (96.2)	
Palestine	15 (3.1)	463 (96.9)	
Lebanon	32 (2.9)	1075 (97.1)	
Egypt	9 (1.8)	490 (98.2)	
Others (Kuwait, UAE, Qatar)	1 (2.2)	44 (97.8)	
University level			0.74
Baccalaureate/diploma	137 (3.5)	3746 (96.5)	
Master/doctorate	23 (3.2)	691 (96.8)	
Study field			<0.001
Health field	57 (2.1)	2694 (97.9)	
Not health field	103 (5.6)	1743 (94.4)	
Income of parents			0.31
≤1000 USD/month	123 (3.6)	3270 (96.4)	
<1000 USD/month	35 (3.0)	1137 (97.0)	
Residence area			0.99
Rural	47 (3.5)	1312 (96.5)	
Urban	113 (3.5)	3125 (96.5)	
Smoking			0.47
Never smoker	132 (3.4)	3793 (96.6)	
Former smoker	4 (3.5)	109 (96.5)	
Current smoker	24 (4.3)	535 (95.7)	
Alcohol consumption			0.15
Never drank alcohol	151 (3.4)	4269 (96.6)	
Social drinker	8 (4.7)	161 (95.3)	
Daily drinker	1 (12.5)	7 (87.5)	

Appendix C: Comparison of attitude and practices between countries

Questions (answer: agree/strongly agree)	Jordan	Iraq	KSA	Syria	Palestine	Lebanon	Egypt
Attitudes towards CRC							
It is important for me to know about CRC	774 (95.4)	749 (97.4)	431 (98.4)	432 (96.0)	464 (97.1)	1096 (99.0)	491 (98.4)
Colorectal cancer is a serious public health issue	765 (94.3)	733 (95.3)	412 (94.1)	431 (95.8)	455 (95.2)	1081 (97.7)	485 (97.2)
CRC screening for early detection is not beneficial	205 (25.3)	83 (10.8)	78 (17.8)	39 (8.7)	65 (13.6)	92 (8.3)	54 (10.8)
You don't need colonoscopy even if you feel healthy without symptoms	445 (54.9)	511 (66.4)	273 (62.3)	256 (56.9)	240 (50.2)	528 (47.7)	274 (54.9)
I have a willingness to pay for screening if not covered by health insurance	566 (69.8)	545 (70.9)	314 (71.7)	324 (72.0)	363 (75.9)	740 (66.8)	353 (70.7)
Colonoscopy is embarrassing	531 (65.5)	499 (64.9)	273 (62.3)	262 (58.2)	302 (63.2)	565 (51.0)	331 (66.3)
Fecal test is embarrassing	378 (46.6)	269 (35.0)	120 (27.4)	101 (22.4)	148 (31.0)	262 (23.7)	158 (31.7)
Practices towards CRC							
I will take part in education activities related to CRC prevention and screening	728 (89.8)	707 (91.9)	394 (90.0)	390 (86.7)	421 (88.1)	992 (89.6)	457 (91.6)
I will collect any information about CRC intentionally	749 (92.4)	737 (95.8)	406 (92.7)	430 (95.6)	452 (94.6)	1046 (94.5)	474 (95.0)
I will undergo early screening for colon cancer if my doctor advises me to do so	669 (82.5)	640 (83.2)	369 (84.2)	373 (82.9)	410 (85.8)	945 (85.4)	421 (84.4)
I will stop smoking and alcohol abuse	736 (90.8)	728 (94.7)	419 (95.7)	391 (86.9)	445 (93.1)	1003 (90.6)	491 (98.4)
I will perform regular physical examination	768 (94.7)	740 (96.2)	423 (96.6)	413 (91.8)	460 (96.2)	1058 (95.6)	490 (98.2)
I will take less meat to prevent CRC	730 (90.0)	714 (92.8)	406 (92.7)	375 (83.3)	448 (93.7)	1035 (93.5)	465 (93.2)

Annexe 3.2. Questionnaire KAP

Link to the survey.

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSeM_E_zO3UoGx0PXPVcLdVGCtfBgfM_jvsaAlnvckTRA4JM3g/viewform?usp=sf_link

Variables

1- Sociodemographic information

- Age = (15-40 Years)
- العمر
- Sex = (Male vs Female)
- الجنس ذكر أنثى
- Marital Status = (Single vs Married)
- الحالة الاجتماعية أعزب متزوج(ة)
- Country = (Lebanon, Jordan, Iraq, Egypt, Saudi Arabia, Syria, Palestine)الدولة
- University levels = (Baccalaureate, Diploma, Master's/Doctorate)المستوى العلمي
- Study Field = (Medical vs non-Medical)التخصص
- Residence Area = (Rural vs Urban)منطقة السكن
- Family Monthly Income (in USD) = (Less than 1000, 1001-2000, More than 2000)
الدخل الشهري للأسرة، بالدولار الأمريكي
- How do you regard yourself concerning Tobacco Smoking? (Current Smoker, Former Smoker, Never Smoker) تدخين التبغ أو التدخين الإلكتروني
- How do you regard yourself concerning Alcohol drinking? (Daily Drinker, Social Drinker, never drank alcohol) شرب الكحول
- Have you been diagnosed or treated for cancer (Participant) = (No, yes colorectal cancer, yes cancer other than CRC) هل تم تشخيصك بنوع سرطان
- Has any of your close family members been diagnosed or treated for CRC = (No, yes colorectal cancer, yes cancer other than CRC)
هل تم تشخيص أو علاج أي من أفراد أسرتك ب سرطان القولون
- Has any of your close friends been diagnosed or treated for CRC? = (No, yes colorectal cancer, yes cancer other than CRC)
هل تم تشخيص أو علاج أي من أصدقائك المقربين بنوع سرطان

2- Awareness for colorectal cancer, please answer by yes or no
 ما هي مصادر المعلومات الخاصة بمعرفة سرطان القولون والتشخيص

Awareness of colorectal cancer (1 question)
Have you ever heard about colorectal cancer (CRC)?
Sources of information for CRC knowledge/ screening (If the answer above is yes)
<ul style="list-style-type: none"> - Scientific articles, books, courses - Health center visits (Physician, doctor etc.) - Awareness campaign, workshop, advertisement - Internet, social media - Traditional media (e.g., TV, radio, newspapers) - Friends/relatives, neighbors, coworkers - Personal mailed invitation

3- Knowledge of colorectal cancer (please answer by true or false)

Knowledge of colorectal cancer (true or false), 6 questions	Correct answer
Colorectal cancer is one of the most deadly cancers in the world يصنف سرطان القولون والمستقيم من بين السرطانات الأكثر فتكًا عالميًا	True
Only males can get colorectal cancer. يمكن أن يصاب الرجال فقط بسرطان القولون والمستقيم	False
Colorectal cancer can be an inherited disease. يمكن أن يكون سرطان القولون والمستقيم مرضًا وراثيًا	True
Colorectal cancer is preventable. يمكن الوقاية من سرطان القولون والمستقيم.	True
Detection of colorectal cancer at early stages can be curable with a good prognosis الكشف المبكر عن الإصابة بسرطان القولون يزيد فرص الشفاء منه مع تشخيص جيد	True
Colorectal cancer can be treated surgically جراحيا عبر استئصال الورم	True
Knowledge on risk factor (10 questions)	
Family history of colon cancer is a risk factor for colorectal cancer العامل الوراثي ووجود تاريخ عائلي لسرطان القولون والمستقيم هو عامل خطر للإصابة بسرطان القولون والمستقيم	True
High level of physical activity is a risk factor for colorectal cancer ارتفاع مستوى النشاط البدني هو عامل خطر للإصابة بسرطان القولون والمستقيم	False
Diabetes mellitus is a risk factor for colorectal cancer داء السكري هو عامل خطر للإصابة بسرطان القولون والمستقيم	True
Bowel disease is a risk factor for colorectal cancer مرض الأمعاء هو عامل خطر للإصابة بسرطان القولون والمستقيم	True
Older age is a risk factor for colorectal cancer الشيخوخة هي عامل خطر للإصابة بسرطان القولون والمستقيم	True
Male Gender is a risk factor for colorectal cancer الجنس "الذكر" هو عامل خطر للإصابة بسرطان القولون والمستقيم	True
Being underweight is a risk factor for colorectal cancer السمنة هو عامل خطر للإصابة بسرطان القولون والمستقيم	False
Tobacco use and drinking alcohol are risk factors for colorectal cancer استخدام التبغ وشرب الكحول هي عوامل خطر للإصابة بسرطان القولون والمستقيم	True
High and frequent intake of red and processed meats is a risk factor for colorectal cancer	True

كميات كبيرة ومتكررة من اللحوم الحمراء والمصنعة هي عامل خطر للإصابة بسرطان القولون والمستقيم	
High and frequent intake of fruits and vegetables are risk factors for colorectal cancer	False
كميات كبيرة ومتكررة من الفواكه والخضروات هي عامل خطر للإصابة بسرطان القولون والمستقيم	
Knowledge of the symptoms/signs of CRC? (5 questions)	
Symptoms of CRC includes rectal bleeding نزيف المستقيم	True
Symptoms of CRC includes unexplained weight loss فقدان الوزن غير المبرر	True
Symptoms of CRC includes change in bowel habits (diarrhea and \ or constipation) تغييراً في عادات الأمعاء كالإسهال أو الإمساك	True
Symptoms of CRC includes weakness and fatigue الضعف والتعب	True
Symptoms of CRC includes pain and/or lump in abdomen ألم في البطن/ وجود كتلة في البطن	True
Knowledge on screening methods and colonoscopy (5 questions)	
A positive Fecal occult blood test may be a sign of colorectal cancer الفحص المنظاري للقولون هي الطريقة القياسية الذهبية لفحص سرطان القولون والمستقيم	True
Colonoscopy is the gold standard method of colorectal cancer screening	True
Colonoscopy can help to prevent colorectal cancer يمكن أن يساعد الفحص المنظاري للقولون في الوقاية من سرطان القولون والمستقيم	True
Colonoscopy can help in early detection of colorectal cancer يمكن أن يساعد الفحص المنظاري للقولون في الكشف المبكر عن سرطان القولون والمستقيم	True
Colonoscopy is a dangerous procedure in CRC الفحص المنظاري للقولون هو وسيلة خطيرة	False
ان اختبار الدم الخفي الايجابي في البراز قد يكون علامة على الإصابة بسرطان القولون والمستقيم	

4- **Attitudes:** please answer by: Strongly agree, agree, disagree, strongly disagree

Attitudes towards CRC, 7 questions	
It is important for me to know about CRC من المهم بالنسبة لي أن أعرف عن سرطان القولون والمستقيم	
Colorectal cancer is a serious public health issue سرطان القولون والمستقيم هو مشكلة صحية عامة وخطيرة	
CRC screening for early detection is not beneficial فحص القولون للكشف المبكر عن السرطان هو امر غير مجدي وغير مفيد	
You don't need colonoscopy even if you feel healthy without symptoms لا يجب علي القيام بالفحص المنظاري للقولون اذا كنت اشعر بحالة جيدة ولم يكن لدي عوارض	
I have a willingness to pay for screening if not covered by health insurance لدي استعداد لدفع تكاليف الفحص التشخيصي لسرطان القولون إذا لم يكن مشمولاً بالتأمين الصحي	
Colonoscopy is embarrassing الفحص المنظاري للقولون بواسطة منظار القولون هو امر محرج بالنسبة لي	
Fecal test is embarrassing فحص القولون عبر فحص البراز هو امر محرج بالنسبة لي	

5- **practices:** please answer by: Strongly agree, agree, disagree, strongly disagree

Practices towards CRC, 6 questions
I will take part in education activities related to CRC prevention and screening سأشارك في الأنشطة التعليمية والتوعوية المتعلقة بالوقاية من سرطان القولون والتشخيص المبكر
I will collect any information about CRC intentionally سأجمع واقوي معلوماتي عن سرطان القولون
I will undergo early screening for colon cancer if my doctor advises me to do so انا على استعداد للقيام بفحص الكشف المبكر عن سرطان القولون في المستقبل
I will stop smoking سوف ابتعد عن التدخين لكي احمي نفسي من سرطان القولون
I will perform regular physical examination سوف امارس الرياضة باستمرار لكي احمي نفسي من سرطان القولون
I will take less meat to prevent CRC سوف اقلل من اكل اللحوم الحمراء والمصنعة لكي احمي نفسي من سرطان القولون

6- Perceived Barriers to CRC Screening (10 questions)

Please answer for each factor if it is a “major barrier”, “minor barrier” or “not a barrier” to you to screen for colorectal cancer

Patient-related factors
Lack of time for screening ضيق الوقت لاجراء الفحص
Lack of resources (High cost and lack of coverage) التكلفة العالية للفحص المنظاري للقولون
عدم وجود تغطية صحية
Lack of interest about colorectal cancer غير مهتم بفحص القولون
Lack of available means for transportation عدم توفر او صعوبة لايجاد وسيلة نقل للذهاب الى المركز الصحي والقيام بفحص القولون
I feel Anxiety of CRC screening procedure and colonoscopy أشعر بالخوف من القيام بفحص القولون وعملية المنظار للقولون
I feel Fear of finding CRC through screening أشعر بالخوف من العثور على السرطان عبر فحص القولون
Practical and health system-related factors
Difficult to find a health center or to take an appointment for screening من الصعب العثور على مركز صحي أو ايجاد موعد للقيام بفحص القولون
Shortage of trained providers to conduct screening نقص في الاطباء المختصين باجراء فحص القولون
Poor advice from doctor regarding the importance of screening قلة حملات التوعية حول سرطان القولون والكشف المبكر
Poor of colon cancer awareness campaign, Lack of knowledge about CRC screening procedure عدم نصح الطبيب بشأن اهمية فحص القولون والكشف المبكر عن السرطان

Thank you for your participation.

Annexe 3.3. Comité d'éthique étude perspective KAP

Annexe 3.3.1. Egypte



Alexandria University
Research Ethics Review Committee

Faculty of
Dentistry.

ETHICS COMMITTEE CERTIFICATE OF EXEMPTION

Serial Number	0674
Research Title	Knowledge, attitude, and practices (KAP) of university students towards risk factors, screening and perceived barriers of screening regarding Colorectal Cancer (CRC). A Multi-Country study from the Eastern Mediterranean region.
Researchers' names	Amira Alhusseini Mansour Elwan
Submitted date	30-4-2023
Research Type	<input type="checkbox"/> MBA <input type="checkbox"/> MS <input type="checkbox"/> MD <input type="checkbox"/> Ph.D. <input type="checkbox"/> MD-Ph.D. <input checked="" type="checkbox"/> Research <input type="checkbox"/> Project

The application for ethical clearance for the research mentioned above was reviewed by the ethics committee of the faculty of Dentistry on 30-4-2023 in compliance with the Alexandria University ethics code and national regulation. **Ethical clearance has been granted.**

International No: IORG0008839

International No: IRB 00010556

Please be advised that the Ethics committee needs to be informed should any part of the research methodology change.

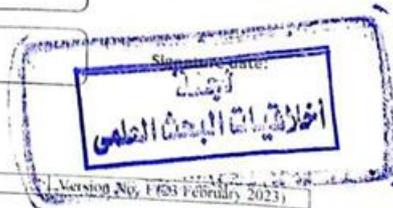
Reviewer's signature

Dr. H. Alfi

Signature date:

Rapporteur's signature

Amira Alhusseini Mansour Elwan



ETHICS COMMITTEE CERTIFICATE OF EXEMPTION

Version No. 1 (03 February 2023)

Annexe 3.3.2. Jordanie

 <p>كلية الطب SCHOOL OF MEDICINE</p>	 <p>QS WORLD UNIVERSITY RANKED</p>	 <p>الجامعة الأردنية THE UNIVERSITY OF JORDAN</p>
<p>الرقم: 2023/67 / 1952 التاريخ: 17/ 4 / 2023</p>		
<p>أ.د رئيس قسم علم الأمراض والأحياء الدقيقة والطب الشرعي تحية طيبة وبعد،،</p>		
<p>حيث ناقشت لجنة البحث العلمي في الكلية في جلستها رقم (2023-2022/5) المنعقدة بتاريخ 2023/1/3، البحث المقدم من د. مالك سلام كباحث مشارك، بعنوان: Knowledge, Attitudes, and Practices (KAP) of University Students towards Risk Factors, Screening, and Perceived Barriers of Screening regarding Colorectal Cancer (CRC): A Multi-Country Study from the Eastern Mediterranean Region حيث إن الباحثة الرئيسية هي: Zeinab Tarhini, a researcher at the Cancer Registry of the University Hospital of Limoges in France.</p>		
<p>فقد نسبت اللجنة بالموافقة على السير في إجراءات البحث.</p>		
<p>وتفضلوا بقبول فائق الاحترام،،،</p>		
<p>عميد كلية الطب الأستاذ الدكتور ياسر ريان</p>		<p>الأستاذ د. مكيه سلام نسخة: امينة من اللجنة.</p>
<p>هاتف: ٥٣٥٥٠٠٠ (٦-٩٦٢) فرعي: ٢٣٤٠٠ فاكس: ٥٣٠٠٨٢٠ (٦-٩٦٢) داخلي: ٢٣٥١١ عمان ١١٩٤٢ الأردن Tel.: (962-6) 5355000 Ext.: 23400 Fax: (962-6) 5300820 Ext: 23511 Amman 11942 Jordan http://medicine.ju.edu.jo E-mail: deanmed@ju.edu.jo</p>		

Annexe 4. Etude MAC

Annexe 4.1. Questionnaire étude MAC

Enquête sur l'utilisation des médecines complémentaires et alternatives par les patients atteints du cancer colorectal AlternatiVCCR

Le Questionnaire est adressé aux patients atteints du cancer colorectal concernant l'utilisation des médecines complémentaires et alternatives. Il est formé de 4 parties : variables sociodémographiques et cliniques, questionnaire sur la médecine complémentaire et alternative, questionnaire qualité de vie général.

J'accepte de participer à cette étude sur l'utilisation du MAC

- Oui
 Non

Si vous avez accepté de participer à l'étude MAC, veuillez répondre aux questions suivantes :
Nous vous remercions d'avoir accepté de participer à cette enquête, dans laquelle nous cherchons à décrire l'usage des médecines alternatives et complémentaires (MAC) chez des patients atteints d'un cancer digestif. L'objectif est descriptif, il n'y a pas de bonnes ou de mauvaises réponses et nous ne porterons aucun jugement sur les réponses.

Première partie : Variables démographiques et cliniques

1.1 ID (Numéro rempli par l'enquêteur) :

1.2.1. Ville de résidence :

1.2.2. Pays de résidence :

1.3. Date de naissance :

1.4. Sexe :

- Homme
 Femme

1.5. Date de naissance :

1.6. Etat civil :

- Célibataire
 Marié ; en couple
 Divorcé
 Veuf

1.7. Poids à la date de diagnostic : (rempli par l'enquêteur à partir du dossier médical du patient)

.....

1.8. Taille à la date du diagnostic (cm) : (A partir du **dossier médical** du patient)

.....

1.9. Veuillez cocher les comorbidités (physique/psychiques) dont vous êtes atteint (rempli à parti du dossier médical)

A partir du dossier médical du patient, et à voir avec les patients concernant les maladies psychiques si elles ne sont pas répertoriées dans leur dossier médical.

Si vous avez une comorbidité qui ne figure pas dans les options, choisissez l'option (Autres) et écrivez le nom de la comorbidité à côté.

- Infarctus du myocarde
 Insuffisance cardiaque congestive
 Maladie vasculaire périphérique (incluant l'anévrisme aortique)
 Maladie cérébrovasculaire (accident vasculaire cérébral avec ou sans séquelle, ou accident ischémique transitoire)
 Démence
 Pathologie pulmonaire chronique (Maladie pulmonaire obstructive chronique)

- Maladie du tissu conjonctif (connectivite)
- Pathologie ulcéreuse peptique
- Maladie hépatique légère (sans hypertension portale, incluant les hépatites chroniques)
- Maladie hépatique modérée ou sévère
- Diabète compliqué (rétinopathie, néphropathie, neuropathie...)
- Diabète non compliqué
- Hémiplégie
- Insuffisance rénale chronique (IRC) modérée à sévère
- Tumeur solide sans métastase (autre que cancer colorectal)
- Tumeur solide métastatique (autre que le cancer colorectal)
- Leucémie (aigüe ou chronique)
- Lymphome
- VIH avec SIDA
- Hypertension artérielle
- Dépression
- Anxiété
- Schizophrénie
- Trouble bipolaire
- Aucune de ces comorbidités
- Autres - précisez

1.10. Quels sont les médicaments hors cancer pris par le patient à la date du diagnostic (uniquement en DCI) (A partir du **dossier médical** du patient)

1.11. Date du diagnostic du cancer colorectal (A partir du **dossier médical** du patient)

1.12. Traitement/s du cancer colorectal (plusieurs réponses possibles)

- Chirurgie
- Chimiothérapie/Immunothérapie
- Radiothérapie
- Autres

Si autres précisez

1.13. Date de la chirurgie du cancer colorectal, si vous avez eu une chirurgie : (A partir du **dossier médical** du patient)

1.14. Type de chirurgie (A partir du **dossier médical** du patient)

- Coelioscopie
- Laparotomie
- Autre

Si autre précisez

1.15. Stomie (A partir du **dossier médical** du patient)

- Oui
- Non

1.16. Le site du cancer colorectal (A partir du **dossier médical** du patient)

- Colon droit
- Colon gauche
- Colon transverse
- Jonction rectosigmoïdienne
- Rectum

1.17. Stade du cancer au diagnostic (A partir du **dossier médical** du patient)

- In situ
- I
- II
- III
- IV
- Information manquante

1.18. Type histologique du cancer colorectal (A partir du **dossier médical** du patient)

- In situ
- Adénocarcinome Lieberkühnien
- Adénocarcinome mucineux
- Carcinome médullaire
- Carcinome neuroendocrinel
- Adénocarcinome en bague à chaton
- Autres

Si autres précisez

1.19. Taille de la tumeur (cm) (A partir du **dossier médical** du patient)

1.20. Grade du cancer colorectal

- Bien différencié
- Moyennement différencié
- Peu différencié
- Indifférencié
- Information manquante

1.21. Récidive du cancer colorectal

- Pas de récurrence
- Oui, récurrence locale
- Oui, récurrence à distance
- Information manquante

1.22. Date de récurrence du cancer digestif, en cas de récurrence

1.23. Lieu de métastase en cas de métastase (plusieurs réponses possibles) (A partir du **dossier médical** du patient)

- Non applicable (pas de métastase)
- Information manquante (information non disponible dans le dossier)
- Pulmonaire
- Hépatique
- Péritonéale

- Osseuse
- Cérébrale
- Lymphatiques
- Médullaire
- Pleurale
- Surrénalienne
- Cutanée
- Autres

Si autres précisez

1.24. Quelle est votre niveau d'éducation scolaire ? (A partir de cette variable à remplir avec le patient)

- Aucune (je ne suis pas capable de lire et écrire)
- Aucune mais je suis capable de lire et écrire
- Niveau primaire (école maternelle et école élémentaire)
- Niveau secondaire (collège, lycées et certaines formations spécifiques)
- Niveau universitaire (université L-M-D, grandes écoles, formations spécifiques, etc.)
- Autres

Si autres précisez

1.25.1. Quelle était votre activité professionnelle principale ces 12 derniers mois ?

- Agriculteurs exploitants
- Artisans, commerçants et chefs d'entreprise
- Cadres et professions supérieures
- Employés
- Ouvriers
- Retraitée
- Etudiant
- Autre

Si autre précisez

1.26. Quelle est votre revenu par an ? (France, euros)

- < 22 000 / an
- Entre 22 000 et 48 000 /an
- > 48 000 / an

1.27.1. Est-ce que vous fumez

- Oui, je suis fumeur actif (je fume tous les jours)
- Je suis ancien fumeur (vous avez fumé au moins 100 cigarettes au cours de votre vie mais vous avez arrêté)
- Je suis non-fumeurs

1.27.2. Combien de paquets (20 cigarettes) consommez-vous par semaine ?

.....

1.28.1. Durant les douze derniers mois, à quelle fréquence avez-vous bu au moins une boisson alcoolisée

- Quotidiennement
- 5-6 jours par semaine
- 1-4 jours par semaine
- 1-3 jours par mois
- Moins d'1 fois par mois

Je n'ai pas consommé de boissons alcoolisées

1.28.2. Quand vous buvez de l'alcool, combien de verre standard prenez-vous en moyenne par jour ?

Chaque verre dans la figure ci-dessous est considéré comme 1 verre standard. Choisissez le nombre de verre standard utilisé par vous selon la figure ci-dessous.



- Non applicable (je ne bois pas d'alcool)
- 1 à 2 verres standard/jour
- 3 à 4
- 5 à 6
- 7 à 9
- 10 ou plus
- Autres

1.29.1. Antécédents familiaux de cancer digestif (plusieurs réponses possibles)

- Non
- Oui, premier degré (père, mère, frère/sœur ou enfants)
- Oui, deuxième degré (grands-parents, oncles, tantes, neveux...)

1.29.2. Antécédents familiaux de tous types de cancer hors cancer digestif (plusieurs réponses possibles)

- Non
- Oui, premier degré (père, mère, frère/sœur ou enfants)
- Oui, deuxième degré (grands-parents, oncles, tantes, neveux...)

1.30. Circonstance de découverte du cancer digestif

- Signes cliniques (lié à votre type de cancer)
- Dépistage organisé (vous avez 50 ans et plus, avec facteurs de risque moyenne pour le cancer colorectal, et vous étiez systématiquement invité à effectuer un test immunologique fécal FIT test)

- Dépistage individuel (quel que soit l'âge, avec des facteurs de risque élevés de cancer colorectal ex : antécédent de cancer colorectal ou d'adénome chez un parent du 1er degré de moins de 65 ans ou chez les deux parents quel que soit leur âge)
- Fortuite (mise en évidence par hasard du cancer colorectal au décours d'une démarche diagnostique pour un autre motif)

**Deuxième partie : Questionnaire médecine complémentaire et alternative :
Questionnaire MAC pour tous les patients (A remplir avec tous les patients)**

Définition de MAC:

La médecine complémentaire et alternative (MAC) est l'utilisation de diverses méthodes, pratiques et produits divers qui sont différentes de celles utilisées par la médecine conventionnelle. Il peut s'agir de méthodes manuelles comme l'acupuncture, de pratiques psychocorporelles comme la méditation, de produits de consommation comme les aliments et les plantes, et de méthodes spirituelles comme la prière.

La **médecine complémentaire** est utilisée pour **compléter la médecine conventionnelle**, et la **médecine alternative** est utilisée **à la place de la médecine conventionnelle**.

2.1. Avez-vous déjà entendu parler de la médecine alternative et complémentaire ?

- Jamais entendu
- Un peu entendu
- Bien connu

2.2. Si vous avez déjà entendu parler de la médecine alternative et complémentaire, quelles sont vos sources d'information (plusieurs réponses possibles)

- Je n'ai pas entendu parler des médecines alternatives et complémentaires.
- J'ai entendu de mon entourage.
- Médecin généraliste
- Oncologue
- Pharmacien
- Infirmière
- Nutritionniste
- Kinésithérapeute
- Un autre patient
- Praticiens de thérapie alternative, herboriste (tradipraticien) etc...
- Les médias (internet, TV, presse...)
- Contacts religieux
- Associations de patients
- Autre

Si autres précisez

2.3. Pensez-vous que l'efficacité de la médecine alternative et complémentaire a été prouvée scientifiquement ?

- Non, l'efficacité de MAC n'a pas été prouvée par des études scientifiques
- Oui, l'efficacité a été prouvée par des études scientifiques
- Je ne sais pas

2.4. Avez-vous eu recours à des médecines complémentaires et alternatives ?

- Non

- Oui, la médecine complémentaire (utilisée pour compléter la médecine conventionnelle)
- Oui, la médecine alternative (utilisée à la place de la médecine conventionnelle)
- Oui médecine complémentaire et alternative

2.5. Veuillez cocher ce que vous avez déjà utilisé dans cette liste après le diagnostic du cancer colorectal

2.5.1. De la liste des produits consommables (alimentation/plantes) suivante, cocher ce que vous avez utilisé comme traitement alternatif ou complémentaire à la suite du diagnostic de votre cancer (plusieurs réponses possibles).

- Phytothérapie (plantes, herbes, tisanes médicinales, etc.)
- Gemmothérapie (Sorte de phytothérapie, tissus embryonnaires des plantes en croissance, tels que les bourgeons et les jeunes pousses d'arbres et d'arbustes)
- Aromathérapie (Huiles essentielles)
- Homéopathie (doses très faibles d'une substance qui provoque des symptômes comparables à ceux du patient à dose normale))
- Vitamines/Minéraux (différentes de celles prescrites dans le protocole de chimiothérapie)
- Probiotiques (micro-organismes utiles qui constituent la flore buccale, intestinale)
- Produits diététiques / compléments alimentaires ex : produits hétéroprotéiné (non prescrites dans le protocole)
- Régime alimentaire choisi par vous-même (ex : Régime Servent-Schreiber, régime cétogène, régime Dukan)
- Aucune de ces propositions (je n'ai pas essayé aucune de ces propositions)
- Autre
Si autre précisez

2.5.2. Pour chaque type de produits consommables, précisez la fréquence d'utilisation. Si vous ne l'utilisez pas, cochez la case "Non applicable".

- Non applicable
- Quotidienne
- Hebdomadaire
- Mensuelle
- Annuelle
- Essai une fois

2.5.3. Veuillez écrire le nom précis du produit consommable ou régime que vous avez utilisé (Par exemple : nom de l'herbe, nom du régime, nom du légume/plante, nom de la vitamine, etc). La dose, et le nombre de dose/jour, et la voie d'administration (inhalation, orale, voie topique sur la peau, etc..)

Si non applicable, répondez par NA

.....

2.5.4. De la liste des pratiques manuelles suivante, cocher ce que vous avez utilisé comme traitement alternatif ou complémentaire à la suite du diagnostic de votre cancer (plusieurs réponses possibles).

- Ostéopathie (manipulations du système musculosquelettique et des techniques de relâchement myofascial)
- Etiopathie (une thérapie manuelle qui vise à supprimer les symptômes en agissant sur leur cause)

- Massage (Ensemble des techniques utilisant les mains et s'exerçant sur différentes parties du corps).
 - Réflexologie (stimulation de points réflexes situés sur différentes parties du corps).
 - Acupuncture (introduire de petites aiguilles dans la peau plus ou moins profondément sur des points précis)
 - Auriculothérapie (Thérapeutique fondée sur l'acupuncture de points de l'oreille externe).
 - Kinésiologie (appuie sur la tonicité des muscles pour identifier stress, blocages et charges émotionnelles non évacuées)
 - Fascia thérapie (approche manuelle, s'intéressant aux fascias)
 - Chiropraxie (manipulations effectuées à mains nues pour la libération des nerfs et le traitement des subluxations vertébrales responsables des troubles musculo-tendineux)
 - Hydrothérapie (une technique consistant à injecter de l'eau ou d'autres liquides dans le côlon par le rectum)
 - Aucune de ces propositions (je ne pratique aucune de ces propositions ni d'autres)
 - Autre
- Si autre précisez

2.5.6. Pour chaque type de pratique manuelle, précisez la fréquence d'utilisation. Si vous ne l'utilisez pas, cochez la case "Non applicable".

- Non applicable
- Quotidienne
- Hebdomadaire
- Mensuelle
- Annuelle
- Essai une fois

2.5.7. De la liste des pratiques psychocorporelles, cocher ce que vous avez utilisé comme traitement alternatif ou complémentaire à la suite du diagnostic de votre cancer (plusieurs réponses possibles).

- Méditation (pratique d'entraînement de l'esprit favorisant le bien-être mental)
- Hypnose, hypnothérapie (état modifié de conscience proche du sommeil ou de la méditation. Elle permet de rendre accessibles des ressources peu exploitées du cerveau et de se connecter à l'inconscient)
- Yoga (pratique de postures et d'exercices de respiration qui apporte un bien-être physique et mental)
- Relaxation (méthode pour diminuer les tensions musculaires et psychiques au moyen d'exercices agissant soit d'abord sur le mental, soit d'abord sur les muscles.
- Tai chi (gymnastique énergétique globale qui consiste à réaliser un ensemble de mouvements continus et circulaires exécutés avec lenteur et précision dans un ordre préétabli).
- Qigong (travail de l'énergie via le corps, exercices pratiqués régulièrement et quotidiennement, permettraient de retrouver l'équilibre spirituel, psychique et physique).
- Sophrologie (Elle combine des techniques de relaxation, de respiration et de visualisation positive)
- Visualisation (capacité mentale que nous avons de nous représenter un objet, un son, une situation, une émotion ou une sensation).
- Art thérapie (Musicothérapie, peintures, etc....)

- Thérapie par les animaux (la thérapie assistée par les animaux pour améliorer le bien-être et la santé de leurs patients)
 - Sylvothérapie (passer du temps dans la nature)
 - Aucune de ces propositions (je ne pratique aucune de ces propositions ni d'autres)
 - Autre
- Si autres précisez

2.5.8. Pour chaque type de pratique psychocorporelles, précisez la fréquence d'utilisation. Si vous n'utilisez aucun type, cochez la case "Non applicable" dans chaque ligne.

- Non applicable
- Quotidienne
- Hebdomadaire
- Mensuelle
- Annuelle
- Essai une fois

2.5.9. De la liste des pratiques énergétiques suivantes, cocher celles que vous avez utilisées comme traitement alternatif ou complémentaire à la suite du diagnostic de votre cancer (plusieurs réponses possibles).

- Magnétisme, Magnétiseurs / Guérisseur (Il transmet l'énergie magnétique pour traiter une problématique de santé)
 - Soins énergétiques (Pour rétablir l'harmonie, rééquilibrer le corps, l'âme et l'esprit)
 - Reiki (éveiller le processus dynamique de guérison en intervenant sur le champ vibratoire de la personne)
 - Lithothérapie (Croyance en un pouvoir qu'auraient certains cristaux de bijouterie au contact ou à proximité de l'être humain)
 - Coupeur de feu, barreur de feu (soulager les sensations de brûlures)
 - Aucune de ces propositions (je ne pratique aucune de ces propositions ni d'autres)
 - Autre
- Si autres précisez

2.5.10. Pour chaque type de pratique énergétique, précisez la fréquence d'utilisation. Si vous n'utilisez aucun type, cochez la case "Non applicable" dans chaque ligne.

- Non applicable
- Quotidienne
- Hebdomadaire
- Mensuelle
- Annuelle
- Essai une fois

2.5.11. De la liste des pratiques religieuses suivantes, cocher ce que vous avez utilisé comme traitement alternatif ou complémentaire à la suite du diagnostic de votre cancer (plusieurs réponses possibles).

- Prière
- Se rendre dans un lieu de culte

- Se référer à une personne responsable du culte
- Port de signes religieux
- Aucune de ces propositions (je ne pratique aucune de ces propositions ni d'autres)
- Autres

Si autres précisez

2.5.12. Pour chaque type de pratiques religieuses, précisez la fréquence d'utilisation. Si vous n'utilisez aucun type, cochez la case "Non applicable" dans chaque ligne.

- Non applicable
- Quotidienne
- Hebdomadaire
- Mensuelle
- Annuelle
- Essai une fois

2.5.13. Avez-vous / Utilisez-vous d'autres pratiques spirituelles ?

Section 3 : Non-utilisateurs MAC (Je n'ai jamais eu recours aux MAC)

(A remplir avec les non-utilisateurs de MAC)

(Si vous avez déjà utilisé des produits/pratiques de MAC, répondez par "non applicable" à ces deux questions de la section 4 et passez à la section 5).

3.1. Si vous n'avez pas utilisé les MAC : pour quelle(s) raison(s) vous n'avez pas eu recours ? (Plusieurs réponses possibles)

- Non applicable (j'utilise les MAC)
- Je ne connaissais pas ce type de traitement
- On ne m'a jamais proposé ce type de traitement
- Je ne suis pas intéressé
- Je n'ai pas les moyens de payer ces traitements
- J'ai peur des effets secondaires.
- On m'a déconseillé d'utiliser ce type de traitement (médecin ou un soignant)
- Un membre de la famille (campagne, enfant, parents) s'oppose à l'utilisation de ces traitements
- Je n'ai pas besoin de ces médecines, ma prise en charge classique me satisfait
- Autre

Si autres précisez

3.2. Si vous n'avez pas encore utilisé à ce jour les MAC, est-ce que néanmoins vous envisageriez un jour d'y avoir recours

- Oui
- Non/jamais
- Je ne sais pas, je me pose la question

Section 4 : J'ai déjà eu recours aux MAC (A remplir avec les utilisateurs de MQC)

Si vous n'avez jamais eu recours aux MAC, répondez par "non applicable" aux questions de cette section

Si vous avez utilisé les MAC, répondez aux questions par la réponse convenable

4.1. Si vous avez un cancer du côlon, A quel moment de la maladie avez-vous eu recours à ces médecines complémentaires et alternatives ? (Plusieurs réponses possibles)

- Avant la chirurgie
- Pendant la chirurgie
- Après la chirurgie
- Pendant et après la chimiothérapie adjuvante (si vous l'avez reçu)
- Non applicable

4.2. Si vous avez un cancer du rectum, A quel moment de la maladie avez-vous eu recours à ces médecines complémentaires et alternatives ? (Plusieurs réponses possibles)

- Avant la chimiothérapie et/ou la radiothérapie première (s) (néoadjuvants)
- Pendant et après la chimiothérapie et/ou la radiothérapie première (s) (néoadjuvants)
- Pendant la chirurgie
- Après la chirurgie
- Non applicable

4.3. Etes-vous toujours en train d'utiliser des médecines complémentaires et alternatives ?

- Non applicable
- Ancien utilisateur
- Oui, utilisateur actif

4.4. Si vous êtes un utilisateur actif (vous les utilisez encore à ce jour) de MAC, depuis combien de temps les utilisez-vous ?

- Non applicable
 - <6 mois
 - 6-12 mois
 - 12-18 mois
 - 18-24 mois
 - >24 mois
 - Autre
- Si autre précisez

4.5. Si vous êtes un ancien utilisateur de MAC, depuis combien de temps l'utilisez-vous (x jours, mois, années, etc.) ?

4.6. Si votre réponse est "ancien utilisateur", pour quelle raison vous avez cessé d'utiliser les MAC ?

4.7.1. Avez-vous demandé l'avis d'un professionnel de la santé sur l'utilisation de MAC ? (Plusieurs réponses possibles)

- Oui, celui de mon médecin traitant
- Oui, celui de mon médecin spécialiste, oncologue
- Oui, celui de mon pharmacien
- Oui, celui de l'infirmier
- Non, aucune de ces personnes

4.7.2. Si votre réponse est "non", pourquoi n'en avez-vous pas parlé avec votre professionnel de santé ?

- Non applicable
 - Je n'ai pas envie que cela se sache
 - J'ai peur de la réponse qu'il va me faire
 - Cela ne le concerne pas
 - Je n'y avais pas pensé
 - Autre
- Si autres précisez

4.7.3. Si vous avez posé la question à un professionnel de santé, quel était votre objectif en en parlant

- Non applicable
 - Avoir plus d'informations sur l'usage de MAC
 - Obtenir l'approbation sur l'utilisation de MAC
 - Vérifier qu'il n'y a pas d'interactions avec les autres médicaments
 - Autre
- Si autres précisez

4.8. Quel était l'objectif initial qui vous a motivé à avoir recours à ces MAC ? (Plusieurs réponses possibles)

- Non applicable
 - Pour diminuer les douleurs physiques
 - Pour réduire les souffrances psychiques
 - Pour atténuer les effets secondaires des traitements (nausée, vomissement, fatigue, perte du poids, altération état général, infection))
 - Pour augmenter la capacité du corps à combattre le cancer
 - Pour améliorer le confort et le bien-être général.
 - Autre
- Si autres précisez

4.9. Depuis que vous avez utilisé les MAC, quels ont été selon vous les effets que vous avez perçus (plusieurs réponses possibles)

- Non applicable
 - Aucun effet bénéfique
 - Réduction de la douleur physique
 - Réduction de la souffrance psychologique
 - Réduction des effets secondaires des traitements du cancer
 - Augmentation de la capacité du corps à combattre le cancer
 - J'ai plus de confort et de bien-être général.
 - Autre
- Si autres précisez

4.10. Par rapport à vos objectifs, nous vous proposons une échelle globale concernant les bénéfices attendus du type de MAC que vous avez utilisé, « 0 » correspondant à une insatisfaction complète et « 10 » correspondant à une satisfaction entière

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 non applicable

4.11. Par rapport à vos objectifs, nous vous proposons une échelle globale d'efficacité pour le type de MAC que vous avez utilisé, allant de 0 à 10, « où "0" n'est pas efficace et "10" est complètement efficace

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 non applicable

4.12. Est-ce que pour vous le recours aux MAC est une dépense financière importante qui pèse sur votre quotidien

- Oui
- Non
- Non applicable

4.13. Conseilleriez-vous le type de MAC que vous avez utilisé à d'autres patients

- Oui
- Non
- Non applicable

Section 5 : Evaluation de la Qualité de vie (EORTC QLQ-C30)

Questionnaire Qualité de vie général (veuillez cocher la case appropriée)

Veuillez répondre à tous les questionnaires par **(pas du tout, un peu, assez, beaucoup)**

1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provisions chargé ou une valise?
2. Avez-vous des difficultés à faire une longue promenade ?
3. Avez-vous des difficultés à faire un petit tour dehors ?.....
4. Êtes-vous obligé(e) de rester au lit ou dans un fauteuil pendant la journée?.....
5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux toilettes ?
6. Au cours de la semaine passée, avez-vous été gêné(e) pour faire votre travail ou vos activités de tous les jours?
7. Au cours de la semaine passée, avez-vous été gêné(e) dans vos activités de loisirs ?
- Au cours de la semaine passée :**
8. Avez-vous eu le souffle court ?
9. Avez-vous ressenti de la douleur ?
10. Avez-vous eu besoin de repos ?
11. Avez-vous eu des difficultés à dormir ?
12. Vous êtes-vous senti(e) faible ?
13. Avez-vous manqué d'appétit ?
14. Avez-vous eu des nausées (mal au cœur) ?
15. Avez-vous vomi ?
16. Avez-vous été constipé(e) ?
17. Avez-vous eu de la diarrhée ?
18. Avez-vous été fatigué(e) ?
19. Des douleurs ont-elles perturbé vos activités quotidiennes ?
20. Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur certaines choses, par exemple, pour lire le journal ou regarder la télévision ?
21. Vous êtes-vous senti(e) tendu(e) ?
22. Vous êtes-vous fait du souci ?
23. Vous êtes-vous senti(e) irritable ?
24. Vous êtes-vous senti(e) déprimé(e) ?
25. Avez-vous eu des difficultés à vous souvenir de certaines choses ?

26. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné(e) dans votre vie familiale ?
.....
27. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné(e) dans vos activités sociales (par exemple, sortir avec des amis, aller au cinéma...) ?
28. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils causé des problèmes financiers ?
29. Comment évalueriez-vous votre état de santé au cours de la semaine passée ? (1 très mauvais, 7 excellent)
30. Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre qualité de vie au cours de la semaine passée ? (1 très mauvais, 7 excellent)

Merci pour votre participation

Annexe 4.2. Comité d'éthique étude perspective MAC

CHU LIMOGES

Comité d'Ethique
Président : Docteur Gérard TERRIER

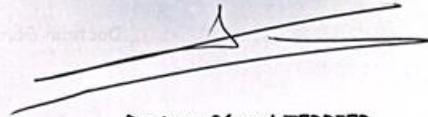
Avis 26-2023-04

Projet de thèse : « AlternatiVCCR »

Projet de thèse réalisé par Madame TARHINI Zeinab, doctorante en 2^{ème} année au laboratoire INSERM à Limoges sous la direction du Professeur Niki CHRISTOU du service de Chirurgie Digestive et Endocrinienne au CHU de LIMOGES.

Le projet « AlternatiVCCR » porté par Madame TARHINI Zeinab ne recueille aucune réserve du point de vue éthique.

Avis enregistré sous le n°26-2023-04



Docteur Gérard TERRIER

Effet de l'exposition médicamenteuse et de l'environnement biopsychosocial sur la survie des patients atteints de cancer colorectal en France

Introduction : Malgré les progrès thérapeutiques réalisés en France, la mortalité due au cancer colorectal (CCR) reste élevée ce qui montre que la situation reste encore optimisable pour les patients atteints de CCR. À ce jour, les données concernant les facteurs biopsychosociaux qui pourraient affecter la survie dans patients atteints d'un CCR en France sont limitées. Dans le département de la Haute-Vienne, et plus particulièrement à Limoges, ce sujet n'a pas encore été investigué. Cette thèse visait à évaluer l'effet des facteurs biopsychosociaux et des médicaments psychoactifs sur la survie globale (SG), la survie nette (SN) et la survie sans récurrence (SSR) des patients atteints de CCR.

Méthodologie : Pour étudier l'effet des facteurs psychologiques sur la survie, une revue systématique et une méta-analyse ont été menées pour étudier l'effet des antidépresseurs et des antipsychotiques sur le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF), une protéine qui a été associée à une amélioration de la survie chez les patients atteints de CCR et souffrant de troubles psychiatriques. Ensuite, pour évaluer les facteurs biopsychosociaux influençant la survie, 3 cohortes rétrospectives incluant des patients opérés d'un CCR au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Limoges ont été étudiées.

Résultats : Dans la méta-analyse, une augmentation significative des concentrations sériques de BDNF a été observée après un traitement par antipsychotiques (SMD=0,43 ; 95 %CI : 0,26, 0,60) et antidépresseurs (SMD=0,49 ; 95 %CI : 0,23, 0,74), indiquant une explication possible de l'amélioration de la survie des patients atteints de CCR et traités pour des troubles psychiatriques.

En ce qui concerne les facteurs sociaux associés à la survie, les résultats ont montré que les patients vivant dans une zone défavorisée (Q4-Q5 selon l'EDI) avaient une SG, SN et SSR à 5 ans significativement plus faible que les patients vivant dans une zone favorisée (Q1-Q3) (SG : 42.21 ± 2.02 Vs. 46.33 ± 1.78 ; $p=0.03$), (SN : 47.10 ± 1.92 Vs. 54.51 ± 1.26 ; $p<0.001$) et (SSR : 34.15 ± 2.35 Vs. 41.15 ± 2.03 ; $p=0.01$), respectivement. En analyse multivariée, le modèle de Cox a montré que les patients vivant dans des zones défavorisées (Q4-Q5) avaient un risque plus élevé de mortalité après une chirurgie du CCR que les patients vivant dans des zones favorisées (Q1-Q3) (aHR : 2,44 ; 95%CI : 1,66-3,57 ; $p<0,001$). Les patients vivant dans des zones défavorisées (Q4-Q5 De l'EDI) présentaient davantage de comorbidités au moment du diagnostic que les patients vivant dans des zones favorisées (Q1-Q3) (13,2 % contre 3,2 % ASA 4 ; $p=0,03$). Cependant, il n'y avait pas de différence dans le diagnostic par dépistage organisé entre ces deux groupes (13,5% vs. 14,7% ; $p=0,97$), ni dans le stade du CCR au moment du diagnostic et dans l'utilisation d'une thérapie adjuvante.

En ce qui concerne les facteurs psychologiques, l'analyse des patients atteints de CCR et présentant des troubles psychiatriques a révélé que les utilisateurs de benzodiazépines avaient une meilleure SSR (aHR = 0,58, IC à 95 % : 0,35-0,96) par rapport aux non-utilisateurs après ajustement pour le score de propension, l'âge, le sexe, l'IMC, le site de la tumeur, le stade du cancer, l'indice de comorbidité de Charlson, la consommation d'alcool, les médicaments antipsychotiques et les antidépresseurs.

En ce qui concerne les facteurs biologiques et cliniques, l'analyse multivariée a montré que l'utilisation de metformine chez les patients diabétiques atteints de CCR était associée à une meilleure SG (aHR = 0,45, 95 % [IC 95 %] : 0,21-0,96) et à une meilleure survie sans maladie (aHR = 0,31 ; 95 % CI : 0,18-0,54). Les autres facteurs associés à la survie étaient l'âge (aHR=1,04 ; 95%CI : 1,02-1,06), le score de Charlson (aHR=1,21 ; 95%CI : 1,11-1,32), le stade III ou IV du CCR (aHR : 2,44 ; 95%CI : 1,66-3,57) et la consommation d'alcool (aHR=1,96 ; 95%CI : 1,26-3,07).

Conclusion : La survie des patients atteints de CCR n'est pas uniquement influencée par des facteurs cliniques, mais également par plusieurs facteurs biopsychosociaux. La prise en charge de la maladie doit être holistique et tenir compte de tous ces facteurs biopsychosociaux afin d'améliorer la survie et les soins de ces patients.

Mots-clés : Cancer colorectal, survie, facteurs biopsychosociaux, Médicaments, France



Effect of drug exposure and biopsychosocial environment on survival of colorectal cancer patients in France

Introduction: Despite therapeutic advancements in France, mortality rates from colorectal cancer (CRC) remain high, indicating that there is still room for improvement in the care and treatment of CRC patients. To date, there is limited data concerning the biopsychosocial factors that could affect survival in CRC patients in France. In the Haute-Vienne department, and particularly in Limoges, this subject has not yet been investigated. This thesis aimed to evaluate the effect of biopsychosocial factors and psychoactive drugs on overall survival (OS), net survival (NS) and recurrence-free survival (RFS) of CRC patients.

Methodology: To study the effect of psychological factors on survival, a systematic review and meta-analysis were conducted to study the effect of antidepressants and antipsychotics on brain-derived neurotrophic factor (BDNF); a protein which has been associated with improved survival in CRC patients with psychiatric disorders. Then, to evaluate biopsychosocial factors influencing survival, 3 retrospective cohorts including patients operated for CRC at the University Hospital Center (CHU) of Limoges were studied. Data were collected from two sources: patients' medical records from the digestive, general and endocrine surgery department of Limoges University Hospital, and the Haute-Vienne general cancer registry. Data was collected on demographic, medical and medication history, and the European Deprivation Index was used to define the level of social deprivation. OS, NS and RFS were measured 5 years after surgery.

Results: In the meta-analysis, a significant increase in serum BDNF concentrations was observed after treatment with antipsychotics (SMD=0.43; 95 %CI: 0.26, 0.60) and antidepressants (SMD=0.49; 95 %CI: 0.23, 0.74), indicating a possible explanation for the improved survival of CRC patients treated for psychiatric disorders.

Concerning social factors associated with survival, the results showed that patients living in a deprived area (Q4-Q5 according to the EDI) had a significantly lower OS, NS and RFS at 5 years than patients living in a favored area (Q1-Q3) (OS: 42.21 ± 2.02 Vs. 46.33 ± 1.78 ; $p=0.03$), (SN: 47.10 ± 1.92 Vs. 54.51 ± 1.26 ; $p<0.001$) and (SSR: 34.15 ± 2.35 Vs. 41.15 ± 2.03 ; $p=0.01$), respectively. In multivariate analysis, the Cox model showed that patients living in deprived areas (Q4-Q5) had a higher risk of mortality after CRC surgery than patients living in favored areas (Q1-Q3) (aHR: 2.44; 95%CI: 1.66-3.57; $p<0.001$). Patients living in deprived areas (Q4-Q5 of the disadvantage score) had more comorbidities at diagnosis compared with patients living in favored areas (Q1-Q3) (13.2% vs. 3.2% ASA 4; $p=0.03$). However, there was no difference in diagnosis by organized screening between these two groups (13.5% vs. 14.7%; $p=0.97$), nor in CRC stage at diagnosis and use of adjuvant therapy.

Concerning psychological factors, analysis of CRC patients with psychiatric disorders revealed that benzodiazepine users had better RFS (aHR=0.58, 95%CI: 0.35-0.96) compared with non-users after adjustment for propensity score, age, gender, BMI, tumor site, cancer stage, Charlson comorbidity index, alcohol consumption, antipsychotic medication and antidepressant medication.

Regarding biological and clinical factors, in multivariate analysis, the use of metformin in diabetic CRC patients was associated with better OS (aHR = 0.45, 95% [95% CI]: 0.21-0.96) and disease-free survival (aHR = 0.31; 95% CI: 0.18-0.54). Other factors associated with survival included age (aHR=1.04; 95%CI: 1.02-1.06), Charlson score (aHR=1.21; 95%CI: 1.11-1.32), CRC stage III or IV (aHR: 2.44; 95%CI: 1.66-3.57) and alcohol consumption (aHR=1.96; 95%CI: 1.26-3.07).

Conclusion: Survival in CRC patients is not solely influenced by clinical factors but also by several biopsychosocial factors. Management of the disease must be holistic, taking into account all these biopsychosocial factors to improve survival and patient care.

Keywords : Colorectal cancer, survival, biopsychosocial factors, drugs, France

