

THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

La dépression dans le cancer du pancréas un signe avant-coureur ?

DELESTIENNE, Marie

Award date:
2023

Awarding institution:
Universite de Namur

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

La dépression dans le cancer du pancréas : un signe avant- coureur ?

Auteur : Marie Delestienne
Promoteurs : Dr Claire Wachters & PhD, Pharm. Romain Siriez
Année académique 2022-2023
Intitulé du master et de la finalité : Master en Sciences
Pharmaceutique, finalité spécialisée

Remerciements

Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde gratitude envers ma promotrice, le Docteur Claire Wachters, pour son soutien continu et sa confiance en mes capacités tout au long de la réalisation de ce mémoire. Votre expertise, votre patience et votre dévouement ont été essentiels pour mener à bien ce projet. Je suis reconnaissante de pouvoir bénéficier de votre mentorat, qui a grandement enrichi mon parcours universitaire.

Je souhaite également exprimer ma reconnaissance envers mon co-promoteur, le Docteur Romain Siriez, pour ses conseils avisés et ses précieuses suggestions. Je vous suis reconnaissante pour votre disponibilité et votre soutien constant tout au long de cette expérience.

Je tiens à adresser mes remerciements les plus sincères à ma famille pour leur soutien et leur amour inconditionnel. Votre encouragement constant et votre confiance en moi ont été une source d'inspiration et de motivation tout au long de mes études. Je suis profondément reconnaissante pour les sacrifices que vous avez consentis pour me permettre d'atteindre mes objectifs universitaires.

À mes amis d'université, merci pour les moments de partage, les discussions stimulantes et le soutien mutuel. Votre présence a rendu cette aventure encore plus enrichissante. Merci d'avoir été là à chaque étape de ce parcours, qu'il s'agisse des révisions intenses ou des moments de détente bien mérités.

Je souhaite exprimer ma gratitude envers le corps professoral de l'Université de Namur. Votre expertise et votre dévouement à l'enseignement m'ont permis d'acquérir les connaissances nécessaires pour réaliser ce mémoire. Vos conseils précieux et votre passion pour la recherche m'ont ouvert de nouvelles perspectives et ont renforcé mon engagement envers la pharmacie.

J'adresse également mes remerciements les plus sincères aux membres du jury pour leur temps, leur expertise et leur évaluation attentive de mon travail. Vos commentaires constructifs et vos suggestions ont contribué à améliorer la qualité de mon mémoire. Je suis honorée d'avoir pu bénéficier de vos connaissances et de votre expérience.

Enfin, je souhaite remercier chaleureusement mon lecteur pour avoir consacré du temps à mon mémoire.

*À mon grand-père,
décédé du cancer du pancréas.*



ATTESTATION DE NON-PLAGIAT

Je soussigné(e)

Marie Delestienne

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire intitulé :

La dépression dans le cancer du pancréas : un signe avant-coureur ?

Je suis conscient(e) que le fait de ne pas citer une source ou de ne pas la citer clairement et complètement est constitutif de plagiat, que le plagiat est considéré comme une faute grave au sein de l'Université et qu'il peut être sévèrement sanctionné.

Fait à **lître**, le **17/07/2023**

Signature de l'étudiante,

Université de Namur | Faculté de Médecine | Département de Pharmacie
Rue de Bruxelles, 61 | 5000 Namur | Belgique
www.unamur.be/medecine/etudes-pharmacie

Table des matières

1) Liste des abréviations	7
2) Introduction.....	9
3) Le cancer du pancréas	11
a) Anatomie du pancréas	11
b) L'épidémiologie du cancer du pancréas.....	12
c) Les facteurs de risque.....	13
i. L'âge.....	13
ii. Le diabète de type 2	14
iii. L'obésité.....	15
iv. Les expositions professionnelles	15
v. Les antécédents familiaux	15
vi. Le pancréatite chronique.....	16
vii. Le tabagisme.....	16
d) Les signes et symptômes du cancer du pancréas	16
e) Le dépistage du cancer du pancréas	18
i. PET-SCAN	19
ii. Echo-endoscopie	19
iii. Scanner	19
iv. Bilan sanguin.....	19
f) La prise en charge du cancer du pancréas	20
i. En cas de tumeur résécable.....	20
ii. En cas de tumeur à la limite de la résécabilité	21
iii. En cas de tumeur non-résécable	21
iv. Autres traitements.....	21
4) Caractéristique de la dépression.....	23
a) Dépression.....	23
b) Épidémiologie.....	24
c) Facteurs de risques.....	24
i. Les facteurs génétiques	24
ii. Le genre	24
iii. Les évènements de vie stressants et facteurs environnementaux.....	25
iv. Les troubles de santé et de santé mentale concomitants	25
v. L'abus de substances	25
d) Signes et symptômes.....	26

e)	Méthode d'évaluation.....	27
i.	Échelle HAD.....	27
ii.	Échelle PHQ-9	28
iii.	Échelle EVA	28
iv.	DSM et CIM.....	28
f)	La prise en charge de la dépression	29
i.	Les antidépresseurs	29
ii.	Les Benzodiazépines	31
iii.	Les traitements nouveaux et émergents.....	31
5)	Dépression et cancer : Un lien de causalité ?	32
a)	La dépression dans le cancer du pancréas.....	32
b)	La dépression et le cancer : Un mécanisme biologique complexe	34
i.	Le rôle des interleukines-6 dans le développement du cancer du pancréas.....	34
ii.	Le rôle du 5-hydroxyindolacétique dans le développement du cancer du pancréas.....	36
c)	Prise en charge thérapeutique.....	36
6)	Étude clinique.....	39
a)	Étude rétrospective.....	39
i.	Description de la population	39
ii.	La dépression dans le cancer du pancréas vs cancer de l'estomac.....	42
iii.	Les traitements de la dépression chez les patients ayant un cancer du pancréas. ..	43
b)	Discussion	45
c)	Conclusion	45
d)	Etude prospective.....	46
7)	L'importance du pharmacien clinicien et du pharmacien d'officine – Avis personnel....	47
8)	Discussion et conclusion	48
9)	Approche méthodologique	50
10)	Annexes	51
	Bibliographie	58

1) Liste des abréviations

Abréviations	Définitions
ACTH	Adrénocorticotrophine
ATC	Antidépresseurs tricycliques et apparentés
ATCD	Antécédents familiaux
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
APA	Association Américaine de Psychiatrie
BRCA1/2	Breast Cancer 1 / 2
CA 19-9	Antigène carbohydate 19-9
CIM	Classification international des maladies
CHIREC	Centre Hospitalier Interrégional Edith Cavell
COM	Concertation Oncologique Multidisciplinaire
CRH	Corticotropine
CYP450	Cytochrome P450
DPC	Duodéno pancréatectomie céphalique
DSM	Diagnostic and statistical manual of mental disorders
EVA	Echelle Visuelle Analogique
Gp130	Glycoprotéine 130
HAD	Hospital Anxiety and Depression scale
HPA	Hypothalamo-hypophyso-surrénalien
IL-6	Interleukine-6
IMAO	Inhibiteur de la monoamines oxydases
IRSN	Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
ISRS	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
JAK/STAT	Janus kinase / transducteur de signal et activateur des protéines transcriptrices
MAPKp38	p38 mitogen-activated protein kinases

NFkappaB	Nuclear factor-kappa B
NMDAR	N-méthyl-D-aspartate
NNAL	4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol
NNK	Nitrosamine cétone
NNN	N-nitrosornicotine
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PET-Scan	Tomographie par Emission de Positions
PHQ-9	Patient Health Questionnaire
REL-1017	Esméthadone
STK11/LKB1	Serine/threonine kinase 11/Liver kinase B1
TNF alpha	Tumor Necrosis Factor alpha
T4	Thyroxine
T3	Triiodothyronine
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
5-HTT	Sérotonine
5-HIAA	5-hydroxyindolacétique
5-HTP	5-hydroxytryptophne
5-HT	5-hydroxytryptamine

2) Introduction

Le cancer est une maladie complexe et dévastatrice se caractérisant par une croissance incontrôlée et anormale de cellules dans le corps. Cette maladie peut toucher n'importe quel organe ou tissu, menaçant ainsi la santé et la vie des individus concernés. Malgré les progrès de la recherche médicale, le cancer reste un défi majeur pour la santé publique et les professionnels de la santé qui s'efforcent de trouver des traitements efficaces.

Le cancer du pancréas est l'une des formes les plus redoutables de cette pathologie. Classé 9^e comme cause de décès en 2018 avec 430.000 morts, il pourrait se hisser 3^e d'ici 2025 dans l'Union Européenne et 2^e aux Etats-Unis d'ici 2030, selon l'organisation mondiale de la santé, au vu de son incidence en augmentation. (Chari, Kelly et al. 2015, van Duijneveldt, Griffin et al. 2020) En Belgique, il s'agit du 9^e le plus fréquent (Figure 1). (Fondation-contre-le-cancer 2020) Ce cancer se développe dans les cellules du pancréas, un organe essentiel situé derrière l'estomac, et présente souvent des symptômes peu spécifiques à ses stades précoces, rendant son diagnostic difficile. De plus, les causes de développement de ce cancer sont peu connues et les facteurs de risques sont multiples (inflammation chronique, obésité, diabète, génétique, ...). L'absence de symptômes spécifiques au cancer du pancréas a pour conséquence un diagnostic tardif lorsque la pathologie s'est déjà propagée à d'autres parties du corps, limitant ainsi les options de traitement et les chances de survie du patient. En raison de sa nature silencieuse et agressive, le cancer du pancréas représente un véritable défi pour les patients et les médecins, nécessitant un engagement continu dans la recherche et la sensibilisation pour améliorer les taux de détection précoce et les perspectives de guérison. (Yachida, Jones et al. 2010, Chari, Kelly et al. 2015, Pothuraju, Rachagani et al. 2018, van Duijneveldt, Griffin et al. 2020)

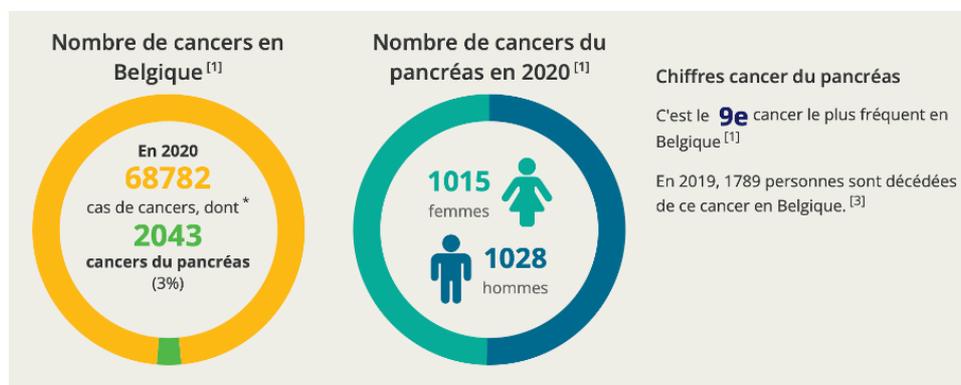


Figure 1 : Le cancer du pancréas (Fondation-contre-le-cancer 2020)

La dépression est un trouble mental grave affectant des millions de personnes à travers le monde. Elle se manifeste par une humeur persistante de tristesse, une perte d'intérêt pour les activités autrefois plaisantes, des changements de l'appétit et du sommeil, ainsi que des sentiments d'inutilité et de désespoir (Figure 2). Cette pathologie peut entraîner une détérioration significative du fonctionnement social, professionnel et personnel de l'individu, compromettant ainsi sa qualité de vie globale. Les facteurs de risque de la dépression sont multiples, incluant des causes biologiques, génétiques, psychologiques et environnementales, ce qui rend son diagnostic et sa prise en charge complexes et spécifiques à chaque individu.

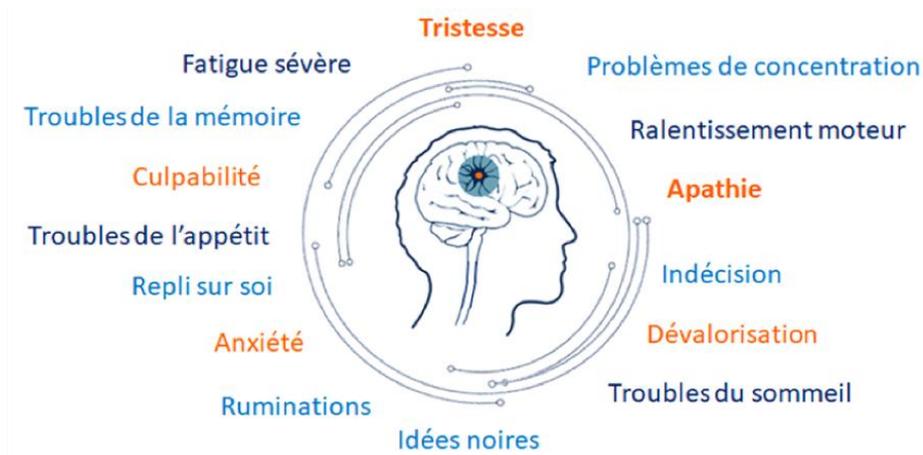


Figure 2 : Symptômes de la dépression (Institut-du-cerveau)

Depuis 1931, des études mettent en avant un potentiel lien de causalité entre la dépression et le cancer et plus spécifiquement, le cancer du pancréas. En effet, certaines études suggèrent que la dépression pourrait être un signe avant-coureur de ce type de cancer. Cette relation entre la dépression et le cancer est complexe et multidimensionnelle et davantage de recherches sont nécessaires pour mieux comprendre ces mécanismes et les implications cliniques qui en découlent.

Nous avons dès lors décidé, avec l'aide de ma promotrice le Dr Claire Wachters, chef de service d'oncologie au Centre Hospitalier Interrégional Edith Cavell (CHIREC) de Braine-l'Alleud, d'étudier ce lien de causalité préexistant entre la dépression et le cancer du pancréas. Ce mémoire a pour objectif de mettre en avant l'importance des aspects psychologiques et émotionnels lors de la prise en charge des patients atteints de cancer par les professionnels de santé, afin d'optimiser leur qualité de vie et leurs chances de rémission. Une approche holistique, intégrant une prise en charge médicale et psychologique, pourrait ainsi être bénéfique pour les personnes confrontées à ces 2 défis de santé majeurs.

3) Le cancer du pancréas

a) Anatomie du pancréas

Le pancréas (Figure 3) est un organe plat, allongé situé à proximité de l'estomac, du duodénum et des voies biliaires. Il mesure environs 15 cm de long et comporte 3 parties, à savoir la tête, le corps et la queue. (Bessaguet Flavien June 2021) Cet organe a plusieurs fonctions (Fondation-pour-la-recherche-sur-le-cancer 2015, Fondation-contre-le-cancer 2020, Bessaguet Flavien June 2021) :

- La partie exocrine (composé de cellules séreuses) synthétise le suc pancréatique (environ 1,5 à 2,5 litres). Grâce à son pH neutre ou peu alcalin, il permet de tamponner le pH acide du duodénum à la sortie de l'estomac et ainsi favorise l'activité optimale des enzymes digestives qui permet la digestion des aliments mais également l'absorption des graisses, des sucres et des protéines. Ces enzymes sont libérées au niveau de l'intestin par les canaux pancréatiques. Cette partie constitue la plus grande partie du pancréas (environs 95 %).
- La partie endocrine correspond aux îlots de Langerhans. Celle-ci est répartie en quatre types cellulaires, à savoir les cellules bêta (60 % des cellules) sécrétant l'insuline, les cellules alpha (20 %) sécrétant le glucagon, les cellules D (10 %) synthétisant la somatostatine et enfin les cellules PP (10 %) sécrétant du polypeptide pancréatique. La sécrétion d'insuline et de glucagon permet de contrôler la glycémie au niveau sanguin.

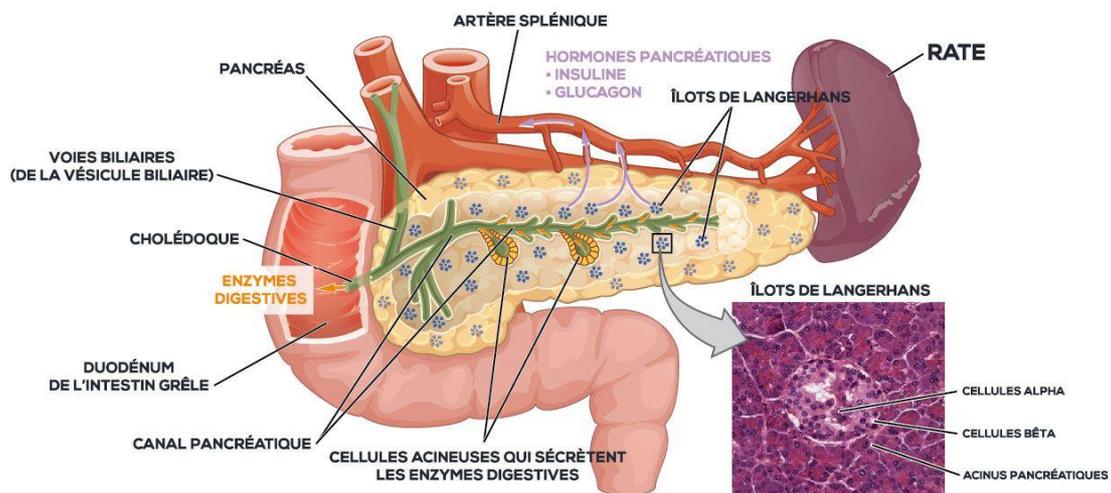


Figure 3 : Coupe anatomique du Pancréas (Unité-hépatobiliaire-et-pancréatique-de-strasbourg)

Le pancréas est un organe délicat à opérer. En effet, celui-ci est situé dans une zone traversée par une multitude de petits vaisseaux mais également de vaisseaux de plus gros calibre, à savoir : l'artère hépatique, la veine porte, les vaisseaux mésentériques ou encore le canal

cholédogue. (Fondation-pour-la-recherche-sur-le-cancer 2015, Fondation-contre-le-cancer 2020, Bessaguet Flavien June 2021)

b) L'épidémiologie du cancer du pancréas

Le cancer du pancréas est en constante augmentation. En 2017, 441.000 personnes dans le monde ont été diagnostiquées d'un cancer du pancréas contre 196.000 en 1990. En Belgique, d'après la Fondation contre le Cancer, il s'agit du 9^e cancer le plus fréquent (derrière le cancer du lymphome non hodgkinien et le cancer de la vessie) et celui-ci ne cesse d'augmenter suivant la Figure 4. (Fondation-contre-le-cancer 2020, Klein July 2021)

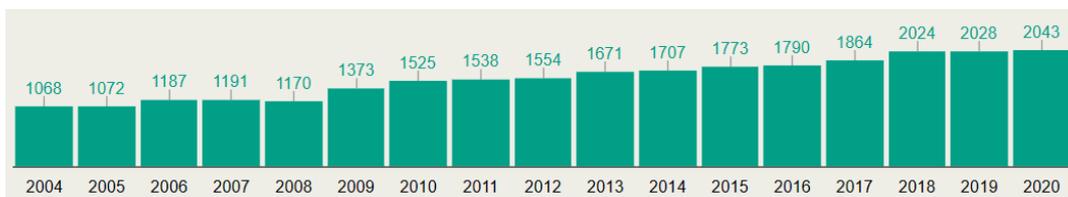


Figure 4 : Nombre de cancer du pancréas homme-femme par an en Belgique (Fondation-contre-le-cancer 2020)

En 2020, 2.043 personnes ont été diagnostiquées de ce cancer en Belgique. Bien que les hommes soient légèrement plus touchés que les femmes (1.028 contre 1.015 pour les femmes), cette différence n'est pas significative. (Fondation-contre-le-cancer 2020)

L'incidence augmente avec l'âge et survient rarement avant l'âge de 40 ans d'après la Figure 5. La moyenne d'âge au moment du diagnostic se situe autour de 70 ans. (Fondation-contre-le-cancer 2020, Klein July 2021)

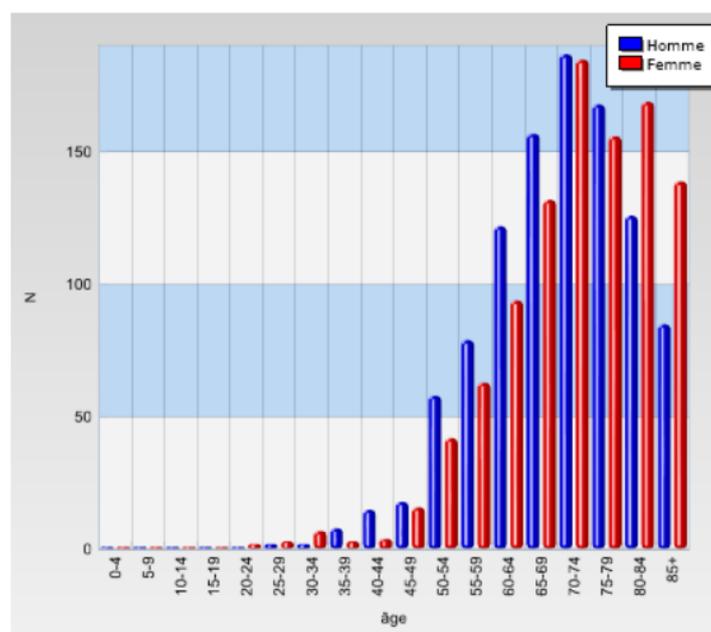


Figure 5 : Nombre absolus par catégorie d'âges (Belgian-Cancer-Registry 2020)

Malheureusement, peu de personnes survivent à ce cancer. D'après la fondation contre le Cancer, 13,5 % d'hommes ont un taux de survie sur 5 ans contre 13,2 % pour les femmes. Il s'agit d'un cancer présentant une mortalité très élevée car seulement 10 % des personnes atteintes sont encore en vie 5 ans après le diagnostic. Au cours de l'année 2019, 1.789 personnes sont décédées de ce cancer en Belgique. Il est estimé que ce cancer deviendra l'un des 3 cancers les plus meurtriers dès 2030. (Fondation-contre-le-cancer 2020, Klein July 2021)

Ces résultats sont la cause d'une évolution insidieuse, de signes peu spécifiques, d'un stade métastatique, d'absence d'approche précise de dépistage en raison de sa localisation anatomique particulière et à son faible taux de réponse au traitement chimiothérapie et/ou radiothérapie, qui font que le cancer du pancréas est une cause majeure de décès dans le monde. (Kpossou, Gbessi et al. 2021, Solène Dermine 2021)

c) Les facteurs de risque

Le cancer du pancréas est une pathologie complexe et plusieurs facteurs de risques modifiables et non modifiables peuvent intervenir au cours de son développement, à savoir (Hu, Zhao et al. 2021, Solène Dermine 2021) :

- L'âge ;
- Le diabète ;
- Le tabagisme ;
- L'obésité ;
- Les expositions professionnelles ;
- Les antécédents familiaux ;
- La pancréatite chronique ;
- ...

i. L'âge

Le risque de développer un cancer du pancréas augmente avec l'âge. La majorité des cas sont diagnostiqués chez des personnes de plus de 60 ans. En effet, l'accumulation progressive de mutations génétiques, le processus de vieillissement des cellules et d'autres altérations cellulaires se produisant au fil du temps rendent les cellules du pancréas plus vulnérables à la transformation maligne. (Brune, Lau et al. 2010, Hu, Zhao et al. 2021)

ii. Le diabète de type 2

La relation entre le diabète et le cancer du pancréas est peu connue du monde scientifique. Le diabète peut être considéré tant comme un facteur de risque du cancer du pancréas qu'une conséquence de ce dernier. Il est cependant rapporté que les personnes atteintes de diabète, et plus particulièrement le diabète de type 2, insulino-résistant, ont un risque légèrement plus élevé de développer un cancer du pancréas. Les mécanismes sous-jacents restent, à l'heure actuelle, peu connus mais certaines hypothèses existent, à savoir que l'hyperglycémie, l'inflammation, le stress oxydatif, l'angiogenèse mais également certaines cellules immunitaires peuvent initier le développement du cancer du pancréas (Figure 6). (Pothuraju, Rachagani et al. 2018, Quoc Lam, Shrivastava et al. 2020, Hu, Zhao et al. 2021)

Par exemple, la p38 mitogen-activated protein kinases (MAPKp38)¹ activée par un taux de glucose élevé, un stress cellulaire et des conditions inflammatoire induisent la prolifération et l'invasion des cellules cancéreuses du pancréas. De plus, MAPKp38 renforce les effets paracrines médiés par les cytokines inflammatoires, à savoir l'interleukine-6 (IL-6) et le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), le tout entraînant la croissance et le développement des cellules du cancer du pancréas. Enfin, le diabète stimule la croissance du cancer du pancréas, la transition épithéliale-mésenchymateuse, ainsi que les métastases par la génération de cytokines inflammatoire (IL-6 et Tumor Necrosis Factor alpha (TNF alpha)) et l'activation de kinases (MAPKp38 et nuclear factor-kappa B (NFkappaB)). (Pothuraju, Rachagani et al. 2018, Quoc Lam, Shrivastava et al. 2020, Hu, Zhao et al. 2021)

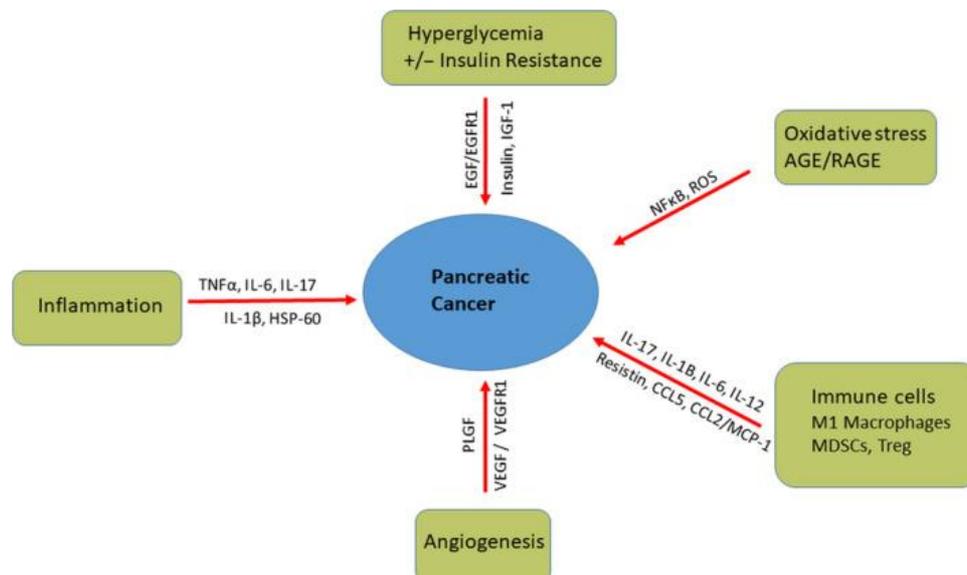


Figure 6 : pathogénèse du cancer du pancréas (Quoc Lam, Shrivastava et al. 2020)

¹ Classe de protéines kinases activées par les mitogènes qui réagissent aux stimuli de stress, comme les cytokines, l'irradiation, le choc thermique, et sont impliquées dans la différenciation cellulaire, l'apoptose et l'autophagie.

iii. L'obésité

L'obésité et l'embonpoint sont associés à un risque plus élevé de cancer du pancréas. En effet, un indice de masse corporelle supérieur à 35 serait un facteur de risque de cancer du pancréas. (Pothuraju, Rachagani et al. 2018) Une explication serait que l'obésité provoque une inflammation systémique dans le corps. Cette inflammation peut endommager les cellules du pancréas et favoriser la formation de tumeurs. À cela s'ajoute les facteurs hormonaux ainsi que la résistance à l'insuline et l'hyperinsulinémie (voir ci-dessus) pouvant favoriser le développement d'un cancer du pancréas. (Aune, Greenwood et al. 2012, Hu, Zhao et al. 2021, Klein July 2021)

iv. Les expositions professionnelles

Certaines expositions professionnelles, telles que l'exposition à des produits chimiques toxiques, à des métaux lourds ou encore de l'amiante, peuvent augmenter le risque de développement de cancer du pancréas. (Hu, Zhao et al. 2021)

v. Les antécédents familiaux

Les personnes ayant des antécédents familiaux (ATCD) de cancer du pancréas ont un risque légèrement accru de développer la maladie. En effet, le risque est 2 fois plus élevé chez les personnes ayant un membre de la famille atteint d'un cancer du pancréas par rapport à la population générale. D'autres études ont démontré que le fait d'avoir un parent proche atteint d'un cancer du pancréas est associé à un risque de cancer du pancréas multiplié par un facteur de 1,5 à 13. Des études prospectives ont montré que les parents au premier degré de patients atteints d'un cancer du pancréas familial (personnes dont au moins 2 membres de la famille proche sont atteints d'un cancer du pancréas) présentent un risque de cancer du pancréas multiplié par 6,79 (IC_{95 %} : 4,54-9,75). Le risque est 7 fois plus élevé lorsque plusieurs membres de la famille ont un cancer du pancréas. (Brune, Lau et al. 2010, Hu, Zhao et al. 2021, Klein July 2021)

Certains syndromes génétiques, tels que le syndrome de prédisposition au cancer du pancréas familial ou encore le syndrome de Peutz-Jeghers² peuvent également augmenter le risque de développer ce type de cancer. (Fondation-contre-le-cancer 2020, Klein 2021)

² Affection génétique se manifestant par la présence de taches foncés au niveau de la bouche et les doigts, ainsi que des polypes au niveau de l'intestin grêle et gros intestin

vi. Le pancréatite chronique

L'inflammation chronique du pancréas, appelée pancréatite chronique, peut augmenter le risque de cancer du pancréas. Elle est souvent associée à l'alcoolisme chronique ou aux calculs biliaires pouvant aboutir à une inflammation du pancréas. Cette inflammation peut altérer les cellules du pancréas et provoquer le développement d'un cancer du pancréas. (Hu, Zhao et al. 2021, Bessaguet Flavien June 2021)

vii. Le tabagisme

Le tabagisme est reconnu comme un facteur de risque principal dans le développement du cancer du pancréas. En effet, une étude réalisée sur 490 patients en Californie a montré que la consommation d'un paquet ou plus par jour multipliait par 5 le risque de développer un cancer du pancréas. Cependant, ce risque dépend de la durée et de l'intensité de la consommation du tabac. En sont pour cause les métabolites principaux de la nicotine, la nitrosamine cétone (NNK), la N-nitrosornicotine (NNN) et la 4-(méthylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNAL). A cela s'ajoute plus ou moins 60 composés cancérigènes (l'arsenic, le benzène, la famille de nitrosamines) assimilés par l'organisme à chaque cigarette consommée. La nicotine et ses métabolites sont retrouvés dans le suc pancréatique. (Pandol, Apte et al. 2012, Hu, Zhao et al. 2021)

d) Les signes et symptômes du cancer du pancréas

Les signes et les symptômes du cancer du pancréas peuvent varier selon la personne et le type de cancer du pancréas : l'adénocarcinome, touchant 90 % des personnes atteints d'un cancer du pancréas, atteint le tissu glandulaire produisant le suc pancréatique. A ses côtés, nous retrouvons les tumeurs neuroendocrines ou carcinome neuroendocrine touchant 5 % des personnes. Dans ce cas, ce sont les cellules endocrines du pancréas qui produisent les hormones qui sont atteintes. Enfin, il existe d'autres tumeurs moins fréquentes comme les tumeurs acineuses, le pancréatoblastome ou encore l'oncocytome. (Fondation-contre-le-cancer 2020)

De manière générale, les signes du cancer du pancréas apparaissent lorsque la tumeur augmente de volume. En effet, le cancer du pancréas invasif peut être classé en fonction de sa taille, ce qui est souvent corrélé avec le stade de la maladie. Les cancers du pancréas de petite taille, appelés cancers du pancréas "minutes" (moins de 10 mm), correspondent généralement au stade 1A, mais sont rarement diagnostiqués à ce stade. Les petits cancers du pancréas (moins de 20 mm, stade T1) représentent 10 % des cancers diagnostiqués, et environ 45 % d'entre eux présentent déjà des métastases. Près de 90 % des cancers du pancréas sont diagnostiqués à un stade avancé, lorsqu'ils sont de grande taille (plus de 20 mm, stade T2), et à ce stade, se

propagent souvent localement au-delà du pancréas avec ou sans atteinte des vaisseaux sanguins adjacents (Figure 7). (Kenner, Chari et al. 2015, Jarrin Jara, Gautam et al. 2020)

Les lésions de stade I sont confinées au pancréas et peuvent être de petite taille (stade 1A) ou de grande taille (stade 1B). Les lésions de stade II se sont étendues au-delà du pancréas sans (stade IIA) ou avec (stade IIB) atteinte des ganglions lymphatiques. Les lésions de stade III impliquent une atteinte des vaisseaux sanguins majeurs adjacents, ce qui peut rendre la résection du cancer limitée ou non réalisable. Les cancers de stade IV ont des métastases à distance (M1) et ne peuvent pas être réséqués, quelles que soient les possibilités de résection locale du cancer. (Kenner, Chari et al. 2015)

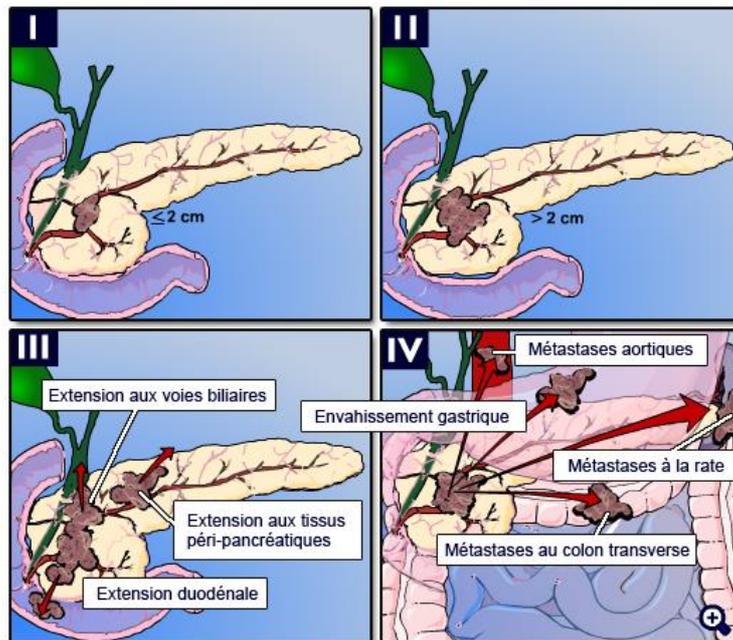


Figure 7 : Cancer du pancréas selon le stade (Palli-Science)

En résumé, la taille du cancer du pancréas est généralement associée à son stade, et les cancers de petite taille sont souvent diagnostiqués à un stade précoce, tandis que les cancers de grande taille sont généralement diagnostiqués à un stade avancé avec une propagation locale ou des métastases à distance. (Kenner, Chari et al. 2015)

Les symptômes du cancer du pancréas peuvent être le signe d'autres problèmes de santé, comme des calculs biliaires. Cela explique le diagnostic tardif de cette pathologie. Cependant, il existe des signes avant-coureurs du cancer du pancréas, notamment (Pancreatic-cancer-Europe , Fondation-contre-le-cancer 2020, Carvajal 2021) :

- Douleurs dans le haut de l'abdomen pouvant s'accroître après un repas ou en position allongée ;
- Troubles digestifs (perte d'appétit, nausée, ...) ;
- Cachexie ;
- Altération de l'état général ;
- Ictère/Jaunisse pouvant provoquer des urines foncées, un jaunissement de la peau, ainsi que du blanc des yeux ;
- Dépression ;
- ...

Une détection précoce de ces signes est la clé afin d'améliorer le taux de survie du cancer du pancréas.

e) Le dépistage du cancer du pancréas

A l'heure actuelle, il n'existe pas de dépistage systématique du cancer du pancréas. Celui-ci se fait de manière trop tardive (dans 85 % des cas) ce qui a pour conséquence un taux de survie extrêmement faible : le taux de survie à 5 ans est actuellement de 13 % (contre 2 % en 1970). Cela s'explique par un stade avancé au moment du diagnostic, ce qui en fait un cancer gastro-intestinal hautement mortel. (Fondation-contre-le-cancer 2020)

Cependant, le dépistage est important pour dresser un bilan d'extension en cas de symptômes, plaintes du patient. Il faut pouvoir détecter la (les) tumeur(s) à un stade le plus précoce possible et pouvoir ainsi augmenter les chances d'opérations chirurgicales de 20 % à 77 % des cas. (Ilic and Ilic 2016)

Le dépistage est conseillé dans les situations suivantes (Ilic and Ilic 2016, Hôpital-Erasme 2018, Fondation-contre-le-cancer 2020) :

- Toute personne ayant au moins 2 parents au 1^{er} degré (parents, enfants, frères/sœurs) atteints d'un cancer du pancréas ou au moins 3 parents (quel que soit le degré de parenté) atteints d'un cancer du pancréas ;
- Toute personne dont le contexte familial comprend plusieurs cas de cancers de type : intestin, sein, ovaire ou mélanome ;
- Toute personne à partir de l'âge de 50 ans ;

- Toute personne à partir de l'âge de 30 ans porteuses de mutations spécifiques associées à des cancers rares (cancer du pancréas, ou présentant une pancréatite chronique héréditaire), comme Serine/threonine kinase 11/Liver kinase B1 (STK11/LKB1)³ ou encore Breast Cancer 1 / 2 (BRCA1/2)⁴.

Plusieurs appareillages peuvent être utilisé pour réaliser le diagnostic du cancer du pancréas :

i. PET-SCAN

La Tomographie par Emission de Positions (Position Emission Tomography = PET-Scan) est un examen qui consiste à injecter par voie intraveineuse un traceur faiblement radioactif (¹⁸F-FDG). Ce traceur, semblable au glucose, va venir se fixer au niveau des tissus cancéreux ou inflammatoire pour ensuite émettre, de façon temporaire, un rayonnement qui sera détecté par une caméra PET-CT. (CHIREC , Fondation-contre-le-cancer 2020)

ii. Echo-endoscopie

Cet examen combine à la fois l'échographie et l'endoscopie. En effet, l'examen est réalisé grâce à un appareil appelé écho-endoscope qui est un tube souple muni d'une caméra sur lequel est fixé une sonde échographie qui va permettre d'émettre et recevoir des ultrasons. Il permet de réaliser un examen précis du pancréas et des structures avoisinantes mais également de réaliser une biopsie d'une lésion suspecte. (Institut-de-cancérologie-arsène-burny , Fondation-contre-le-cancer 2020)

iii. Scanner

Cet examen permet de fournir des indications en ce qui concerne l'extension locale de la tumeur, sa taille, sa localisation et de détecter la présence éventuelle de métastases. Le scanner fait appel aux rayons X et est indolore. (Fondation-contre-le-cancer 2020)

iv. Bilan sanguin

Il existe des marqueurs tumoraux qui peuvent être produits en grande quantité par certaines cellules cancéreuses. Dans le cas du cancer du pancréas, il existe un biomarqueur tumoral qui se retrouve dans la grande majorité des cas de manière anormalement élevé et qu'on appelle

³ Le gène STK11/LKB1 code pour la kinase hépatique B1 (STK11/LKB1), une sérine/thréonine kinase hautement conservée impliquée dans de nombreux processus cellulaires liés à l'énergie

⁴ BRCA est un gène intervenant dans la réparation de l'ADN. Il existe 2 gènes distincts: BRCA1 et BRCA2

l'antigène carbohydrate 19-9 (CA 19-9). Cependant, des situations médicales peuvent majorer ce biomarqueur en dehors du cancer du pancréas. De plus, toutes les tumeurs du pancréas ne produisent pas nécessairement des biomarqueurs tumoraux. Par conséquent, cet examen ne sera pas utilisé comme dépistage éventuel du cancer du pancréas. (Fondation-contre-le-cancer 2020)

f) La prise en charge du cancer du pancréas

La prévention primaire, comprenant la réduction des risques, y compris la modification du mode de vie ainsi que le contrôle de problèmes de santé constitue la meilleure stratégie contre le cancer du pancréas. (Ilic and Ilic 2016)

Par la suite, plusieurs types de traitements peuvent être utilisés séparément ou en combinaison. Ceux-ci seront déterminés en Concertation Oncologique Multidisciplinaire (COM). En effet, le traitement d'un cancer nécessite une coordination étroite entre les différents professionnels de la santé. Ceux-ci établissent le traitement qui convient au mieux pour le patient, en prenant compte la santé du patient, son type de cancer et le stade de celui-ci (Fondation-contre-le-cancer 2020)

:

Les stades I et II sont considérés comme des tumeurs résécables. Certaines lésions de stade III sont considérées comme résécables tandis que certains stades III sont considérés comme à la limite de la résécabilité. Aussi, les cancers de stade III avec une atteinte vasculaire majeure sont considérés comme localement non résécables. Enfin, pour ce qui est des tumeurs avec des métastases à distance, celles-ci ne sont pas considérés comme résécables (stade IV). (Chari, Kelly et al. 2015)

i. En cas de tumeur résécable

La résection chirurgicale est le traitement de premier choix en cas de tumeur résécable dont l'objectif est la rémission complète de cette tumeur. Une ablation est effectuée soit à l'endroit où s'est développé la tumeur, soit sur la totalité du pancréas. Une ablation au niveau de la tête du pancréas sera nommée duodéno pancréatectomie céphalique (DPC), alors qu'une intervention au niveau de la queue du pancréas sera appelée spléno pancréatectomie gauche. Il est possible que d'autres organes soient touchés ; comme le duodénum, une partie de l'estomac ou encore les voies biliaires, et dans ce cas, ces organes seront également retirés pour éviter le développement de cellules cancéreuses. (Gustave-Roussy-Cancer-Campus-Grand-Paris , Fondation-contre-le-cancer 2020, Jonathan D Mizrahi 2020)

Le 2^{ème} traitement est la chimiothérapie dite adjuvante. Ce traitement sera donné après l'intervention chirurgicale et permettra de détruire les cellules persistantes après le retrait de la tumeur. Diverses molécules sont utilisées seules ou en association. C'est le cas du Forfirinox, un mélange de gemcitabine et de 5-fluorouracil (2 antimétaboliques - analogues des pyrimidines), d'oxaliplatine (un agent alkylant – dérivant du platine) et d'acide folinique. Ces molécules peuvent être utilisées soit à un stade de tumeur résecable, soit à un stade de non résecable. (CBIP , Gustave-Roussy-Cancer-Campus-Grand-Paris , Fondation-contre-le-cancer 2020, Jonathan D Mizrahi 2020)

ii. En cas de tumeur à la limite de la résecabilité

Dans ce cas-là, le traitement de premier choix sera la chimiothérapie dite néoadjuvante ou préopératoire. En effet, l'objectif sera la réduction de la taille de la tumeur avant l'administration d'autres traitements ou opération chirurgicale. (Gustave-Roussy-Cancer-Campus-Grand-Paris)

Il est également possible d'y associer une radiothérapie uniquement en cas de réduction de la taille de la tumeur avec la chimiothérapie. Dans ce cas-là, on parlera de radio-chimiothérapie. Enfin, une résection chirurgicale peut être utilisée à condition que la tumeur ait régressée et avec l'accord des médecins. (Gustave-Roussy-Cancer-Campus-Grand-Paris)

iii. En cas de tumeur non-résecable

Le traitement de premier choix se portera sur la chimiothérapie. En effet, le stade de la tumeur sera localement avancé ou métastatique. Dans ce cas, il peut y avoir une invasion du tronc porte ou une extension artérielle qui empêchera toute intervention chirurgicale. Une radiothérapie peut être également initiée dans le but d'augmenter la réponse au traitement médical. On sera dans un traitement palliatif plutôt que curatif. L'objectif sera de ralentir, de stopper le développement de la tumeur et l'amélioration de la qualité de vie. (Gustave-Roussy-Cancer-Campus-Grand-Paris)

iv. Autres traitements

D'autres traitements peuvent être également utilisés mais ceux-ci n'auront pas d'influence sur le décours de la maladie. L'objectif sera l'amélioration de la qualité de vie du patient ou la réduction des symptômes. C'est par exemple le cas lors de la pose d'un stent endoscopique dans le but de pallier une éventuelle obstruction de la tumeur et de faciliter la circulation de la bile ou du transit des aliments. En outre, une aide à l'alimentation car le cancer du pancréas peut

perturber l'appétit du patient et provoquer une dénutrition, ou encore l'administration de traitements contre la douleur provoquée par la maladie. (Fondation-contre-le-cancer 2020)

4) Caractéristique de la dépression

a) Dépression

La dépression majeure est une maladie courante qui limite gravement le fonctionnement psychosocial et diminue la qualité de vie. Il s'agit d'une des principales causes d'handicap dans le monde et contribue grandement à la charge mondiale de morbidité. Les causes et symptômes de la dépression peuvent être multiples ce qui complique grandement son diagnostic et sa prise en charge pharmaceutique. (Dell'Osso, Carmassi et al. 2016, Organisation-Mondiale-de-la-Santé 2023)

Au niveau physiologique, la dépression est associée à des changements dans le fonctionnement du cerveau, des déséquilibres chimiques et des altérations de certains systèmes biologiques. Dans le cas de la dépression, nous constatons un déséquilibre des neurotransmetteurs, en particulier de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine. Ces déséquilibres peuvent altérer la régulation de l'humeur, du sommeil, de l'appétit et d'autres fonctions cérébrales importantes. A cela peut s'ajouter un dysfonctionnement des glandes endocrines, notamment de l'hypothalamus, de l'hypophyse et des glandes surrénales pouvant entraîner des changements dans la production d'hormones tels que le cortisol, l'hormone du stress, qui peut influencer négativement l'humeur et l'énergie. Aussi, des études récentes ont suggéré qu'il existait un lien entre l'inflammation et la dépression. L'inflammation chronique, qui peut être causée par des facteurs tels que le stress, l'obésité ou des troubles immunitaires, peut perturber le fonctionnement normal du cerveau et contribuer à l'apparition de symptômes dépressifs. Enfin, la dépression peut également affecter la plasticité cérébrale, c'est-à-dire la capacité du cerveau à changer et à s'adapter. Des régions spécifiques du cerveau, telles que l'hippocampe, impliqué dans la régulation de l'humeur, peuvent subir des modifications structurelles et fonctionnelles chez les personnes déprimées. Ces altérations peuvent influencer négativement la cognition, l'humeur et d'autres processus mentaux. (Dell'Osso, Carmassi et al. 2016, Joseph and Golden 2017, Beurel, Toups et al. 2020)

Il est important de noter que la dépression ne se résume pas uniquement à des facteurs physiologiques. Elle est également influencée par des facteurs psychologiques, environnementaux et génétiques. Les mécanismes physiologiques de la dépression sont complexes et varient d'une personne à l'autre. Une approche globale, combinant des interventions médicales, psychologiques et sociales, est souvent nécessaire pour traiter efficacement la dépression. (Dell'Osso, Carmassi et al. 2016, Gin S Malhi 2018, Organisation-Mondiale-de-la-Santé 2023)

b) Épidémiologie

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), en 2019, 280 millions de personnes souffriraient de dépression dans le monde. En 2018, 9 % de la population belge souffrait d'une dépression, une baisse par rapport à 2013 où il y avait 15 % de la population belge touchée par une dépression. Avec la crise sanitaire de la COVID-19, le taux de personnes présentant une dépression avait augmenté jusqu'à 22 % avant de redescendre, en 2022 à 13 %. (Sciensano 2020, Healthy-Belgium 2022, Organisatio-Mondiale-de-la-Santé 2023)

c) Facteurs de risques

La dépression est une pathologie multifactorielle, à savoir :

- Les facteurs génétiques ;
- Le genre ;
- Les évènements de vie stressants ;
- Les facteurs environnementaux ;
- Les troubles de santé mentale concomitants ;
- L'abus de substances ;
- ...

i. Les facteurs génétiques

Des études ont montré que certains gènes peuvent être impliqués dans le développement de la dépression. Parmi les gènes les plus étudiés figurent ceux impliqués dans le système sérotoninergique, comme le gène du transporteur de la sérotonine (5-HTT), ainsi que des gènes impliqués dans le système hypothalamo-hypophysaire, qui régule la réponse au stress. Cependant, la génétique n'est qu'un facteur parmi d'autres et ne garantit pas le développement de la maladie. (Karg, Burmeister et al. 2011, Nabeshima and Kim 2013, Fratelli, Siqueira et al. 2020)

ii. Le genre

Les fluctuations hormonales, en particulier chez les femmes, peuvent jouer un rôle dans le développement de la dépression. En effet, en 2022, 26 % des femmes âgées entre 18 et 29 ans présentaient des troubles dépressifs, contre 12 % pour les hommes. (Healthy-Belgium 2022) Cette différence peut s'expliquer de plusieurs façons. Les hommes recherchent moins le besoin d'extérioriser leur sentiment et à chercher de l'aide ce qui aurait tendance à diminuer la prévalence de la maladie chez eux. Une autre explication serait d'un point de vue hormonal.

Les fluctuations des niveaux d'œstrogène au cours du cycle menstruel, de la grossesse et de la ménopause peuvent affecter l'humeur chez certaines femmes. Des niveaux bas d'œstrogène, tels que ceux observés pendant la période prémenstruelle et la ménopause, peuvent être associés à des symptômes dépressifs chez certaines femmes. En parallèle, des modifications des niveaux de progestérone, hormone produite en grande quantité pendant la deuxième moitié du cycle menstruel et pendant la grossesse, peuvent également être associées à des symptômes dépressifs chez certaines femmes. Il en est de même pour les hormones thyroïdiennes (Thyroxine (T4) et Triiodothyronine (T3)), jouant un rôle essentiel dans la régulation du métabolisme et de l'humeur. Des dysfonctionnements de la glande thyroïde, tels que l'hypothyroïdie ou l'hyperthyroïdie, peuvent entraîner des symptômes dépressifs. Enfin, la corticotropine (CRH) libérée par l'hypothalamus stimule la production d'adrénocorticotrophine (ACTH) par l'hypophyse, qui à son tour stimule la production de cortisol par les glandes surrénales. Des dysfonctionnements dans cet axe de stress et des niveaux élevés de cortisol ont été associés à la dépression. Les femmes peuvent présenter une plus grande sensibilité à l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA), ce qui peut contribuer à leur prévalence plus élevée de dépression. (Kuehner 2003, Kuehner 2017, Razzak, Harbi et al. 2019)

iii. Les évènements de vie stressants et facteurs environnementaux

Des évènements tels que la perte d'un être cher, la rupture d'une relation, des problèmes financiers, des difficultés professionnelles, le stress chronique, l'exposition à des situations de violence, des conditions de vie défavorables ou un manque de soutien social ou des traumatismes peuvent déclencher ou aggraver la dépression. (Yang, Zhao et al. 2015, Park, Rosenblat et al. 2019)

iv. Les troubles de santé et de santé mentale concomitants

La dépression est souvent associée à d'autres troubles de santé mentale, tels que l'anxiété, les troubles bipolaires ou les troubles de l'alimentation. Certaines maladies « non-mentale » peuvent également être considérées comme des facteurs de risque. C'est le cas du cancer, du diabète ou encore de la démence. (Razzak, Harbi et al. 2019)

v. L'abus de substances

L'abus de substances, y compris l'alcool et les drogues illicites, est fréquemment associé à la dépression. Ces substances peuvent aggraver les symptômes dépressifs. A cela s'ajoute

généralement une mauvaise hygiène de vie pouvant également être un facteur de risque. Par exemple, les personnes alcooliques voient leur risque de récurrence de dépression augmenter significativement. (Inserm 2015)

d) Signes et symptômes

La dépression est caractérisée par plusieurs symptômes (Figure 8), à savoir ((AFSOS) 2018, Organisatio-Mondiale-de-la-Santé 2023) :

- Un sentiment de tristesse ;
- Une auto-dévalorisations et culpabilité ;
- Des difficultés à la concentration ;
- Des idées suicidaires ;
- Des fluctuations de l'appétit ou du poids ;
- Un repli social ;
- Une modification du caractère : irritabilité, agressivité ;
- ...

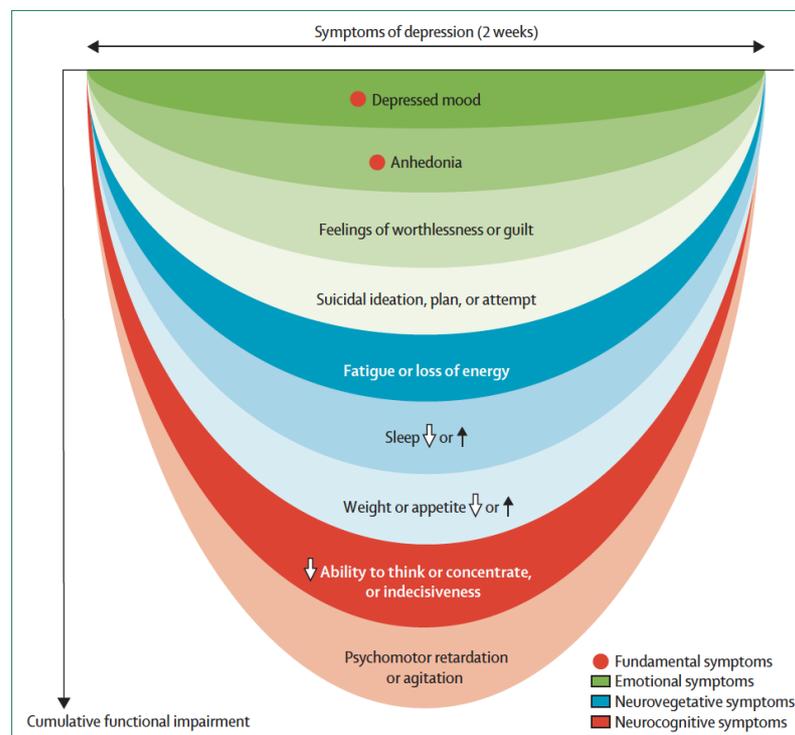


Figure 8 : Définition de la dépression (Gin S Malhi 2018)

Ces symptômes peuvent varier d'une personne à l'autre et selon le stade de la dépression (léger, modérée ou sévère) (Carenity , Lundbeck) :

- La dépression légère : Les symptômes de la dépression légère peuvent être présents, mais ont généralement un impact minimal sur le fonctionnement quotidien (tristesse légère ou une perte d'intérêt). La personne pourra également ressentir de la fatigue, des difficultés de sommeil, une baisse de l'estime de soi, des problèmes de concentration et des changements d'appétit. Cependant, ces symptômes n'entraînent pas significativement sa capacité à fonctionner normalement dans la vie quotidienne.
- La dépression modérée : La dépression modérée est caractérisée par des symptômes plus prononcés qui ont un impact notable sur le fonctionnement de la personne (sentiments de tristesse, de désespoir et de perte d'intérêt sont plus intenses et persistantes). Les activités quotidiennes peuvent devenir plus difficiles à accomplir et la personne peut éprouver des difficultés relationnelles, des problèmes de concentration plus importants, une fatigue accrue, une diminution de l'estime de soi et des pensées suicidaires.
- La dépression sévère : La dépression sévère est la forme la plus intense de la dépression. Les symptômes sont très marqués et peuvent entraîner une incapacité significative à fonctionner normalement dans la vie quotidienne (tristesse profonde et de désespoir sont persistants). Les troubles du sommeil, l'appétit perturbé et les problèmes de santé physique peuvent également être présents. Les pensées suicidaires sont plus fréquentes et le risque de tentative de suicide est plus élevé.

e) Méthode d'évaluation

La dépression peut souvent passer inaperçue au sein du corps professionnel médical. Pour éviter cela, plusieurs instruments de dépistages ont été développés, notamment :

- L'échelle HAD
- L'échelle PHQ-9
- L'échelle EVA
- DSM et CIM

i. Échelle HAD

L'échelle HAD (Hospital Anxiety and Depression scale) est un questionnaire couramment utilisé, conçu par Zigmond et Snaith en 1983. Celui-ci comprend 14 items coté de 0 à 3 et qui permet de dépister les troubles anxieux et dépressif au cours de la semaine qui vient de s'écouler. Sept questions se rapportent à l'anxiété et 7 autres à la dépression. On obtient ainsi 2 scores (Total A = anxiété, Total D = dépression), avec comme interprétation : 7 ou moins :

absence de symptomatologie, 8 à 10 : symptomatologie douteuse, 11 et plus : symptomatologie certaine. (Zigmond A.S. 1983)

ii. Échelle PHQ-9

L'échelle PHQ-9 (Patient Health Questionnaire) a été créée en 1999 par Spitzer. Celle-ci est divisée en 9 questions côté de 0 (pas du tout) à 3 (presque tous les jours) et permet de mesurer la gravité de la dépression. En effet, si 5 ou plus des 9 items de symptômes dépressifs sont présents au moins « plus de la moitié des jours » au cours des 2 dernières semaines et un des symptômes est une humeur dépressive, on est face à une dépression majeure. Si 2, 3, ou 4 symptômes dépressifs ont été présents au moins « plus de la moitié des jours » au cours des 2 dernières semaines et un des symptômes est une humeur dépressive, on est face à une autre dépression. (Kroenke, Spitzer et al. 2001)

iii. Échelle EVA

L'échelle EVA (Echelle Visuelle Analogique) permet de mesurer l'intensité de la douleur, la souffrance psychique, ou encore la fatigue. (Pédiadol-la-douleur-de-l'enfant , Rosas, Paco et al. 2017)

Cette échelle est définie par une ligne horizontale (chez l'adulte) ou verticale (chez l'enfant) qui représente un score qui augmente. (Pédiadol-la-douleur-de-l'enfant , Rosas, Paco et al. 2017)

C'est une méthode qui est rapide, flexible, fiable et qui a été validée. Cependant, cette échelle n'est pas facile à comprendre car elle ne comporte pas d'explications et donc des interprétations peuvent survenir en fonction de l'âge du patient. De plus, la longueur et les proportions de l'échelle peuvent être modifiées après avoir pris en photo l'échelle. Cela peut donc aboutir à des erreurs. Enfin, c'est une méthode d'évaluation qui ne peut pas être réalisée par téléphone. Elle doit être réalisée par écrit ou à l'aide d'un support électronique. (Pédiadol-la-douleur-de-l'enfant , Rosas, Paco et al. 2017)

iv. DSM et CIM

Les problèmes de santé mentale sont généralement diagnostiqués sur base des catégories de troubles mentaux telles décrites dans le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM), développé par l'Association Américaine de Psychiatrie (APA) ou dans la Classification Internationale des Maladies (CIM), développé par l'Organisation Mondiale de la Santé. En effet, ces 2 ouvrages sont des systèmes de classification diagnostique répertoriant des listes de troubles afin qu'un professionnel puisse déterminer de quel trouble souffre une personne. Au

total, DSM-5 et la CIM-10 distinguent respectivement 347 et 321 troubles mentaux. (Conseil-supérieur-de-la-santé Juin 2019, Pull October 2014)

f) La prise en charge de la dépression

Avant d'instaurer un traitement, il est important de distinguer une dépression sévère d'une dépression moins sévère. En effet, pour une dépression légère à modérée, on privilégiera des mesures non-pharmacologiques telles que des conseils sur le mode de vie ou encore un soutien psychologique. (CBIP , Kok and Reynolds 2017, Driessen, Dekker et al. 2020)

Pour une dépression sévère, il est recommandé de traiter le patient avec un antidépresseur, en combinaison avec une psychothérapie. Dans ce cas-ci, il faudra prévenir le patient que le traitement dure plusieurs mois (au moins 6 mois) et qu'il ne faudra pas arrêter le traitement de manière brutale pour éviter une rechute. Il faudra également lui informer que les effets positifs du traitement ne se manifestent qu'après 2 à 8 semaines, bien que certains patients présentent déjà une amélioration dans les premières semaines. (CBIP , Kok and Reynolds 2017, Driessen, Dekker et al. 2020)

Cependant, du fait de leur délai d'action, d'effets secondaires fréquents, ainsi qu'une possible association avec d'autres médicaments, de nouveaux traitements sont testés afin de traiter les patients souffrant de dépression modérée ou sévère. (Grassi, Nanni et al. 2018, Marwaha, Palmer et al. 2023)

i. Les antidépresseurs

Parmi les traitements antidépresseurs recommandés par le Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique, nous pouvons noter (CBIP) :

- Inhibiteurs de recapture sélectifs :
 - Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ;
 - Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline.
- Inhibiteurs de recapture non-sélectifs :
 - Antidépresseurs tricycliques (ATC) et apparentés ;
 - Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ;
 - Inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine.
- Inhibiteurs des monoamines oxydases (IMAO).
- Antidépresseurs agissant directement sur les neurorécepteurs.

Parmi ceux-ci, les plus prescrits sont les ISRS, les ATC, les IRSN, et les IMAO.

La posologie des antidépresseurs doit être déterminée de manière individuelle. Il est recommandé de commencer avec une faible dose et en fonction de l'efficacité et des effets indésirables, de l'augmenter après quelques semaines. (CBIP)

Il n'existe pas de données probantes mais pour des antidépresseurs à effet sédatif comme la fluvoxamine, on conseillera de prendre le médicament le soir. À l'inverse, les antidépresseurs non sédatifs seront administrés en journée car ils peuvent provoquer une insomnie. (CBIP)

- Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Ces médicaments inhibent de manière sélective la recapture présynaptique de la sérotonine.

Les ISRS comprennent la fluoxétine, la fluvoxamine, la paroxétine, le citalopram, l'escitalopram et la sertraline. (CBIP)

Ces médicaments, en association avec des médicaments antithrombotiques (par exemple les AINS) ou avec l'acide acétylsalicylique, peuvent provoquer un risque accru d'hémorragie. Ce phénomène serait dû au syndrome des plaquettes vides. (CBIP)

Les ISRS ne doivent pas être pris avec des IMAO pour éviter un syndrome sérotoninergique.

Attention que la citalopram et l'escitalopram provoque un allongement de l'intervalle QT. (CBIP)

- Les antidépresseurs tricycliques et apparentés (ATC)

Ces médicaments inhibent de façon variable la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine.

Les ATC comprennent l'amitriptyline, la clomipramine ou encore l'imipramine. (CBIP)

Il existe une diminution de l'effet des antihypertenseurs centraux en cas d'association avec la plupart des ATC. (CBIP)

Comme avec les ISRS, les antidépresseurs tricycliques ne doivent pas être pris avec des IMAO. (CBIP)

- Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)

Ces médicaments inhibent de façon variable la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine.

Cependant, ils interagissent très peu avec les autres récepteurs et donc ces médicaments n'ont pas d'effets anticholinergiques (contrairement aux ATC). (CBIP)

Les IRSN comprennent la duloxétine et la venlafaxine. (CBIP)

Ces médicaments peuvent également provoquer un risque accru d'hémorragie en cas d'association avec des médicaments antithrombotiques (par exemple les AINS) ou avec l'acide acétylsalicylique. (CBIP)

Ils ne doivent également pas être associés à des IMAO. (CBIP)

- Les inhibiteurs des monoamines oxydases (IMAO)

Ces médicaments ne sont indiqués dans la dépression que si et seulement si, les autres traitements ne fonctionnent pas. En effet, ils ne sont pas un premier choix en raison de leurs effets indésirables et de leurs nombreuses interactions médicamenteuses. (CBIP)

Les IMAO comprennent uniquement le moclobémide, le phénélzine n'étant plus disponible depuis juin 2019. (CBIP)

ii. Les Benzodiazépines

La dépression peut être également accompagnée d'anxiété ou même d'agitation. Les benzodiazépines présentent une action plus rapide sur les symptômes anxieux que les antidépresseurs mais engendrent aussi rapidement une dépendance avec un risque de chute pour les personnes âgées. C'est pour cette raison qu'on utilise de plus en plus les antidépresseurs dans la prise en charge des troubles anxieux. Cependant, si une benzodiazépine est prescrite, celle-ci doit être prescrite à la dose la plus faible possible et pendant une période aussi courte que possible afin d'éviter les effets indésirables et dépendance. (CBIP)

iii. Les traitements nouveaux et émergents

Au cours des dix dernières années, des recherches ont lieu afin de trouver de nouveaux traitements pour aider les personnes atteintes de dépression majeure. En effet, bien que les antidépresseurs soient efficaces, un tiers voire la moitié des personnes atteintes de troubles dépressifs majeure ne répondent pas à plusieurs antidépresseurs. De plus, les personnes doivent attendre en moyenne 4 semaines avant d'avoir un effet thérapeutique. Ces nouveaux traitements comprennent les modulateurs de N-méthyl-D-aspartate, la kétamine ou encore l'esméthadone. (Grassi, Nanni et al. 2018, Marwaha, Palmer et al. 2023)

5) Dépression et cancer : Un lien de causalité ?

La dépression est un symptôme fréquent chez les patients atteints de cancer. En effet, une méta-analyse, couvrant 24 études basées sur des entretiens, cite que 24,6 % (IC à 95 % 17,5-32,4) des patients cancéreux souffriraient d'au moins un épisode dépressif. Une autre méta-analyse couvrant 211 études basées sur la prévalence de la dépression chez les patients adultes atteints de cancer pendant ou après le traitement met en avant que la prévalence moyenne de la dépression varierait de 8 % à 24 % et différencierait selon le type de cancer et la phase de traitement. (Krebber, Buffart et al. 2014, Su, Din et al. 2022)

À l'heure actuelle, de nombreuses études scientifiques mettent en avant un lien de causalité entre la dépression et le cancer, et plus particulièrement avec le cancer du pancréas. Néanmoins, ce lien selon lequel la dépression pourrait conduire une personne à développer un cancer est un sujet peu répandu dans le monde et pas encore fort élucidé.

Une méta-analyse regroupant 165 études indique que les facteurs psychosociaux liés au stress sont associés à une plus grande incidence de cancer, et dans 53 d'entre elles, il y avait une incidence plus élevée de mortalité. (Chida, Hamer et al. 2008, Su, Din et al. 2022)

Une enquête épidémiologique prospective à grande échelle a également été réalisée aux Etats-Unis sur les troubles psychiatriques. Cette étude comprenait 3.177 adultes sans cancer suivi pour une durée totale de 24 ans. Le diagnostic du cancer a été réalisé grâce aux critères du DSM-III et à 3 moments : le départ, après 13 ans et au terme des 24 ans. Il en ressort que 334 cas incidents de cancer ont eu lieu. Des antécédents de dépression majeure au cours de la vie étaient associés à un risque plus élevé de cancer (hazard ration (HR) = 1,9, IC à 95 % 1,2-3,0). (Currier and Nemeroff 2014)

a) La dépression dans le cancer du pancréas

Plusieurs études ont montré que la dépression était un symptôme plus fréquemment associé aux cancers du pancréas qu'aux autres tumeurs. Il pourrait donc s'agir d'un signe avant-coureur du cancer du pancréas, souvent méconnu ou sous-évalué en pratique clinique.

Cette hypothèse de causalité entre la dépression et le cancer du pancréas est connue depuis plusieurs années. En effet, cette description remonte à 1931 où le docteur Joseph Yaskin fût le premier à expliquer que la dépression et l'anxiété sont des manifestations précoces du cancer du pancréas. En effet, il a expliqué que 4 patients (sans ATCD de troubles mentaux ou

neurologiques) ont présenté des symptômes de dépression, d'anxiété, d'insomnie et un sentiment de malheur imminent avant le diagnostic du cancer du pancréas. Malgré que ce diagnostic ait été posé avant que les nouvelles techniques d'imagerie ne soient disponibles et que la taille de l'échantillon ne soit pas suffisante pour établir une corrélation définitive entre la dépression et le cancer du pancréas, cet article a tout de même émis les fondements de la corrélation clinique potentielle et est à l'origine de plusieurs études ayant pour but d'utiliser la dépression comme un marqueur testable du cancer dans lequel aucun dépistage systémique n'a lieu. (Boyd and Riba 2007, Jarrin Jara, Gautam et al. 2020, Yaskin May 16, 1931)

Quelques années plus tard, en 1968, Frasci et al. expliquent dans leur étude que plus de de 50 % des patients atteints d'un cancer du pancréas peuvent présenter des symptômes de dépression et d'anxiété avant que le diagnostic ne soit posé en comparaison à d'autres tumeurs malignes intra-abdominales (Frasci 1968) (Annexe 1) :

- Vingt-trois patients sur 46 atteints de carcinome du pancréas
- Huit patients sur 64 de patients atteints de carcinome du côlon.

En 1986, Joffe et al. réalisent une étude afin d'améliorer les faiblesses méthodologiques des études de Frasci (entretiens cliniques non structurés, comparaison avec le cancer du côlon ayant une évolution et un pronostic différent de celui du pancréas, ...). Cette étude (Annexe 2) fut réalisée à l'aide d'entretiens psychiatriques structurés et des mesures standardisées du comportement et de la cognition. Cette étude, réalisée sur 21 patients cancéreux (pancréas ou estomac), explique que la dépression est fréquemment associée au cancer du pancréas et serait la cause de celui-ci. Cette constatation n'a pas été observée chez les patients atteints de carcinome gastrique. (Joffe, Rubinow et al. 1986)

Quelques années plus tard, en 1993, Green et Austin montrent dans leur étude que 71 % des patients atteints d'un cancer du pancréas présentent des symptômes de dépression et 48 % des patients des symptômes d'anxiété. (Green and Austin 1993)

En 2020, une des plus grandes études à large échelle est réalisée aux Etats-Unis. Celle-ci a évalué la dépression chez des patients atteints de cancer du pancréas avant et après le diagnostic de celui-ci. Les résultats de cette étude ont montré que 21 % des patients atteints d'un cancer du pancréas souffraient de dépression avant que le diagnostic du cancer du pancréas ne soit

posé. Ce qui renforce l'hypothèse d'un lien de causalité entre la dépression et le cancer du pancréas. (Seoud, Syed et al. 2020)

En outre, ces études et résultats ont permis de soutenir l'hypothèse du docteur Joseph Yaskin stipulant que la dépression pouvait être un signe précoce de l'apparition du cancer, et plus particulièrement le cancer du pancréas.

b) La dépression et le cancer : Un mécanisme biologique complexe

Bien que les mécanismes cellulaires et moléculaires précis de cette relation restent flous (Annexe 3), il est rapporté que des concentrations élevées d'IL-6 et d'acide 5-hydroxyindolacétique (5-HIAA) pourraient expliquer cette relation de causalité. De plus, il est également connu que les tumeurs malignes gastro-intestinales sont fréquemment associées à des troubles psychologiques et mentaux, en partie dû de la pression mécanique exercée par la tumeur et aux effets toxiques et métaboliques qu'elle produit. (Michoglou, Ravinthiranathan et al. 2023)

i. Le rôle des interleukines-6 dans le développement du cancer du pancréas

Une des causes les plus connues comme élément clé du développement de la progression d'un cancer du pancréas est l'inflammation. Cette inflammation s'accompagnera d'une hyperactivation de l'axe HPA, ce qui perturbera le niveau de cortisol pouvant conduire à la survenue d'un épisode dépressif (Figure 9) (Annexe 4). (Mayr and Schmid 2010, Bortolato, Hyphantis et al. 2017, Ahmad, Rizvi et al. 2021, Michoglou, Ravinthiranathan et al. 2023)

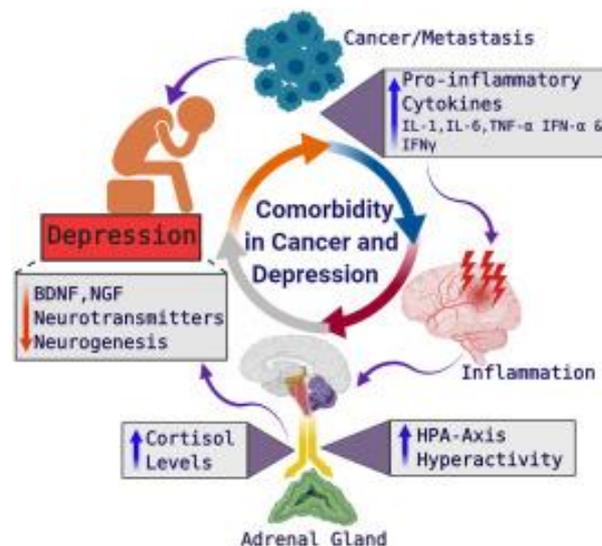


Figure 9 : Implications physiopathologiques de la dérégulation de l'axe HPA médiée par la neuro-inflammation (Ahmad, Rizvi et al. 2021)

Cet épisode dépressif, par des mécanismes encore peu connus, va induire une augmentation de cytokines pro-inflammatoires, et plus en particulier les niveaux d'IL-6. (Kenner 2018, Jarrin Jara, Gautam et al. 2020, Michoglou, Ravinthiranathan et al. 2023)

L'IL-6 se lie à son récepteur ce qui provoque l'activation de la glycoprotéine 130 (gp130) et de sa voie associée Janus kinase / transducteur de signal et activateur des protéines transcriptrices (JAK/STAT). Cette cascade réactionnelle complexe conduit, à terme, à la croissance tumorale et provoque une immunosuppression. Dès lors, des taux élevés d'IL-6 auraient pour conséquence d'augmenter la prolifération des cellules tumorales mais également de favoriser un environnement anti-apoptotique, rendant les cellules cancéreuses résistantes aux traitements (Figure 10). (Lesina, Wormann et al. 2014, Johnson, O'Keefe et al. 2018, Jarrin Jara, Gautam et al. 2020, van Duijneveldt, Griffin et al. 2020)

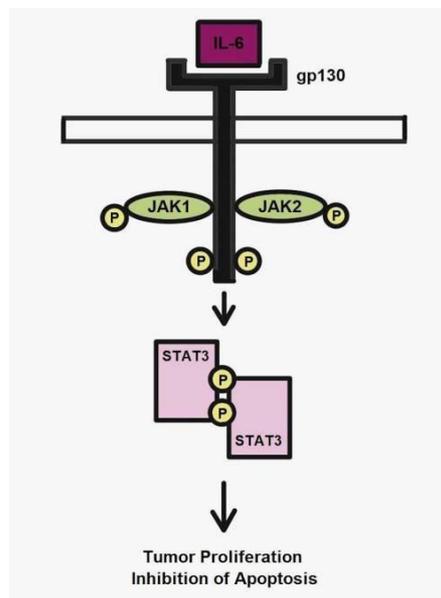


Figure 10 : IL-6 et la voie JAK/STAT dans le néoplasie (Jarrin Jara, Gautam et al. 2020)

De plus, les IL-6 se sont avérées significativement plus augmentées dans les cellules cancéreuses du pancréas par rapport aux cellules normales d'un pancréas sain (TNF-alpha n'étant pas associé au cancer du pancréas). (Breitbart, Rosenfeld et al. 2014, Kenner 2018, van Duijneveldt, Griffin et al. 2020, Michoglou, Ravinthiranathan et al. 2023)

ii. Le rôle du 5-hydroxyindolacétique dans le développement du cancer du pancréas

Une autre hypothèse est celle que les patients atteints d'un cancer du pancréas pourraient avoir une excrétion urinaire élevée en acide 5-HIAA, métabolite de la sérotonine et une concentration élevée de 5-hydroxytryptophane (5-HTP) ou de 5-hydroxytryptamine (5-HT). Cela entraînerait une déplétion du système nerveux central et donc une dépression chez les patients atteints d'un cancer du pancréas. (Jehn, Kuehnhardt et al. 2006, Boyd and Riba 2007, Kenner 2018, Michoglou, Ravinthiranathan et al. 2023)

c) Prise en charge thérapeutique

La dépression doit être considérée comme un symptôme important à prendre en compte par les acteurs de la santé en milieu oncologie compte tenu du nombre important de patients touchés.

La dépression peut être un signe avant-coureur du cancer du pancréas mais une fois le diagnostic du cancer réalisé, il est important de la traiter. Les traitements anticancéreux, comme l'immunothérapie ou la chimiothérapie, peuvent causer une dépression par le biais de mécanismes biologiques, tels que les voies inflammatoires. De plus, certains médicaments utilisés pour traiter les nausées induites par la chimiothérapie peuvent réduire la transmission dopaminergique, qui est impliquée dans le développement de symptômes dépressifs. (Smith 2015, Niedzwiedz, Knifton et al. 2019)

Il est important de distinguer (Reich 2010) :

- Les réactions dites « normale » de tristesse, crainte ou encore désespoir, qui font partie d'un processus normal d'adaptation à la maladie mais avec une résolution spontanée.
- Les troubles dépressifs caractérisés par une chronicité, une intensité et une permanence des symptômes et qui ont une répercussion sur la vie sociale et relationnelle sans résolution spontanée.

Sous-estimer et sous-traiter une dépression pourrait engendrer une multitude de complications, à savoir ((AFSOS) 2018) :

- Détérioration de la qualité de vie ;
- Difficultés d'observance, voir un refus de traitement ;
- Difficultés de communication avec des soignants et l'entourage ;
- Risque de suicide accru ;
- Hospitalisation plus longue ;

- Espérance de vie diminuée ;
- ...

Cependant, les antidépresseurs ne sont pas fréquemment prescrits. En effet, selon une étude réalisée sur 840 patients au total en phase terminale (241 en 2002, 274 en 2006 et 325 en 2009), les antidépresseurs étaient prescrits à 27,1 % en 2009 (17,8 % en 2022 et 28,1 % en 2006). (Farriols, Ferrandez et al. 2012) Pourtant, ceux-ci peuvent être prescrits afin de traiter des états dépressifs, l'anxiété avec une efficacité de 70 % mais peuvent également être prescrits pour d'autres symptômes non psychiatriques liés au cancer comme les bouffées vasomotrices induites par l'hormonothérapie, les douleurs neuropathiques dues au cancer ou à la chimiothérapie, etc. Par exemple avec l'utilisation de la mirtazapine dans le traitement de la nausée, l'anorexie ou encore sur l'amélioration de l'appétit grâce à ses propriétés antihistaminergiques. (M.Reich 2010, Grassi, Nanni et al. 2018)

Les ISRS et ISRN constituent le traitement de première intention dans la prise en charge de troubles dépressifs en cancérologie. En effet, ceux-ci possèdent une meilleure efficacité, sécurité et une meilleure tolérance en comparaison avec les antidépresseurs tricycliques et atypiques en milieu oncologie. Les IMAO sont évités en oncologie en raison du risque élevé d'interactions médicamenteuses potentiellement mortelles avec d'autres médicaments couramment utilisés chez les patients cancéreux (par exemple les opioïdes). Il en est de même avec les ATC et leurs effets secondaires liés à leur profil anticholinergiques qui peuvent être problématiques pour les patients cancéreux. (M.Reich 2010, Grassi, Nanni et al. 2018)

Néanmoins, la prescription d'un antidépresseur doit tenir compte de plusieurs critères, notamment la situation clinique du patient, ses comorbidités mais également des interactions médicamenteuses possibles. Le choix de l'antidépresseur se fait de manière individuelle. Par exemple avec la fluoxétine, un puissant inhibiteur du cytochrome P450 (CYP450) et qui doit être utilisé avec prudence chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie afin d'éviter le risque d'interaction médicamenteuse avec des métaboliseurs du CYP450. Il en est de même avec le citalopram qui, malgré le fait qu'il constitue la meilleure option de traitement, peut provoquer un allongement de l'intervalle QTc et des saignements chez les patients cancéreux prenant de l'aspirine ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). (Grassi, Nanni et al. 2018) De plus, en pratique clinique il n'est pas nécessaire de faire un bilan pré-thérapeutique. Mais dans le cas d'un cancer évolutif avec un retentissement sur les fonctions rénales, hépatiques,

cardiaques ou métaboliques, il sera important de réaliser un bilan comme le dosage de la créatinine, des transaminases, des plaquettes ou encore un électrocardiogramme. (M.Reich 2010)

Cependant, la prescription médicamenteuse ne constitue qu'une partie de la prise en charge de la dépression. En effet, il est souhaitable d'instaurer en parallèle une prise en charge psychologique. Une étude a permis de montrer que l'intégration d'un professionnel de la santé mentale, ainsi que l'optimisation des soins aux patients améliorent considérablement leur qualité de vie, ainsi qu'une diminution du taux de mortalité par rapport à des patients n'ayant pas été traités par un professionnel de la santé mentale. (M.Reich 2010, Grassi, Nanni et al. 2018, Seoud, Syed et al. 2020)

6) Étude clinique

L'étude clinique a été réalisée à l'hôpital CHIREC de Braine-L'alleud entre le 6 mai 2022 jusqu'au 5 juillet 2023.

a) Étude rétrospective

L'objectif de cette étude était de comparer la prévalence de la dépression comme symptôme avant-coureur du cancer du pancréas et du cancer de l'estomac, sur base de l'étude des dossiers médicaux de 2018 à 2022.

Nous avons décidé de comparer des patients atteints d'un cancer du pancréas avec ceux atteints d'un cancer de l'estomac car les troubles alimentaire (anorexie, douleur abdominale, perte de poids) sont souvent présents, le taux d'incidence est relativement similaire (917 cas pour le cancer de l'estomac et 1156 cas pour le cancer du pancréas en 2021) et parce que l'âge de survenue moyen est relativement similaire. En effet, le cancer de l'estomac est rare chez les patients de moins de 40 ans. L'âge moyen au moment du diagnostic est également vers l'âge de 70 ans. Les facteurs génétiques, ainsi que le tabagisme sont également des facteurs augmentant le risque de développer ce type de cancer. En 2020, 1.304 personnes sont décédées de ce cancer en Belgique. Les hommes sont plus touchés que les femmes (847 contre 457). (Fondation-contre-le-cancer 2020, Poorolajal, Moradi et al. 2020)

i. Description de la population

Notre étude a été réalisée sur une population de personnes atteintes d'un cancer du pancréas (n=61) ou de l'estomac (n=57). L'âge moyen de ces patients était de 73 ans et 67 ans, respectivement (Tableau 1). Pour chaque patient, nous avons vérifié la présence de femmes, d'hommes, ainsi que le stade du patient au moment de son diagnostic.

Les critères d'inclusions pour cette étude étaient :

- Patients âgés de plus de 18 ans
- Diagnostic de cancer du pancréas ou de l'estomac entre le 01/01/2018 et 31/12/2022
- Diagnostiqué, suivi et traité dans l'institution CHIREC Braine l'alleud

	Rétrospective - Cancer du pancréas	Rétrospective - Cancer de l'estomac
Âge moyen	73,26229508	66,61403509
Nombre femmes	26	21
Nombre hommes	35	36
Stade local	14	25
Stade local avancé	11	16
Stade métastatique	36	16

Tableau 1 : Description de la population

Les états d'avancements du cancer du pancréas et de l'estomac ont été classés en local, local avancé et métastatique (Figure 11) :

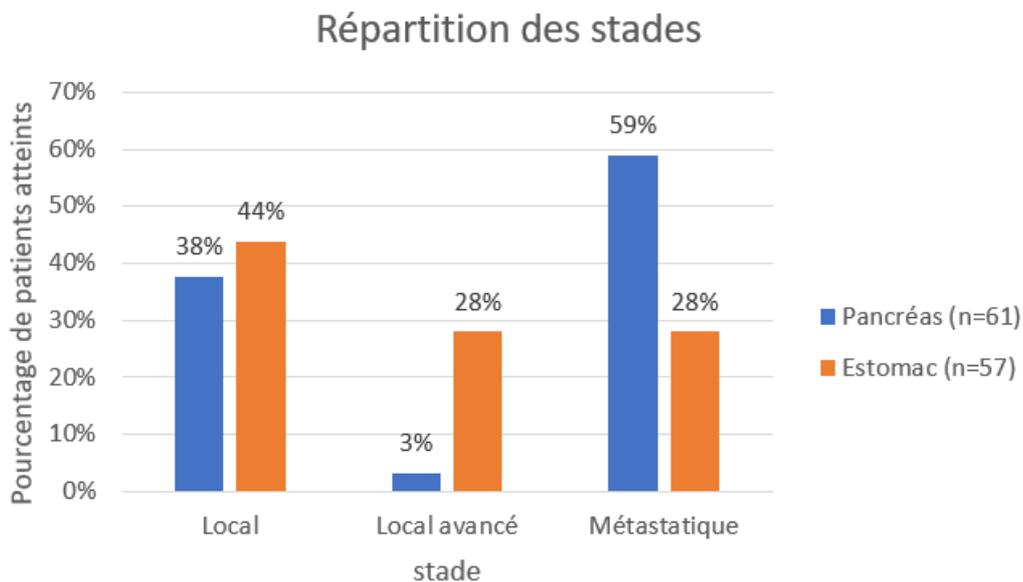


Figure 11 : Répartition des stades d'avancement des cancers du pancréas et de l'estomac

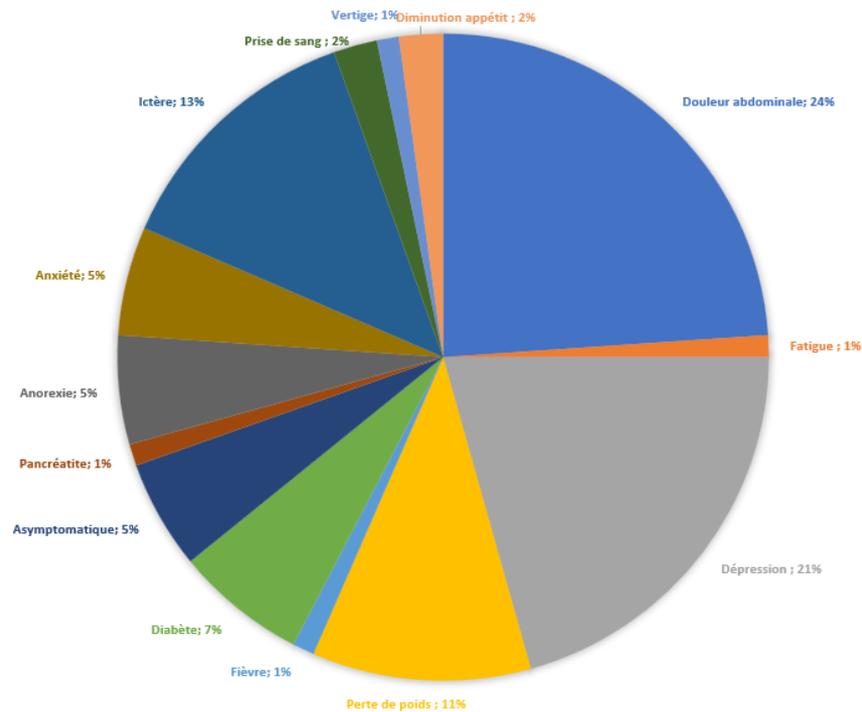
Le stade local correspond à une observation de cellules cancéreuses seulement dans le revêtement du pancréas.

Le stade local avancé correspond à la propagation d'au moins 4 ganglions lymphatiques voisins ou bien la tumeur a envahi de gros vaisseaux sanguins hors du pancréas rendant la chirurgie non réalisable en première intention.

Enfin le stade métastatique est atteint lorsque le cancer s'est propagé à d'autres parties du corps, comme le foie, les poumons ou la cavité abdominale.

Les symptômes des patients ont été recensés au moment de l'inclusion dans l'étude (Figure 12). Parmi ceux-ci, nous pouvons noter, entre autres, des problèmes alimentaires (anorexie, perte de poids, perte d'appétit), des comorbidités (pancréatites, diabète, ...) ou encore des problèmes mentaux (dépression, anxiété, ...).

SYMPTÔMES OU CONDITIONS AYANT MENÉ AU DIAGNOSTIQUE : CANCER DU PANCRÉAS



SYMPTÔMES : CANCER DE L'ESTOMAC

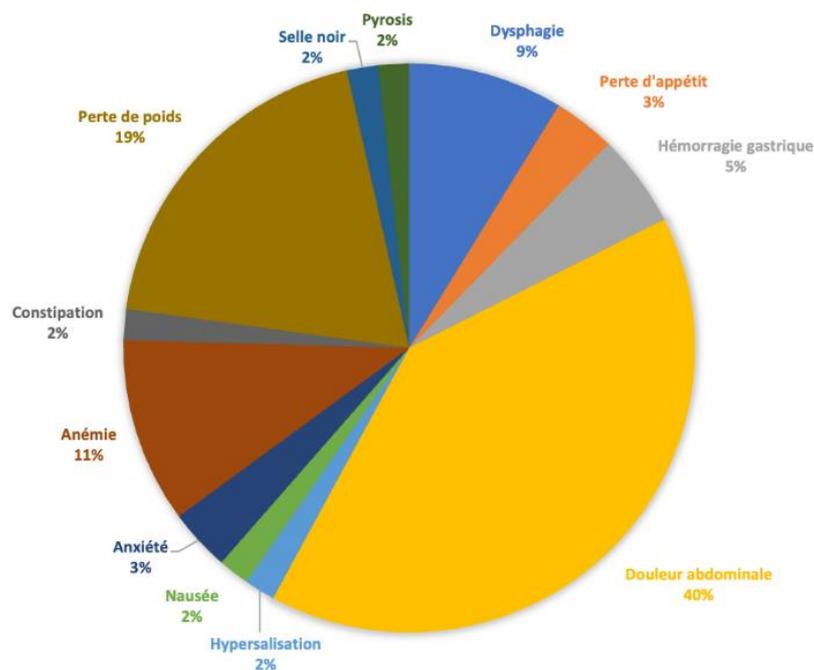


Figure 12 : Répartition des symptômes avant-coureur du cancer du pancréas et de l'estomac

En effet, les patients souffrant de problèmes digestifs ou présentant d'autres symptômes ont consulté un médecin traitant ou un gastro-entérologue. Ces derniers ont demandé la réalisation d'une gastroscopie ou d'un scanner. Sur base des résultats, les patients ont été redirigés vers un oncologue. Il est à noter que dans notre base de données, aucun patient ne présentait une dépression comme seul et unique symptôme mais nous la retrouvons parfois associée à un autre symptôme.

Comme rapporté dans la littérature, il est fréquent que ces symptômes soient liés à la présence d'un cancer et plus particulièrement le cancer du pancréas. (Pancreatic-cancer-Europe , Fondation-contre-le-cancer 2020, Carvajal 2021)

Comme nous pouvons le constater dans la Figure 12, les proportions des symptômes présents dans le cancer du pancréas diffèrent de ceux dans le cancer de l'estomac. Les symptômes comme les douleurs abdominales ou encore la perte de poids sont beaucoup plus présents chez les patients atteints d'un cancer de l'estomac que ceux atteints d'un cancer du pancréas (40 % et 19 % contre 24 % et 11 %).

Nous pouvons constater également que la dépression n'apparaît comme symptôme avant-coureur que dans le cas d'un cancer du pancréas. Aucun cas de dépression ne fût recensé dans le cas d'un cancer de l'estomac (21 % vs 0 %). Cette information est confortée par la littérature où la dépression n'est pas citée comme possible signe avant-coureur d'un cancer de l'estomac. (Fondation-contre-le-cancer 2020, Xia and Aadam 2022)

Néanmoins, on recense tout de même 3 % d'anxiété dans le cas d'un cancer de l'estomac contre 5 % dans le cas d'un cancer du pancréas (Figure 12).

ii. La dépression dans le cancer du pancréas vs cancer de l'estomac

Au niveau des troubles anxio-dépressifs (Figure 13), nous pouvons constater que seulement 2 patients sur 57 ayant un cancer de l'estomac ont développé des troubles mentaux de type anxiété. A l'opposé, 24 patients sur 61 ayant un cancer du pancréas ont présenté des symptômes avant-coureurs de dépression (n=19) ou d'anxiété (n=5).

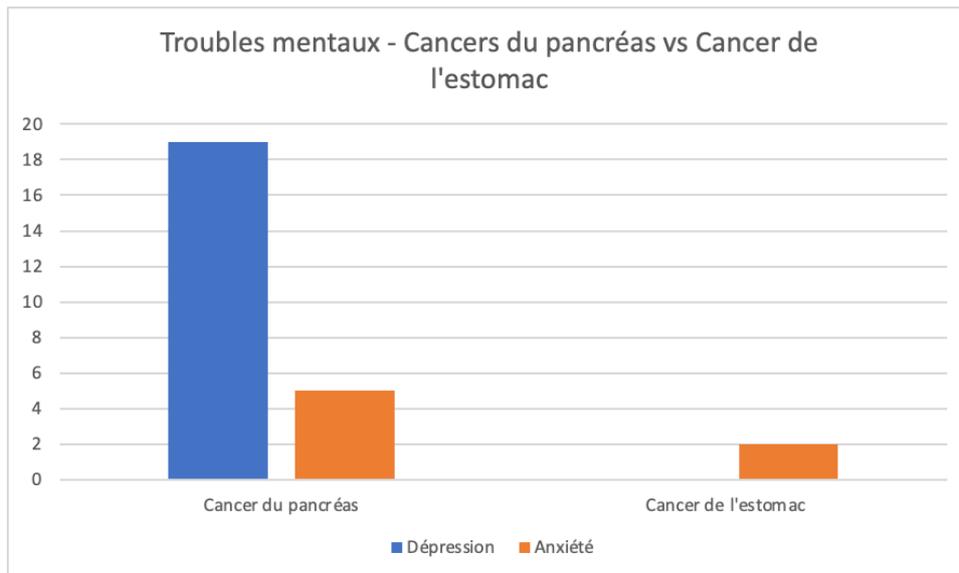
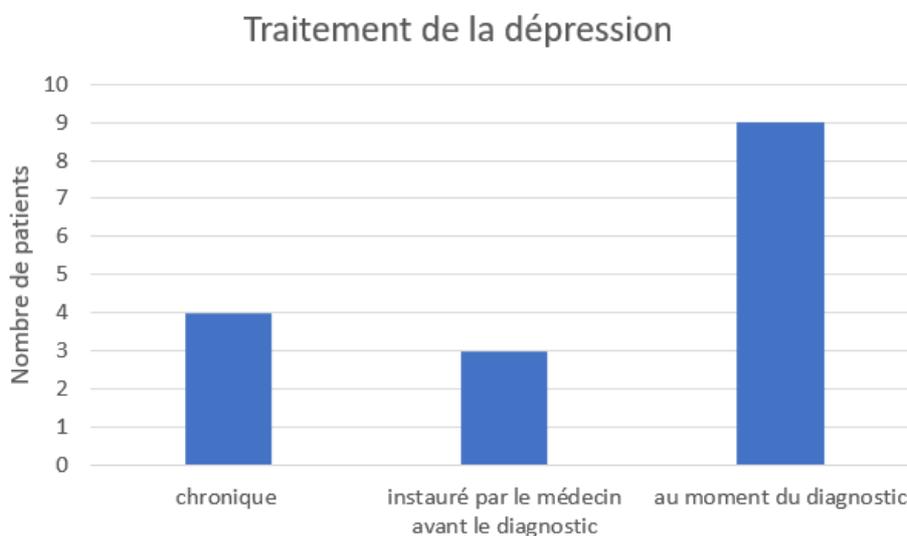


Figure 13 : Troubles mentaux – cancer estomac vs cancer pancréas

Ceci conforte notre l’hypothèse selon laquelle la dépression semble être un signe plus spécifique de la survenue d’un cancer du pancréas par rapport au cancer de l’estomac pourtant similaire dans sa présentation initiale, ce qui est conforté par la littérature, comme mentionné ci-dessus.

iii. Les traitements de la dépression chez les patients ayant un cancer du pancréas.

Dans le cadre de notre étude, nous avons vérifié la présence d’un traitement anxiolytique ou antidépresseur chez nos patients. Ces traitements peuvent faire partie du dossier du patient dès son arrivée (traitement chronique), peuvent avoir été prescrits par le médecin peu avant le diagnostic, peuvent également avoir été prescrits par un oncologue au moment du diagnostic ou encore après le diagnostic (Figure 14) :



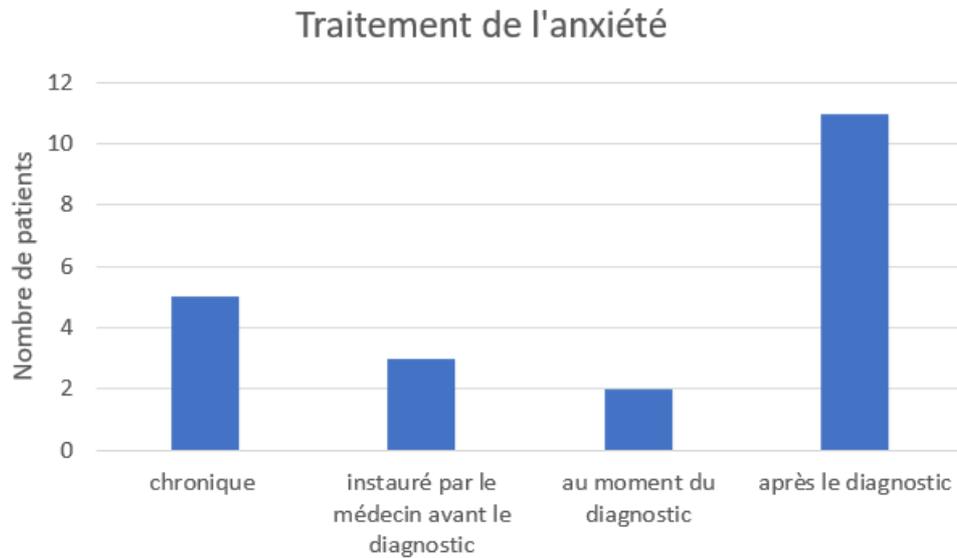


Figure 14 : Prise en charge thérapeutique de la dépression et de l'anxiété

Comme nous pouvons le constater sur la Figure 14, quelques patients avaient déjà un traitement antidépresseur ou anxiolytique (4 et 5). Certains patients ont reçu un traitement prescrit par le médecin, à savoir 3 antidépresseurs et 3 anxiolytiques. Au moment du diagnostic, beaucoup plus de patients ont reçu un traitement antidépresseurs par rapport à un anxiolytique (9 vs 2). Enfin, un certain nombre de patients ont reçu un traitement anxiolytique après le diagnostic (9) contre aucun antidépresseur.

Nous retrouvons essentiellement :

- Escitalopram (n=8) ;
- Alprazolam (n= 8) ;
- Sertraline (n=3) ;
- Trazodone (n=1) ;
- Venlafaxine (n=1) ;
- Zolpidem (n=3) ;
- Lorazépam (n=2) ;
- Diazépam (n=2)
- Mirtazapine (n=2) ;
- Lormétazépam (n=3) ;
- Prazépam (n=2).

Un certain nombre de patients ont été sous diagnostiqué durant leur phase cancéreuse. En effet, dans notre base de données, il en ressort que 13 patients n'ont pas été pris en charge pour leur dépression et 3 patients pour leur anxiété.

b) Discussion

Nous pouvons constater dans notre étude qu'un certain nombre de patients atteints d'un cancer du pancréas (59 %) était déjà à un stade métastatique lors du diagnostic, ce qui confirme les propos du mémoire, à savoir que le diagnostic du cancer du pancréas est souvent réalisé tardivement et à un stade avancé à cause de son évolution insidieuse. Cependant, 23 % des patients atteints d'un cancer du pancréas ont été diagnostiqués à un stade local, ce qui correspond aux chiffres retrouvés dans la littérature. En effet, d'après le Belgian Cancer Registry, environ 20 % des patients sont diagnostiqués à un stade opérable. (Belgian-Cancer-Registry)

De plus, 31,15 % des patients souffrant d'un cancer du pancréas présentent également un état dépressif comme symptôme avant-coureur. Malgré la faible cohorte incluse de patients avec un cancer du pancréas dans cette étude clinique (n=61), nous pouvons conclure, en comparatif des patients atteints d'un cancer de l'estomac (n=57), que la dépression touchera plus fréquemment un patient avec un cancer du pancréas qu'un cancer de l'estomac. Cela permet également de soutenir l'hypothèse de Joseph Yaskin et des autres études réalisées par la suite expliquant que la dépression pouvait être un signe précoce de l'apparition du cancer, et plus particulièrement le cancer du pancréas.

Enfin, un certain nombre de patients ont été traité mais d'autres n'ont pas reçu de traitement. En effet, au total, 16 patients souffrant de problèmes anxio-dépressifs n'ont pas été pris en charge. Comme expliqué plus haut dans ce travail, sous-traité un patient souffrant de troubles anxio-dépressifs pourrait causer une multitude de problèmes. En fonction de l'historique du patient et en prenant en compte ses traitements oncologiques, une prise en charge non-thérapeutique et/ou thérapeutique pourrait aider le patient à mieux vivre avec sa maladie.

c) Conclusion

Cette étude place les bases de réflexion sur l'importance de considérer la dépression comme un symptôme avant-coureur du cancer du pancréas. Les cliniciens doivent connaître les signes et symptômes d'un trouble de la santé mentale lors du bilan diagnostique et de la gestion de la

maladie. En effet, l'importance de ce lien entre la dépression et le cancer du pancréas est primordial afin d'identifier et traiter ce cancer à un stade plus précoce.

Evidemment, notre étude nécessite une augmentation de son échantillonnage mais cela donne déjà des pistes de réflexions et confirme ce que la littérature suggère sans qu'une étude comparative de ce type ait été réalisée. En effet, rare sont pour l'instant les études cliniques comparant entre eux les signes avant-coureurs dans les divers cancers gastro-intestinaux. La réalisation d'une étude clinique à plus grande échelle sur une plus longue durée pourrait confirmer notre hypothèse que la dépression peut être un signe avant-coureur d'un cancer du pancréas.

d) Etude prospective

Durant l'année 2022-2023, le docteur Wachters et moi-même voulions réaliser une étude prospective. L'objectif de cette étude était de faire passer une échelle d'évaluation de symptôme(s) dépressif(s) (HAD) à 2 groupes de patients (cancer du pancréas et cancer de l'estomac) afin d'établir la prévalence de la dépression en cours de traitements pour ces 2 pathologies. Malheureusement, le comité d'éthique de l'hôpital CHIREC s'est prononcé négativement sur le projet. En effet, ce dernier explique dans son mail d'avril 2023 : *"L'échelle d'évaluation de la dépression n'est pas adaptée pour des patients en cours de traitements oncologique. Exemple : « j'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver » -> trop confrontant quand on vient d'avoir un diagnostic de cancer même si c'est une échelle validée et utilisée dans les études..."*

En perspective de cette situation, il serait intéressant de reprendre le dossier et de modifier les points ayant bloqués au niveau de ce comité. Nous pourrions proposer une autre échelle d'évaluation ou une adaptation des questions à la situation clinique de nos patients.

Par ailleurs, le moment le plus opportun pour leur faire passer cette échelle d'évaluation est lors de leur passage à l'hôpital de jour et lors de l'administration de la chimiothérapie mais cela implique une présence journalière à l'hôpital de jour pour plusieurs mois, ce qui n'était pas compatible avec mon stage réalisé en officine durant cette même période.

7) L'importance du pharmacien clinicien et du pharmacien d'officine – Avis personnel

Un sondage a été réalisé durant l'année 2023 auprès de pharmacien(ne)s/assistant(e)s d'officine et de pharmacien(ne)s/assistant(e)s d'hôpital afin d'évaluer leurs connaissances du lien entre la dépression et le cancer du pancréas (n=60) (Annexe 5). Diverses questions ont été posées, à savoir la profession qu'ils exerçaient, la connaissance de ce lien, le nombre de patients cancéreux qu'ils voyaient, la tranche d'âge qui était la plus touchée par le cancer, le sexe le plus touché, si les patients en question étaient traités et enfin si les pharmacien(ne)s/assistant(e)s analysaient les interactions éventuelles entre les traitements habituels et la chimiothérapie.

Il en résulte que 83,3 % des personnes n'étaient pas au fait qu'un lien de causalité pouvait exister entre un état dépressif et le diagnostic d'un cancer du pancréas. Il est important de prendre connaissance de cet état de fait afin d'éviter de passer à côté d'un symptôme avant-coureur de cancer. De plus, il est important que la prise en charge, médicamenteuse ou non, d'un état dépressif ne vienne "camoufler" ce symptôme et empêcher le diagnostic précoce de ce cancer.

Notre sondage révèle que peu de pharmacien(ne)/assistant(e) sont en contact avec un patient atteint d'un cancer du pancréas : 73,3 % voit 1 à 5 patients par an atteints d'un cancer du pancréas. Il est tout de même essentiel de prêter attention aux éventuelles interactions médicamenteuses possibles entre les traitements habituels et le traitement oncologique : 76,7 % des pharmacien(ne)s/assistant(e)s y sont sensibles et analysent cette interaction avec comme programme de détection : le soft officinal (73,3 %), le CBIP (46,7 %), ou encore PHIL (41,7 %).

À la fin de ce sondage, les personnes ont été invitées à donner leurs avis sur le sondage, et plus particulièrement si cela allait changer quelque chose à leur pratique. Il en ressort une grande majorité de réponses expliquant qu'ils allaient faire plus attention à ce lien, de conseiller de consulter en cas de dépression inexplicquée ou encore d'analyser l'historique du patient. Il est important de sensibiliser de plus en plus les pharmacien(ne)s/assistant(e)s d'officine, d'hôpital à propos de ce sujet afin d'avoir un impact préventif sur ce cancer tardivement diagnostiqué.

8) Discussion et conclusion

Ce mémoire a exploré la relation complexe existant entre la dépression et le cancer du pancréas, en mettant en évidence les liens potentiels entre ces 2 conditions et des hypothèses mécanistiques biologiques. Il est clair que ces 2 affections ont des implications profondes sur la santé physique et mentale des individus concernés.

La dépression peut être considérée comme un symptôme avant-coureur du cancer du pancréas. De nombreuses études scientifiques ont suggéré que les personnes atteintes de dépression peuvent présenter un risque accru de développer un cancer du pancréas, probablement en raison de divers mécanismes biologiques et comportementaux, développés dans ce présent mémoire. Les résultats de notre étude rejoignent les hypothèses actuelles.

Il est donc essentiel de reconnaître l'importance d'une approche globale et holistique de la prise en charge des patients atteints de cancer du pancréas, en tenant compte de leur bien-être mental ainsi que de leur santé physique. Une collaboration étroite entre les professionnels de la santé mentale et les spécialistes du cancer est nécessaire pour offrir un soutien adéquat, une évaluation précoce et une intervention thérapeutique aux personnes atteintes de cette maladie complexe.

Les programmes de dépistage et de sensibilisation doivent être développés et adaptés pour permettre de diagnostiquer des patients atteints de cancer du pancréas de façon précoce. Outre les douleurs abdominales et la perte de poids soudaine et inexplicée, les symptômes dépressifs, avec ou sans autres symptômes, pourraient sensibiliser au dépistage de ce cancer. Enfin, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour approfondir notre compréhension de la relation entre la dépression et le cancer du pancréas, afin de développer des stratégies préventives et des traitements plus efficaces. La sensibilisation à cette problématique des médecins et des pharmaciens nous semble utile.

En conclusion, la dépression et le cancer du pancréas sont étroitement liés, et leur impact sur la santé globale des individus est profondément significatif. Pour faire face à ces 2 problèmes de manière efficace, il est crucial d'adopter une approche intégrée en fournissant un soutien émotionnel et une prise en charge globale aux patients touchés.

Notre étude et la littérature corrobore le lien qui existe entre les 2 et la présence d'affectes dépressifs qui surviennent dans un ciel serein doivent être considérés comme des indices potentiels pouvant mener au diagnostic de ce cancer. Ce symptôme est parfois sous-déisté et sous-diagnostiqué et certainement sous-traité comme notre étude l'a démontré. Notre travail tend à améliorer la connaissance du lien qui existe entre dépression et cancer du pancréas, et cela peut aider à diagnostiquer plus rapidement la maladie et améliorer les chances de survie.

Il est essentiel de revoir notre perception de cette maladie, en reconnaissant son impact holistique sur le corps et l'esprit. La détection précoce de signes de dépression et d'anxiété et/ou d'affecte dépressif pourrait jouer un rôle crucial en tant que précurseur potentiel du cancer du pancréas, offrant ainsi une pièce supplémentaire du puzzle complexe lié à cette maladie.

9) Approche méthodologique

La première étape a été la détermination du sujet du mémoire avec ma promotrice sur base de la dépression comme signe avant-coureur du cancer du pancréas.

La seconde étape a été la recherche dans les bases de données, à savoir : pubmed, sciencedirect. Les mots clés ont été : depression[Mesh], pancreas cancer[Mesh], epidemiology, symptoms, treatment, oncology, physiopathology, antidepressant, risk factor depression, risk factor pancreas cancer, causality, IL-6.

Le choix s'est porté sur des revues scientifiques, des méta-analyses, des études cliniques, des revues systématique. D'autres sites de référence ont également été consultés, à savoir : fondation contre le cancer, CBIP, Sciensano, OMS, divers hôpitaux. Des articles provenant de ma promotrice m'ont également été transmise.

Concernant l'étude clinique, la recherche a été réalisé dans les bases de donnée de l'hôpital CHIREC de Braine-L'alleud entre le 6 mai 2022 jusqu'au 5 juillet 2023.

Le sondage touchant en particulier les pharmacien(ne)s et assistant(e)s d'officine et d'hôpitaux a été réalisé durant l'année 2023.

10) Annexes

Annexe 1 : « Mental symptoms as an aid in the early diagnosis of carcinoma of the pancreas », une étude clinique de Monsieur Fras d'août 1968. Le titre du tableau : « Distribution of first symptoms ». (Fras I 1968)

Group (no.)	Percentage of patients ^a												
	Mental symptoms					Physical (somatic) symptoms							No symptoms
	Depression		Anxiety (tension)	Prenotion of serious illness	Non-specific personality changes	Pain	Fatigue	Change in bowel habit	Loss of appetite	Jaundice	Blood in stool	Weight loss	
	Loss of ambition	Other											
Carcinoma of pancreas (46).....	28	17	13	7	0	30	11	4	4	2	0	0	
Carcinoma of colon (64).....	0	6	2	2	3	23	16	38	3	0	14	5	6
Mixed control (15)...	7	7	0	0	0	53	13	0	7	27	7	7	0

^a Some patients are represented in more than one symptom category.

Annexe 2 : « Depression and carcinoma of the pancreas », une étude Clinique de monsieur Joffe de 1986. Le titre du tableau : « clinical features of patients with gastric and pancreatic cancer ». (Joffe, Rubinow et al. 1986)

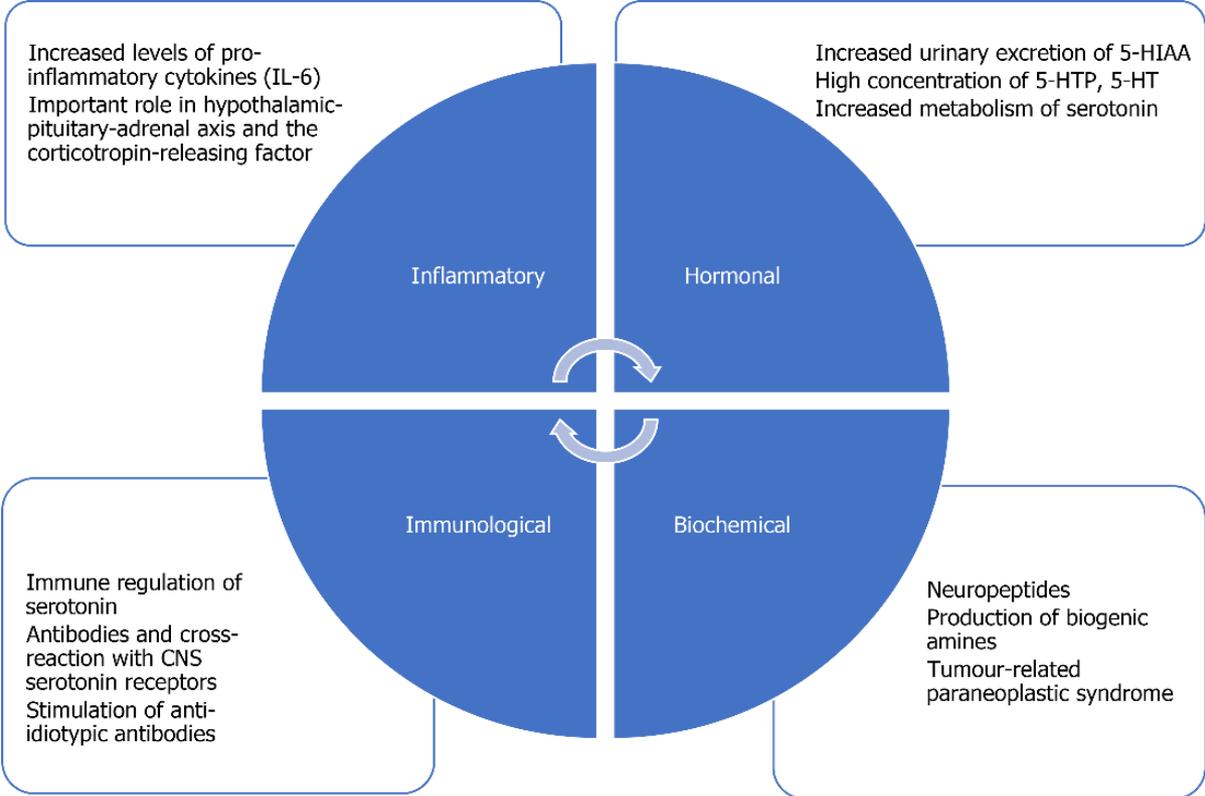
Patient	Age	Sex	Illness ^a severity	Initial depression	Time ^b to physical symptoms	Time ^b to tumor diagnosis	Current psychiatric diagnosis	Past psychiatric diagnosis	Family psychiatric diagnosis
<i>Cancer of the pancreas</i>									
1	45	F	1	No	—	—	None	None	None
2	50	M	1	No	—	—	Adjustment disorder	None	None
3	54	F	3	No	—	—	None	None	None
4	61	M	1	No	—	—	None	None	None
5	31	M	1	No	—	—	None	None	None
6	46	M	1	No	—	—	Adjustment disorder	None	None
7	65	M	1	Yes	10 mo	12 mo	None	None	Major depres- sion
8	64	M	1	Yes	1 mo	3 mo	Major depres- sion	None	None
9	46	M	1	Yes	4 mo	5 mo	None	None	Substance abuse
10	49	M	3	Yes	2 mo	2 mo	Major depres- sion	None	Major depres- sion
11	71	F	1	Yes	0 mo	4 mo	Major depres- sion	None	None
12	65	F	1	Yes	0 mo	2 mo	Major depres- sion	Major depres- sion	Substance abuse
<i>Cancer of the stomach</i>									
1	54	M	1	No	—	—	None	None	None
2	55	F	1	No	—	—	None	None	Major depres- sion
3	62	M	1	No	—	—	None	None	None
4	50	M	1	No	—	—	None	None	None
5	59	M	1	No	—	—	None	Major depres- sion	None
6	49	F	1	No	—	—	None	None	None
7	52	M	1	No	—	—	None	None	None
8	52	M	1	No	—	—	Adjustment disorder	None	Major depres- sion
9	66	M	2	No	—	—	None	None	None

^aSeverity scale: 1—minimal or no systemic illness; 2—moderate systemic illness or clinical evidence of local disease, e.g., intestinal obstruction; and 3—severe systemic illness.

^bFrom onset of initial depression.

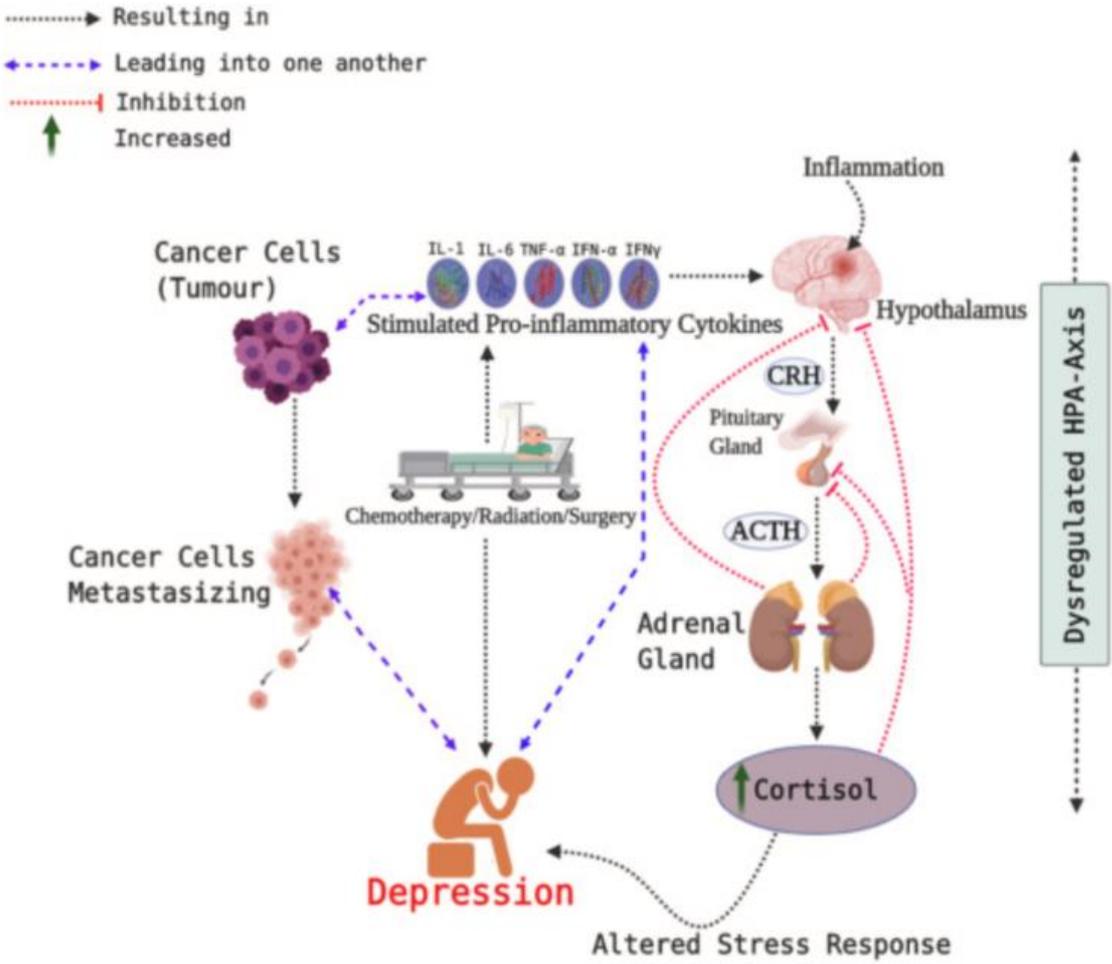
Annexe 3 : « Pancreatic cancer and depression », revue de monsieur Michoglou d'avril 2023.

Le titre du graphique : « Biological association between pancreatic cancer and depression and suggested theories ». (Michoglou, Ravinthiranathan et al. 2023)



DOI: 10.12998/wjcc.v11.i12.2631 Copyright ©The Author(s) 2023.

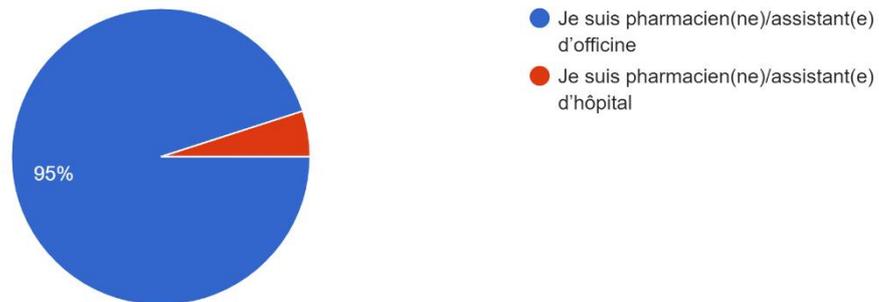
Annexe 4 : « Pathophysiological implications of neuroinflammation mediated HPA axis dysregulation in the prognosis of cancer and depression », une revue de monsieur Ahmad de Janvier 2021. Le titre du graphique : « Occurrence of cancer mediated depression ». (Ahmad, Rizvi et al. 2021)



Annexe 5 : Sondage réalisé durant l'année 2023 auprès de pharmacien(ne)s/assistant(e)s d'officine et de pharmacien(ne)s/assistant(e)s d'hôpital afin d'évaluer leurs connaissances du lien entre la dépression et le cancer du pancréas. Le titre du sondage : « La dépression dans le cancer du pancréas ».

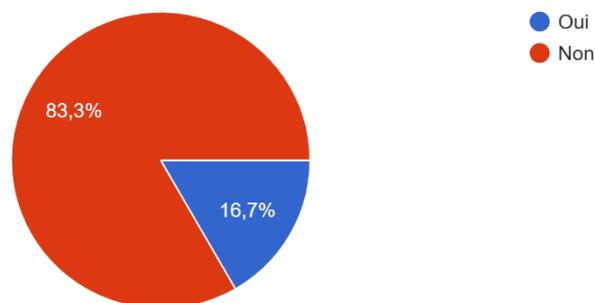
Quelle profession exercez vous ?

60 réponses



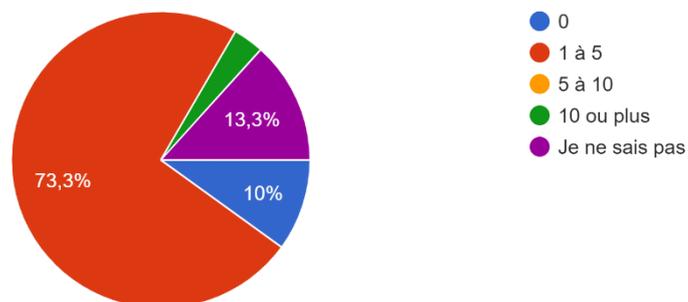
Etiez-vous au courant du possible lien entre le cancer du pancréas et la dépression ?

60 réponses



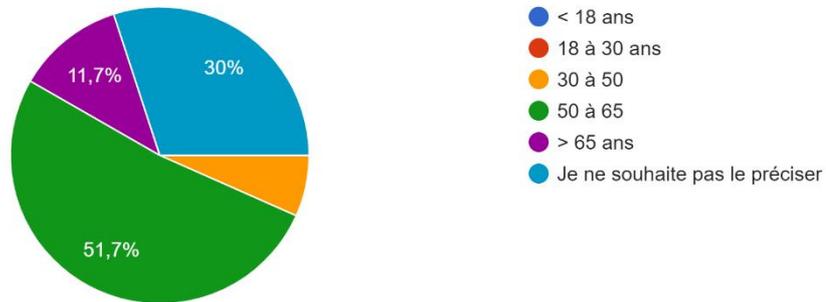
Par an, combien de patient ayant un cancer du pancréas voyez-vous ?

60 réponses



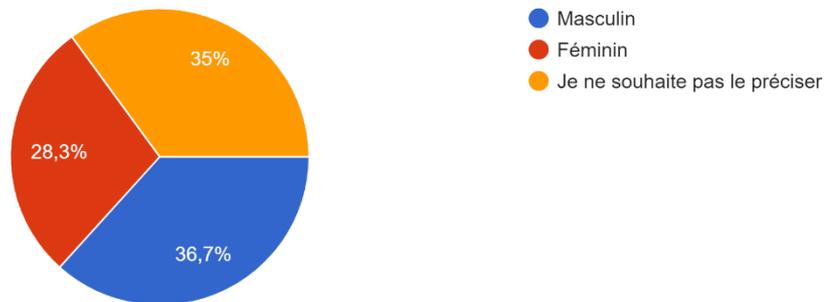
Quelle tranche d'âge était la plus touchée par cette pathologie ?

60 réponses



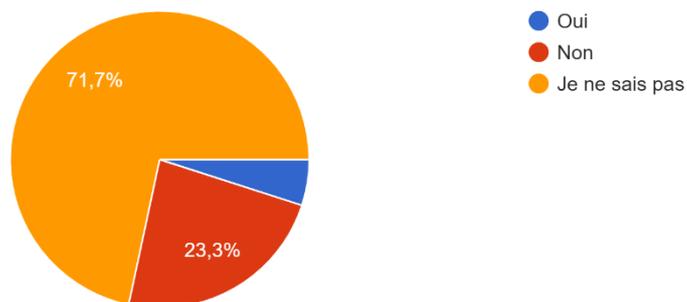
Quel sexe était le plus touché par cette pathologie ?

60 réponses



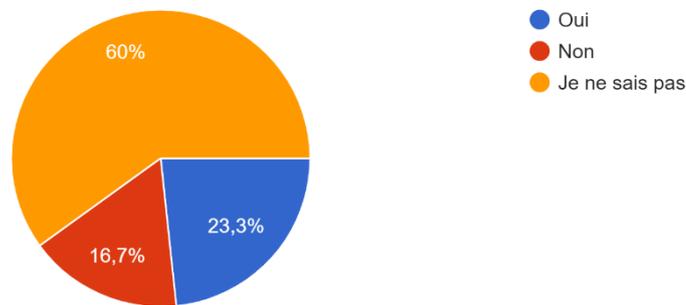
A votre connaissance, ces patients étaient-ils traités pour la dépression avant leur diagnostic ?

60 réponses



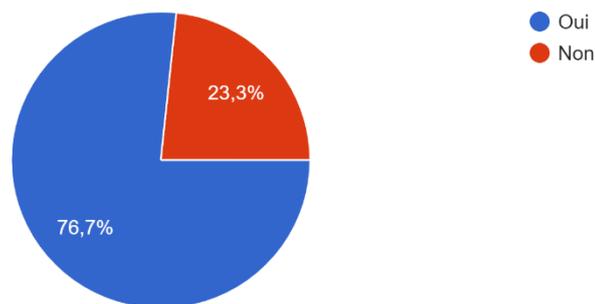
A votre connaissance, ces patients étaient-ils traités pour la dépression après leur diagnostic ?

60 réponses



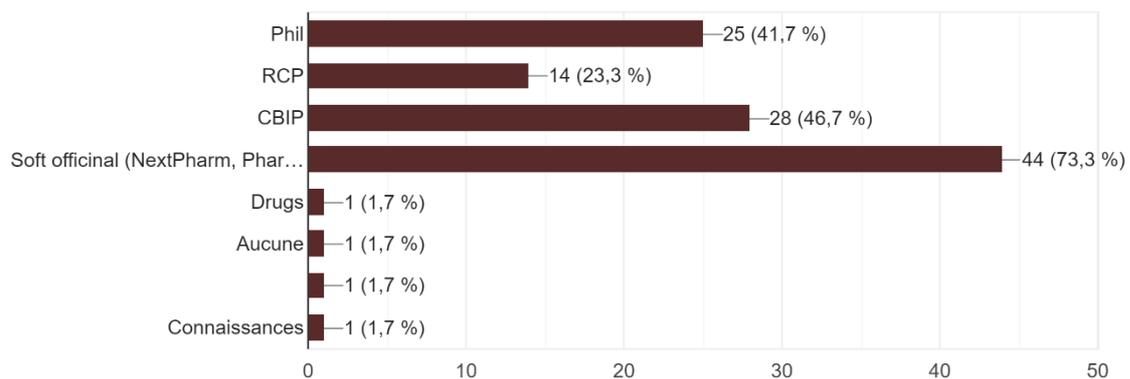
Quand un traitement antidépresseur est remis à un patient, analysez-vous les possibles interactions avec ses traitements habituels et éventuellement sa chimiothérapie ?

60 réponses



Quelle(s) méthode(s) de détection d'interactions/incompatibilités utilisez-vous ?

60 réponses



Bibliographie

- (AFSOS), a. f. d. s. o. d. s. (2018). "dépression et cancer ".
- Ahmad, M. H., M. A. Rizvi, M. Fatima and A. C. Mondal (2021). "Pathophysiological implications of neuroinflammation mediated HPA axis dysregulation in the prognosis of cancer and depression." Mol Cell Endocrinol **520**: 111093.
- Aune, D., D. C. Greenwood, D. S. Chan, R. Vieira, A. R. Vieira, D. A. Navarro Rosenblatt, J. E. Cade, V. J. Burley and T. Norat (2012). "Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies." Ann Oncol **23**(4): 843-852.
- Belgian-Cancer-Registry.
- Belgian-Cancer-Registry. (2020). "cancer du pancréas chiffre (Nombres absolus par catégorie d'âges)."
- Bessaguet Flavien, D. A. (June 2021). "Le pancréas " actualités pharmaceutiques **60**.
- Beurel, E., M. Toups and C. B. Nemeroff (2020). "The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble." Neuron **107**(2): 234-256.
- Bortolato, B., T. N. Hyphantis, S. Valpione, G. Perini, M. Maes, G. Morris, M. Kubera, C. A. Kohler, B. S. Fernandes, B. Stubbs, N. Pavlidis and A. F. Carvalho (2017). "Depression in cancer: The many biobehavioral pathways driving tumor progression." Cancer Treat Rev **52**: 58-70.
- Boyd, A. D. and M. Riba (2007). "Depression and pancreatic cancer." J Natl Compr Canc Netw **5**(1): 113-116.
- Breitbart, W., B. Rosenfeld, K. Tobias, H. Pessin, G. Y. Ku, J. Yuan and J. Wolchok (2014). "Depression, cytokines, and pancreatic cancer." Psychooncology **23**(3): 339-345.
- Brune, K. A., B. Lau, E. Palmisano, M. Canto, M. G. Goggins, R. H. Hruban and A. P. Klein (2010). "Importance of age of onset in pancreatic cancer kindreds." J Natl Cancer Inst **102**(2): 119-126.
- Carenity "qu'est ce que la dépression? ."
- Carvajal, G. (2021). "Pancreatic Cancer Related Pain: Review of Pathophysiology and Intrathecal Drug Delivery Systems for Pain Management." Pain Physician **24**(5): E583-E594.
- CBIP "Analogues des pyrimidines ".
- CBIP. "Antidépresseurs."
- CBIP "hypnotiques, sédatifs, anxiolytiques ".
- Chari, S. T., K. Kelly, M. A. Hollingsworth, S. P. Thayer, D. A. Ahlquist, D. K. Andersen, S. K. Batra, T. A. Brentnall, M. Canto, D. F. Cleeter, M. A. Firpo, S. S. Gambhir, V. L. Go, O. J. Hines, B. J. Kenner, D. S. Klimstra, M. M. Lerch, M. J. Levy, A. Maitra, S. J. Mulvihill, G. M. Petersen, A. D. Rhim, D. M. Simeone, S. Srivastava, M. Tanaka, A. I. Vinik and D. Wong (2015). "Early detection of sporadic pancreatic cancer: summative review." Pancreas **44**(5): 693-712.
- Chida, Y., M. Hamer, J. Wardle and A. Steptoe (2008). "Do stress-related psychosocial factors contribute to cancer incidence and survival?" Nat Clin Pract Oncol **5**(8): 466-475.
- CHIREC "Le PET Scan."
- Conseil-supérieur-de-la-santé (Juin 2019). "DSM(5) : utilisation et statut du diagnostic et des classifications des problèmes de santé mentale ".
- Currier, M. B. and C. B. Nemeroff (2014). "Depression as a risk factor for cancer: from pathophysiological advances to treatment implications." Annu Rev Med **65**: 203-221.
- Dell'Osso, L., C. Carmassi, F. Mucci and D. Marazziti (2016). "Depression, Serotonin and Tryptophan." Curr Pharm Des **22**(8): 949-954.

Driessen, E., J. J. M. Dekker, J. Peen, H. L. Van, G. Maina, G. Rosso, S. Rigardetto, F. Cuniberti, V. G. Vitriol, R. U. Florenzano, A. Andreoli, Y. Burnand, J. Lopez-Rodriguez, V. Villamil-Salcedo, J. W. R. Twisk and P. Cuijpers (2020). "The efficacy of adding short-term psychodynamic psychotherapy to antidepressants in the treatment of depression: A systematic review and meta-analysis of individual participant data." Clin Psychol Rev **80**: 101886.

Farriols, C., O. Ferrandez, J. Planas, P. Ortiz, S. Mojal and A. I. Ruiz (2012). "Changes in the prescription of psychotropic drugs in the palliative care of advanced cancer patients over a seven-year period." J Pain Symptom Manage **43**(5): 945-952.

Fondation-contre-le-cancer (2020). "cancer de l'estomac-généralités."

Fondation-contre-le-cancer. (2020). "CANCER DU PANCRÉAS - GÉNÉRALITÉS ".

Fondation-pour-la-recherche-sur-le-cancer (2015). "Les cancers du pancréas ".

Fras I, L. E., Bartholomew LG (1968). "Mental symptoms as an aid in the early diagnosis of carcinoma of the pancreas."

Fratelli, C., J. Siqueira, C. Silva, E. Ferreira and I. Silva (2020). "5HTTLPR Genetic Variant and Major Depressive Disorder: A Review." Genes (Basel) **11**(11).

Gin S Malhi, J. J. M. (2018). "Depression."

Grassi, L., M. G. Nanni, G. Rodin, M. Li and R. Caruso (2018). "The use of antidepressants in oncology: a review and practical tips for oncologists." Ann Oncol **29**(1): 101-111.

Green, A. I. and C. P. Austin (1993). "Psychopathology of pancreatic cancer. A psychobiologic probe." Psychosomatics **34**(3): 208-221.

Gustave-Roussy-Cancer-Campus-Grand-Paris "Cancer du Pancréas ".

Healthy-Belgium (2022). "Anxiété et dépression ".

Hôpital-Erasme. (2018). "Cancer du pancréas : pensez à vous faire dépister ".

Hu, J. X., C. F. Zhao, W. B. Chen, Q. C. Liu, Q. W. Li, Y. Y. Lin and F. Gao (2021). "Pancreatic cancer: A review of epidemiology, trend, and risk factors." World J Gastroenterol **27**(27): 4298-4321.

Ilic, M. and I. Ilic (2016). "Epidemiology of pancreatic cancer." World J Gastroenterol **22**(44): 9694-9705.

Inserm (2015). "Abus de drogues et dépression : une nouvelle piste dans la compréhension des mécanismes cérébraux."

Institut-de-cancérologie-arsène-burny "echo-endoscopie du pancréas ".

Institut-du-cerveau "les symptômes de la dépression ".

Jarrin Jara, M. D., A. S. Gautam, V. S. R. Peesapati, M. Sadik and S. Khan (2020). "The Role of Interleukin-6 and Inflammatory Cytokines in Pancreatic Cancer-Associated Depression." Cureus **12**(8): e9969.

Jehn, C. F., D. Kuehnhardt, A. Bartholomae, S. Pfeiffer, M. Krebs, A. C. Regierer, P. Schmid, K. Possinger and B. C. Flath (2006). "Biomarkers of depression in cancer patients." Cancer **107**(11): 2723-2729.

Joffe, R. T., D. R. Rubinow, K. D. Denicoff, M. Maher and W. F. Sindelar (1986). "Depression and carcinoma of the pancreas." Gen Hosp Psychiatry **8**(4): 241-245.

Johnson, D. E., R. A. O'Keefe and J. R. Grandis (2018). "Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer." Nat Rev Clin Oncol **15**(4): 234-248.

Jonathan D Mizrahi, R. S., Juan W Valle, Rachna T Shrof (2020). "Pancreatic cancer " **vol 395**.

Joseph, J. J. and S. H. Golden (2017). "Cortisol dysregulation: the bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus." Ann N Y Acad Sci **1391**(1): 20-34.

Karg, K., M. Burmeister, K. Shedden and S. Sen (2011). "The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation." Arch Gen Psychiatry **68**(5): 444-454.

Kenner, B. J. (2018). "Early Detection of Pancreatic Cancer: The Role of Depression and Anxiety as a Precursor for Disease." Pancreas **47**(4): 363-367.

Kenner, B. J., S. T. Chari, D. F. Cleeter and V. L. Go (2015). "Early detection of sporadic pancreatic cancer: strategic map for innovation--a white paper." Pancreas **44**(5): 686-692.

Klein, A. P. (2021). "Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors." Nat Rev Gastroenterol Hepatol **18**(7): 493-502.

Klein, A. P. (July 2021). "Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors."

Kok, R. M. and C. F. Reynolds, 3rd (2017). "Management of Depression in Older Adults: A Review." JAMA **317**(20): 2114-2122.

Kpoussou, A. R., D. G. Gbessi, F. H. R. Gnanon, M. M. Ba Boukari, R. K. Vignon, C. Sokpon and J. Sehonou (2021). "[Cancers of the pancreas at the National Hospital and University Center of Cotonou: epidemiological, diagnostic, therapeutic and prognostic features]." Pan Afr Med J **39**: 18.

Kreber, A. M., L. M. Buffart, G. Kleijn, I. C. Riepma, R. de Bree, C. R. Leemans, A. Becker, J. Brug, A. van Straten, P. Cuijpers and I. M. Verdonck-de Leeuw (2014). "Prevalence of depression in cancer patients: a meta-analysis of diagnostic interviews and self-report instruments." Psychooncology **23**(2): 121-130.

Kroenke, K., R. L. Spitzer and J. B. Williams (2001). "The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure." J Gen Intern Med **16**(9): 606-613.

Kuehner, C. (2003). "Gender differences in unipolar depression: an update of epidemiological findings and possible explanations." Acta Psychiatr Scand **108**(3): 163-174.

Kuehner, C. (2017). "Why is depression more common among women than among men?" Lancet Psychiatry **4**(2): 146-158.

Lesina, M., S. M. Wormann, P. Neuhofer, L. Song and H. Algul (2014). "Interleukin-6 in inflammatory and malignant diseases of the pancreas." Semin Immunol **26**(1): 80-87.

Lundbeck, I. "dépression".

M.Reich (2010). "Antidepressants in oncology: specificity's and particularities".

Marwaha, S., E. Palmer, T. Suppes, E. Cons, A. H. Young and R. Uptegrove (2023). "Novel and emerging treatments for major depression." Lancet **401**(10371): 141-153.

Mayr, M. and R. M. Schmid (2010). "Pancreatic cancer and depression: myth and truth." BMC Cancer **10**: 569.

Michoglou, K., A. Ravinthiranathan, S. San Ti, S. Dolly and K. Thillai (2023). "Pancreatic cancer and depression." World J Clin Cases **11**(12): 2631-2636.

Nabeshima, T. and H. C. Kim (2013). "Involvement of genetic and environmental factors in the onset of depression." Exp Neurol **22**(4): 235-243.

Niedzwiedz, C. L., L. Knifton, K. A. Robb, S. V. Katikireddi and D. J. Smith (2019). "Depression and anxiety among people living with and beyond cancer: a growing clinical and research priority." BMC Cancer **19**(1): 943.

Organisatio-Mondiale-de-la-Santé (2023). "Trouble dépressif (dépression)."

Palli-Science "cancer du pancréas selon le stade".

Pancreatic-cancer-Europe "Les 10 signes avant-coureurs du cancer du pancréas."

Pandol, S. J., M. V. Apte, J. S. Wilson, A. S. Gukovskaya and M. Edderkaoui (2012). "The burning question: why is smoking a risk factor for pancreatic cancer?" Pancreatology **12**(4): 344-349.

Park, C., J. D. Rosenblat, E. Brietzke, Z. Pan, Y. Lee, B. Cao, H. Zuckerman, A. Kalantarova and R. S. McIntyre (2019). "Stress, epigenetics and depression: A systematic review." Neurosci Biobehav Rev **102**: 139-152.

Pédiadol-la-douleur-de-l'enfant. "EVA (ÉCHELLE VISUELLE ANALOGIQUE)."

Poorolajal, J., L. Moradi, Y. Mohammadi, Z. Cheraghi and F. Gohari-Ensaf (2020). "Risk factors for stomach cancer: a systematic review and meta-analysis." Epidemiol Health **42**: e2020004.

Pothuraju, R., S. Rachagani, W. M. Junker, S. Chaudhary, V. Saraswathi, S. Kaur and S. K. Batra (2018). "Pancreatic cancer associated with obesity and diabetes: an alternative approach for its targeting." J Exp Clin Cancer Res **37**(1): 319.

Pull, C. B. (October 2014). "DSM-5 and ICD-11." Annales Médico-psychologique, revue psychiatrique **172**(8): 677-680.

Quoc Lam, B., S. K. Shrivastava, A. Shrivastava, S. Shankar and R. K. Srivastava (2020). "The Impact of obesity and diabetes mellitus on pancreatic cancer: Molecular mechanisms and clinical perspectives." J Cell Mol Med **24**(14): 7706-7716.

Razzak, H. A., A. Harbi and S. Ahli (2019). "Depression: Prevalence and Associated Risk Factors in the United Arab Emirates." Oman Med J **34**(4): 274-282.

Reich, M. (2010). "[Depression in oncology]." Cancer Radiother **14**(6-7): 535-538.

Rosas, S., M. Paco, C. Lemos and T. Pinho (2017). "Comparison between the Visual Analog Scale and the Numerical Rating Scale in the perception of esthetics and pain." Int Orthod **15**(4): 543-560.

Sciensano. (2020). "Plus d'1 personne sur 10 en Belgique souffre d'un trouble mental."

Seoud, T., A. Syed, N. Carleton, C. Rossi, B. Kenner, H. Quershi, M. Anand, P. Thakkar and S. Thakkar (2020). "Depression Before and After a Diagnosis of Pancreatic Cancer: Results From a National, Population-Based Study." Pancreas **49**(8): 1117-1122.

Smith, H. R. (2015). "Depression in cancer patients: Pathogenesis, implications and treatment (Review)." Oncol Lett **9**(4): 1509-1514.

Solène Dermine, L. d. M. (2021). "Épidémiologie du cancer du pancréas : encore et toujours plus."

Su, K., Z. U. Din, B. Cui, F. Peng, Y. Zhou, C. Wang, X. Zhang, J. Lu, H. Luo, B. He, K. W. Kelley and Q. Liu (2022). "A broken circadian clock: The emerging neuro-immune link connecting depression to cancer." Brain Behav Immun Health **26**: 100533.

Unité-hépatobiliaire-et-pancréatique-de-strasbourg "anatomie du pancréas".

van Duijneveldt, G., M. D. W. Griffin and T. L. Putoczki (2020). "Emerging roles for the IL-6 family of cytokines in pancreatic cancer." Clin Sci (Lond) **134**(16): 2091-2115.

Xia, J. Y. and A. A. Adam (2022). "Advances in screening and detection of gastric cancer." J Surg Oncol **125**(7): 1104-1109.

Yachida, S., S. Jones, I. Bozic, T. Antal, R. Leary, B. Fu, M. Kamiyama, R. H. Hruban, J. R. Eshleman, M. A. Nowak, V. E. Velculescu, K. W. Kinzler, B. Vogelstein and C. A. Iacobuzio-Donahue (2010). "Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer." Nature **467**(7319): 1114-1117.

Yang, L., Y. Zhao, Y. Wang, L. Liu, X. Zhang, B. Li and R. Cui (2015). "The Effects of Psychological Stress on Depression." Curr Neuropharmacol **13**(4): 494-504.

Yaskin, J. C. (May 16, 1931). "NERVOUS SYMPTOMS AS EARLIEST MANIFESTATIONS OF CARCINOMA OF THE PANCREAS." **volume 96**.

Zigmond A.S., S. R. P. (1983). "The Hospital Anxiety and Depression Scale. Acta Psychiatr. Scand ".

Ce mémoire a exploré la relation complexe existant entre la dépression et le cancer du pancréas, en mettant en évidence les liens potentiels entre ces 2 conditions et des hypothèses mécanistiques biologiques. Il est clair que ces 2 affections ont des implications profondes sur la santé physique et mentale des individus concernés.

Depuis de nombreuses années, la dépression est considérée comme un symptôme avant-coureur du cancer du pancréas. Une collaboration étroite entre les professionnels de la santé mentale et les spécialistes du cancer est nécessaire pour offrir un soutien adéquat, une évaluation précoce et une intervention thérapeutique aux personnes atteintes de cette maladie complexe.

Les programmes de dépistage et de sensibilisation doivent être développés et adaptés pour permettre de diagnostiquer des patients atteints de cancer du pancréas de façon précoces. Outre les douleurs abdominales et la perte de poids soudaine et inexplicquée, les symptômes dépressifs, avec ou sans autres symptômes, pourraient sensibiliser au dépistage de ce cancer. Pour faire face à ces 2 problèmes de manière efficace, il est crucial d'adopter une approche intégrée en fournissant un soutien émotionnel et une prise en charge globale aux patients touchés.

Notre étude et la littérature corrobore le lien qui existe entre les 2 et la présence d'affects dépressifs qui survienne dans un ciel serein doivent être considérés comme des indices potentiels pouvant mener au diagnostic de ce cancer. Ce symptôme est parfois sous-dépisté et sous-diagnostiqué et certainement sous-traité comme notre étude l'a montré.

This dissertation explored the complex relationship between depression and pancreatic cancer, highlighting potential links between the two conditions and biological mechanistic hypotheses. It is clear that both conditions have profound implications for the physical and mental health of the individuals concerned.

For a long time, depression has been seen as an early warning symptom of pancreatic cancer. Close collaboration between mental health professionals and cancer specialists is needed to provide adequate support, early assessment and therapeutic intervention for people with this complex disease.

Screening and awareness programs need to be developed and adapted to enable patients with pancreatic cancer to be diagnosed at an early stage. In addition to abdominal pain and sudden, unexplained weight loss, depressive symptoms, with or without other symptoms, could raise awareness of pancreatic cancer screening. To deal with these two problems effectively, it is crucial to adopt an integrated approach by providing emotional support and comprehensive management to the patients affected.

Our study and the literature corroborate the link between those conditions, and the presence of depressive affect in a serene environment should be considered as a potential clue to the diagnosis of this cancer. This symptom is sometimes under-detected and under-diagnosed and certainly under-treated, as our study has shown.

