



**HAL**  
open science

# Impact du stress psychologique dans l'apparition des tumeurs cérébrales de haut grade de type glioblastome

Quentin Durrechou

► **To cite this version:**

Quentin Durrechou. Impact du stress psychologique dans l'apparition des tumeurs cérébrales de haut grade de type glioblastome. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03378046

**HAL Id: dumas-03378046**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03378046>**

Submitted on 14 Oct 2021

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

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

Année 2021

Thèse n° 3108

Thèse pour l'obtention du  
**DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**  
**DES Oncologie médicale**

Présentée et soutenue publiquement le 01/10/2021 par

Quentin DURRECHOU

né le 20 Juin 1991 à Gouvieux (60)

**Impact du stress psychologique dans l'apparition des tumeurs  
cérébrales de haut grade de type glioblastome**

**Directrice de thèse**

Madame la Docteur Charlotte BRONNIMANN

**Rapporteur de thèse**

Monsieur le Professeur Hugues LOISEAU

**Président du jury**

Monsieur le Professeur Alain RAVAUD

**Membres du jury**

Monsieur le Professeur Alain RAVAUD  
Monsieur le Professeur Hugues LOISEAU  
Madame la Docteur Corinne DAGADA  
Madame la Docteur Charlotte BRONNIMANN

# REMERCIEMENTS

## **A notre président du jury**

**Monsieur le Professeur Alain RAVAUD**  
Chef de service - Professeur des Universités  
Praticien Hospitalier  
Oncologie médicale  
CHU Bordeaux, Hôpital St-André

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury. Ce fut un plaisir de vous avoir en tant que coordinateur de DES d'oncologie médicale, vos capacités d'écoute et d'accompagnement durant ces années d'internat m'ont profondément marqué.

Veillez trouver ici l'expression de mon respect et de mon estime.

## **A notre directrice de thèse**

**Madame la Docteur Charlotte BRONNIMANN**  
Praticien Hospitalier  
Oncologie médicale  
CHU Bordeaux, Hôpital St-André

Merci de m'avoir confié ce travail et de m'avoir donné l'opportunité de présenter cette thèse au sujet captivant. Je suis particulièrement reconnaissant de ton encadrement sans faille durant ces quelques mois. Merci également pour ta disponibilité, ta réactivité et d'avoir permis que l'élaboration de cette thèse se fasse toujours dans la joie et la bienveillance.

**A notre rapporteur de thèse**

**Monsieur le Professeur Hugues LOISEAU**  
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier  
Neurochirurgie  
CHU Bordeaux, Hôpital Pellegrin

Merci d'avoir accepté de relire ce travail et d'y avoir porté votre regard de spécialiste en neurochirurgie. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

**A notre juge**

**Madame la Docteur Corinne DAGADA**  
Chef de service - Praticien Hospitalier  
Oncologie médicale  
CH PAU, Hôpital François Mitterrand

Merci d'avoir accepté de juger ce travail bien que la neuro-oncologie ne soit pas une activité du quotidien dans ton service. Ces semestres à Pau ont été des plus enrichissants et tu me donnes la chance de pouvoir y poursuivre encore quelques temps. Merci pour ta disponibilité, ton enseignement et pour ta présence ce jour.

### **Aux personnes qui ont participé à ce travail ou aidé à sa réalisation,**

**Charlotte BRONNIMANN**, qui m'a soumis l'idée originale de ce travail de thèse.

**Isabelle CATRY-THOMAS**, neuro-oncologue au CHU de Bordeaux, qui a accepté d'inclure plusieurs de ses patients dans cette étude.

**Sandrine DE GRIMAL**, infirmière de Temps d'Accompagnement Soignant au CHU de Bordeaux, qui a participé à ce travail de thèse en recueillant les questionnaires d'évaluation auprès des patients.

**Philippe BERTHELEMY**, gastro-entérologue au CH de Pau, qui m'a soumis de nombreuses idées et pousser à de multiples réflexions dans le cadre de la thématique « stress et cancer ».

**L'équipe informatique** du CHU de Bordeaux qui m'a permis de réaliser cette thèse intégralement à distance grâce au logiciel de télétravail.

### **A ma famille,**

Merci de m'avoir permis de réaliser ces longues années d'études et d'avoir fait preuve de soutien malgré la distance et ce, jusqu'à la fin de ce parcours. C'est un bonheur de partager cet aboutissement en votre présence aujourd'hui.

### **A mes amis de longue date,**

Lola, Manu, Marie, Hadrien, Nesrine, Julie, Gauvain, Lisa, Léti, Félix, merci mille fois pour tout ce temps passé à vos côtés. Malgré la distance et les années qui s'accumulent, certaines amitiés semblent résister à toute épreuve. Votre soutien, votre écoute, et vos folies qui me font sortir du monde de la médecine me sont si chers.

### **A Robin**

Merci pour ta bienveillance et ton écoute permanente qui m'ont été si chères pendant ces longs mois. Merci également pour ces moments de partage et de vacances incroyables qui m'ont systématiquement fait oublier l'existence de cette thèse !

### **A mes amis de la faculté de Paris VI,**

Clara, Kaïs, Lauranne, Dimitri et Marion, c'est avec vous que l'immersion dans le monde médical a commencé. Merci d'avoir transformé ces six années de fac en de riches souvenirs inoubliables. Désormais chacun aux quatre coins de la France, je vous souhaite le meilleur possible.

### **Aux différents soignants que j'ai rencontrés durant mon externat,**

Merci à tous ceux, qui sans le savoir, ont précocement participé aux choix que j'ai faits et à la personne que je suis devenue. Notamment un grand merci à Marie-Christine Renaud qui nous a épaulé et chaleureusement encadré durant toute la durée de l'externat à Paris. Un grand merci au Professeur Hoang-Xuan du service de neuro-oncologie de la Pitié-Salpêtrière et aux médecins du service d'oncologie de l'Hôpital Tenon sans lesquels mon attrait pour le domaine de l'oncologie n'aurait peut-être jamais vu le jour. Je tiens également à remercier le Dr

François Myara et le Dr Dora Levy qui ont représenté pour moi un modèle de professionnalisme, de bienveillance et d'empathie.

### **Aux co-internes et amis que j'ai rencontrés durant l'internat bordelais,**

Merci à tous les co-internes que j'ai rencontrés durant les différents stages et qui se sont parfois avérés être des rencontres surprenantes et incroyables. Yasmine, le simple fait de repenser à notre 1<sup>er</sup> stage en hospitalisation m'arrache un fou rire. Simon et Fred, vous le savez même si vous n'êtes pas d'accord avec moi, ce semestre avec vous c'était que du bonheur. Julia, tu as rempli à merveille ton rôle de faisant fonction de co-interne pendant l'hiver 2021. Marie, grâce à toi, j'ai pu me libérer du temps libre pour écrire cette thèse et tu mérites de ce fait ces remerciements ! Merci à Paul, Thomas et Victor, mes coloc palois qui m'ont convivialement entouré durant les premiers mois de rédaction de cette thèse, ainsi qu'à Bérénice, Salomé et Maximilien qui ont su prendre la relève avec brio !

Claire, Godie, Létu, Gabrielle, Benjamin, Lucas, Luc, Clara, Paul, Marc et Gautier, les souvenirs sont bien trop nombreux pour être cités et vous avez rendu mémorable la découverte de cette nouvelle vie d'interne bordelais.

### **A ma promo du DES d'oncologie – 2017,**

Mathilde, Lucie, Simon, Matthieu et Luc, quelle chance d'être dans une promotion comme la vôtre. On a tant partagé ces dernières années (entre rires, doutes et parfois souffrances) que je ne m'imagine plus continuer à avancer sans vous ! Merci pour tout et à bientôt dans notre nouvel uniforme de DJ !

### **Aux différents soignants que j'ai rencontrés durant mon internat,**

Felix et Claudia vous étiez clairement les meilleurs chefs de clinique qu'on puisse avoir et j'ai eu la chance de travailler avec vous, toujours dans la bonne humeur ! Merci à l'équipe d'oncologie de l'hôpital Saint-André et notamment aux Dr Amaury Daste et Charlotte Domblides pour leurs conseils et leur soutien dans le cadre de ma première publication.

Merci également aux Dr Mylène Annonay, Delphine Martineau et Pierre-Yves Dumas qui ont grandement participé au développement de mon sens clinique durant cet internat. Enfin, mes remerciements à toute l'équipe d'oncologie médicale du CH de Pau avec laquelle j'ai eu la chance de travailler (et tout particulièrement à l'exceptionnelle Dr Nadine Dubroca qui nous apporte joie et bonne humeur au quotidien !).

## TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES.....	6
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	7
1. INTRODUCTION.....	8
2. TUMEURS CEREBRALES - GENERALITES.....	12
1.1. Épidémiologie.....	12
1.2. Facteurs de risque.....	12
1.3. Oncogénèse.....	13
1.4. Diagnostic.....	13
1.5. Histologie.....	14
1.6. Modalités thérapeutiques.....	14
1.7. Traitement des récives.....	15
2. MATERIELS ET METHODES.....	17
2.1. Design.....	17
2.2. Patients.....	17
2.3. Instruments.....	19
2.4. Procédure.....	20
2.5. Données cliniques et tumorales.....	25
2.6. Mesures de délais et de survie.....	26
2.7. Méthodes statistiques.....	27
3. RESULTATS.....	28
3.1. Caractéristiques des patients.....	28
3.2. Caractéristiques tumorales.....	29
3.3. Présentation clinique.....	30
3.4. Prise en charge.....	31
3.5. Analyse des questionnaires d’auto-évaluation de stress.....	32
3.6. Délais.....	38
3.7. Progression.....	40
3.8. Survie.....	41
4. DISCUSSION.....	43
5. CONCLUSION.....	63
6. ANNEXES.....	64
7. BIBLIOGRAPHIE.....	66
8. ARTICLE.....	76
SERMENT D’HIPPOCRATE.....	96
RESUME.....	97

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACTH : Hormone adrénocorticotrope  
ADC : Coefficient Apparent de Diffusion  
ADN : Acide Désoxyribonucléique  
AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien  
CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
COX : Cyclooxygénase  
CRP : Protéine C-réactive  
EBV : Epstein-Barr Virus  
HPV : Human Papillomavirus  
HR : Hazard Ratio  
HTA : Hypertension Artérielle  
HTIC : Hypertension intra-crânienne  
HTLV1 : Human T-cell Lymphotropic Virus  
IC : Intervalle de Confiance  
IDH : Isocitrate Déshydrogénase  
IL : Interleukine  
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique  
MGMT : Méthyl-Guanine Méthyl-Transférase  
MMP : Métalloprotéase matricielle  
NK : Natural Killer  
NOS : Not Otherwise Specified  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
OS (SG) : Overall Survival (Survie Globale)  
PFS (SSP) : Progression Free Survival (Survie Sans Progression)  
PGE2 : Prostaglandine E2  
PPS : Plan Personnalisé de Soins  
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire  
ROS : Reactive Oxygen Species  
TAS : Temps d'Accompagnement Soignant  
TDM : Tomodensitométrie  
TNF : Tumor Necrosis Factor  
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor  
VHB : Virus de l'hépatite B  
VHC : Virus de l'hépatite C  
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine



# **Impact du stress psychologique dans l'apparition des tumeurs cérébrales de haut grade de type glioblastome**

## **1. INTRODUCTION**

Le stress correspond à la réaction psychologique, physique et émotionnelle qu'un sujet peut développer pour faire face aux situations et pressions s'imposant à lui. Fruit d'un déséquilibre entre demande psychologique importante, faible latitude décisionnelle et manque de soutien social<sup>1</sup>, le stress est aujourd'hui reconnu de façon universelle et répond à une définition précise de l'OMS<sup>2</sup>. Malgré cela il reste une entité relativement subjective et hétérogène pouvant survenir dans de nombreuses situations. Différents types d'évènements stressants (« stressseurs ») sont actuellement identifiés (travail, deuil, traumatisme, difficultés financières etc) et peuvent s'étaler sur une échelle de temps très variable<sup>3</sup>. Le stress aigu, largement répandu dans la population et potentiellement répétitif chez un même individu, semble nécessaire et bénéfique à la résolution de la situation l'ayant engendré. Perpétué dans le temps, le stress devient chronique, perd alors tout bénéfice et peut aboutir à un état néfaste pour l'individu qui le subit.

Il a clairement été démontré qu'en majorant la libération systémique d'hormones telles que l'adrénaline ou le cortisol, le stress représente un acteur majeur de modifications physiologiques. Une grande majorité des cellules de l'organisme exprime ces récepteurs aux « hormones du stress » ce qui témoigne bien de l'importance de ces hormones dans notre homéostasie. L'augmentation de la pression artérielle, l'accélération du rythme cardiaque et la perturbation des rythmes circadiens sont autant d'éléments cliniques témoignant de ces modifications biologiques. Ces éléments d'ordre physiologique ont fait naître l'hypothèse d'une association entre stress et augmentation du risque de pathologies<sup>4</sup>.

Cependant la variabilité du stress, aussi bien à l'échelle inter ou intra-individuelle, rend son évaluation complexe et représente une situation difficilement exploitable dans le domaine de la recherche psychologique et médicale. Depuis les années 1970, plusieurs études ont investigué le stress en tant que facteur de risque mais les difficultés méthodologiques sont nombreuses et les cliniciens peinent encore souvent à intégrer le stress dans leur modèle de santé et de recherche. La perception du stress comme entité trop subjective, à la frontière du

psychologique et du somatique, et dont la mesure reste imprécise en sont les principales explications<sup>5</sup>.

En 1997, Charly Cungi, psychiatre français spécialisé dans les thérapies cognitivo-comportementales a mis en œuvre une échelle d'auto-évaluation du stress, facile à comprendre pour les patients et permettant l'utilisation de données rendues plus objectives pour les professionnels de santé<sup>6</sup>.

Il est aujourd'hui clairement établi que le stress peut être à l'origine de pathologies psychiatriques (syndrome anxio-dépressif)<sup>7</sup> et que les sujets les plus exposés au stress présentent un risque de surmorbidity et de surmortalité<sup>8</sup>. Actuellement bien identifié comme facteur de risque notamment dans le cadre de pathologies cardiovasculaires<sup>9</sup> l'implication du stress dans de multiples autres domaines médicaux reste sujette au débat.

S'il est évident que le diagnostic de cancer représente une source de stress pour le patient et son entourage<sup>10</sup>, l'implication du stress sur l'oncogenèse et la progression tumorale reste source d'interrogations. Certains modèles précliniques ont démontré une implication du stress dans le développement tumoral et il semble actuellement bien établi que l'augmentation prolongée du taux d'hormones liées au stress soit responsable de modifications au niveau du système immunitaire et de l'immunomodulation au niveau tumoral<sup>11,12</sup>. Malgré les multiples difficultés méthodologiques, plusieurs études se sont penchées sur le sujet, notamment dans le cadre du cancer du sein. Une méta-analyse chinoise publiée en 2013 portant sur 99 807 patientes rapporte un risque 2 fois plus élevé de cancer du sein après exposition à un traumatisme psychologique sévère<sup>13</sup>. Plus récemment, une étude prospective anglaise publiée en 2016 et portant sur 106 000 femmes ne retrouve aucune association significative entre traumatisme, stress et incidence de cancer du sein<sup>14</sup>. La méta-analyse la plus conséquente publiée en 2008 par Yoichi Chida montre que le stress serait significativement associé à une plus haute incidence de cancer, tous types confondus (HR = 1,06 ; IC 95% 1,02 - 1,11, p = 0,005) ainsi qu'à une survie diminuée (HR = 1,03 ; IC 95% 1,02- 1,04, p < 0,001) et une mortalité augmentée (HR = 1,29 ; IC 95% 1,16 - 1,44, p < 0,001)<sup>15</sup>. Ces publications aboutissent à des résultats équivoques et ne permettent pas de conclure à une association forte ou un quelconque lien de causalité entre stress et apparition de cancer.

L'annonce d'une tumeur cérébrale primitive, en particulier d'un gliome infiltrant, suscite de nombreux questionnements de la part des patients. Parmi ceux-ci, l'origine de la pathologie

constitue une interrogation quasiment constante à laquelle les soignants peinent à apporter des réponses. En effet, peu de facteurs de risque sont aujourd'hui identifiés. Ainsi les syndromes génétiques prédisposants connus (neurofibromatoses, sclérose tubéreuse de Bourneville, syndrome de Li-Fraumeni etc) et certains facteurs environnementaux (irradiation cérébrale) rendent compte de moins de 5 % des cas<sup>16</sup>. Les études en cours s'intéressent majoritairement à l'exposition des rayonnements non ionisants (téléphone)<sup>17</sup> et, à notre connaissance, aucune étude n'a encore évalué l'impact du stress, qu'il soit de nature aiguë ou chronique, sur la survenue de tumeurs cérébrales.

Parmi les différentes tumeurs cérébrales primitives, d'agressivité variable mais au pronostic souvent mauvais à court terme, le glioblastome demeure la tumeur cérébrale la plus fréquente et la plus redoutée (incidence annuelle de 3 à 5 cas pour 100 000 habitants en France avec une médiane de survie d'environ 10 mois)<sup>18,19</sup>. La genèse des glioblastomes IDH non muté consiste en une accumulation de mutations aboutissant à une croissance tumorale très rapide et les différents symptômes révélateurs de la maladie sont relativement variés (céphalées, hypertension intracrânienne, déficit focal, épilepsie, trouble cognitif etc).

Contrairement à d'autres gliomes infiltrants, le glioblastome représente une tumeur cérébrale primitive à croissance rapide et les premiers symptômes de la maladie précèdent de peu de temps le diagnostic. En effet, l'évolution lente de certains gliomes infiltrants peut parfois mimer de façon prolongée certains symptômes neuropsychologique dont la dépression, l'anxiété et le stress. Afin d'éviter un tel biais, il a semblé nécessaire d'exclure de notre étude les glioblastomes avec présence d'une mutation IDH car pouvant correspondre à la transformation agressive d'un gliome infiltrant préexistant et par ailleurs responsable d'un retentissement psychologique et d'un stress important chez ces patients atteints d'une pathologie chronique lourde.

Par ailleurs, l'évaluation du stress dans notre étude a été réalisé à la phase initiale du diagnostic nous permet ici d'obtenir un groupe de patients relativement homogène et de s'affranchir du potentiel biais induit par le stress des différentes étapes du traitement oncologique ainsi que de celui induit par l'annonce des récurrences tumorales itératives.

En effet, le glioblastome relève d'un traitement lourd (chirurgie, radio-chimiothérapie)<sup>20</sup>, souvent décrit comme éprouvant et responsable d'un stress pouvant se superposer à un stress aigu ou chronique préalable au diagnostic.

Nous avons donc décidé de réaliser une étude descriptive, prospective et consécutive sur l'exposition aiguë et chronique au stress chez les patients du CHU de Bordeaux avec un diagnostic récent de glioblastome IDH non muté. Dans la limite des contraintes liées à l'épidémie de Covid-19, une majeure partie des patients nouvellement diagnostiqués depuis décembre 2019 ont été amenés à participer à cette étude. Grâce à l'évaluation du stress, au moyen d'une échelle reconnue<sup>6</sup>, cette étude décrit la prévalence des états de stress préalable au diagnostic dans cette population de patients atteints de glioblastome IDH non muté. L'objectif secondaire est d'évaluer une hypothétique association entre stress, progression tumorale et survie des patients atteints de glioblastomes.

## 2. TUMEURS CEREBRALES- GENERALITES

### 1.1. Épidémiologie

Les tumeurs primitives du système nerveux central représentent un groupe très hétérogène de maladies avec plus de 140 types histologiques dont 45 % sont considérés comme des tumeurs malignes. Ces tumeurs primitives cérébrales, bien que ne représentant que 2 % des tumeurs malignes de l'adulte, sont responsables d'une morbidité et d'une mortalité très élevées.

En France, l'incidence annuelle des tumeurs cérébrales primitives, tout type histologique confondu, est de l'ordre de 20 nouveaux cas pour 100 000 habitants<sup>21</sup>. Les gliomes représentent près de 80 % de l'ensemble des tumeurs cérébrales malignes et le glioblastome est l'entité la plus représentée et la plus agressive au sein de ce groupe (survie à 5 ans de 5%). L'âge médian de découverte de glioblastome est d'environ 64 ans et l'incidence se majore de façon linéaire jusqu'à l'âge de 75 ans avant de diminuer. L'apparition des examens scannographiques et IRM ainsi que l'évolution des procédures neurochirurgicales et les modifications des classifications histologiques ont tous contribué à une augmentation de l'incidence des glioblastomes sur les 30 dernières années, surtout au sein des sujets de plus de 60 ans.

### 1.2. Facteurs de risque

Les facteurs intrinsèques susceptibles d'augmenter le risque de survenue d'un glioblastome sont l'origine caucasienne, l'âge et le sexe masculin (sexe ratio de 1,5). Une faible proportion des glioblastomes (1% - probablement sous-estimée) a pour origine des désordres génétiques mendéliens incluant neurofibromatose (gènes NF1 ou 2), sclérose tubéreuse de Bourneville (gènes TSC1 ou 2) et syndrome de Li-Fraumeni (gène TP53). Certains autres polymorphismes génétiques sans syndrome génétique identifié sont responsables de glioblastomes de forme familiale dans 5 % des cas. La présence d'un antécédent d'irradiation par radiothérapie encéphalique est également un facteur de risque bien établi, bien que rarement rencontré en pratique. Les autres facteurs, plus débattus, susceptibles d'augmenter ou de diminuer le risque de glioblastome sont abordés plus bas dans la discussion.

### 1.3. Oncogénèse

Comme dans de nombreux cancers, le développement des tumeurs cérébrales débute par des altérations génétiques dans des cellules précancéreuses. Les plus fréquentes dans les tumeurs cérébrales sont les altérations de gènes suppresseurs de tumeurs (TP53, PTEN, NF1, EGFR, RB, PIK3R1). Ces mutations aboutissent à la perte de fonction de certaines protéines et à des anomalies au sein du cycle cellulaire, responsables d'une prolifération cellulaire aberrante. De plus, dans le cadre des gliomes de haut grade, la méthylation du promoteur de l'enzyme MGMT altère considérablement les mécanismes de réparation de l'ADN et de nombreuses altérations épigénétiques sont médiées par les mutations de l'enzyme IDH 1 ou 2. L'inflammation semble également jouer un rôle non négligeable dans la gliomagénèse (microglie, macrophages, neutrophiles, cellules dendritiques et lymphocytes constituant un micro-environnement inflammatoire libérant des médiateurs favorisant prolifération, survie et migration tumorale).

### 1.4. Diagnostic

L'évolution rapide et le caractère parfois irréversible des déficits imposent un diagnostic rapide des glioblastomes. Les signes cliniques sont variés (céphalées, confusion, troubles comportementaux, épilepsie, déficits neurologiques centraux) et doivent inciter à la réalisation rapide d'une imagerie cérébrale (IRM, examen de référence). Seules les situations de contre-indication à l'IRM peuvent conduire à limiter l'exploration à un examen scannographique. Le diagnostic repose sur l'examen anatomopathologique obtenu par biopsie ou exérèse chirurgicale.

L'exérèse tumorale doit toujours être préférée dans les limites d'une résection aussi large que possible tout en préservant les zones neurologiques fonctionnelles. En cas d'effet de masse majeur ou de signes d'engagement débutant, l'exérèse est également à privilégier. Les possibilités d'exérèse macroscopiquement complète dépendent des constatations per-opératoires et les limites de résection peuvent être guidées par l'ingestion d'acide 5-aminolévulinique (GLIOLAN®) et l'usage du microscope à fluorescence. Rarement, en cas d'exérèse complète ou quasi complète, la mise en place de pastilles de Carmustine (GLIADEL®) au sein des berges de la cavité opératoire reste une option envisageable, permettant un gain de survie globale de 2 mois mais exigeant une preuve anatomopathologique extemporanée du gliome de haut grade.

En cas d'impossibilité d'exérèse chirurgicale (lésions multifocales ou situées en zones fonctionnelles), les biopsies, réalisées uniquement à visée diagnostique, doivent être multiples, compte tenu de l'hétérogénéité histologique des gliomes malins. Les biopsies avec cadre stéréotaxique présentent le meilleur rendement diagnostique mais les biopsies sous neuro-navigation ou à ciel ouvert restent des possibilités.

Les principaux facteurs pronostiques au diagnostic sont l'âge, la présence de comorbidités, l'état général ainsi que l'état neurologique en termes de déficits focaux et de troubles des fonctions supérieures. Bien que les glioblastomes correspondent à des tumeurs infiltrantes à résection microscopique toujours incomplète, pour les patients ayant pu bénéficier d'une exérèse, le volume du résidu tumoral, évalué par IRM dans les 48h post-opératoire, constitue également un des facteurs pronostiques majeur influençant la survie.

### 1.5. Histologie

La dernière classification OMS date de 2016 et contrairement à sa précédente version de 2007 permet une classification histologique mais également moléculaire des tumeurs cérébrales primitives. Concernant les glioblastomes, cette classification distingue différents sous-types :

- les glioblastomes IDH non muté (avec trois sous-types morphologiques : cellules géantes, gliosarcome et épithélioïde)
- les glioblastomes IDH muté
- les glioblastomes NOS (mutation IDH non disponible)

Dans tous les cas, l'analyse du statut de méthylation du promoteur de MGMT est recommandée car susceptible d'influencer la stratégie thérapeutique notamment chez les sujets âgés.

### 1.6. Modalités thérapeutiques

Après réception des résultats anatomopathologiques et discussion du dossier en RCP, la prise en charge repose sur les standards oncologiques avec consultation d'annonce, remise d'un PPS et proposition de soins de supports adaptés.

Le traitement de première ligne du glioblastome du sujet de 18 à 70 ans, ayant un score OMS  $\leq 2$  et des fonctions hématologiques, rénales et hépatiques dans les normes est consensuel. Il est actuellement défini par une résection chirurgicale optimale lorsque cela est possible suivie d'une radio-chimiothérapie concomitante par Temozolomide (Temodal®) puis de

Temozolomide adjuvant. Ce standard est basé sur l'essai de phase III (EORTC – NCIC trial) publié en 2004 et correspond au protocole STUPP. Selon ce standard, la radiothérapie doit être débutée dans un délai de 2 à 6 semaines après le geste chirurgical et théoriquement précédée d'une nouvelle IRM datant de moins de 10 jours. La prise continue de Temozolomide à la dose de 75mg/m<sup>2</sup>/jour débute le premier jour de la radiothérapie et se termine le dernier jour de la radiothérapie en cas de bonne tolérance biologique, digestive et cutanée. La dose totale reçue selon ce protocole est de 60 Gray en 30 fractions de 2 Gray 5jours/7. Chez les patients de plus de 70 ans, ou avec un statut OMS > 2, plusieurs autres schémas (souvent hypo-fractionnés) peuvent être proposés (protocole STUPP « sujet âgé »).

Lors de la publication initiale en 2004, les résultats de cette étude montraient une augmentation significative de la médiane de survie globale passant de 12,1 à 14,6 mois soit un bénéfice en survie globale de 2,5 mois en cas d'association du Temozolomide à la radiothérapie. Une majoration de la médiane de survie sans progression a également été retrouvée, passant de 5 à 6,9 mois (*Hazard Ratio PFS 0,54 ; IC 95% 0,45 – 0,64 ; p < 0,0001*). L'actualisation des données de survie en 2009 confirme ce gain significatif en survie globale avec une survie globale passant de 10,9 % à 27,2 % à 2 ans et de 1,9 % à 9,8 % à 5 ans (*Hazard Ratio OS 0,63 ; IC 95% 0,52 – 0,75 ; p < 0,0001*), soit une diminution significative du risque de décès de 37 %.

Après réalisation d'une IRM à un mois de la fin de la radiothérapie (IRM de référence de fin de traitement), la chimiothérapie adjuvante par Temozolomide 150mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 5 jours par mois pendant 6 mois est débutée. La posologie peut être majorée à 200mg/m<sup>2</sup> en cas de bonne tolérance clinico-biologique.

Dans le cadre du suivi, une IRM est généralement effectuée tous les 2 à 4 mois pour évaluer l'efficacité des traitements et dépister les récidives.

### 1.7. Traitement des récidives

Dans 10 à 30 % des cas l'IRM réalisée à un mois de la radio-chimiothérapie concomitante, montre une majoration du volume de la lésion sur la séquence T1 injectée et cette prise de contraste est susceptible de s'amender sur les IRM ultérieures avec la poursuite du traitement par Temozolomide adjuvant. Bien que l'IRM avec séquences de perfusion permette parfois d'écarter une réelle progression tumorale précoce, ce phénomène, décrit sous le terme de «



pseudo-progression » reste d'interprétation délicate. Actuellement, il n'existe aucun standard consensuel pour le traitement de la récurrence des glioblastomes. La stratégie thérapeutique devant une récurrence doit être discutée de façon multidisciplinaire en RCP. Une récurrence unifocale tardive chez un patient jeune en bon état général et épargnant les zones fonctionnelles doit faire discuter une reprise chirurgicale ( $\pm$  implantation de Gliadel®). Les autres possibilités thérapeutiques les plus fréquemment proposées reposent sur la ré-irradiation stéréotaxique, la reprise d'une chimiothérapie par Temozolomide, Lomustine ou Carboplatine avec ou sans adjonction de Bevacizumab<sup>18,20,22</sup>.

## 2. MATERIELS ET METHODES

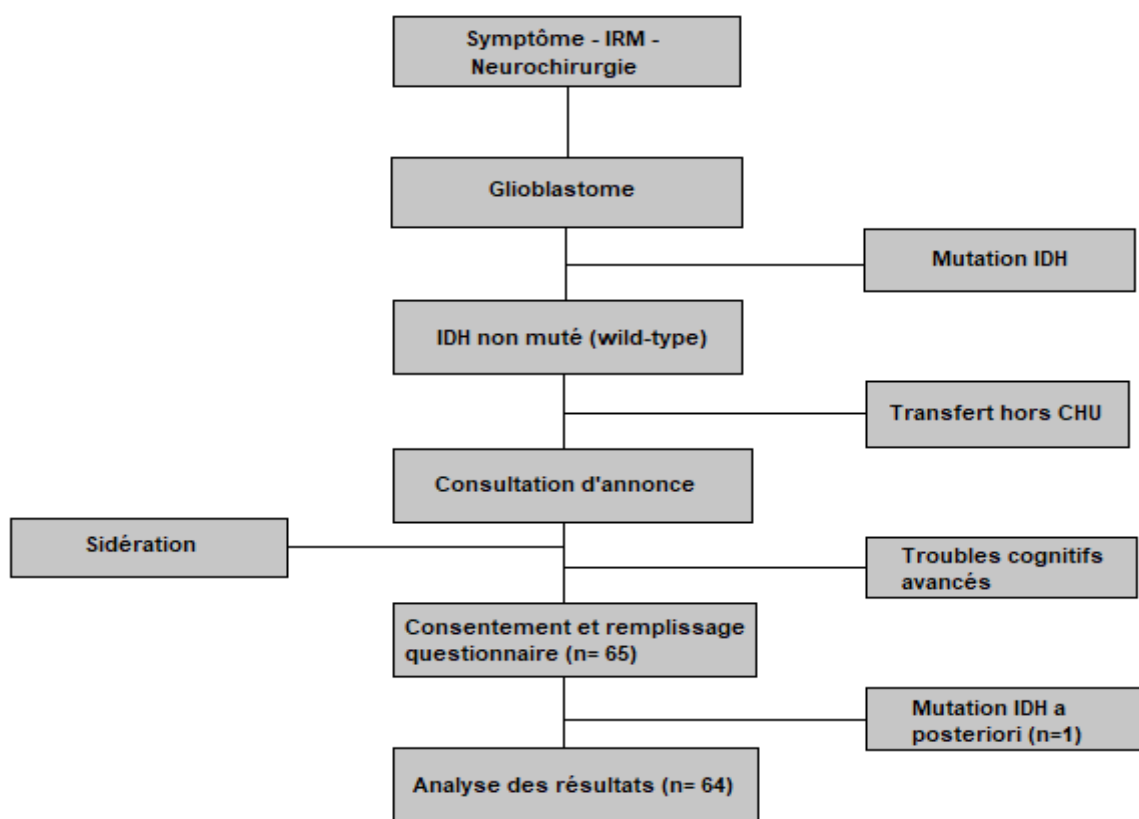
### 2.1. Design

Cette étude monocentrique prospective comporte une cohorte de patients recrutés successivement entre décembre 2019 et mars 2021. Les patients ont tous été suivis régulièrement jusqu'à la date des dernières nouvelles ou date de décès.

### 2.2. Patients

Les critères d'éligibilité dans cette étude sont représentés par l'ensemble des nouveaux patients dont le diagnostic de glioblastome IDH non muté a été confirmé histologiquement au CHU de Bordeaux entre le 23 décembre 2019 et le 18 mars 2021.

Le flow-chart représenté ci-dessous retrace le parcours du patient jusqu'à son inclusion dans l'étude et l'analyse des résultats.



*Flow-chart de l'étude*

Les symptômes ayant amené les patients à consulter sont variés mais tous d'origine neurologique (confusion, céphalées avec ou sans hypertension intra-crânienne, épilepsie, vertiges, déficit neurologique sensitif ou moteur, troubles visuels, phasiques, cognitifs ou comportementaux).

Après recueil des antécédents, des traitements, de l'anamnèse et après une première évaluation clinique, tous les patients ont bénéficié dans un premier temps d'un TDM cérébral injecté révélant une lésion intra-parenchymateuse suspecte, et le bilan d'imagerie était systématiquement complété dans les heures ou jours suivants et en l'absence de contre-indication, par une IRM cérébrale avec séquences adaptées (T1 avec et sans injection de gadolinium, T2, T2 Flair, et séquences multimodales en diffusion, ADC et perfusion).

Tous les patients présentant une imagerie cérébrale avec un aspect évoquant ou ne permettant pas d'exclure une lésion gliale de haut grade ont finalement été hospitalisés dans le service de neurochirurgie du CHU pour réalisation d'une biopsie ou exérèse de la lésion suspecte selon les possibilités chirurgicales. Sauf rares cas de chirurgie en « condition éveillée », la chirurgie était réalisée sous anesthésie générale.

Après un passage transitoire en neuro-réanimation pour surveillance rapprochée post-opératoire, les patients étaient ré-hospitalisés dans le service de neurochirurgie pour la suite de la prise en charge (surveillance des complications, équilibre antalgique et adaptation du traitement médicamenteux). Durant l'hospitalisation, divers traitements médicamenteux pouvaient être initiés ou poursuivis (corticothérapie en cas d'œdème péri-tumoral important symptomatique, traitement antiépileptique si épilepsie rapportée ou constatée et dans certains cas en cas de lésion corticale à haut risque, anticoagulation préventive, antalgiques). Chez les patients présentant une anxiété majeure invalidante ou des troubles du sommeil, un traitement anxiolytique par benzodiazépines ou antihistaminiques pouvait être instauré.

Selon l'évolution et l'état clinique du patient, soit un retour à domicile était organisé dans les jours suivants, soit le patient restait hospitalisé dans l'attente d'un transfert en rééducation. Les patients ayant pu rentrer à domicile revoyaient le chirurgien en consultation (consultation d'annonce) dans les 2 semaines suivant l'opération pour évaluation de la récupération de l'état neurologique et communication des résultats anatomopathologiques définitifs. Pour les patients toujours hospitalisés, l'annonce diagnostique avait lieu directement dans le service de neurochirurgie.

Après explications du projet thérapeutique, les patients étaient invités à rencontrer dans un second temps une neuro-oncologue médicale ainsi qu'une infirmière de TAS spécialisée. C'est lors de cette consultation que le patient était invité, via le remplissage d'un questionnaire écrit, à participer à cette étude portant sur l'impact du stress psychologique dans l'apparition de glioblastomes. Tous les patients inclus ont signé un consentement écrit de l'analyse des données.

En raison de la crise sanitaire liée au Covid-19 (confinement, télétravail, annonce téléphonique) et parfois en raison de certains cas de souffrance psychologique extrême lors de la consultation (sidération) ou de transfert post-opératoire précoce vers un autre centre hospitalier, certains patients éligibles n'ont pas pu remplir le questionnaire et n'ont donc pas été inclus dans cette étude.

### 2.3. Instruments

Les questionnaires d'évaluation de stress ont donc été remplis au décours de la consultation d'annonce auprès du neurochirurgien ou de la neuro-oncologue accompagnés de l'infirmière de TAS. En cas de troubles cognitifs légers ou de troubles moteurs limitant l'écriture, le patient pouvait se faire aider par le proche de son entourage assistant à la consultation.

Le questionnaire d'auto-évaluation de stress renseigné par les patients de cette étude a été initialement élaboré en 1997 par le psychiatre français Charly Cungi, spécialiste en thérapie cognitive et comportementale, et auteur de nombreux travaux sur le stress, les troubles anxio-dépressifs et l'affirmation de soi. Ces échelles brèves d'auto-évaluation, écrites en français, faciles à comprendre et à remplir par les patients, et donc facilement utilisable en pratique clinique par les professionnels de santé, explorent l'exposition du patient aux stressseurs et l'intensité de son niveau de stress. Contrairement aux échelles préexistantes, souvent chronophages et inadaptées à la pratique, cette échelle d'évaluation explore les dimensions du stress dans sa globalité et dans différents domaines (événements de vie, stress professionnel, capacité d'ajustement et d'adaptation aux stressseurs etc). La fidélité (épreuve de test et re-test à 15 jours d'intervalle par un même individu), la sensibilité (épreuve de test avant et après un programme de gestion du stress) et la capacité à différencier les différents types de profils (profils anxio-dépressifs versus profils sans trouble psychiatrique) font de cette échelle une échelle d'auto-évaluation du stress reconnue et validée. De plus, les scores de cette échelle

sont corrélés aux scores des échelles d'évaluation préexistantes (Inventaire de personnalité d'Eysenck, scores d'anxiété de Spielberger, score de dépression de Beck) et rendent cette échelle cohérente.

#### 2.4. Procédure

Comme dans la version originale proposée en 1997, le questionnaire d'évaluation de stress était composé de deux parties.

Avant de répondre aux différentes questions, le patient était d'abord amené à détailler la date du premier symptôme ressenti et imputable au glioblastome selon lui. Soit un évènement aigu comme une crise comitiale inaugurale permettait de recueillir une date précise (JJ/MM/AAAA) soit le début des symptômes était plus insidieux (céphalées, déficits etc) et la date de début pouvait être moins précise (MM/AAAA).

La première partie du questionnaire intitulée "échelle brève d'évaluation des stressseurs" comprend 8 questions dont chaque réponse s'étalonne selon un score de 1 à 6 (de "non" à "extrêmement"). C'est dans cette partie du questionnaire que le patient relate les antécédents de traumatismes psychologiques (anciens ou récents) qu'il a vécu ainsi que son ressenti sur les potentiels stressseurs de son quotidien (problématiques de santé, familiale, financière, professionnelle ou autres). La première question porte sur le vécu, tout au long de la vie, de situations psychologiquement traumatiques (décès, perte d'emploi, déception amoureuse etc) tandis que la question n°2 du questionnaire s'interroge sur les mêmes traumatismes survenus dans un délai plus récent (stress aigu récent). En cas d'identification de traumatisme récent (dont la définition a été arbitrairement fixée à un délai de 2 ans avant le diagnostic), le patient était invité à détailler par écrit ce traumatisme. La question n°3 interroge le patient sur la surcharge de travail et l'ambiance compétitive au sein de celui-ci tandis que la question n°4 se réfère à une potentielle insatisfaction au travail et à son retentissement sur l'humeur du patient. Afin de mieux mettre en exergue un potentiel stress professionnel, la somme questions 3 et 4 constituait un score global de stress professionnel (score de 2 à 12). Les patients n'étant plus en activité professionnelle restaient libres de répondre concernant les professions qu'ils avaient exercées. La question n°5 porte sur les difficultés intra-familiales sans plus de précisions et la question n°6 sur les difficultés financières (revenu trop faible, endettement etc). La question n°7 s'intéresse aux activités extra-professionnelles et à leur retentissement en termes de fatigue et de tension pour le patient (projet personnel,

associations, sport etc). Enfin la question n°8 permettait au patient de coter la gravité de sa maladie et l'importance de la gêne occasionnée.

Après addition de chaque point obtenu pour chacune des questions, un score global était calculé (compris entre 8 et 48) et permettait de définir un niveau d'intensité des stressés. Plus le score est élevé, plus le patient est ou a été contraint à un niveau de stressés important. Ainsi un patient avec un score entre 8 et 14 est soumis à un niveau de stressés très bas. Un patient avec un score entre 14 et 18 est soumis à un niveau de stressés bas. Un score entre 18 et 28 témoigne d'un niveau de stressés élevé et un score supérieur à 28 d'un niveau de stressés très élevé. De façon binaire, un score de stressés inférieur à 18 était considéré comme faible et un score de stressés supérieur à 18 était considéré comme élevé.

Dans le contexte de stress induit par le diagnostic récent de tumeur cérébrale, il a semblé nécessaire de s'affranchir de la question n° 8 de cette première partie du questionnaire (Ai-je une maladie ? Coter sa gravité ou l'importance de la gêne pour vous). En effet le stress aigu induit par l'annonce diagnostique semble logiquement responsable d'un biais dans la réponse à cette question et donc dans le score global. Afin de respecter le questionnaire original, le score global a donc d'abord été calculé selon l'addition des scores à l'ensemble des 8 questions, puis selon l'addition des 7 premières questions. Chaque question du questionnaire ayant la même pondération, il a été facile de calculer de nouveaux intervalles permettant de définir 4 nouveaux sous-groupes de stressés : niveau de stressés très bas pour un score entre 7 et 12, niveau de stressés bas entre 12 et 17, niveau de stressés élevé entre 17 et 25 et très élevé pour un score supérieur à 25.

Les réponses à la question n°8 ont tout de même été analysées de façon isolée afin d'estimer l'importance de la gêne induite et la gravité ressentie par le patient à l'annonce du diagnostic de glioblastome.

Par ailleurs, le patient était interrogé de façon binaire (oui/non) sur ses antécédents de dépression (question non présente dans le questionnaire original et rajoutée par nos soins, et dont le résultat n'a pas été intégré dans le calcul des scores finaux afin de pouvoir être interprété de façon indépendante).

La deuxième partie du questionnaire intitulée "échelle brève d'évaluation du stress" repose sur un principe similaire et comprend 11 questions dont chaque réponse s'étalonne selon un score de 1 à 6 (de "non" à "extrêmement"). C'est dans cette partie du questionnaire que le

patient relate l'expression de son stress à travers ses traits de caractères, son émotivité, ses potentielles manifestations psychosomatiques ainsi que son ressenti sur son état de santé.

La première question interroge sur l'émotivité et la susceptibilité aux remarques et critiques d'autrui, alors que la deuxième porte sur le caractère colérique et l'irritabilité du patient. Le caractère perfectionniste et la capacité d'auto-satisfaction sont évalués dans la question n°3.

Les expressions corporelles du stress (manifestations psychosomatiques) sont évaluées dans les questions 4 et 5 (tachycardie, sudation, tremblements, tension musculaire et crispation). La question n° 6 interroge le patient sur ses troubles du sommeil et la question n°7 sur son état d'anxiété et sa facilité à se créer du souci. L'objet de la question n°8 est la recherche de symptômes connus comme pouvant être rattachés au stress (troubles digestifs, cutanés de type eczéma, douleurs, céphalées). L'état de fatigue du patient est évalué dans la question n°9 et la recherche de problèmes de santé plus objectifs et reconnus comme ayant une prévalence élevée dans la population stressée (HTA, dyslipidémie, trouble cardio-vasculaire, ulcère gastrique, maladie cutanée) se fait dans la question n°10. Enfin le patient est invité à évaluer ses pratiques et consommations à visée relaxantes (alcool, tabac, drogues, anxiolytiques) dans la question n°11.

Après addition de chaque point obtenu à chacune des questions, le score global est calculé (entre 11 et 66) et permet de définir un niveau d'intensité du stress. Plus le score est élevé, plus le patient est stressé. Ainsi un patient avec un score entre 11 et 19 témoigne d'un niveau de stress très bas. Un patient avec un score entre 19 et 30 témoigne d'un niveau de stress bas. Un score entre 30 et 45 témoigne d'un niveau de stress élevé et un score supérieur à 45 d'un niveau de stress très élevé. De façon binaire, un score de stress inférieur à 30 était considéré comme faible et un score de stress supérieur à 30 était considéré comme élevé.

Après calcul des scores de stresseurs et de stress pour chaque patient, Franck Dibouès, psychologue spécialisé en thérapies cognitivo-comportementales, propose en s'inspirant de ce questionnaire de différencier les patients en 4 catégories différentes selon les scores obtenus.

Ainsi les patients à niveau de stresseurs et de stress élevés définissent la catégorie 1. C'est une catégorie harmonieuse où l'individu témoigne d'un stress élevé et adapté en réponse aux différentes tensions s'imposant à lui. Cette situation peut s'avérer bénéfique en termes de réactivité et de productivité mais à risque d'épuisement psychique et physique sur le long terme.

Les patients à niveau de stress élevé et de stress bas définissent la catégorie 2. C'est une catégorie dysharmonieuse mais bénéfique ou le niveau de stress du patient semble faible par rapport aux multiples stressors qu'il subit. C'est dans cette catégorie qu'on retrouve la majorité des patients aux techniques de gestion du stress efficaces.

La catégorie 3 correspond aux patients à niveau de stress bas et de stress bas. C'est une catégorie harmonieuse et bénéfique, qui cependant pourrait entraîner sur le long terme une certaine passivité et une absence de productivité par manque de stimulation externe.

Les patients à niveau de stress bas avec un niveau de stress élevé définissent la catégorie 4, dysharmonieuse et délétère où l'individu exprime un stress majeur sans qu'aucune cause externe valable ne puisse l'expliquer.

Les échelles brèves d'évaluation des stressors et du stress utilisées dans notre étude sont présentées ci-dessous.



Nom: .....

Date de votre premier symptôme de la maladie:

Prénom: .....

...../...../.....

Date de naissance: ...../...../.....

Localisation tumorale:

Profession: .....	Non	Faible ment	Un peu	Assez	Beaucoup	Extrême ment
1 Ai-je subi, tout au cours de ma vie, des situations traumatiques (Décès, perte d'emploi, déception amoureuse etc.)						
2 Suis-je en train de vivre une situation traumatique dans les 2 dernière années ? (Décès, perte d'emploi, déception amoureuse etc.)						
3 Est-ce que je subis une surcharge de travail fréquente ou permanente ? Ou/et suis souvent pris dans l'urgence ou/et existe-t-il une ambiance très compétitive dans mon emploi ?						
4 Mon travail ne me convient pas, il ne correspond pas à ce que je souhaiterais faire ou/est source d'insatisfaction, me donne l'impression de perdre mon temps. Au maximum me déprime.						
5 Ai-je des soucis familiaux importants ? (Couple enfants, parents etc.)?						
6 Suis-je endetté, ai-je un revenu trop faible par rapport à mon mode de vie, est-ce que cela me cause du souci ?						
7 Ai-je beaucoup d'activités extra-professionnelles, et sont-elles source de fatigue ou de tensions ? (Associations, sports etc.)						
8 Coter la gravité de votre maladie ou l'importance de la gêne pour vous.						

Détails du stress (question 2) **date**, évènement :

*Questionnaire d'auto-évaluation des stressés (1997)*

Antécédent de dépression ? Détails si oui

<b>Echelle brève d'évaluation du stress</b> Cungi 1997	Non	Faible ment	Un peu	Assez	Beaucoup	Extrêmement
Faire une croix dans la case vous correspondant						
1 Suis-je émotif, sensible aux remarques, aux critiques d'autrui ?						
2 Suis-je colérique ou rapidement irritable ?						
3 Suis-je perfectionniste, ai-je tendance à ne pas être satisfait de ce que j'ai fait ou de ce que les autres ont fait ?						
4 Ai-je le cœur qui bat vite, de la transpiration, des tremblements, des secousses musculaires, par exemple au niveau du visage, des paupières ?						
5 Est-ce que je me sens tendu au niveau des muscles, ai-je une sensation de crispation au niveau des mâchoires, du visage, du corps en général ?						
6 Ai-je des problèmes de sommeil ?						
7 Suis-je anxieux, est-ce que je me fais souvent du souci ?						
8 Ai-je des manifestations corporelles comme un trouble digestif, des douleurs, des maux de tête, des allergies de l'eczéma ?						
9 Est-ce que je suis fatigué ?						
10 Ai-je des problèmes de santé plus importants comme un ulcère d'estomac, une maladie de peau, un problème de cholestérol, de l'hypertension artérielle, un trouble cardiovasculaire ?						
11 Est-ce que je fume ou bois de l'alcool pour me stimuler ou me calmer ? Est-ce que j'utilise d'autres produits ou des médicaments dans ce but ?						
Total par colonne						
Total général						

*Questionnaire d'auto-évaluation du stress (1997)*

2.5. Données cliniques et tumorales

Un ensemble de caractéristiques sur le patient ont ensuite pu être collectées sur le logiciel du CHU de Bordeaux : caractéristiques générales, âge au diagnostic, profession, alcoolotabagisme, antécédents médicaux personnels et familiaux (y compris psychiatriques), traitement (avec une attention particulière au traitement psychotrope anxiolytique ou aux bêta-

bloquants), mode de présentation de la maladie (déficit, troubles cognitifs, épilepsie, céphalées, hypertension intracrânienne) et évaluation de l'état général (OMS).

Les caractéristiques tumorales ont également été recueillies (lobe cérébral atteint, latéralité, hémisphère dominant et statut de méthylation du promoteur de MGMT). Le caractère multifocal du glioblastome, correspondant à une extension à plusieurs lobes à partir d'un point de départ unique, a également été évalué.

L'histoire de la maladie et la chronologie des examens ont également pu être retracées (date du premier symptôme, date de la première IRM cérébrale, date de la chirurgie, date du diagnostic correspondant à la date de confirmation anatomopathologique ainsi que le traitement oncologique de première ligne proposé au patient à l'issue de la RCP (radiochimiothérapie concomitante, chimiothérapie seule ou soins de supports exclusifs). L'évolution de la maladie pendant ou à l'issue du traitement de première ligne a également fait l'objet d'un intérêt particulier afin de mettre en évidence une quelconque association entre stress et progression tumorale.

## 2.6. Mesures de délais et de survie

Grâce à toutes les données datées qui ont pu être recueillies dans le logiciel informatique ou via le questionnaire remis par le patient, plusieurs délais ont pu être calculés.

Le délai entre l'apparition du premier symptôme et le diagnostic permet une évaluation de la rapidité avec laquelle la prise en charge initiale du patient a été réalisée.

Pour les patients ayant rapporté un événement traumatique (stress) récent, le délai entre le traumatisme psychologique et le diagnostic est un point important sur lequel une attention particulière a été portée afin d'évaluer les possibilités d'une relation temporelle cohérente entre stress aigu et incidence de glioblastome. Les patients ne rapportant aucun événement traumatique récent et ceux pour lesquels la date de l'évènement n'était pas précisée, n'ont pas été pris en compte dans l'analyse de ces résultats.

Connaissant l'agressivité et la rapidité d'évolution en quelques mois des glioblastomes IDH non muté, les patients ayant rapporté un traumatisme psychologique avec une antériorité de plus de deux ans par rapport au diagnostic, n'ont pas fait l'objet d'un calcul de délai car ne semblant pas compatible avec une relation temporelle susceptible d'être pertinente pour une relation de causalité entre stress et survenue de glioblastome.

Après recueil des informations et grâce à l'actualisation régulière de certaines données (date des dernières nouvelles, date de décès) jusqu'à juillet 2021, les données de survie ont pu être analysées.

Un critère de progression composite a été défini afin d'identifier les patients ayant présenté une progression tumorale dans les 6 mois suivant le début de la prise en charge (IRM en faveur d'une progression tumorale réelle ou IRM ne permettant pas d'exclure une pseudo-progression chez un patient en progression clinique, ou interruption du Temodal adjuvant avec initiation d'une nouvelle ligne thérapeutique, passage en soins de confort exclusifs ou décès). Une analyse en survie globale (du diagnostic à la date de décès ou des dernières nouvelles) de tous les patients inclus a également pu être réalisée. Les analyses en sous-groupes ont permis un calcul des taux de survie en fonction de plusieurs paramètres (niveau de stress, niveau de stress, catégories stress/stress, antécédents dépression etc).

## 2.7. Méthodes statistiques

Les caractéristiques des patients ainsi que les mesures d'association et de survie ont été analysées selon un test Chi 2.

Une analyse par régression de Cox a été utilisée pour tester l'association entre stress et glioblastome, et entre stress et survie

La méthode de Kaplan Meier ainsi que le test du Log Rank ont permis l'élaboration et la comparaison des courbes de survie.

### 3. RESULTATS

#### 3.1. Caractéristiques des patients

Entre décembre 2019 et mars 2021, 65 patients ont été inclus consécutivement dans cette étude et ont rempli le questionnaire d'auto-évaluation de stress. En raison de la découverte a posteriori d'un statut IDH muté, 1 patient n'a pas été inclus dans l'analyse des résultats

Parmi les 64 patients analysés, 55% étaient des hommes (35 patients) et 45% des femmes (29 patientes) soit un sexe ratio de 1,2. La ville de naissance a pu être recueillie dans 97% des cas (62 patients) et 89% (55 patients) étaient d'origine française. L'âge médian des patients au diagnostic de glioblastome était de 66 ans (âge moyen = 64,8 ans, étendue = 44 – 85).

Les patients en cours d'activité professionnelle au moment du diagnostic représentaient 47% de la cohorte (30 patients) et 52% (33 patients) étaient retraités. Un seul patient était sans activité professionnelle au diagnostic.

Les patients alcoolo-tabagiques (consommation d'alcool excessive ou tabagisme supérieur à 10 paquets-année) représentaient 36% de la cohorte (23 patients).

La présence de facteurs de risque de tumeurs cérébrales (irradiation, prédisposition génétique) n'a été identifiée chez aucun patient et 4 patients (6%) ont rapporté un antécédent familial de tumeur cérébrale (sans précision sur le type histologique).

Parmi les patients analysés, 72% (46 patients) présentaient au diagnostic un antécédent de pathologies chroniques. La répartition des antécédents est rapportée dans le tableau 1.

Antécédents	Nombre	%
HTA	26	22,8%
Dépression	19	16,6%
Dyslipidémie	17	14,9%
Diabète type 2	11	9,6%
Cardiopathie	10	8,7%
Dysthyroïdie	4	3,5%
Cancer ( <i>sein, ovaire, endomètre, cholangiocarcinome</i> )	4	3,5%
BPCO	2	1,8%
Migraine	2	1,8%
Goutte	2	1,8%
Obésité	2	1,8%
Parkinson	2	1,8%
RGO	2	1,8%
Autre antécédent	11	9,6%
TOTAL	114	100,0%

*Tableau 1 : Antécédents de pathologies chroniques au diagnostic*

Parmi l'ensemble des patients, 70% (45 patients) présentaient au diagnostic un antécédent de pathologies rapportées comme pouvant être associées au stress selon les données de la littérature (antécédent cardiovasculaire chez 38 patients et antécédents de symptômes anxio-dépressifs chez 19 patients).

Sur l'ensemble des 64 patients de la cohorte, 30% (19 patients) ont rapporté un antécédent de dépression et 19% (12 patients) prenaient un traitement psychotrope au moment de l'annonce diagnostique (7 patients sous traitement anxiolytique de type benzodiazépines et 5 sous traitement antidépresseur). 17% (11 patients) de la cohorte prenait un traitement bêtabloquant à visée anti-hypertensive ou anti-arythmique au diagnostic.

### 3.2. Caractéristiques tumorales

Tous les patients inclus présentaient un glioblastome IDH non muté et les tumeurs étaient développées au dépend de l'hémisphère gauche dans 39% des cas (25 patients) et au dépend de l'hémisphère droit dans 50% des cas (32 patients). Les glioblastomes avec présentation bilatérale et extension au-delà de la ligne médiane représentaient 11% des cas (7 patients). Les

glioblastomes se présentant sur un mode multifocal représentaient 15,6% des tumeurs (10 patients). Aucun cas de glioblastome plurifocal (glioblastome à points de départ multiples et pouvant témoigner d'une susceptibilité génétique sous-jacente) n'a été retrouvé dans cette étude.

Parmi les 64 patients de l'étude, la localisation tumorale la plus fréquente était représentée par le lobe frontal dans 39% des cas (25 patients). Les localisations tumorales sont représentées dans le tableau 2.

Localisation	Nombre	%
Frontale	25	39,1%
Temporale	15	23,4%
Pariétale	8	12,5%
Occipitale	3	4,7%
Corps calleux	2	3,1%
Thalamique	1	1,6%
Multifocale	10	15,6%
TOTAL	64	100,00%

Tableau 2 : *Localisation cérébrale des glioblastomes*

Le statut de méthylation du promoteur de MGMT a pu être évalué dans 78% des cas (50 patients). Sur ces 50 tumeurs, 40% présentait une méthylation du promoteur de MGMT (20 patients).

### 3.3. Présentation clinique

Au diagnostic ou en post opératoire immédiat, une large majorité des patients (45 patients) présentait un état général conservé avec un statut OMS évalué à 0 ou 1. Un quart des patients (16 patients) avait un statut OMS évalué à 2. Seulement 2 patients avaient un statut OMS évalué à 3 et 1 seul patient avait un statut OMS à 4.

Les symptômes révélateurs du glioblastome étaient majoritairement représentés par la présence d'un déficit (sensitif, moteur ou visuel). La présence d'une symptomatologie dépressive récente était considérée comme un trouble cognitivo-comportemental imputable à la tumeur. Chaque patient pouvait présenter un ou plusieurs symptômes et une patiente n'a

présenté aucun symptôme en rapport avec la pathologie (découverte fortuite). La répartition des symptômes révélateurs est représentée dans la figure 1.

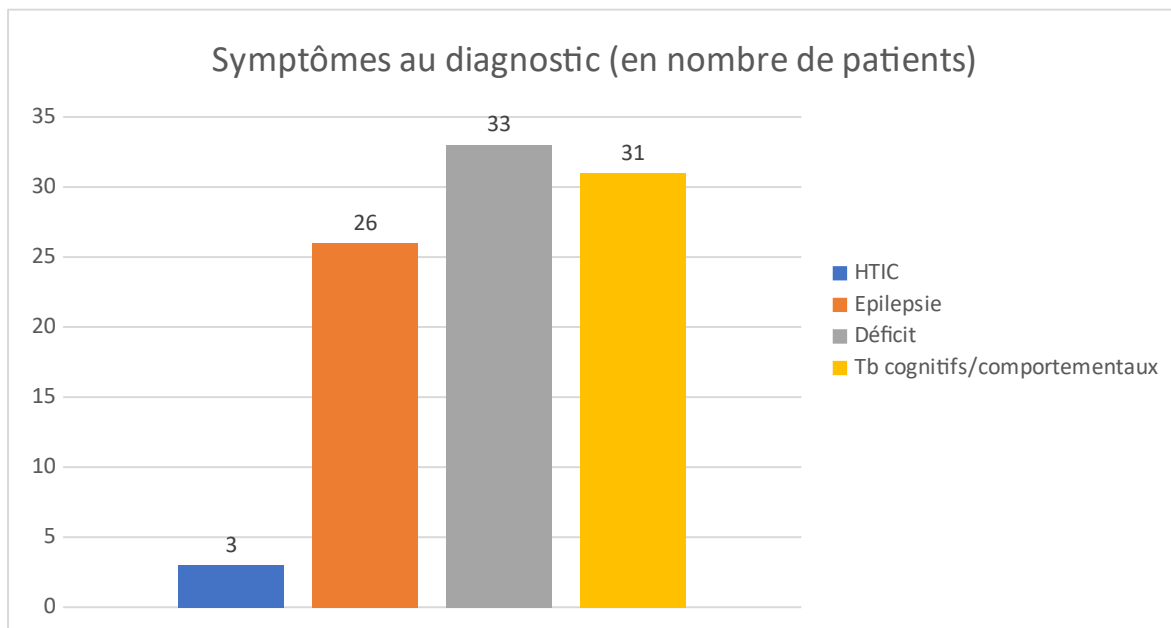


Figure 1 : *Présentation clinique au diagnostic*

#### 3.4. Prise en charge

Lors du passage dans le service de neuro-chirurgie du CHU de Bordeaux, 47% des patients (30 patients) ont bénéficié d'une biopsie cérébrale tandis que 53% (34 patients) ont bénéficié d'une exérèse chirurgicale.

Parmi les 34 patients ayant bénéficié d'une exérèse chirurgicale, 50% (17 patients) ont eu une exérèse avec résidu tumoral macroscopique constaté en per-opératoire (exérèse R2), 26% (9 patients) ont eu une exérèse complète confirmée à l'IRM post opératoire (exérèse R0) et 24% (8 patients) présentaient un résidu tumoral à l'IRM (exérèse R1). Une implantation de Carmustine (GLIADEL®) dans la cavité opératoire a pu être réalisée chez 4 patients.

Parmi les 64 nouveaux cas de glioblastomes diagnostiqués dans cette étude, 87,5% (56 patients) ont bénéficié d'une prise en charge post-chirurgicale au CHU de Bordeaux alors que les 8 autres patients ont bénéficié d'un traitement adjuvant au sein d'un autre centre hospitalier de la région.



En post-opératoire et après discussion en RCP, 89 % des patients (57 patients) ont été traités par radio-chimiothérapie concomitante (protocole STUPP ou STUPP « sujet âgé », avec ou sans Temodal anticipé). Un traitement par Temodal seul a été décidé pour 9,4% des patients (6 patients). Un seul patient présentait un état général et neurologique incompatible avec la mise en place d'un traitement spécifique et a bénéficié de de soins de confort exclusifs post-biopsie.

Lors de l'analyse finale des résultats (juillet 2021), l'ensemble des patients traités par radio-chimiothérapie concomitante avait terminé l'irradiation et déjà bénéficié de la première IRM de réévaluation.

### 3.5. Analyse des questionnaires d'auto-évaluation de stress

L'intégralité du questionnaire d'auto-évaluation a été renseigné par l'ensemble des 65 patients. Les données ont été analysées uniquement pour les 64 patients présentant un glioblastome IDH non muté.

La première question du questionnaire relative au vécu d'un traumatisme psychologique (ne prenant pas en compte la notion de de délai par rapport au diagnostic de glioblastome) montre que 27% des patients (17 patients) ne relatent aucun antécédent traumatique (score 1). Il s'agit du score le plus représenté parmi cette population. Au total, **une majorité des patients (52%) rapportent un antécédent de psycho-traumatisme faible voire inexistant** (score 1 à 3). La présence d'un traumatisme psychologique extrêmement fort (score 6) n'a été retrouvé que pour 20% de la cohorte (13 patients). Parmi les 47 patients rapportant un antécédent de traumatisme, seulement 15 patients ont détaillé par écrit ce traumatisme (32%). Parmi l'ensemble des traumatismes décrits, 80% faisaient référence au décès d'un proche.

Concernant l'exposition à un stress aigu (survenu dans les 2 années précédant le diagnostic), **48% des patients** (31 patients) **n'ont identifié aucune source de stress aigu** (score 1). Il s'agit du score le plus représenté parmi cette population. Au total, **une majorité des patients** (40 patients soit 63%) **rapportent l'existence d'un stress aigu faible voire inexistant dans les 2 dernières années** (score 1 à 3). Une exposition à un stress aigu extrême (score 6) n'a été retrouvé que chez 16% de la cohorte (10 patients). Le reste de la répartition des scores de stress aigu est présentée dans le tableau 3.

Stress aigu dans les 2 ans précédant le diagnostic	Nombre de patients	%
Aucun	31	48,4
Faiblement	4	6,3
Un peu	5	7,8
Assez	8	12,5
Beaucoup	6	9,4
Extrêmement	10	15,6
<b>Total</b>	<b>64</b>	<b>100</b>

Tableau 3 : *Exposition à un stress aigu*

Parmi les 33 patients ayant relaté une exposition à un stress aigu, 29 ont pu détailler par écrit cet évènement. Les problématiques de santé au sein de la famille sont la catégorie d'évènements stressants la plus représentée (31%) suivi des décès intrafamiliaux (27,5%) et des stress aigus professionnels (27,5%). Les divorces et les autres évènements stressants non classables représentent chacun 7% des évènements stressants.

Dans la partie du questionnaire relative à l'exposition au stress professionnel, **58% des patients** (37 patients) **ne relatent aucun stress au travail**. Sur l'ensemble des patients, le score 2 (score minimal de la somme des questions 3 et 4) est le score le plus représenté et témoigne d'une faible exposition au stress professionnel dans cette cohorte. Les patients retraités pouvant tout de même répondre librement à cette question, il a semblé nécessaire de faire une analyse en sous-groupe chez les professionnels en activité. Après analyse des résultats chez les 30 patients en activité, **une majorité** (20 patients soit 68%) **rapportent l'existence d'un stress professionnel faible voire inexistant** (score 2 à 6). La répartition des expositions au stress professionnel pour l'ensemble de la cohorte est représentée dans la figure 2.

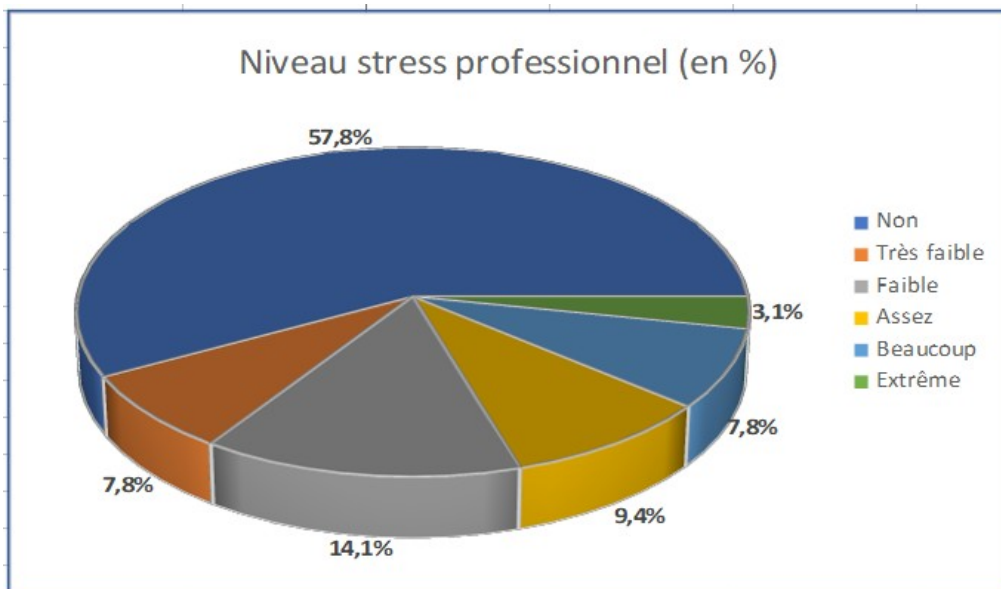


Figure 2 : Répartition des expositions au stress professionnel

Après analyse des résultats des questions 1 à 7 de la première partie du questionnaire (niveau de stress) et sur les 64 patients de l'étude, **une large majorité de 67% (43 patients) décrit une exposition à un niveau de stress bas ou très bas**. Les résultats par sous catégories sont présentés dans le tableau 4.

Niveau de stress	Nombre de patients	%
Très bas	27	42,2
Bas	16	25
Elevé	16	25
Très élevé	5	7,8
<b>Total</b>	<b>64</b>	<b>100</b>

Tableau 4 : Exposition aux stressors au sein de la population glioblastome

La population étudiée semble donc soumise à un faible niveau d'expositions aux stressors.

Après analyse, chez tous les patients, de l'ensemble des résultats portant sur les stressors aigus et chroniques, il a été possible d'identifier les principales sources de stress au sein de cette population. Le milieu professionnel représente la source de stress la plus fréquente

et la plus intensément perçue. Les décès dans l’entourage ainsi que les problématiques de santé familiales sont deux sources de stressseurs également très représentées. Les activités extra-professionnelles, les problématiques financières et juridiques représentent une part minime des stressseurs de cette étude.

La question n°8 de la première partie du questionnaire (question relative à la gravité ressentie de la pathologie du patient) a été analysée de façon indépendante afin d’éviter le biais du stress induit par l’annonce diagnostique récente, qui n’est pas le reflet de l’exposition aux stressseurs antérieurs. En effet, la répartition des niveaux de stressseurs était très différente sans l’exclusion de cette question (50% de patients à niveau de stressseurs élevé ou très élevé). Parmi les 64 patients, 62 ont répondu à la question concernant l’évaluation de la gravité et 63% des patients (39 patients) évaluaient le diagnostic de glioblastome avec une gravité importante ou extrême. Parmi les patients présentant des troubles cognitifs (31 patients), 57% évaluaient la gravité du diagnostic de façon similaire. Un seul patient ne reconnaissait aucune gravité dans l’annonce diagnostique de glioblastome.

Après analyse de l’ensemble des réponses à la deuxième partie du questionnaire (niveau de stress) sur les 64 patients de l’étude, **une large majorité de 69% des patients (44 patients) décrivent un niveau de stress bas ou très bas**. Les résultats par sous catégories sont présentés dans le tableau 5.

Niveau de stress	Nombre de patients	%
Très bas	8	12,5
Bas	36	56,3
Elevé	18	28,1
Très élevé	2	3,1
<b>Total</b>	64	100

*Tableau 5 : Niveaux de stress au sein de la population glioblastome*

La population étudiée semble donc soumise à un faible niveau de stress.

Après analyse en sous-groupe des patients prenant un traitement bêta-bloquant (11 patients), une diminution non significative du niveau de stress a été mise en évidence. En effet, en

présence d'un traitement bêta-bloquant, le niveau de stress considéré comme faible passait de 68% à 73% de la population ( $p = 0,754$ ). La prise d'un traitement bêta-bloquant à visée anti-hypertensive ou anti-arythmique ne semble donc pas influencer le niveau de stress des patients.

Parmi les patients à niveau de stress élevé et présentant une tumeur unifocale (16 patients), la répartition des tumeurs au sein des différents lobes cérébraux restait similaire à la répartition générale (atteinte frontale principalement puis temporale et pariétale). Ces résultats sont à interpréter avec précaution mais le stress et la dépression ne semblent pas influencer la localisation tumorale. Par ailleurs, au sein des patients présentant une tumeur frontale, le niveau de stress semblait majoré de façon non significative comparativement aux patients avec lobe frontal sain (niveau de stress élevé passant de 21% à 40% ;  $p = 0,121$ ) et le taux de dépression restait inchangé ( $p = 0,973$ ).

Les patients atteints d'une tumeur de l'hémisphère droit (32 patients) semblaient présenter une augmentation non significative du niveau de stress comparativement aux patients présentant une atteinte de l'hémisphère gauche (37,5% vs 28% ;  $p = 0,450$ ), cependant, selon les données disponibles, l'identification de l'hémisphère dominant (gauche ou droit) n'a pu être réalisée que pour un tiers de la cohorte (22 patients) et aucune analyse du niveau de stress selon l'atteinte de l'hémisphère majeur ou mineur n'a donc été réalisée.

Après recombinaison des résultats entre les niveaux de stress et de stress, 4 catégories de patients ont pu être obtenues. **La catégorie stress bas / stress bas était la catégorie la plus représentée avec 56% des patients dans cette catégorie** (36 patients). La catégorie stress élevés / stress élevé était la deuxième catégorie la plus représentée avec 20% de la cohorte (13 patients). Les catégories stress élevés / stress bas et stress bas / stress élevé comportaient chacune 13% (8 patients) et 11% des patients (7 patients).

La catégorie stress élevés / stress élevé représentait la catégorie de patients avec l'âge médian le plus bas (58,5 ans) alors que la catégorie stress bas / stress bas représentait celle avec les plus âgés (âge médian de 69,3 ans).

L'ensemble des différentes caractéristiques selon les catégories stress / stress est représentée dans le tableau 6.

	Stresseurs élevé / Stress élevé	Stresseurs élevé / Stress bas	Stresseurs bas / Stress bas	Stresseurs bas / Stress élevé
<b>Caractéristiques patients</b>				
Nombre de patients	13 (20,3%)	8 (12,5%)	36 (56,3%)	7 (10,9%)
Age médian au diagnostic (année)	58,5	63,4	69,3	66,7
Sex Ratio (H/F)	1,9	0,3	1,4	0,1
Antécédent dépression	N = 8 (61,5%)	N = 4 (50%)	N = 4 (11,1%)	N = 3 (42,9%)
Antécédent pathologie chronique	N = 8 (61,5%)	N = 3 (37,5%)	N = 30 (83,3%)	N = 5 (71,4%)
Traitement psychotrope	N = 1 (7,7%)	N = 1 (12,5%)	N = 6 (16,7%)	N = 4 (57,1%)
Traitement beta-bloquant	N = 1 (7,7%)	N = 1 (12,5%)	N = 7 (19,4%)	N = 2 (28,6%)
<b>Travail</b>				
En activité	N = 10 (76,9%)	N = 4 (50%)	N = 16 (44,4%)	N = 1 (14,3%)
Retraité	N = 3 (23,1%)	N = 4 (50%)	N = 20 (55,6%)	N = 6 (85,7%)
<b>Localisation</b>				
Lobe frontal	N = 8 (61,5%)	N = 3 (37,5%)	N = 12 (33,3%)	N = 2 (28,6%)
Lobe temporal	N = 3 (23,1%)	N = 2 (25%)	N = 9 (25%)	N = 1 (14,3%)
Lobe pariétal	N = 0 (0%)	N = 0 (0%)	N = 7 (19,4%)	N = 1 (14,3%)
Lobe occipital	N = 0 (0%)	N = 1 (12,5%)	N = 2 (5,6%)	N = 0 (0%)
Corps calleux	N = 0 (0%)	N = 1 (12,5%)	N = 1 (2,8%)	N = 0 (0%)
Thalamus	N = 0 (0%)	N = 0 (0%)	N = 0 (0%)	N = 1 (14,3%)
Multifocal	N = 2 (15,4%)	N = 1 (12,5%)	N = 5 (13,9%)	N = 2 (28,6%)
<b>Anatomopathologie</b>				
Glioblastome IDH non muté	100%	100%	100%	100%
Méthylation MGMT	N = 3 (23,1%)	N = 1 (12,5%)	N = 14 (38,9%)	N = 2 (28,6%)
<b>Symptômes révélateurs</b>				
Déficit	N = 5 (38,5%)	N = 4 (50%)	N = 20 (55,6%)	N = 4 (57,1%)
Troubles cognitivo-comportementaux	N = 9 (69,2%)	N = 4 (50%)	N = 16 (44,4%)	N = 2 (28,6%)
Epilepsie	N = 5 (38,5%)	N = 4 (50%)	N = 14 (38,9%)	N = 3 (42,3%)
HTIC	N = 0 (0%)	N = 1 (12,5%)	N = 1 (2,8%)	N = 1 (14,3%)
<b>Etat général</b>				
OMS 0/1	N = 8 (61,5%)	N = 7 (87,5%)	N = 25 (69,4%)	N = 5 (71,4%)
<b>Médiane de délais (mois)</b>				
Stress aigu – diagnostic	17	14	6	6
1er symptôme – diagnostic	1,4	1,1	0,8	0,7

Tableau 6 : *Caractéristiques des patients selon niveaux de stresseurs et de stress*

Un intérêt particulier a été porté sur la comparaison des résultats entre homme et femme au sein de cette étude et le tableau 7 représente les principales caractéristiques en fonction du statut homme/femme.

	Hommes	Femmes	p
<b>Dépression</b>	37 %	63 %	0,062
<b>Stress aigu identifié</b>	45 %	55 %	0,126
<b>Stress professionnel</b>			
Bas	57 %	43 %	0,489
Elevé	46 %	54 %	
<b>Stresseurs</b>			
Stresseurs bas	60 %	40 %	0,184
Stresseurs élevé	43 %	57 %	
<b>Stress</b>			
Stress bas	61 %	39 %	0,112
Stress élevé	40 %	60 %	
<b>Catégorie</b>			
Stresseurs élevé/stress élevé	54 %	46 %	X
Stresseurs élevé/stress bas	25 %	75 %	
Stresseurs bas/stress bas	69 %	31 %	
Stresseurs bas/stress élevé	14 %	86 %	

Tableau 7 : *Caractéristiques du stress selon le statut homme/femme*

Selon ces résultats, les femmes présenteraient donc une augmentation non significative du taux de dépression ( $p = 0,062$ ), d'exposition aux stresseurs ( $p = 0,184$ ) ainsi que du niveau de stress ( $p = 0,112$ ).

### 3.6. Délais

La date du premier symptôme de la maladie a pu être définie pour l'ensemble des patients (au mois près pour certains patients) ainsi que la date du diagnostic par imagerie et la date du diagnostic anatomopathologique. Les différents délais entre l'apparition du premier symptôme de la maladie et le diagnostic de glioblastome sont représentés dans le tableau 8.

Délais (mois)	Médiane	Moyenne	Etendue
1er symptôme – Imagerie	0,3	1,1	0 jour - 10,4 mois
1er symptôme – Anatomopathologie	0,8	1,7	5 jours – 10,6 mois
Imagerie – Anatomopathologie	0,4	0,6	4 jours – 10,2 mois

Tableau 8 : *Délais symptôme – diagnostic (en mois)*

Les délais entre 1<sup>er</sup> symptôme et diagnostic ne semblaient pas être impactés de façon majeure par le type de symptôme révélateur (moyenne de 1,4 mois en cas d'épilepsie ou de déficit, de 1,6 mois en cas de troubles cognitifs et de 1,8 mois en cas d'hypertension intracrânienne).

Parmi les 33 patients ayant identifié une exposition à un stress aigu dans les 2 dernières années, 29 patients ont pu détailler cet évènement par écrit et 22 patients ont pu le dater précisément. Chez ces 22 patients, les différents délais entre exposition à un stress aigu, apparition du premier symptôme et confirmation diagnostique sont représentés dans le tableau 9.

Délais (mois)	Médiane	Moyenne	Etendue
Stress aigu – 1er symptôme	7	11	0 – 29
Stress aigu – diagnostic imagerie	10	13	1 - 29
Stress aigu – diagnostic anatomopathologique	10	13	2 – 30

Tableau 9 : *Délais stress – symptôme –diagnostic (en mois)*

Les délais pour chaque patient ayant été exposés à un stress aigu daté et survenu dans les deux années précédant le diagnostic sont représentés dans la figure 3.



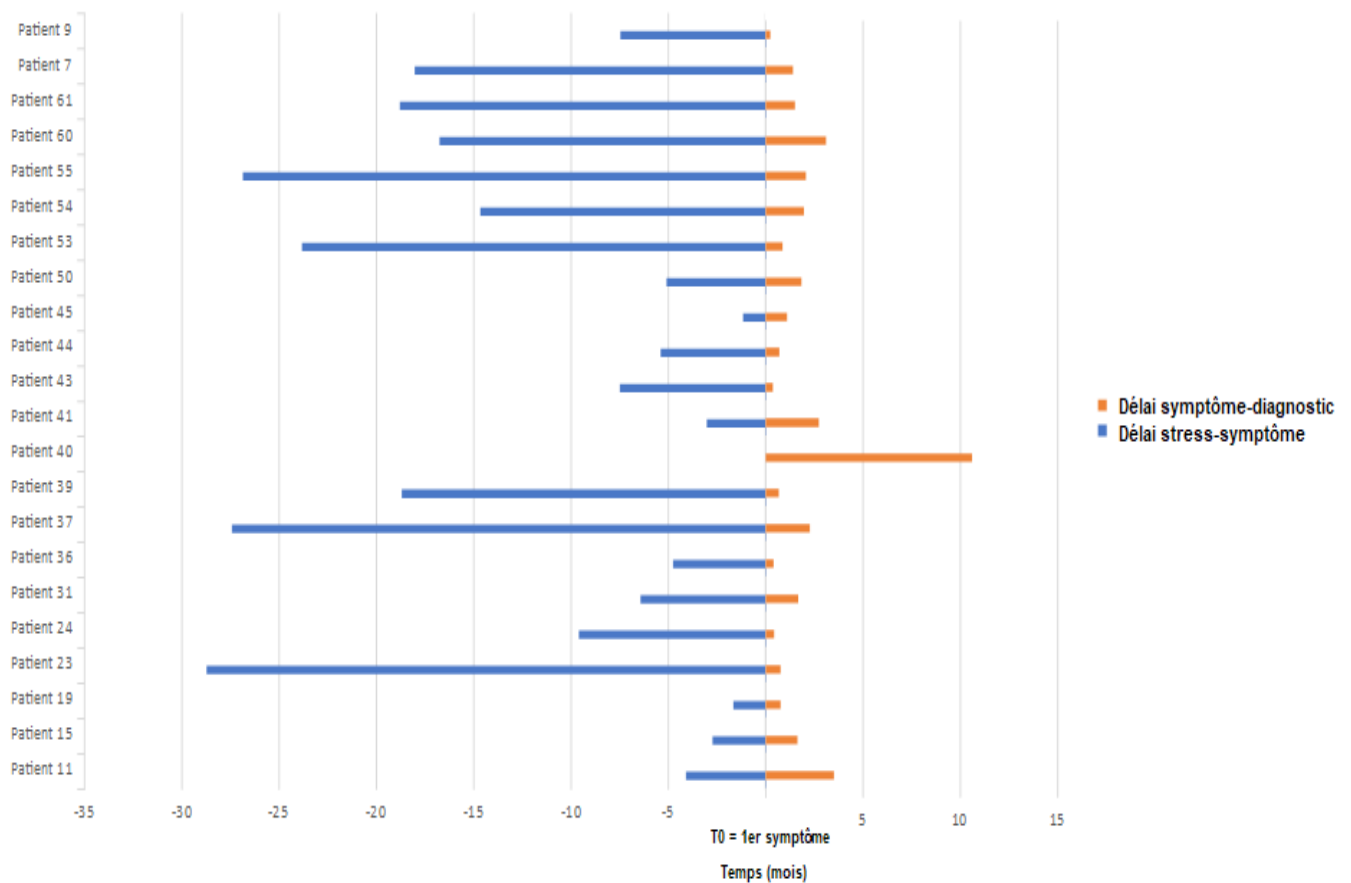


Figure 3 : *Délais Stress - Symptôme - Diagnostic chez les patients exposés à un stress aigu*

Ce schéma permet de visualiser que le stress rapporté était bien antérieur à l'apparition des symptômes et la chronologie stress – symptôme – diagnostic a bien été respectée pour l'ensemble des patients.

### 3.7. Progression

Sur l'ensemble de la cohorte et dans les 6 premiers mois de la prise en charge initiale, 35 patients ont présenté une progression selon les critères de progression composite définis et 29 patients n'ont pas présenté de progression tumorale. La survie sans progression à 6 mois calculée est donc de 45,3%.

Après analyse des résultats en sous-groupes, la survie sans progression à 6 mois passait de 42,9% en cas de forte expositions aux stressseurs à 46,5% en cas de faible exposition aux stressseurs, mais cette différence restait non significative ( $p = 0,783$ ).

De façon similaire, **la différence de survie sans progression selon l'intensité du niveau de stress était non significative** ( $p = 0,612$ ).

Après recombinaison, la catégorie de patients stressseurs bas / stress élevé présentait les meilleurs résultats de survie sans progression à 6 mois (57,1%) cependant le faible effectif de cette catégorie (7 patients) amène à interpréter ces résultats avec prudence.

Par ailleurs, aucune association significative n'a été retrouvée entre antécédent de dépression et progression tumorale ( $p = 0,886$ ). L'usage de bêta-bloquant permet à la survie sans progression de passer de 43,4% à 54,5% mais cette augmentation est, ici aussi, non significative ( $p = 0,499$ ). Le statut de méthylation de MGMT ne semblait pas non plus interférer avec la progression tumorale ( $p = 0,349$ ) contrairement au caractère multifocal de la tumeur ( $p = 0,015$ ).

### 3.8. Survie

Après actualisation des données de survie en juillet 2021, 30% de la cohorte (19 patients) étaient décédée. L'estimateur de survie de Kaplan-Meier retrouve une médiane de survie globale d'environ 16,5 mois et la courbe de survie globale (avec ses intervalles de confiance) est représentée ci-dessous.

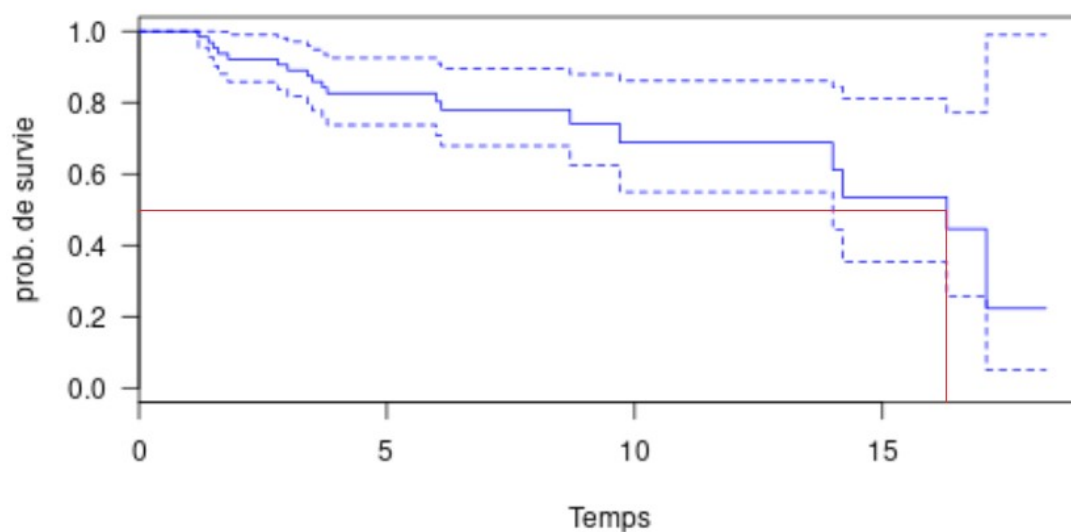


Figure 4 : Analyse des résultats de survie globale

Après élaboration de l'hypothèse nulle ( $H_0$  = distribution de survie identique entre patients stressés ou non), il a été possible de comparer les résultats de survie globale selon le niveau de stress des patients. La comparaison des courbes de survie selon le test du Log-Rank est représentée ci-dessous et les résultats retrouvent un résultat non significatif ( $p = 0,933$ ) ne permettant pas d'exclure l'hypothèse nulle.

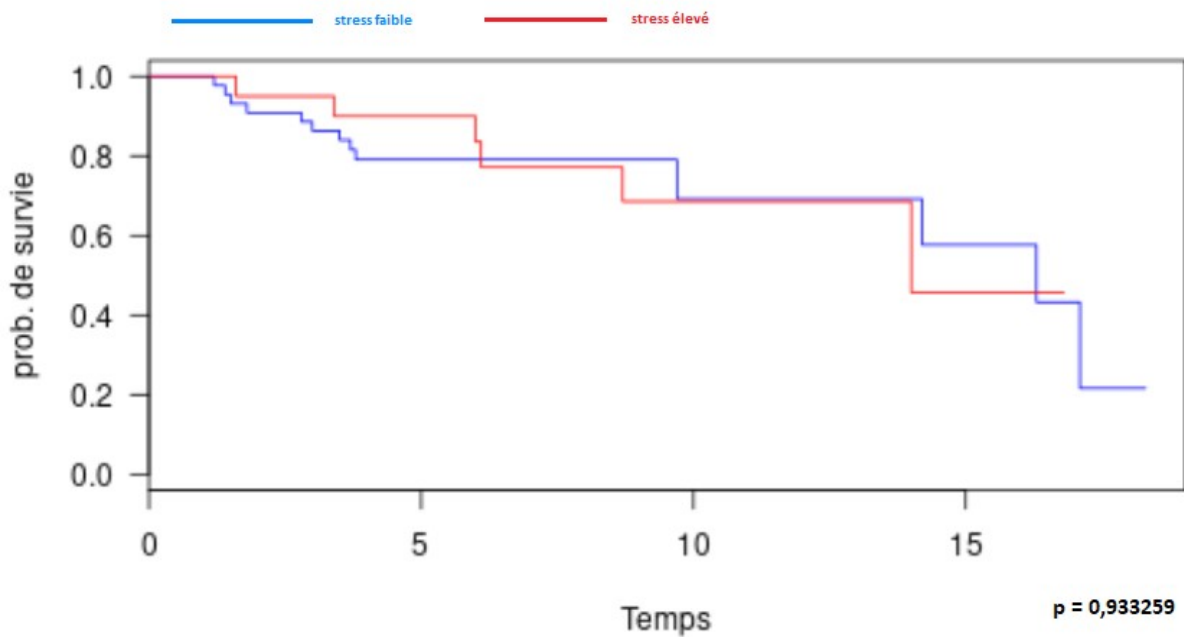


Figure 5 : Comparaison des courbes de survie globale selon le niveau de stress

Sur la base de ces résultats, **aucune association significative ne peut être établie entre stress et survie chez les patients atteints de glioblastomes.**

La comparaison des courbes de survie selon le niveau d'exposition aux stressseurs ne retrouve également aucune association significative entre stressseurs et survie globale ( $p = 0,615$ ).

Les comparaisons de survie globale ne montrent également aucune association significative entre survie et « antécédent de dépression » ( $p = 0,755$ ), tout comme entre survie et « usage d'un traitement bêta-bloquant » ( $p = 0,683$ ) ou survie et « méthylation de MGMT » ( $p = 0,309$ ).

Par ailleurs et de façon attendue, la survie globale était significativement diminuée en cas de tumeur multifocale ( $p = 0,002$ ).

## 4. DISCUSSION

Bien que les patients atteints de glioblastome cherchent régulièrement à identifier une cause à leur maladie et que la potentielle imputabilité du stress psychologique dans la pathologie tumorale soit très souvent discutée, les résultats de cette étude montrent qu'une large majorité des patients ne rapportent pas d'exposition à un stress aigu important dans les deux années précédant le diagnostic. D'après nos résultats, le niveau d'exposition aux stressseurs et le niveau de stress des patients semblent d'une faible intensité dans cette population.

### **Pourquoi étudier le stress dans le cadre des tumeurs cérébrales de type glioblastome ?**

Bien que les glioblastomes représentent la plus grande part des tumeurs cérébrales malignes, les facteurs de risque demeurent largement méconnus à ce jour malgré les nombreuses études publiées sur le sujet. L'un des seuls facteurs de risque clairement identifié aujourd'hui reste la présence d'un syndrome génétique prédisposant.

Comme dans de nombreux autres cancers, la recherche d'une prédisposition liée aux facteurs environnementaux est au premier plan. Ces dernières années, l'idée que l'usage du téléphone mobile pouvait être impliqué dans l'apparition de tumeurs cérébrales a émergé mais aucune étude à ce jour n'a montré d'augmentation significative du risque<sup>17</sup>. La pollution de l'air ambiant a également fait l'objet de nombreuses recherches et dans le cadre des tumeurs cérébrales malignes, il a été mis en évidence une association non significative avec l'exposition aux particules fines<sup>23</sup>. Les études portées sur les vétérans de guerre révèlent des résultats contradictoires concernant l'exposition aux radiations atomiques<sup>24,25</sup> et l'association entre tumeurs cérébrales et exposition aux champs magnétiques reste faible<sup>26</sup>. La constatation d'une incidence plus élevée chez les agriculteurs ainsi que l'excès de mortalité par tumeurs cérébrales dans certaines régions rurales<sup>27</sup> a incité à réaliser de nombreuses études sur l'impact de l'exposition aux pesticides (insecticides, fongicides). A l'échelle pédiatrique, le risque d'astrocytome serait majoré chez les enfants exposés aux pesticides in utero<sup>28</sup>, tandis que chez l'adulte le risque semblerait augmenté sans qu'aucune étude n'ait pu montrer d'association réellement significative<sup>29,30</sup>. Les terrain atopique ou auto-immun ainsi que la consommation d'anti-oxydants, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou de traitements hormonaux substitutifs ont été évoqués à plusieurs reprises comme potentiels facteurs

protecteurs de tumeurs cérébrales<sup>18,31</sup>. A ce jour, aucune publication ne semble avoir évalué l'interaction entre bêta-bloquant et glioblastome.

L'absence de facteur de risque clairement identifié a donc incité à la publication de nombreuses études dont certaines parfois surprenantes (recherche de facteurs de risque comme la consommation de café, de thé, les antécédents de migraines ou la présence d'un volume crânien important...) <sup>32-34</sup>.

Les interrogations des patients sur l'origine de ces tumeurs restent entières et les soignants sont fréquemment interpellés sur le questionnement du stress en tant que potentiel facteur déclenchant. En effet, bien que le stress possède des dimensions multiples ne se limitant pas à un seul organe, l'idée que stress et cerveau sont intimement liés reste un postulat récurrent dans la population générale.

### **Le stress, un ennemi à tout prix ?**

Le stress représente l'ensemble des situations dans lesquelles la demande environnementale l'emporte sur la capacité psychologique et physiologique qu'un individu nécessite pour y faire face<sup>35</sup>.

Cette vaste définition du stress regroupe de multiples aspects dont certains peuvent s'avérer bénéfique. En effet, bien que le stress souffre d'une mauvaise réputation au sein de la population générale, l'objectif à court terme de la réponse au stress aigu (dont la durée ne dépasse pas quelques heures) reste de garantir la survie face aux menaces présentées en mobilisant les ressources psychologiques et physiologiques de l'individu (concept de "fight or flight response" dans la littérature anglophone)<sup>36</sup>. Comme décrit en 1976 par Henri Laborit (chirurgien français et fondateur de l'eutonologie), en cas de lutte ou de fuite inenvisageable face aux contraintes imposées, le stress s'impose alors et devient néfaste<sup>37</sup>. De même, en cas de répétition et de chronicisation de ces mobilisations, ces dernières deviennent délétères et des schémas psycho-physiologiques non adaptés apparaissent<sup>38</sup>.

De nombreuses différences inter-individuelles et intra-individuelles à la réponse au stress ont été mises en évidence dans les études (études cliniques ou murines) et l'implication de facteurs génétiques et environnementaux dans l'expression du stress semble prépondérante. En effet, l'exposition au stress n'est pas distribuée de façon égale dans les différents

groupes sociaux et la variable socio-économique et culturelle semble vraisemblablement à l'origine de fluctuation du stress et de son expression au sein de la population.

### **Le stress comme facteur de risque pour la santé ?**

Bien que le sujet soit connu depuis l'Antiquité (travaux de Claude Galien sur les femmes mélancoliques)<sup>39</sup>, les premières études publiées évoquant le stress comme potentiel facteur impliqué dans l'apparition de pathologies (leucémies, lymphomes, coronaropathies, tuberculose, hernie digestive etc) remonte aux années 1950<sup>40-42</sup> et les premiers résultats plaident en faveur de l'implication d'une modification sociale récente (équivalent du "stress aigu" dans notre étude) dans le développement de pathologies<sup>8</sup>.

La majeure partie des études épidémiologiques affirment que la perception prolongée d'un haut niveau de stress reste associée à une condition physique et mentale diminuée ainsi qu'à une mortalité majorée<sup>43,44</sup>. Les pathologies dans lesquelles l'implication du stress a été étudiée sont multiples et presque toutes les spécialités médicales sont aujourd'hui concernées par le sujet.

Le lien de cause à effet entre stress et psychiatrie est robuste notamment dans le cadre de la pathologie addictive et des épisodes dépressifs majeurs et leurs récurrences<sup>7,45-47</sup>. Dans le domaine cardio-vasculaire, hormis ceux liés aux conduites addictives (tabac), les effets du stress semblent médiés par une activation prolongée de la voie adrénérgique du système nerveux autonome<sup>5</sup> et peuvent aboutir à une nette majoration de la mortalité cardio-vasculaire (30 % en cas de stress professionnel et 50 % en cas de stress par isolement social)<sup>9</sup>. Cela s'explique notamment par une majoration des taux de syndrome métabolique, de coronaropathie<sup>9,48</sup> et au maximum par une cardiomyopathie de stress (syndrome de Tako-Tsubo) dont l'incidence semble d'ailleurs avoir augmentée durant la période de stress pandémique que nous traversons actuellement<sup>49</sup>. Des résultats similaires avaient déjà été publiés après une exposition à un événement de vie traumatique de type catastrophe naturelle ou attentat<sup>50,51</sup>. En neurologie, des associations entre stress et incidence de maladie neurodégénératives ou de sclérose en plaques ont été décrites et le stress est un facteur favorisant le déséquilibre de maladie épileptique ou migraineuse<sup>52,53</sup>. De même dans le domaine de l'infectiologie, une exposition à un stress prolongé semble responsable d'une diminution du taux de lymphocytes CD4 et d'une majoration du taux de répllication virale chez les patients VIH et cela même en cas de traitement par trithérapie<sup>5,54</sup>. Une méta-analyse confirme l'hypothèse d'une association significative entre stress psychologique et infections respiratoires hautes<sup>55</sup>. Une association faible à modérée a été mise en évidence entre facteurs

psychologiques et exacerbation de maladies inflammatoires chroniques intestinales<sup>56</sup>. Dans le domaine de la dermatologie, de nombreux rapports apportent la preuve d'un lien entre stress et exacerbations d'affections cutanées (psoriasis, dermatite atopique, urticaire, récurrence herpétique)<sup>57</sup> tout comme pour les exacerbations d'asthme en pneumologie et pédiatrie<sup>58,59</sup>.

### **Le cancer comme facteur de risque de stress ?**

Il est clairement établi que les états de stress représentent une part non négligeable du profil des patients atteints de cancer. Le diagnostic de cancer, souvent accompagné d'une sensation de menace et d'incertitude, amène la peur de souffrance et de décès parfois au premier plan. Une fois le traitement de première ligne initié, s'ajoute à cela les angoisses et le stress liés à la récurrence.

Notre étude retrouve la présence d'un antécédent de syndrome anxio-dépressif dans 30 % des cas et ces résultats semblent supérieurs au taux de dépression constaté en population générale (20%)<sup>60,61</sup>. Entre 15% et 30% des patients atteints de cancer présentent un état anxio-dépressif<sup>62,63</sup> avec des variations selon l'état d'anxiété ou de dépression au premier plan (19% de patients anxieux, 13% de dépressifs)<sup>64</sup>. Il semble exister une nette variation de ces états psychologiques au sein du parcours de soin avec des niveaux d'anxiété plus élevés avant la mise en route du traitement oncologique alors que les taux de dépression atteignent leur maximum après le traitement<sup>65</sup>. Les taux de suicide dans la population oncologique sont également plus élevés que dans la population générale<sup>66</sup>. Ces états anxio-dépressifs et de stress semblent variables selon le type de cancer, le sexe et l'âge<sup>64</sup>. La prévalence du syndrome anxio-dépressif est souvent plus élevée dans la population féminine<sup>64,65</sup>.

L'ensemble de ces données incite donc à plus de travaux de recherche dans le cadre de l'association syndrome anxio-dépressif et cancer, d'autant plus que le suivi des patients pendant plus de 20 ans montre une mortalité augmentée chez ces patients<sup>67,68</sup>.

Malgré les nombreuses publications sur stress et cancer, les tumeurs cérébrales demeurent une catégorie sous-représentée dans la littérature scientifique, alors même que le peu de résultats disponibles montrent un taux de désordres psychologiques supérieur aux patients atteints d'autres types de cancer (38-48%)<sup>69</sup>. En effet, les patients présentant des tumeurs cérébrales sont particulièrement exposés et susceptibles aux troubles psychologiques de par les possibles effets neuro-psychologiques de la tumeur elle-même, mais également de par la pénibilité du traitement proposé ainsi que par la détresse engendrée par le pronostic sombre<sup>69</sup>. Les études

portant sur la dépression et le stress des patients atteints de tumeur cérébrales montrent une qualité de vie et une survie diminuées<sup>3,70-72</sup>.

La grande majorité des études publiées évalue les états de stress et de dépression après l'annonce diagnostique voire parfois après le traitement<sup>64,65</sup>, ce qui reflète bien l'intérêt d'un suivi psychologique tout au long du suivi et permet de mieux intégrer le management du stress dans la prise en charge globale du patient. Cependant ces différentes études ne permettent pas d'appréhender le stress comme facteur de risque de cancer et cette interrogation reste floue.

### **Le stress comme facteur de risque de cancer ?**

La majeure partie des publications disponibles sur l'interaction entre stress et incidence de cancer porte sur le cancer du sein<sup>73-75</sup>.

Une méta-analyse hollandaise publiée en 2003 portant sur 7666 patientes ne retrouve pas d'association évidente entre la présence d'évènements de vie traumatiques et incidence de cancer du sein<sup>76</sup>. Paradoxalement, une méta-analyse chinoise publiée en 2013 portant sur 99 807 patientes rapporte un risque 2 fois plus élevé de cancer du sein après exposition à un traumatisme psychologique sévère<sup>13</sup>. Plus récemment, une étude prospective anglaise publiée en 2016 et portant sur 106 000 femmes ne retrouve aucune association significative entre traumatisme, stress et incidence de cancer du sein<sup>14</sup>. Pour ne rien faciliter, une autre étude prospective ayant suivi près de 7000 patientes danoises pendant 18 ans retrouve même une diminution du risque de cancer du sein en cas d'exposition à un haut niveau de stress<sup>77</sup>.

Les multiples variabilités méthodologiques au sein de ces études ainsi que les différentes méthodes d'évaluation d'exposition au stress rendent complexe l'harmonisation des résultats.

Le stress dans le cadre de la pathologie tumorale a donc fait l'objet de recherche essentiellement dans le cadre du cancer du sein et donc au sein d'une population quasi-exclusivement féminine. La mixité de la population étudiée dans notre étude en fait donc un atout non négligeable.

Quelques études éparses sont disponibles sur l'impact du stress dans l'incidence d'autres localisations tumorales. Dans le cadre du cancer du poumon, une exposition à un événement de vie traumatique dans les 5 années précédant le diagnostic a été rapporté comme pouvant être un facteur favorisant<sup>78</sup>. La littérature est pauvre sur le sujet, mais il ne semble pas exister d'association significative entre stress et incidence de cancer colorectal<sup>79</sup>.



Afin de tenter d'éclaircir la situation, Yoichi Chida, psychiatre, publie en 2008, une méta-analyse portant sur 126 publications et étudiant l'association entre tous types de facteurs de stress psychosociaux et tous types de cancer confondus. D'après ces résultats, le stress serait significativement associé à une plus haute incidence de cancer ( $HR = 1,06$  ;  $IC\ 95\% 1,02 - 1,11$  ;  $p = 0,005$ ) ainsi qu'à une survie diminuée ( $HR = 1,03$  ;  $IC\ 95\% 1,02 - 1,04$  ;  $p < 0,001$ ) et une mortalité augmentée ( $HR = 1,29$  ;  $IC\ 95\% 1,16 - 1,44$  ;  $p < 0,001$ ). La dépression présente également un effet négatif robuste sur ces trois variables<sup>15</sup>.

La prise en considération de facteurs tels que l'usage du tabac, de l'alcool ou de la malnutrition chez les sujets stressés est indispensable et l'augmentation du risque de cancer retrouvée dans certaines études prospectives reste largement liée à ces facteurs confondants<sup>80</sup>.

Les données de la littérature ne sont donc pas unanimes et aucun lien de cause à effet robuste n'émerge à ce jour entre stress et incidence de cancer.

### **Le stress professionnel au cœur du débat**

À la vue de de la situation de la société actuelle, de plus en plus productive et compétitive, le domaine du stress professionnel est un domaine ayant fait l'objet de nombreux travaux de recherche. Toutes les études prospectives menées soutiennent l'idée que le stress professionnel semble inversement proportionnel au bien-être et à la santé des travailleurs (toute pathologies confondues mais avec un taux surtout plus important de troubles psychologique, cardio-vasculaire et musculo-squelettique)<sup>81</sup>. Il a clairement été établi qu'une forte charge de travail associée à un faible pouvoir décisionnel (notion de « job strain » dans la littérature anglophone) était significativement associée à des niveaux plus élevés de dépression, d'anxiété, d'hypertension artérielle, de syndrome métabolique et d'évènements cardiovasculaires (coronaropathies)<sup>82,83</sup>. Des modifications biologiques de plusieurs biomarqueurs notamment immunitaire, inflammatoire et hémostatique ont également été décrits dans le cadre du stress professionnel<sup>84</sup>.

Plusieurs études ont tenté d'évaluer le risque de survenue de cancer du sein en cas de stress professionnel et les résultats semblent indiquer que le stress professionnel n'augmente pas significativement l'incidence de cancer du sein<sup>85-88</sup>.

Une méta-analyse finlandaise d'études prospectives publiée en 2013 et portant sur 116 00 patients retrouvent des résultats équivalents avec un risque de cancer (sein, prostate, colorectal, poumon) non significativement majoré en cas de stress professionnel important<sup>89</sup>.

Dans notre étude, une majorité des patients (58%) ne rapportait aucune exposition à un stress au travail et même chez les professionnels en activité l'exposition restait faible. La prévalence plus importante du stress professionnel dans la population féminine était non significative dans notre étude et la progression tumorale ne semblait pas impactée par l'existence de stressseurs tel que le stress professionnel.

### **Une implication du stress dans l'incidence du glioblastome ?**

Selon les résultats de la méta-analyse de Chida, les facteurs de stress psychosociaux ont été démontrés comme contribuant à l'incidence de certains cancers ainsi qu'à une survie diminuée<sup>15</sup> essentiellement dans les cancers à incidence élevée. L'incidence des glioblastomes reste faible (3 à 5 cas par an pour 100 000 habitants en France) ce qui peut expliquer qu'à ce jour, aucune étude ne se soit intéressée à une relation entre stress et incidence de glioblastomes.

En effet, les seules publications disponibles sur stress et tumeurs cérébrales retrouvent une survie diminuée chez les patients atteints de gliome et présentant un état dépressif ou de stress post-traumatique<sup>90-92</sup> mais aucune n'évalue l'impact du stress sur l'apparition de la maladie.

Au sein de notre étude, les glioblastomes IDH non muté ont constitué l'ensemble de notre cohorte. En effet, les glioblastomes avec présence de mutation IDH correspondent à l'évolution et la dégénérescence de gliomes infiltrants souvent connus depuis plusieurs années, évoluant lentement et souvent responsables de stress et de symptômes anxio-dépressifs chroniques chez ces patients<sup>91</sup>. Inversement, les glioblastomes IDH non muté constituent une maladie agressive « de novo », avec une gliomagénèse rapide de l'ordre de quelques mois et les patients restent indemnes de tout stress lié à l'évolution d'une pathologie chronique.

De plus, pour tenter de répondre à cette question, nous avons inclus les patients à une phase très précoce de leur prise en charge (annonce diagnostique) afin de s'épargner les biais induits par le stress de l'annonce et la suite de la prise en charge.

Les questionnaires évaluaient l'exposition aux stressseurs antérieurs au diagnostic ainsi que la réponse au stress du patient. Une attention particulière a été portée sur l'existence d'un stress

aigu survenu dans les 2 ans précédant le diagnostic. Le délai de 2 ans a été arbitrairement fixé et semblait compatible avec le délai de survenue d'une pathologie tumorale agressive telle que le glioblastome. D'après nos résultats, 48% des patients ne retrouvaient aucune exposition à un stress aigu et 63% ne relataient pas d'exposition à un stress aigu important. Les sources de stress aigu identifiées étaient majoritairement représentées par les problématiques de santé au sein de la famille et le stress professionnel. Pour les patients rapportant un stress aigu récent, le délai médian entre l'exposition au stress aigu et le 1er symptôme de la maladie était de 7 mois et de 10 mois entre le stress aigu et le diagnostic. Le profil majoritaire montrait des patients avec faible exposition aux stressseurs associée à un faible niveau de stress (67% d'exposition à des stressseurs bas ou très bas et 69% de niveau de stress bas ou très bas). La catégorie stressseurs bas/stress bas était représentée par une large majorité des patients (56%).

Le lobe frontal, siège préférentiel des gliomes<sup>93</sup>, est impliqué dans la régulation émotionnelle, et parfois responsable, en cas d'atteinte, d'un syndrome frontal (à l'origine d'une symptomatologie apathique ou anxio-dépressive). Une majorité des tumeurs unifocales de cette étude était, en effet, localisée au lobe frontal (46%). Parmi les patients à niveau de stress élevé et très élevé et présentant une tumeur unifocale (16 patients), les localisations tumorales avaient une répartition globalement similaire aux autres patients. De plus le niveau de stress des patients présentant une tumeur frontale ne semblait pas significativement majoré comparativement aux autres patients (40% vs 21% ;  $p = 0,121$ ). Le stress ne semble donc pas influencer la localisation de la tumeur et l'atteinte du lobe frontal n'augmente pas significativement le risque de symptômes anxio-dépressifs dans notre étude.

Le développement d'une pathologie, qu'elle soit d'ordre vasculaire ou tumorale, au sein de l'hémisphère mineur du patient engendre volontiers la présence d'un « syndrome de l'hémisphère mineur » comportant héminégligence et anosognosie. Certaines publications rapportent une meilleure qualité de vie en cas d'atteinte de l'hémisphère mineur<sup>94</sup> et une analyse du niveau de stress selon l'atteinte de l'hémisphère mineur/majeur aurait été intéressante mais ici limitée par le faible nombre de patients pour lesquels l'hémisphère dominant était identifiable. Par extrapolation, la comparaison des niveaux de stress selon la latéralité (G/D) de la tumeur (28% vs 37,5% ;  $p = 0,450$ ) ne laissait pas supposer l'existence d'un stress diminué en cas d'atteinte de l'hémisphère mineur (majoritairement hémisphère droit).

Les résultats de notre étude ne suggèrent donc aucune relation entre stress aigu et incidence de glioblastome et les patients présentent une faible exposition ainsi qu'un faible niveau d'expression de stress.

### *Un facteur de progression tumorale ?*

Si la prévalence des états de stress reste faible au sein de la population atteinte de glioblastome et que son implication dans l'incidence de la pathologie est peu probable, les résultats d'études ultérieures plaident en faveur d'une progression des tumeurs cérébrales favorisée par la dépression et le stress<sup>90-92</sup>. Cependant ces résultats sont à modérer par la présentation clinique initiale du patient, les patients anxio-dépressifs pouvant volontiers se présenter avec un état général plus altéré et donc représenter une catégorie de patients traités de façon sous-optimale.

La survie sans progression à 6 mois était de 45,3 % (29/64 patients) et ces résultats de survie semblent diminués comparativement aux données de la littérature qui retrouvent une médiane de survie sans progression des glioblastomes après un traitement de 1ère ligne par radiochimiothérapie de 6,9 mois<sup>20</sup>. Cette différence s'explique probablement par la présence dans notre étude de patients plus avancés et parfois traités par Temodal seul ou soins palliatifs d'emblée.

Les résultats de notre étude retrouvent chez les patients exposés à un niveau de stress élevé une survie sans progression à 6 mois de 38,9 % alors qu'en cas d'exposition à un niveau de stress faible la survie sans progression était de 48,7% ( $p = 0,489$ ). En cas de stress élevé, la survie sans progression était de 47,4% alors qu'elle était de 44,7% en cas de faible niveau de stress ( $p = 0,851$ ). Nos résultats semblent donc indiquer une progression tumorale majorée de façon non significative en cas de forte expositions aux stressseurs. La catégorie stressseurs élevé / stress bas représente la population de patients avec le plus fort taux de progression tumorale (survie sans progression à 6 mois de 33,3%). Les antécédents de dépression, l'usage de bêtabloquant ainsi que le statut de méthylation du promoteur de MGMT (dont le taux était identique à celui retrouvé dans la littérature<sup>95</sup>) n'avaient pas d'association significative avec la progression tumorale.

De plus, selon nos résultats, aucune association significative n'a pu être établie entre niveau de stress et survie chez les patients atteints de glioblastome ( $p = 0,933$ ).

En dehors du cadre des tumeurs cérébrales, les expériences sur modèles murins montrent que les épreuves de stress aboutissent à une majoration du volume tumoral (parfois multiplié par

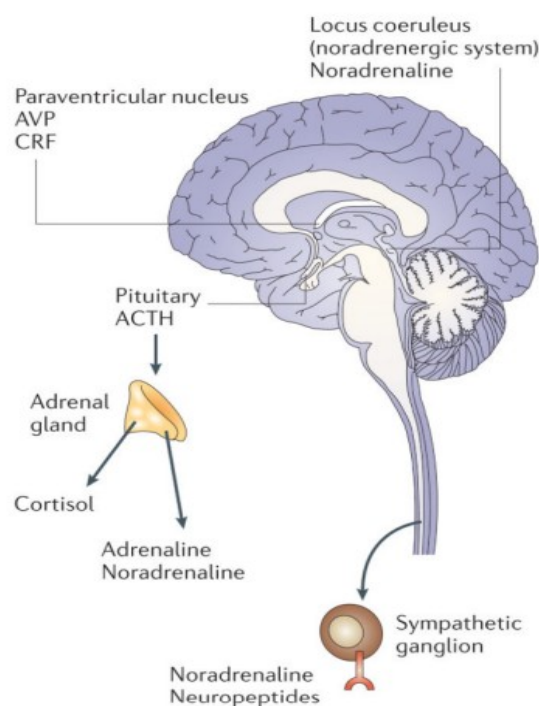
30) et ces résultats semblent réversibles après blocage adrénergique par bêtabloquant<sup>96</sup>. Des résultats similaires ont été observés dans le cadre d'études cliniques avec par exemple la mise en évidence d'un processus de diffusion métastatique accéléré chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire agressif et présentant un état dépressif, de stress ou d'isolement social<sup>97</sup>. Une étude américaine publiée en 2016 montre également la présence d'une survie diminuée chez les patients porteur d'un carcinome hépatocellulaire et présentant des symptômes anxio-dépressifs au diagnostic<sup>98</sup>.

La découverte de taux très élevés de récepteurs adrénergiques sur les tumeurs agressives de haut grade invite à penser que les catécholamines seraient en partie responsable de cette promotion de la progression tumorale par le stress<sup>11</sup>.

### **Quels mécanismes dans l'interaction stress – cancer ?**

A l'échelle moléculaire, bien qu'ayant fait l'objet de nombreuses recherches dans la littérature scientifique, il ne semble pas exister de biomarqueur unique ou spécifique du stress.

Les deux grandes voies de signalisation du stress, identifiées à ce jour, sont la voie adrénergique médiée par le système nerveux autonome sympathique ainsi que la voie hormonale médiée par l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien. Ces voies de signalisation à l'échelle anatomique sont représentées dans le schéma ci-dessous.



A ce jour, le rationnel physiopathologique entre stress et cancer semble largement reposer sur ces deux voies de signalisation.

L'activation du système nerveux autonome sympathique et notamment de la voie adrénergique est un élément primordial de la réponse physiologique au stress aigu comme chronique. Les fibres nerveuses du système nerveux autonome sympathique sont représentées de façon quasi-ubiquitaire dans l'organisme et le relargage local de catécholamines (épinephrine et norépinephrine) dans le micro-environnement ainsi que dans la circulation systémique aboutit à une activation des facteurs de transcriptions facilitant la diffusion tumorale. L'activation de la voie bêta-adrénergique augmente également la proportion de macrophages CD11+ dans la tumeur primaire et aboutit à l'activation d'une signature génétique pro-métastatique (COX2, MMP9, VEGF)<sup>96</sup> d'où l'intérêt particulier pour l'usage de bêta-bloquant dans notre étude. Par ailleurs, des taux de VEGF augmentés et responsables d'une progression et d'une diffusion métastatique ont été retrouvés dans les modèles murins soumis à une activation de la voie adrénergique<sup>12,99</sup>.

L'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien est également responsable d'une augmentation du taux d'hormones adrénergiques ainsi que d'une majoration du taux de glucocorticoïdes (cortisol et corticostérone). Dans les études cliniques comme dans les études murines, une plus nette activation des voies neuro-endocrines avec des taux d'ACTH et de glucocorticoïdes plus élevés après un stress ont été décrits chez la femme<sup>100</sup>. Les études réalisées dans le cadre de la dépression montrent globalement le même modèle physiopathologique que pour le stress (test de freinage à la dexaméthasone négatif, témoin d'une sur-activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien en cas de symptôme anxieux ou dépressif)<sup>73</sup>. L'augmentation des taux de glucocorticoïdes dans la circulation systémique aboutit à une augmentation de l'expression des récepteurs bêta-adrenergiques et la sensibilité cellulaire au stress s'en trouve donc majorée. Le cortisol est également responsable d'une augmentation de l'expression des gènes de survie tumorale, permettant une résistance des cellules tumorales à la chimiothérapie dans les études *in vitro* comme *in vivo*<sup>101</sup>.

Ces résultats nous interpellent sur l'usage et l'impact de la corticothérapie, très fréquemment utilisée à visée anti-œdémateuse dans le cadre des tumeurs cérébrales. La modification de la sensibilité cellulaire au stress ainsi que la résistance tumorale aux traitements induites par la corticothérapie ne doivent cependant pas faire oublier l'efficacité clinique majeure et parfois incontournable de la corticothérapie sur certains symptômes (déficit, céphalées etc).

En dehors de la pathologie tumorale, les activations prolongées et répétées de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et de la voie adrénérgique interfèrent avec l'homéostasie des systèmes cardiovasculaire, pulmonaire, musculo-squelettique et immunitaire et peuvent donc aboutir à une augmentation du risque de pathologies<sup>5,102</sup>. Par exemple, l'activation de ces 2 voies peut mener à une inversion du rythme circadien et donc à une majoration de la mortalité cardio-vasculaire<sup>103</sup>. Ces inversions du rythme veille-sommeil, témoin d'une diminution des variations endocriniennes et de modifications immunologiques<sup>104</sup>, aboutissent, elles-mêmes, à une dysrégulation de la sécrétion de glucocorticoïdes et à l'augmentation du risque de cancer. Les mêmes résultats sont retrouvés chez les travailleurs nocturnes avec un taux d'incidence augmenté de cancer du sein, colorectal ou rénal<sup>101</sup>. Dans le cadre du cancer du sein métastatique ou du cancer du poumon, la présence d'une dysrégulation du rythme circadien avec taux élevé de cortisol nocturne semble être un facteur prédictif indépendant de mortalité<sup>103</sup>. De la même façon, les études sur les modèles murins avec épreuve de "jet-lag imposé" montrent une progression tumorale significative<sup>105</sup>.

Il existe d'autres mécanismes d'interaction entre stress et cancer plus rarement décrits dans la littérature (relargage de prolactine, sécrétion de peptides opioïde etc)<sup>106</sup>.

Enfin, l'intérêt croissant pour les interactions constatées sur les modèles murins entre stress et microbiote intestinal (modification de la composition et de l'activité du microbiote en réponse au stress, développement de symptômes anxio-dépressifs après modification du microbiote) amène à de nombreux travaux de recherche actuellement<sup>107</sup>.

### **L'immunité comme médiateur de l'interaction stress-cancer ?**

Dans le cadre du stress aigu, l'activation des systèmes adrénérgiques et hypothalamo-hypophyso-surrénalien a pour objectif d'aboutir à une réaction adaptée permettant réactivité et protection de l'individu, ainsi que le recrutement de cellules immunitaires au site d'agression en cas de traumatisme physique. Les études sur stress aigu et cancer sont peu nombreuses et les résultats disponibles semblent discordants. Malgré le bénéfice indiscutable du stress aigu à l'échelle de l'organisme, certaines études décrivent une augmentation du risque de diffusion métastatique après un stress aigu (chirurgical ou psychologique) mais toujours réversible après administration d'un traitement par bêta-bloquant ou anti COX-2 (AINS)<sup>12</sup>. Dans les modèles murins, les résultats sont également discordants avec une incidence et une

progression tumorale parfois diminuées en cas de stress aigu<sup>12</sup> et parfois augmentée<sup>108</sup> selon les publications. D'autres d'études sont nécessaires pour comprendre les mécanismes associant stress aigu et cancer.

Au contraire, dans le cadre du stress chronique, l'activation des voies adrénérurgique et hypothalamo-hypophyso-surrénaliennne engendre plusieurs types de perturbations au niveau immunitaire.

La première conséquence du stress chronique est une **diminution des fonctions immuno-protectives**. L'immuno-protection nécessite une collaboration entre immunité innée et adaptative. A la suite d'une polarisation lymphocytaire (Th1 ou Th2), elle permet les phénomènes de cicatrisation, d'élimination de pathogènes et de cellules précancéreuses ainsi que les phénomènes de réponse vaccinale et d'immuno-surveillance contre l'apparition de néoplasies. Les mécanismes d'immuno-protection sont également primordiaux pour les patients atteints de cancer car permettent notamment une protection contre les infections opportunistes et les dommages liés au traitement (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie) et jouent également un rôle dans l'efficacité de l'immunothérapie. En diminuant l'immuno-protection, le stress augmente l'émergence tumorale<sup>12</sup>.

La **majoration des phénomènes inflammatoires** au sein de l'organisme est une autre conséquence du stress chronique. Une augmentation significative des taux de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1, IL-6, TNF-alpha, COX, PGE2 ou encore de la CRP ont été décrits. L'inflammation chronique induite par le stress aboutit à une augmentation des dérivés réactifs de l'oxygène (ROS) et des mutations de l'ADN ainsi qu'une majoration des taux de métalloprotéases et de facteurs angiogéniques. La présence d'altération des mécanismes de réparation de l'ADN et d'aberration chromosomique est également retrouvée dans les épreuves de stress sur les modèles murins et humains<sup>109</sup>. La tumorigénèse ainsi que les mécanismes d'invasion et de diffusion métastatique sont donc favorisés par le micro-environnement inflammatoire induit par le stress chronique<sup>110</sup>. Des taux de cytokines pro-inflammatoires élevés ont également été retrouvés chez les patients atteints de cancer et présentant des troubles du sommeil importants<sup>101,103</sup>. De plus, ces états pro-inflammatoires induisent fatigue, dépression, troubles du sommeil et sont associés à de moins bons résultats en termes de survie chez le patient atteint de cancer<sup>12</sup>. Dans le cadre de la dépression, des résultats similaires sont observés avec des taux élevés de cytokines pro-inflammatoires (IL-6,



TNF-alpha) qui interfèreraient avec le rétrocontrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire, aboutissant à une majoration des taux de cortisol et d'immunosuppression<sup>73</sup>.

Enfin le stress chronique aboutit à un **renforcement des mécanismes d'immunosuppression**. Une nette majoration des taux de lymphocytes T régulateurs dans le micro-environnement tumoral est notamment à l'origine d'une suppression de la réponse immune anti-tumorale. Les mêmes résultats sont retrouvés dans les études murines (augmentation du taux de lymphocytes T régulateurs et diminution de la concentration en lymphocytes T helper au sein du micro-environnement tumoral et de la circulation systémique). Dans le cadre de suivi de patientes avec cancer du sein, la diminution des symptômes anxio-dépressifs semble corrélée à une majoration de l'immunité innée (majoration du nombre de cellules NK et de l'activité cytotoxique des NK)<sup>5,58,59,67</sup>. Il semble important de souligner que l'immunodépression induite par le stress favorise la réactivation de virus oncogéniques latents (EBV, HTLV1, VHB, VHC, HPV) et l'inhibition de la réponse immunitaire antivirale. Il a été clairement mis en évidence que les individus stressés présentent plus de réactivation de l'EBV que la population non stressée. Similairement, une étude retrouve une progression de la dysplasie cervicale HPV induite plus rapide chez les patientes rapportant des antécédents de traumatismes psychologiques<sup>101</sup>.

Le stress chronique aboutit donc à un état d'immuno-suppression favorisant l'émergence tumorale. De plus, le cancer favorise de par sa nature et via divers mécanismes les phénomènes d'immuno-suppression et d'inflammation mais ces mécanismes ne seront pas détaillés ici<sup>75,110,111</sup>. Le stress chronique est donc impliqué dans de nombreuses interactions avec le système immunitaire et permet par ce biais d'expliquer une partie des interactions constatées entre stress et cancer.

### **Le stress, une variable difficile à intégrer dans les modèles scientifiques actuels ?**

Le nombre de survivants du cancer étant en perpétuelle augmentation, la nécessité de comprendre les trajectoires psychologiques et comportementales des patients devient de plus en plus prépondérante. Les professionnels de santé peinent trop souvent à inclure le stress psychologique dans leurs études et leurs modèles de santé. La perception erronée que le stress représente une notion trop vague pour être mesurée avec précision est une des principales explications.

Les limites éthiques de la recherche scientifique ne permettent pas de réaliser aujourd'hui des études randomisées sur le stress chez l'Homme. Les travaux sur les modèles murins, beaucoup plus acceptables en pratique, montre une large variété de techniques stressantes et permettant la réalisation de nombreuses expériences sur le stress (souris lestée d'un poids et mise dans un bain, épreuve d'isolement social forcé, de confinement strict, de surélévation, d'éblouissement etc).

Dans les études scientifiques s'essayant tout de même à la tâche chez l'Homme, le stress est souvent recherché par des mesures invalides et non évalué dans sa globalité, ce qui tend à sous-estimer son rôle dans l'apparition et la progression des pathologies. En effet, les termes « stressseurs », « stress aigu », « réponse au stress » et « biomarqueurs du stress » sont souvent mal définis et portent souvent à confusion<sup>112</sup>. Le stress chronique, le stress du quotidien, le stress aigu, les évènements de vie ainsi que les évènements traumatiques sont différents types de stress à prendre en compte dans les études, bien que le chevauchement entre ces termes soient fréquents.

Une étape majeure dans les études sur le stress est de différencier l'exposition aux stressseurs de la réponse au stress<sup>112</sup>. Les stressseurs sont des évènements qui sont objectivement définis comme ayant le pouvoir de perturber le fonctionnement psychologique (divorce, perte d'emploi, etc). La réponse au stress représente l'ensemble des réactions biologique, physiologique, cognitive et émotionnelle en réponse aux stressseurs.

**L'exposition aux stressseurs** peut être mesurée par des questionnaire d'auto-évaluation ou par une mesure objective grâce à une unité de temps et de lieu (ex : vivre à New-York le jour du 11 septembre 2001). Dans notre étude, grâce à l'échelle de Cungi, un large panel de stressseurs a pu être évalué et les stressseurs les plus représentés étaient ceux d'origine familiale ou professionnelle. Dans les études américaines, le Gold Standard pour l'évaluation de l'exposition aux stressseurs est l'échelle de Brown et Harris publiée en 1978<sup>112</sup> mais son caractère exhaustif rend son utilisation relativement chronophage et peu utilisée en pratique. Une autre échelle publiée en 2018 (The Stress and Adversity Inventory)<sup>113</sup> évalue différemment la sévérité des expériences et permet aux patients de remplir les questionnaires par eux-même. Cette échelle se rapproche plus de l'échelle d'évaluation utilisée dans notre étude. Une association significative a été démontrée entre évènements de vie traumatiques et détresse psychologique (notamment en présence d'un faible niveau de support et de soutien social)<sup>114</sup> et la meilleure méthode de recueil de ces évènements reste de recueillir de façon

attentive les événements traumatiques ainsi que les périodes où elles ont eu lieu grâce à un questionnaire précis. Cette technique rétrospective a pour biais principal un biais de rappel<sup>115</sup>. L'échelle la plus citée dans la littérature scientifique pour l'évaluation des événements traumatiques est celle de Holmes et Rahe publiée en 1967 (échelle avec 43 événements de vie traumatiques chacun pondérés à un score précis permettant le calcul d'un score global)<sup>116</sup>. D'autres approches comme celle de Brown ou de Cungi laissent place à une évaluation plus subjective et donc soumise à des biais plus conséquents. Par ailleurs, Brown considère que les événements ne sont pas additionnels entre eux mais que l'événement le plus traumatique définit le niveau d'exposition au stress<sup>117</sup>. L'IES (Impact of Events Scale) est également citée à plusieurs reprises dans la littérature<sup>75,98</sup>.

**La réponse au stress** doit, elle, évaluer les réponses cognitives, physiologiques et comportementales (par ex : usages de toxiques ou d'anxiolytiques), et peut être mesurée par des questionnaires d'auto-évaluation (technique la plus simple), des techniques d'observation comportementale ou via des mesures de variables physiologiques. Au sein de notre étude, l'échelle de Cungi nous a permis d'évaluer la réponse au stress dans sa globalité. La Perceived Stress Scale publiée en 1983 par Cohen & al.<sup>118</sup> est l'outil le plus utilisé dans la pratique pour l'évaluation de la perception de stress. Plus récemment, la Stress Measurement Network toolbox est une autre technique d'évaluation en ligne validée par un comité d'experts (<https://stressmeasurement.org>).

Dans le cadre de la dépression le diagnostic peut être posé selon les critères psychiatriques du DSM V mais dans le cadre des études publiées, les échelles les plus utilisées sont la CESD (Center for Epidemiological Studies Depression) Scale<sup>75,98</sup> et l'échelle de dépression de Hamilton<sup>73</sup>. La HADS (Hospital Anxiety and Depression scale) est l'échelle utilisable pour les patients hospitalisés<sup>65</sup>. Dans le domaine de l'oncologie, un questionnaire spécifique de dépression et d'anxiété a été développé : le PSSCAN (Psychosocial Screen for Cancer)<sup>64</sup>.

Plusieurs autres échelles de mesures psychosociales et de soutien social sont régulièrement mentionnées : the Brief COPE (28 items pour l'évaluation de la capacité à faire face au stress), the Social Provision Scale (24 items évaluant les relations sociales, validée depuis les années 1980), the Profile of Mood states Short Form (permet une classification selon le trait de personnalité)<sup>119</sup> ainsi que la Mental Adjustment Scale et le Medical Outcomes Study Questionnaire qui évaluent plus spécifiquement le soutien social<sup>65</sup>. Pour la mesure de qualité de vie, le Quality of Life test SF-36 est un des tests standardisés les plus utilisés<sup>65</sup>.

Bien que soumis à de nombreuses difficultés méthodologiques de par son caractère varié et son expression variable au niveau inter et intra-individuelle, le stress représente donc un état mesurable par de multiples méthodes et son évaluation dans le cadre des publications scientifiques doit être encouragée.

### *Un véritable bénéfice au management du stress ?*

L'implication du stress dans l'apparition et l'évolution de pathologies telles que le cancer amène à reconsidérer les bénéfices de la prise en charge du stress (stress management). Les techniques de prise en charge du stress sont réparties en 3 grandes catégories : psychologique (psychothérapie de soutien, thérapies cognitivo-comportementales etc), médicamenteuse ainsi que les disciplines issues des médecines alternative et complémentaire (relaxation, méditation, hypnose, Yoga, Tai-Chi, acupuncture, massages, biofield thérapies etc).

La prise en charge par **psychothérapie** en diminuant le stress et l'anxiété améliore la qualité de vie dans la population générale<sup>120</sup> et certaines études plaident même en faveur d'une augmentation de la survie chez les patients atteints de cancer<sup>121</sup>. Ici encore, la majorité des études porte sur le cancer du sein localisé et il semble exister une diminution de la mortalité par cancer du sein ainsi qu'une diminution de 45% du risque de récurrence chez les patientes ayant bénéficié d'une prise en charge de leur stress<sup>122</sup>. Ces données de survie chez les patients atteints de cancer sont peu nombreuses mais la plus grande méta-analyse publiée en 2016 (3000 patients) montre une diminution de 41% du risque relatif de décès par cancer en cas de prise en charge adaptée du stress (sans bénéfice en survie globale)<sup>123</sup>. Les thérapies cognitivo-comportementales permettraient une diminution du taux de cortisol nocturne, facteur non négligeable quand on sait que des taux élevés de cortisol sont associés à des pronostics péjoratifs dans de nombreux cancers (rein, sein, poumon)<sup>12</sup>.

Les **médicaments** les plus fréquemment prescrits dans le cadre du stress sont les anxiolytiques (benzodiazépines, anti-histaminiques) ainsi que les anti-dépresseurs en cas de troubles de l'humeur. L'usage de bêta-bloquant non sélectif à visée bradycardisante et anti-tremblements est également répandu. L'interaction des bêta-bloquants avec la voie adrénergique impliquée dans stress et dépression a fait l'objet de plusieurs publications<sup>124-127</sup> cependant l'impact des bêta-bloquants ne semble pas avoir été étudié dans l'incidence des glioblastomes. La prévalence de ce traitement dans notre population (17%) semble proche de celle en population générale (20%)<sup>128</sup>. Malgré une absence d'impact significatif sur la progression ( $p = 0,499$ ) et la survie ( $p = 0,683$ ) dans notre étude, en bloquant l'activation de la

voie adrénergique du système nerveux sympathique, certaines études murines et cliniques, ont démontré une diminution du risque d'évolution métastatique après usage de bêta-bloquant. La mortalité par cancer du sein serait diminuée chez les patientes prenant un bêta-bloquant<sup>129</sup> et une diminution de l'incidence de cancer du poumon sous bêta-bloquant a même été décrite<sup>78</sup>. Des résultats similaires ont été trouvés pour les anti-inflammatoires (anti COX-2) qui n'ont pourtant aucune action anxiolytique mais permettent de limiter la production de prostaglandines et donc les phénomènes d'inflammation et d'invasion tumorale favorisée par le stress<sup>96,130,131</sup>. La tendance actuelle selon ces études semble préconiser un usage d'anti-inflammatoire ou de bêta-bloquant en post-opératoire immédiat dans le cancer localisé (sein, colon) afin de limiter au maximum le risque de micro-invasion post-opératoire<sup>122,132</sup>.

Concernant **les disciplines alternatives**, une pratique régulière du Tai-Shi ou du Yoga diminuerait l'expression de cytokines pro-inflammatoires et les manipulations musculaires et nerveuses ainsi que l'usage de champ énergétiques augmenteraient l'activité des lymphocytes NK<sup>133-135</sup>. Au niveau moléculaire, une diminution de la transcription de gènes codant pour des cytokines pro-inflammatoires (Il-1, Il-6, TNF-alpha) a été décrite<sup>12</sup>. Les bénéfices de ces médecines complémentaires et alternatives semblent significatifs au niveau biologique et bénéfiques en termes de qualité de vie cependant les données en termes de survie sont manquantes.

Selon certaines études, la prise en charge du stress pourrait renverser en quasi-totalité les phénomènes biologiques engendrés par le stress : normalisation de l'activité du système nerveux sympathique et de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, diminution de l'inflammation et augmentation des capacités immunitaires<sup>12</sup>.

Les effets du soutien et du support social, bien que ne faisant pas partie, à proprement parler, des techniques de management du stress, ont fait l'objet de quelques publications. Selon Caplan, le système de support social consiste en « des agrégats sociaux continus qui offrent aux individus des opportunités de rétroaction sur eux-mêmes et de validation de leurs attentes envers les autres »<sup>114</sup>. Un niveau de soutien social élevé a été démontré comme pouvant engendrer une meilleure survie des patients atteints de cancer et un rationnel physiopathologique a été publié (majoration de l'infiltrat lymphocytaire et notamment de lymphocytes NK au sein de la tumeur)<sup>136</sup>.

L'ensemble des techniques psychologiques, médicamenteuses et autres disciplines de médecines alternatives constituent donc les différentes possibilités de management du stress et leurs évaluations montrent des résultats encourageants dans l'évolution de plusieurs types de cancers. Le recueil de données sur le management du stress des patients s'avérant difficile à travers le logiciel utilisé, aucune évaluation de l'impact de ces techniques sur la progression tumorale et la survie globale n'a été réalisée dans notre étude. Bien que leurs évaluations et bénéfices dans le cadre des tumeurs cérébrales restent très limitées, il semble nécessaire d'encourager à la meilleure prise en charge du stress chez les patients atteints de tumeurs cérébrales.

Cependant la singularité de chaque individu ne doit pas être oubliée et une stratégie personnalisée de prise en charge du stress doit être proposée afin d'obtenir le meilleur bénéfice possible. Ces différentes approches de prise en charge du stress impliquent tout de même de nombreux professionnels ainsi que certaines thérapeutiques onéreuses et la balance coût/efficacité doit être prise en compte.

### **Principaux biais de notre étude**

Les résultats de notre étude retrouvent une population soumise à un niveau de stress et de stress relativement bas et ne semblent pas en faveur d'une implication du stress sur l'incidence et l'évolution des glioblastomes. Cependant certains biais de notre étude nécessitent d'être soulignés.

L'absence de cohorte contrôle (appariée sur l'âge, le sexe et indemne de toute tumeur cérébrale) dans notre étude représente une de ces limites principales. Un calcul des scores de stress au sein d'une population contrôle aurait en effet permis un calcul des Hazard-ratio en termes d'exposition, de réponse au stress et de progression/survie offrant alors des résultats plus robustes.

Comme pour toute étude évaluant les associations entre stress et pathologies, les facteurs confondants tels que les conduites et changements comportementaux induits par le stress (alcool-tabagisme, troubles du sommeil, obésité, sédentarité, mauvaise adhérence des traitements etc) ont évidemment été responsables de biais de confusion.

Le nombre de patients inclus dans ce travail de recherche reste faible et un recrutement plus important de patients aurait peut-être pu montrer une différence dans les résultats. De plus, le

caractère monocentrique (CHU de Bordeaux) et le recrutement de patients au sein d'une population relativement homogène en termes d'âge, d'ethnie et de niveau socio-culturel reflètent une faible variété de stressseurs et de réponses au stress (notion de stressseurs familiaux et professionnels au premier plan dans notre étude, et absence totale de stressseurs liés à la situation sanitaire ou conflictuel d'un pays en guerre, sous-estimation des atteintes à l'intégrité physique et des stressseurs financiers etc).

Comme dans la majorité des études évaluant la notion de stress, le caractère déclaratif et rétrospectif des questionnaires d'évaluation est également responsable d'un biais non négligeable. En effet, l'individu interrogé relate un stress ou évènement traumatique qu'il n'aurait pas forcément soupçonné en dehors du contexte de diagnostic récent de cancer<sup>115</sup>.

Par ailleurs, dans notre étude, même en l'absence de troubles cognitifs évidents, la localisation cérébrale des tumeurs a vraisemblablement pu interférer avec la capacité de souvenir des patients et fausser les différents ressentis, créant alors un véritable biais de rappel tout comme l'état de sidération post-annonce. En effet, la distorsion cognitive induite par l'état de santé actuel peut amener le patient à réinterpréter ses expériences passées pour pouvoir donner du sens à sa maladie. De plus, comme décrit dans la littérature, le délai de latence entre l'exposition aux stressseurs et la date de recueil majore ce biais de rappel notamment quand l'exposition a précédé de plusieurs années la date d'évaluation<sup>137</sup>.

Des études prospectives et longitudinales, beaucoup plus onéreuses et chronophages, permettraient de s'épargner certains biais, cependant l'incidence faible des glioblastomes au sein de la population rend difficilement envisageable la réalisation de telles études.

## 5. CONCLUSION

Les facteurs de risque de tumeurs cérébrales restent très largement méconnus et à notre connaissance il s'agit de la première étude évaluant la prévalence du stress et son implication sur l'émergence et l'évolution des glioblastomes. Notre étude, avec ses limites, ne nous permet pas de mettre en évidence une association entre stress et apparition de glioblastomes. En effet, une exposition à un stress aigu important dans les deux années précédant le diagnostic n'a été retrouvée que pour une minorité des patients et le niveau d'exposition aux stressseurs ainsi que le niveau de stress restaient faibles dans la population étudiée. La progression tumorale ainsi que la survie globale ne semblent pas être influencées par l'existence ou l'intensité du stress du patient. La prise en charge adaptée, personnalisée et multimodale du stress de nos patients reste indiscutable afin de garantir la meilleure qualité de vie possible mais le bénéfice en survie de la prise en charge du stress nécessite encore quelques travaux de recherche. L'impact du stress sur l'efficacité des nouveaux traitements par immunothérapie reste également une piste à explorer dans ce domaine.



## 6. ANNEXES

..... Date de votre premier symptôme de la maladie :

..... 8/12/2020

..... Localisation tumorale :

..... Jeune pol. G.

Profession : ..... Viticulteur.....	Non	Faible ment	Un peu	Assez	Beaucoup	Extrême ment
1 Ai-je subi, tout au cours de ma vie, des situations traumatiques (Décès, perte d'emploi, déception amoureuse etc.)						α
2 Suis-je en train de vivre une situation traumatique dans les 2 dernière années ? (Décès, perte d'emploi, déception amoureuse etc.)	α					
3 Est-ce que je subis une surcharge de travail fréquente ou permanente ? Ou/et suis souvent pris dans l'urgence ou/et existe-t-il une ambiance très compétitive dans mon emploi ?	α					
4 Mon travail ne me convient pas, il ne correspond pas à ce que je souhaiterais faire ou/est source d'insatisfaction, me donne l'impression de perdre mon temps. Au maximum me déprime.	α					
5 Ai-je des soucis familiaux importants ? (Couple enfants, parents etc.)?	α					
6 Suis-je endetté, ai-je un revenu trop faible par rapport à mon mode de vie, est-ce que cela me cause du souci ?	α					
7 Ai-je beaucoup d'activités extra-professionnelles, et sont-elles source de fatigue ou de tensions ? (Associations, sports etc.)	α					
8 Coter la gravité de votre maladie ou l'importance de la gêne pour vous.			α			

Détails du stress (question 2) date, évènement :

Annexe 1-A : Questionnaire modifié d'auto-évaluation des stressseurs

Antécédent de dépression ? Détails si oui *Oui* 2 :

*1998 - 2008 en raison de l'alcoolisme de son épouse.  
2015 après le décès de son épouse, suivi psychiatre.  
Pas d'autre dépression.*

<b>Echelle brève d'évaluation du stress</b> Cungj 1997	Non	Faible ment	Un peu	Assez	Beaucoup	Extrêmement
Faire une croix dans la case vous correspondant						
1 Suis-je émotif, sensible aux remarques, aux critiques d'autrui ?	<input checked="" type="checkbox"/>					
2 Suis-je colérique ou rapidement irritable ?	<input checked="" type="checkbox"/>					
3 Suis-je perfectionniste, ai-je tendance à ne pas être satisfait de ce que j'ai fait ou de ce que les autres ont fait ?				<input checked="" type="checkbox"/>		
4 Ai-je le cœur qui bat vite, de la transpiration, des tremblements, des secousses musculaires, par exemple au niveau du visage, des paupières ?					<input checked="" type="checkbox"/>	
5 Est-ce que je me sens tendu au niveau des muscles, ai-je une sensation de crispation au niveau des mâchoires, du visage, du corps en général ?				<input checked="" type="checkbox"/>		
6 Ai-je des problèmes de sommeil ?						<input checked="" type="checkbox"/>
7 Suis-je anxieux, est-ce que je me fais souvent du souci ?		<input checked="" type="checkbox"/>				
8 Ai-je des manifestations corporelles comme un trouble digestif, des douleurs, des maux de tête, des allergies de l'eczéma ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>				
9 Est-ce que je suis fatigué ?	<input checked="" type="checkbox"/>					
10 Ai-je des problèmes de santé plus importants comme un ulcère d'estomac, une maladie de peau, un problème de cholestérol, de l'hypertension artérielle, un trouble cardio-vasculaire ?	<input checked="" type="checkbox"/>					
11 Est-ce que je fume ou bois de l'alcool pour me stimuler ou me calmer ? Est-ce que j'utilise d'autres produits ou des médicaments dans ce but ?	<input checked="" type="checkbox"/>					
Total par colonne						
Total général						

**Annexe 1-B : Questionnaire modifié d'auto-évaluation du stress**

## 7. BIBLIOGRAPHIE

1. Karasek R, Brisson C, Kawakami N, Houtman I, Bongers P, Amick B. The Job Content Questionnaire (JCQ): An instrument for internationally comparative assessments of psychosocial job characteristics. *Journal of Occupational Health Psychology*. 1998;3(4):322-355. doi:10.1037/1076-8998.3.4.322
2. Organisation mondiale de la santé. *Rapport sur la santé dans le monde 2001 La santé mentale: nouvelle conception, nouveaux espoirs*. Organisation mondiale de la santé; 2001.
3. Turner RJ, Wheaton B, Lloyd DA. The Epidemiology of Social Stress. *American Sociological Review*. 1995;60(1):104. doi:10.2307/2096348
4. Segerstrom SC, Miller GE. Psychological Stress and the Human Immune System: A Meta-Analytic Study of 30 Years of Inquiry. *Psychological Bulletin*. 2004;130(4):601-630. doi:10.1037/0033-2909.130.4.601
5. Cohen S, Janicki-Deverts D, Miller GE. Psychological Stress and Disease. *JAMA*. 2007;298(14):1685. doi:10.1001/jama.298.14.1685
6. Cungi C, Bouhana S, Degoul G, Bibollet D. Deux échelles brèves d'auto-évaluation des stressseurs et du stress. :33.
7. Hammen C. Stress and Depression. *Annu Rev Clin Psychol*. 2005;1(1):293-319. doi:10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.143938
8. Rahe RH, Meyer M, Smith M, Kjaer G, Holmes TH. Social stress and illness onset. *Journal of Psychosomatic Research*. 1964;8(1):35-44. doi:10.1016/0022-3999(64)90020-0
9. Steptoe A, Kivimäki M. Stress and Cardiovascular Disease: An Update on Current Knowledge. *Annu Rev Public Health*. 2013;34(1):337-354. doi:10.1146/annurev-publhealth-031912-114452
10. Antoni MH. Psychosocial intervention effects on adaptation, disease course and biobehavioral processes in cancer. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2013;30:S88-S98. doi:10.1016/j.bbi.2012.05.009
11. Fagundes CP, Murdock KW, Chirinos DA, Green PA. Biobehavioral Pathways to Cancer Incidence, Progression, and Quality of Life. *Curr Dir Psychol Sci*. 2017;26(6):548-553. doi:10.1177/0963721417720958
12. Antoni MH, Dhabhar FS. The impact of psychosocial stress and stress management on immune responses in patients with cancer. *Cancer*. 2019;125(9):1417-1431. doi:10.1002/cncr.31943
13. Lin Y, Wang C, Zhong Y, et al. Striking life events associated with primary breast cancer susceptibility in women: a meta-analysis study. *J Exp Clin Cancer Res*. 2013;32(1):53. doi:10.1186/1756-9966-32-53

14. Schoemaker MJ, Jones ME, Wright LB, et al. Psychological stress, adverse life events and breast cancer incidence: a cohort investigation in 106,000 women in the United Kingdom. *Breast Cancer Res.* 2016;18(1):72. doi:10.1186/s13058-016-0733-1
15. Chida Y, Hamer M, Wardle J, Steptoe A. Do stress-related psychosocial factors contribute to cancer incidence and survival? *Nat Rev Clin Oncol.* 2008;5(8):466-475. doi:10.1038/nncponc1134
16. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, et al. The epidemiology of glioma in adults: a “state of the science” review. *Neuro-Oncology.* 2014;16(7):896-913. doi:10.1093/neuonc/nou087
17. Ahlbom A, Feychting M, Green A, Kheifets L, Savitz DA, Swerdlow AJ. Epidemiologic Evidence on Mobile Phones and Tumor Risk: A Review. *Epidemiology.* 2009;20(5):639-652. doi:10.1097/EDE.0b013e3181b0927d
18. Baldi I, Huchet A, Bauchet L, Loiseau H. Épidémiologie des glioblastomes. *Neurochirurgie.* 2010;56(6):433-440. doi:10.1016/j.neuchi.2010.07.011
19. <https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/102/?sequence=33>.
20. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *The Lancet Oncology.* 2009;10(5):459-466. doi:10.1016/S1470-2045(09)70025-7
21. Pouchieu C, Gruber A, Berteaud E, et al. Increasing incidence of central nervous system (CNS) tumors (2000–2012): findings from a population based registry in Gironde (France). *BMC Cancer.* 2018;18(1):653. doi:10.1186/s12885-018-4545-9
22. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803-820. doi:10.1007/s00401-016-1545-1
23. Andersen ZJ, Pedersen M, Weinmayr G, et al. Long-term exposure to ambient air pollution and incidence of brain tumor: the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Neuro-Oncology.* 2018;20(3):420-432. doi:10.1093/neuonc/nox163
24. Preston DL. Tumors of the Nervous System and Pituitary Gland Associated With Atomic Bomb Radiation Exposure. *CancerSpectrum Knowledge Environment.* 2002;94(20):1555-1563. doi:10.1093/jnci/94.20.1555
25. Barth SK, Dursa EK, Bossarte RM, Schneiderman AI. Trends in brain cancer mortality among U.S. Gulf War veterans: 21 year follow-up. *Cancer Epidemiology.* 2017;50:22-29. doi:10.1016/j.canep.2017.07.012
26. Kheifets LI, Gilbert ES, Sussman SS, et al. Comparative analyses of the studies of magnetic fields and cancer in electric utility workers: studies from France, Canada, and the United States. *Occupational and Environmental Medicine.* 1999;56(8):567-574. doi:10.1136/oem.56.8.567
27. Miranda Filho AL, Koifman RJ, Koifman S, Monteiro GTR. Brain cancer mortality in an agricultural and a metropolitan region of Rio de Janeiro, Brazil: a population-based, age-

- period-cohort study, 1996–2010. *BMC Cancer*. 2014;14(1):320. doi:10.1186/1471-2407-14-320
28. Shim YK, Mlynarek SP, van Wijngaarden E. Parental Exposure to Pesticides and Childhood Brain Cancer: U.S. Atlantic Coast Childhood Brain Cancer Study. *Environmental Health Perspectives*. 2009;117(6):1002-1006. doi:10.1289/ehp.0800209
  29. Provost D, Cantagrel A, Lebailly P, et al. Brain tumours and exposure to pesticides: a case-control study in southwestern France. *Occupational and Environmental Medicine*. 2007;64(8):509-514. doi:10.1136/oem.2006.028100
  30. Musicco M, Sant M, Molinari S, Filippini G, Gatta G, Berrino F. A CASE-CONTROL STUDY OF BRAIN GLIOMAS AND OCCUPATIONAL EXPOSURE TO CHEMICAL CARCINOGENS: THE RISK TO FARMERS. *American Journal of Epidemiology*. 1988;128(4):778-785. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a115031
  31. Cahoon EK, Inskip PD, Gridley G, Brenner AV. Immune-related conditions and subsequent risk of brain cancer in a cohort of 4.5 million male US veterans. *Br J Cancer*. 2014;110(7):1825-1833. doi:10.1038/bjc.2014.97
  32. Chen C-H, Sheu J-J, Lin Y-C, Lin H-C. Association of migraines with brain tumors: a nationwide population-based study. *J Headache Pain*. 2018;19(1):111. doi:10.1186/s10194-018-0944-1
  33. Song Y, Wang Z, Jin Y, Guo J. Association between tea and coffee consumption and brain cancer risk: an updated meta-analysis. *World J Surg Onc*. 2019;17(1):51. doi:10.1186/s12957-019-1591-y
  34. Fyllingen EH, Hansen TI, Jakola AS, Håberg AK, Salvesen Ø, Solheim O. Does risk of brain cancer increase with intracranial volume? A population-based case control study. *Neuro-Oncology*. 2018;20(9):1225-1230. doi:10.1093/neuonc/noy043
  35. Cohen S, Gianaros PJ, Manuck SB. A Stage Model of Stress and Disease. *Perspect Psychol Sci*. 2016;11(4):456-463. doi:10.1177/17456916166646305
  36. Dhabhar FS. Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful. *Immunol Res*. 2014;58(2-3):193-210. doi:10.1007/s12026-014-8517-0
  37. <http://www.elogedelasuite.net/?p=185>.
  38. McEWEN BS. Stress, Adaptation, and Disease: Allostasis and Allostatic Load. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1998;840(1):33-44. doi:10.1111/j.1749-6632.1998.tb09546.x
  39. J. P. Greek Medicine: being extracts illustrative of medical writers from Hippocrates to Galen. Translated and annotated by A. J. Brock. Pp. xii + 256. London: J. M. Dent and Sons, 1929. 5 s. *J Hell Stud*. 1932;52(2):320-321. doi:10.2307/626015
  40. Greene WA, Young LE, Swisher SN. Psychological Factors and Reticuloendothelial Disease: II. Observations on a Group of Women with Lymphomas and Leukemias. *Psychosomatic Medicine*. 1956;18(4):284-303. doi:10.1097/00006842-195607000-00003

41. Keith Fischer H, Dlin BM, Winters WL, Hagner SB, Russell GW, Weiss E. Emotional Factors in Coronary Occlusion: II. Time Patterns and Factors Related to Onset. *Psychosomatics*. 1964;5(5):280-291. doi:10.1016/S0033-3182(64)72387-0
42. Kissen DM. Some Psychosocial Aspects of Pulmonary Tuberculosis. *Int J Soc Psychiatry*. 1958;3(4):252-259. doi:10.1177/002076405800300402
43. Epel ES, Crosswell AD, Mayer SE, et al. More than a feeling: A unified view of stress measurement for population science. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2018;49:146-169. doi:10.1016/j.yfrne.2018.03.001
44. Lantz PM, House JS, Mero RP, Williams DR. Stress, Life Events, and Socioeconomic Disparities in Health: Results from the Americans' Changing Lives Study. *J Health Soc Behav*. 2005;46(3):274-288. doi:10.1177/002214650504600305
45. Hammen C. Depression and stressful environments: identifying gaps in conceptualization and measurement. *Anxiety, Stress, & Coping*. 2016;29(4):335-351. doi:10.1080/10615806.2015.1134788
46. Monroe SM, Anderson SF, Harkness KL. Life stress and major depression: The mysteries of recurrences. *Psychological Review*. 2019;126(6):791-816. doi:10.1037/rev0000157
47. Sinha R. Chronic Stress, Drug Use, and Vulnerability to Addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008;1141(1):105-130. doi:10.1196/annals.1441.030
48. Kershaw KN, Brenes GA, Charles LE, et al. Associations of Stressful Life Events and Social Strain With Incident Cardiovascular Disease in the Women's Health Initiative. *JAHA*. 2014;3(3). doi:10.1161/JAHA.113.000687
49. Kir D, Beer N, De Marchena EJ. Takotsubo cardiomyopathy caused by emotional stressors in the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic era. *J Card Surg*. 2021;36(2):764-769. doi:10.1111/jocs.15251
50. Trichopoulos D, Zavitsanos X, Katsouyanni K, Tzonou A, Dalla-Vorgia P. PSYCHOLOGICAL STRESS AND FATAL HEART ATTACK: THE ATHENS (1981) EARTHQUAKE NATURAL EXPERIMENT. *The Lancet*. 1983;321(8322):441-444. doi:10.1016/S0140-6736(83)91439-3
51. Steinberg JS, Arshad A, Kowalski M, et al. Increased incidence of life-threatening ventricular arrhythmias in implantable defibrillator patients after the World Trade Center attack. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(6):1261-1264. doi:10.1016/j.jacc.2004.06.032
52. Novakova B, Harris PR, Ponnusamy A, Reuber M. The role of stress as a trigger for epileptic seizures: a narrative review of evidence from human and animal studies. *Epilepsia*. 2013;54(11):1866-1876. doi:10.1111/epi.12377
53. Hemmerle AM, Herman JP, Seroogy KB. Stress, depression and Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 2012;233(1):79-86. doi:10.1016/j.expneurol.2011.09.035
54. Leserman J. Role of Depression, Stress, and Trauma in HIV Disease Progression: *Psychosomatic Medicine*. 2008;70(5):539-545. doi:10.1097/PSY.0b013e3181777a5f

55. Pedersen A, Zachariae R, Bovbjerg DH. Influence of Psychological Stress on Upper Respiratory Infection—A Meta-Analysis of Prospective Studies: *Psychosomatic Medicine*. 2010;72(8):823-832. doi:10.1097/PSY.0b013e3181f1d003
56. Schoultz M, Beattie M, Gorely T, Leung J. Assessment of causal link between psychological factors and symptom exacerbation in inflammatory bowel disease: a systematic review utilising Bradford Hill criteria and meta-analysis of prospective cohort studies. *Syst Rev*. 2020;9(1):169. doi:10.1186/s13643-020-01426-2
57. Kimyai-Asadi A, Usman A. The Role of Psychological Stress in Skin Disease. *J Cutan Med Surg*. 2001;5(2):140-145. doi:10.1177/120347540100500208
58. Sandberg S, Paton JY, Ahola S, et al. The role of acute and chronic stress in asthma attacks in children. *The Lancet*. 2000;356(9234):982-987. doi:10.1016/S0140-6736(00)02715-X
59. Murphy MLM, Slavich GM, Chen E, Miller GE. Targeted Rejection Predicts Decreased Anti-Inflammatory Gene Expression and Increased Symptom Severity in Youth With Asthma. *Psychol Sci*. 2015;26(2):111-121. doi:10.1177/0956797614556320
60. Fond G, Lancon C, Auquier P, Boyer L. Prévalence de la dépression majeure en France en population générale et en populations spécifiques de 2000 à 2018 : une revue systématique de la littérature. *La Presse Médicale*. 2019;48(4):365-375. doi:10.1016/j.lpm.2018.12.004
61. <https://www.inserm.fr/dossier/depression>.
62. Krebber AMH, Buffart LM, Kleijn G, et al. Prevalence of depression in cancer patients: a meta-analysis of diagnostic interviews and self-report instruments. *Psycho-Oncology*. 2014;23(2):121-130. doi:10.1002/pon.3409
63. Raison CL, Miller AH. Depression in cancer: new developments regarding diagnosis and treatment. *Biological Psychiatry*. 2003;54(3):283-294. doi:10.1016/S0006-3223(03)00413-X
64. Linden W, Vodermaier A, MacKenzie R, Greig D. Anxiety and depression after cancer diagnosis: Prevalence rates by cancer type, gender, and age. *Journal of Affective Disorders*. 2012;141(2-3):343-351. doi:10.1016/j.jad.2012.03.025
65. Gil F, Costa G, Hilker I, Benito L. First Anxiety, Afterwards Depression: Psychological Distress in Cancer Patients at Diagnosis and after Medical Treatment: First Anxiety, Afterwards Depression. *Stress and Health*. 2012;28(5):362-367. doi:10.1002/smi.2445
66. Akechi T, Nakano T, Akizuki N, et al. Clinical factors associated with suicidality in cancer patients. *Jpn J Clin Oncol*. 2002;32(12):506-511. doi:10.1093/jjco/hyf106
67. Croyle RT. Depression as a Risk Factor for Cancer: Renewing a Debate on the Psychobiology of Disease. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 1998;90(24):1856-1857. doi:10.1093/jnci/90.24.1856
68. Persky VW, Kempthorne-Rawson J, Shekelle RB. Personality and risk of cancer: 20-year follow-up of the Western Electric Study.: *Psychosomatic Medicine*. 1987;49(5):435-449. doi:10.1097/00006842-198709000-00001

69. Gibson AW, Graber JJ. Distinguishing and treating depression, anxiety, adjustment, and post-traumatic stress disorders in brain tumor patients. *Ann Palliat Med*. 2020;9(4):77-77. doi:10.21037/apm-20-509
70. Huang J, Zeng C, Xiao J, et al. Association between depression and brain tumor: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(55):94932-94943. doi:10.18632/oncotarget.19843
71. Noll KR, Sullaway CM, Wefel JS. Depressive symptoms and executive function in relation to survival in patients with glioblastoma. *J Neurooncol*. 2019;142(1):183-191. doi:10.1007/s11060-018-03081-z
72. Pace A, Pompili A. Depression in Patients with High-grade Glioma: Results of the Glioma Project. *Neurosurgery*. 2005;56(3):E629-E629. doi:10.1227/01.NEU.0000155090.77873.BE
73. Soygur H, Palaoglu O, Akarsu ES, et al. Interleukin-6 levels and HPA axis activation in breast cancer patients with major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2007;31(6):1242-1247. doi:10.1016/j.pnpbp.2007.05.001
74. Antonova L, Aronson K, Mueller CR. Stress and breast cancer: from epidemiology to molecular biology. *Breast Cancer Res*. 2011;13(2):208. doi:10.1186/bcr2836
75. Andersen BL, Goyal NG, Westbrook TD, Bishop B, Carson WE. Trajectories of Stress, Depressive Symptoms, and Immunity in Cancer Survivors: Diagnosis to 5 Years. *Clin Cancer Res*. 2017;23(1):52-61. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-0574
76. Duijts SFA, Zeegers MPA, Borne BV. The association between stressful life events and breast cancer risk: A meta-analysis. *Int J Cancer*. 2003;107(6):1023-1029. doi:10.1002/ijc.11504
77. Nielsen NR, Zhang Z-F, Kristensen TS, Netterstrøm B, Schnohr P, Grønbaek M. Self reported stress and risk of breast cancer: prospective cohort study. *BMJ*. 2005;331(7516):548. doi:10.1136/bmj.38547.638183.06
78. Jafri SH, Ali F, Mollaeian A, et al. Major Stressful Life Events and Risk of Developing Lung Cancer: A Case-Control Study. *Clin Med Insights Oncol*. 2019;13:117955491983579. doi:10.1177/1179554919835798
79. Kojima M, Wakai K, Tokudome S, et al. Perceived Psychologic Stress and Colorectal Cancer Mortality: Findings From the Japan Collaborative Cohort Study: *Psychosomatic Medicine*. 2005;67(1):72-77. doi:10.1097/01.psy.0000151742.43774.6d
80. Song H, Saito E, Sawada N, et al. Perceived stress level and risk of cancer incidence in a Japanese population: the Japan Public Health Center (JPHC)-based Prospective Study. *Sci Rep*. 2017;7(1):12964. doi:10.1038/s41598-017-13362-8
81. Siegrist J, Li J. Work Stress and the Development of Chronic Diseases. *IJERPH*. 2018;15(3):536. doi:10.3390/ijerph15030536
82. Madsen IEH, Nyberg ST, Magnusson Hanson LL, et al. Job strain as a risk factor for clinical depression: systematic review and meta-analysis with additional individual



- participant data. *Psychol Med.* 2017;47(8):1342-1356.  
doi:10.1017/S003329171600355X
83. Kivimaki M, Nyberg ST, Fransson EI, et al. Associations of job strain and lifestyle risk factors with risk of coronary artery disease: a meta-analysis of individual participant data. *Canadian Medical Association Journal.* 2013;185(9):763-769.  
doi:10.1503/cmaj.121735
  84. Siegrist J, Li J. Work Stress and Altered Biomarkers: A Synthesis of Findings Based on the Effort–Reward Imbalance Model. *IJERPH.* 2017;14(11):1373.  
doi:10.3390/ijerph14111373
  85. Achat H, Kawachi I, Byrne C, Hankinson S, Colditz G. A prospective study of job strain and risk of breast cancer. *International Journal of Epidemiology.* 2000;29(4):622-628.  
doi:10.1093/ije/29.4.622
  86. Kuper H, Yang L, Theorell T, Weiderpass E. Job Strain and Risk of Breast Cancer: *Epidemiology.* 2007;18(6):764-768. doi:10.1097/EDE.0b013e318142c534
  87. Schernhammer ES. Job Stress and Breast Cancer Risk: The Nurses’ Health Study. *American Journal of Epidemiology.* 2004;160(11):1079-1086. doi:10.1093/aje/kwh327
  88. Vesterlund GK, Høeg BL, Johansen C, Heitmann BL, E. Bidstrup P. Prolonged job strain and subsequent risk of cancer in women – a longitudinal study, based on the Danish Nurse Cohort. *Acta Oncologica.* 2017;56(2):301-306.  
doi:10.1080/0284186X.2016.1267399
  89. Heikkila K, Nyberg ST, Theorell T, et al. Work stress and risk of cancer: meta-analysis of 5700 incident cancer events in 116 000 European men and women. *BMJ.* 2013;346(feb07 1):f165-f165. doi:10.1136/bmj.f165
  90. Jiang C, Wang J. Post-traumatic stress disorders in patients with low-grade glioma and its association with survival. *J Neurooncol.* 2019;142(2):385-392. doi:10.1007/s11060-019-03112-3
  91. Bunevicius A, Deltuva VP, Tamasauskas A. Association of pre-operative depressive and anxiety symptoms with five-year survival of glioma and meningioma patients: a prospective cohort study. *Oncotarget.* 2017;8(34):57543-57551.  
doi:10.18632/oncotarget.15743
  92. Shi C, Lamba N, Zheng LJ, et al. Depression and survival of glioma patients: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Neurology and Neurosurgery.* 2018;172:8-19. doi:10.1016/j.clineuro.2018.06.016
  93. <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/autres-types-de-cancers/tumeurs-cerebrales/formes-de-la-maladie/les-gliomes.html/>.
  94. Lipsey JR, Robinson RG, Pearlson GD, Rao K, Price TR. Mood Change following Bilateral Hemisphere Brain Injury. *Br J Psychiatry.* 1983;143(3):266-273.  
doi:10.1192/bjp.143.3.266
  95. Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, et al. Inactivation of the DNA-Repair Gene *MGMT* and the Clinical Response of Gliomas to Alkylating Agents. *N Engl J Med.* 2000;343(19):1350-1354. doi:10.1056/NEJM200011093431901

96. Sloan EK, Priceman SJ, Cox BF, et al. The Sympathetic Nervous System Induces a Metastatic Switch in Primary Breast Cancer. *Cancer Research*. 2010;70(18):7042-7052. doi:10.1158/0008-5472.CAN-10-0522
97. Lutgendorf SK, DeGeest K, Dahmouh L, et al. Social isolation is associated with elevated tumor norepinephrine in ovarian carcinoma patients. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2011;25(2):250-255. doi:10.1016/j.bbi.2010.10.012
98. Steel JL, Geller DA, Gamblin TC, Olek MC, Carr BI. Depression, Immunity, and Survival in Patients With Hepatobiliary Carcinoma. *JCO*. 2007;25(17):2397-2405. doi:10.1200/JCO.2006.06.4592
99. Dhabhar FS, Saul AN, Holmes TH, et al. High-Anxious Individuals Show Increased Chronic Stress Burden, Decreased Protective Immunity, and Increased Cancer Progression in a Mouse Model of Squamous Cell Carcinoma. Rameshwar P, ed. *PLoS ONE*. 2012;7(4):e33069. doi:10.1371/journal.pone.0033069
100. Jezová D, Juránková E, Mosnářová A, Kriska M, Skultétyová I. Neuroendocrine response during stress with relation to gender differences. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 1996;56(3):779-785.
101. Antoni MH, Lutgendorf SK, Cole SW, et al. The influence of bio-behavioural factors on tumour biology: pathways and mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2006;6(3):240-248. doi:10.1038/nrc1820
102. Black PH, Garbutt LD. Stress, inflammation and cardiovascular disease. *Journal of Psychosomatic Research*. 2002;52(1):1-23. doi:10.1016/S0022-3999(01)00302-6
103. Sephton SE, Lush E, Dedert EA, et al. Diurnal cortisol rhythm as a predictor of lung cancer survival. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2013;30:S163-S170. doi:10.1016/j.bbi.2012.07.019
104. Sephton S, Spiegel D. Circadian disruption in cancer: a neuroendocrine-immune pathway from stress to disease? *Brain, Behavior, and Immunity*. 2003;17(5):321-328. doi:10.1016/S0889-1591(03)00078-3
105. Filipski E, Delaunay F, King VM, et al. Effects of chronic jet lag on tumor progression in mice. *Cancer Res*. 2004;64(21):7879-7885. doi:10.1158/0008-5472.CAN-04-0674
106. Shavit Y, Terman GW, Martin FC, Lewis JW, Liebeskind JC, Gale RP. Stress, opioid peptides, the immune system, and cancer. *J Immunol*. 1985;135(2 Suppl):834s-837s.
107. Karl JP, Hatch AM, Arcidiacono SM, et al. Effects of Psychological, Environmental and Physical Stressors on the Gut Microbiota. *Front Microbiol*. 2018;9:2013. doi:10.3389/fmicb.2018.02013
108. Beneliyahu S. Stress increases metastatic spread of a mammary tumor in rats: Evidence for mediation by the immune system. *Brain, Behavior, and Immunity*. 1991;5(2):193-205. doi:10.1016/0889-1591(91)90016-4
109. Cohen L, Marshall GD, Cheng L, Agarwal SK, Wei Q. DNA repair capacity in healthy medical students during and after exam stress. *J Behav Med*. 2000;23(6):531-544. doi:10.1023/a:1005503502992

110. Lu H. Inflammation, a Key Event in Cancer Development. *Molecular Cancer Research*. 2006;4(4):221-233. doi:10.1158/1541-7786.MCR-05-0261
111. Whiteside TL. Immune modulation of T-cell and NK (natural killer) cell activities by TEXs (tumour-derived exosomes). *Biochemical Society Transactions*. 2013;41(1):245-251. doi:10.1042/BST20120265
112. Crosswell AD, Lockwood KG. Best practices for stress measurement: How to measure psychological stress in health research. *Health Psychology Open*. 2020;7(2):205510292093307. doi:10.1177/2055102920933072
113. Slavich GM, Shields GS. Assessing Lifetime Stress Exposure Using the Stress and Adversity Inventory for Adults (Adult STRAIN): An Overview and Initial Validation. *Psychosom Med*. 2018;80(1):17-27. doi:10.1097/PSY.0000000000000534
114. Wilcox BL. Social support, life stress, and psychological adjustment: A test of the buffering hypothesis. *American Journal of Community Psychology*. 1981;9(4):371-386. doi:10.1007/BF00918169
115. Paykel ES. Methodological aspects of life events research. *Journal of Psychosomatic Research*. 1983;27(5):341-352. doi:10.1016/0022-3999(83)90065-X
116. Holmes TH, Rahe RH. The social readjustment rating scale. *Journal of Psychosomatic Research*. 1967;11(2):213-218. doi:10.1016/0022-3999(67)90010-4
117. Brown GW. Life events and affective disorder: replications and limitations. *Psychosom Med*. 1993;55(3):248-259. doi:10.1097/00006842-199305000-00003
118. Perceived Stress Scale (PSS). doi:10.13072/midss.461
119. Lamkin DM, Lutgendorf SK, McGinn S, et al. Positive psychosocial factors and NKT cells in ovarian cancer patients. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2008;22(1):65-73. doi:10.1016/j.bbi.2007.06.005
120. Miller GE, Cohen S. Psychological interventions and the immune system: A meta-analytic review and critique. *Health Psychology*. 2001;20(1):47-63. doi:10.1037/0278-6133.20.1.47
121. Spiegel D. Cancer and depression. *Br J Psychiatry Suppl*. 1996;(30):109-116.
122. Andersen BL, Thornton LM, Shapiro CL, et al. Biobehavioral, Immune, and Health Benefits following Recurrence for Psychological Intervention Participants. *Clinical Cancer Research*. 2010;16(12):3270-3278. doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-0278
123. Oh PJ, Shin SR, Ahn HS, Kim HJ. Meta-analysis of psychosocial interventions on survival time in patients with cancer. *Psychology & Health*. 2016;31(4):396-419. doi:10.1080/08870446.2015.1111370
124. Steptoe A, Ronaldson A, Kostich K, Lazzarino AI, Urbanova L, Carvalho LA. The effect of beta-adrenergic blockade on inflammatory and cardiovascular responses to acute mental stress. *Brain Behav Immun*. 2018;70:369-375. doi:10.1016/j.bbi.2018.03.027
125. Chierichetti SM, Moise G, Galeone M, Fiorella G, Lazzari R. Beta-blockers and psychic stress: a double-blind, placebo-controlled study of bopindolol vs lorazepam and butalbital in surgical patients. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1985;23(9):510-514.

126. Andrade C.  $\beta$ -Blockers and the Risk of New-Onset Depression: Meta-analysis Reassures, but the Jury Is Still Out. *J Clin Psychiatry*. 2021;82(3):21f14095. doi:10.4088/JCP.21f14095
127. Riemer TG, Villagomez Fuentes LE, Algharably EAE, et al. Do  $\beta$ -Blockers Cause Depression?: Systematic Review and Meta-Analysis of Psychiatric Adverse Events During  $\beta$ -Blocker Therapy. *Hypertension*. 2021;77(5):1539-1548. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16590
128. <https://www.statista.com/statistics/947624/prevalence-of-beta-blocker-use-in-italy/>.
129. Powe DG, Voss MJ, Zänker KS, et al. Beta-blocker drug therapy reduces secondary cancer formation in breast cancer and improves cancer specific survival. *Oncotarget*. 2010;1(7):628-638. doi:10.18632/oncotarget.101009
130. Glasner A, Avraham R, Rosenne E, et al. Improving Survival Rates in Two Models of Spontaneous Postoperative Metastasis in Mice by Combined Administration of a  $\beta$ -Adrenergic Antagonist and a Cyclooxygenase-2 Inhibitor. *Jl*. 2010;184(5):2449-2457. doi:10.4049/jimmunol.0903301
131. Sorski L, Melamed R, Matzner P, et al. Reducing liver metastases of colon cancer in the context of extensive and minor surgeries through  $\beta$ -adrenoceptors blockade and COX2 inhibition. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2016;58:91-98. doi:10.1016/j.bbi.2016.05.017
132. Stagl JM, Lechner SC, Carver CS, et al. A randomized controlled trial of cognitive-behavioral stress management in breast cancer: survival and recurrence at 11-year follow-up. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;154(2):319-328. doi:10.1007/s10549-015-3626-6
133. Bower JE, Greendale G, Crosswell AD, et al. Yoga reduces inflammatory signaling in fatigued breast cancer survivors: A randomized controlled trial. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;43:20-29. doi:10.1016/j.psyneuen.2014.01.019
134. Buffart LM, van Uffelen JG, Riphagen II, et al. Physical and psychosocial benefits of yoga in cancer patients and survivors, a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer*. 2012;12(1):559. doi:10.1186/1471-2407-12-559
135. Irwin MR, Olmstead R, Breen EC, et al. Tai Chi, Cellular Inflammation, and Transcriptome Dynamics in Breast Cancer Survivors With Insomnia: A Randomized Controlled Trial. *JNCMON*. 2014;2014(50):295-301. doi:10.1093/jncimonographs/lgu028
136. Shibuya TY, Nugyen N, McLaren CE, et al. Clinical significance of poor CD3 response in head and neck cancer. *Clin Cancer Res*. 2002;8(3):745-751.
137. Hardt J, Rutter M. Validity of adult retrospective reports of adverse childhood experiences: review of the evidence. *J Child Psychol & Psychiat*. 2004;45(2):260-273. doi:10.1111/j.1469-7610.2004.00218.x

### No impact of psychosocial stress on glioblastoma development

**Background:** Glioblastoma is the most frequent histological type among gliomas and the risk factors are mostly unknown. The growing interest of patients and caregivers for the involvement of psychological stress in cancer led us to carry out this study. The objective is to assess the stress prevalence prior to diagnosis of glioblastoma IDH wild-type.

**Materials and method:** This prospective single-center study is based on a consecutive enrollment of new cases of glioblastoma IDH wild-type diagnosed between December 2019 and March 2021 at the University Hospital of Bordeaux. The clinical, radiological, pathological, socio-demographic data as well as the oncological treatment carried out and the data on progression-free survival and overall survival were collected from the patients' charts. Thanks to a standardized stress self-assessment questionnaire, we searched for recent acute stress in the two years preceding the diagnosis as well as the level of stressors exposure and the intensity of the stress level prior to the diagnosis. Statistical analysis were based on the Chi-square test and the Kaplan-Meier survival estimator.

**Results:** Sixty-four patients with a median age of 66 were included and the clinical presentation was equally distributed between sensory-motor deficit, cognitive impairment and epilepsy. No risk factor for glioblastoma was found in these patients and their general condition was maintained (PS 0 or 1) in 70% of cases. Thirty patients (47%) underwent a diagnostic biopsy while 34 patients (53%) underwent surgical excision. Forty patients (62.5%) reported the presence of low-intensity acute stress or no acute stress in the 2 years preceding the diagnosis, mainly relating to the loss of a loved one or to family health problems. Among working professionals, 20 patients (67.5%) reported low-intensity work stress. A history of depression was found in 30% of cases and 19% of patients were taking psychotropic medication at diagnosis. The frontal lobe was affected in 25 patients (39.1%) but the frontal location of the tumor did not appear to significantly increase the level of stress ( $p = 0.121$ ) or depression ( $p = 0.973$ ). Likewise, the use of beta-blockers did not significantly change the stress level of the patients ( $p = 0.754$ ). After recombination between the different categories, 36 patients (56.3%) presented a low stressor / low stress profile. For patients who identified recent acute stress, the average time between stress and the onset of the first symptom was 11 months. The average time between first symptom and pathological diagnosis was 1.7 months. The progression-free survival at 6 months was 45.3% and the median overall survival was estimated at 16.5 months. There does not seem to be a significant association between stress and tumor progression ( $p = 0.612$ ) or overall survival ( $p = 0.933$ ).

**Conclusion:** A majority of patients in this study had low exposure to stressors as well as low stress level. Psychological stress does not appear to impact the emergence of brain tumors or the survival of patients with glioblastoma.

**Discussion:** Although the evaluation of psychological stress in tumors has been the subject of numerous studies for the most frequent cancers, it is, to our knowledge, the only study carried out on the involvement of stress in brain tumors. Due to the importance of the stress levels found at diagnosis, and their potential impact on quality of life, psychological and / or pharmacological anxiolytic interventions remain essential for these patients. The lack of clearly identified risk factors for high-grade gliomas invite further reflections on this subject and more studies are needed to confirm these results.

## **INTRODUCTION**

Nowadays, stress is universally recognized by the World Health Organization (WHO) and corresponds to the psychological, physical and emotional reaction that a subject can develop to cope with situations and pressures imposed on him<sup>1</sup>. Different types of stressful events ("stressors") are identified (work, bereavement, trauma, financial difficulties etc) and can be spread over a very variable time scale<sup>2</sup>. Acute stress, widespread in the population, has certain benefits including a protective function (concept of "fight or flight response") but perpetuated over time, stress becomes chronic and then loses its benefit to lead to harmful states for the individual<sup>3</sup>.

By activating the adrenergic system and the cortisol pathway, stress becomes responsible for physiological changes (increase in blood pressure, acceleration of the heart rate, disruption of circadian rhythms etc) and the hypothesis of an association between stress and increased health risk has emerged for many years<sup>4</sup>. The impact of stress on an increased risk of morbidity and mortality is now well established<sup>5</sup>.

However, the inter and intra personal variability of stress makes its evaluation complex and there are many methodological difficulties in including stress in current scientific models<sup>6</sup>. In 1997, Charly Cungi, French psychiatrist, implemented a stress and stressor self-assessment scale, easy to understand for patients and allowing the use of more objective data for healthcare professionals<sup>7</sup>.

Stress is now well identified as a risk factor, particularly in the context of cardiovascular diseases<sup>8</sup>, but its implication in many other medical fields remains unclear. In oncology, the implication of stress on oncogenesis and tumor progression remains a source of questions. Despite many methodological difficulties, several studies considered this subject, particularly in the context of breast cancer. The meta-analyses find discordant results and the most consistent meta-analysis published in 2008 by Yoichi Chida shows that psychosocial stress is significantly associated with a higher incidence of cancer, all types combined, as well as increased mortality<sup>9</sup>. A strong association between stress and cancer has not clearly been established based on available literature data.

In primary central nervous tumors, few risk factors have been identified and the subject represents an important source of questions for both patients and caregivers. Apart from the rare cases of gliomas due to genetic susceptibility (neurofibromatosis, tuberous sclerosis complex etc) and those due to certain environmental factors (brain radiation), the appearance of these pathologies remain mostly unexplained<sup>10</sup>. To our knowledge, no study has yet evaluated the impact of acute or chronic stress on the incidence of brain tumors. Among the various primary brain tumors, glioblastoma remains the most frequent and fatal brain tumor (3 to 5/100,000 person-years in France with a median survival of 10 months)<sup>11-12</sup>. Its onset may result from an acute pathology (glioblastoma IDH wild-type) or correspond to the slow degeneration of infiltrative gliomas (glioblastoma IDH mutant).

We carried out our study on the model of glioblastoma IDH wild-type, in newly diagnosed patients whose first symptoms shortly preceded the diagnosis of brain tumor and free from any stress related to the slow and chronic evolution of infiltrative gliomas. We therefore decided to carry out a prospective and consecutive descriptive study to evaluate prevalence of acute and chronic stress exposure in patients at the University Hospital of Bordeaux with a recent diagnosis of glioblastoma IDH wild-type. Secondary objectives were to analyse the potential association between stress and glioblastoma progression and survival.

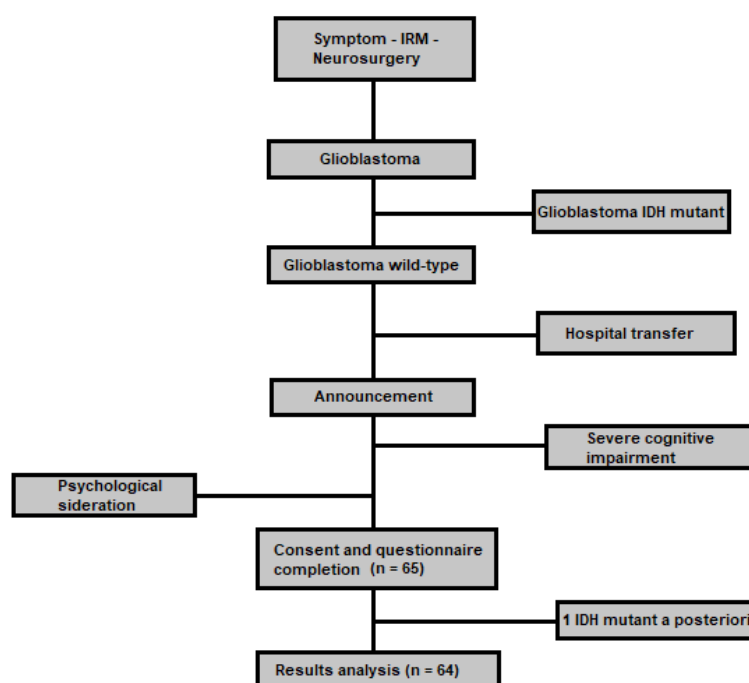
## PATIENTS AND METHODS

### **Design**

The design of this monocentric study was prospective and patients were successively included from December 2019 to March 2021. Patients were enrolled at glioblastoma diagnosis and follow up ended at death or until last news.

### **Participants**

The eligibility criterias in this study were adult patients with newly diagnosis of glioblastoma IDH wild-type histologically confirmed at the University Hospital of Bordeaux. Exclusion criteria were the presence of a glioblastoma IDH mutant and the presence of advanced cognitive disorders incompatible with the filling in the questionnaire.



*Figure 1. Study flow chart*

Due to the Covid-19 health crisis during the year 2020 (confinement, teleworking, telephone announcement), and some cases of intense psychological suffering during the diagnosis announcement, some eligible patients could not complete the questionnaire and were therefore not included in this study. All included patients signed a written consent for data analysis.

### **Instruments**

After the diagnosis announcement, the patient received the stress questionnaire (*Appendix 1*) from the specialist nurse or the neuro-oncologist. The stress questionnaire completed by

patients was developed in 1997 by the French psychiatrist Charly Cungi, specialist in cognitive and behavioral therapy, and author of numerous studies about stress. Thanks to the multiple dimensions explored as well as its sensitivity, reproducibility and reliability, this questionnaire constitutes a recognized and validated scale.

## **Procedure**

As in the original version proposed by Charly Cungi in 1997, the stress assessment questionnaire was completed in two parts (*Appendix 2*).

The first part of the questionnaire titled "Brief Rating Scale for Stressors" includes 8 questions and the answers to each question are calibrated with a score from 1 to 6 (from "no" to "extremely"). The patient then relates the potential history of psychological trauma (old or recent) he experienced as well as his exposure to stressors (health, family, loss, sentimental, financial, professional or other stressors). If recent trauma was identified, the patient was asked to provide written details of this trauma. After adding points obtained for each questions, a global score was calculated and then makes it possible to define a stressor intensity level (high level of stressors exposure if score above 18).

The question 8 of this part (Do I have a disease? Rate its severity and the discomfort for you) was analyzed independently from the rest of the questionnaire and new intervals were recalculated. Indeed, the stress induced by the diagnosis announcement would have been responsible for a significant bias in this question.

The second part of the questionnaire titled "Brief stress rating scale" includes 11 questions. It is in this part that the patient relates the expression of his stress through his character traits, his emotivity, his potential psychosomatic manifestations as well as his feelings about his health. After adding points obtained for each questions, a global score was calculated and then makes it possible to define a stress intensity level (high level of stress if score above 30).

After calculating the overall scores, we differentiated the patients into 4 different categories according to their level of stressors exposure and stress response (category 1: high stressors / high stress; category 2: high stressors / low stress; category 3: low stressors / low stress; category 4: low stressors / high stress).

## **Clinical and Tumoral Informations**

Patient characteristics included median age at diagnosis, performance status and clinical presentation (deficit, cognitive impairment, epilepsy, headache, intracranial hypertension), profession, habitus, personal and family medical history, depression history, medication, oncological treatment and follow-up.

Tumor location and multifocal presentation were reported. Multifocal location corresponded to a presentation with at least 2 consecutives lobes involved with tumoral contiguity.

Tumor characteristics included neuropathology and methylation status of the MGMT promoter. Time of first symptoms, time of diagnosis corresponding to surgery and time of acute stress if present were reported.

## **Statistical Methods**

Patient characteristics as well as progression free survival (PFS) and overall survival (OS) were analysed using a Chi-square test. The Kaplan Meier estimator and the Log Rank test allowed the development and comparison of survival curves. Subgroups analyses were made it possible to calculate the progression and survival rates according to several parameters (stressor level, stress level, stressor / stress categories, traumatic history etc).



## **RESULTS**

### **Patient Characteristics**

Between December 2019 and March 2021, 65 patients were included in this study. Results were analyzed for 64 patients (1 patient excluded due to IDH mutant status).

Among the 64 patients analyzed, 55% were men (35 patients) and 45% women (29 patients). The median age of patients diagnosed with glioblastoma was 66 years (mean age = 64.8 years, range = 44 – 85). Patients with professional activity at diagnosis represented 47% of the cohort (30 patients). Alcohol and smoking use (excessive alcohol consumption or smoking over 10 pack-years) were observed in 36% of the cohort (23 patients). No patient had identified risk factors for glioblastoma. A family history of brain tumors was reported in 4 patients (6%) but no information was available on histological type.

Among all the patients analyzed, 72% (46 patients) had a history of chronic disease at diagnosis (with a majority of high blood pressure, dyslipidemia, diabete and coronary disease). A history of depression was related for 30% of cases (19 patients) and 19% (12 patients) were taking psychotropic medications at the time of diagnosis (7 patients with anxiolytic treatment such as benzodiazepines and 5 with antidepressant treatment). 17% (11 patients) of the cohort were taking a beta-blocker treatment for cardiovascular disease at diagnosis.

### **Tumor Characteristics**

According to the 2016 WHO classification of brain tumors, 64 glioblastomas IDH wild-type were diagnosed in this study. Glioblastomas with bilateral presentation and extension beyond the midline represented 11% of cases (7 patients). Multifocal glioblastomas represented 15.6% of tumors (10 patients).

Among the 54 patients with unifocal tumor, 46% (25 patients) had a frontal location of the tumor, 28% (15 patients) had temporal location and 15% (8 patients) had parietal location. Occipital, corpus callosum or thalamus location all represent less than 10% of cases.

The methylation status of MGMT promoter could be assessed in 78% of cases (50 patients). Among these 50 tumors, 40% presented methylation of the MGMT promoter (20 patients).

### **Clinical Presentation**

A large majority of 70% of cases (45 patients) presented, at diagnosis or after surgery, a good general condition with a Performance Status 0 or 1. The presenting symptoms were mainly represented by the presence of a deficit (sensory, motor or visual), epilepsy or cognitive disorders. One asymptomatic patient had an incidental finding of glioblastoma.

### **Medical Care**

During hospitalization in the neurosurgery department of University Hospital of Bordeaux, 30 patients (47%) had a brain biopsy while 34 patients (53%) had a surgical resection including 9 (26%) complete resection and 25 (74%) subtotal resection. Four patients with complete resection and frozen section procedure had a Carmustine wafer implantation during surgery.

After multidisciplinary meeting, a concomitant radiochemotherapy (STUPP protocol or STUPP protocol for elderly subjects, with or without anticipated Temodal) was the oncologic treatment validated for 57 patients (89%). Treatment with Temodal alone was decided for 6 patients (9%). One patient underwent palliative care after surgery.

## Analysis of self-assessment stress questionnaire

After category recombination, 36 patients (56.3%) presented a "low stressor / low stress" profile and 13 patients (20,3%) presented a "high stressor / high stress" profile. The high stressors / low stress and low stressors / high stress categories comprised 8 patients (12.5%) and 7 patients (10.9%) respectively. The characteristics of the patients according to their stressor / stress profiles are presented in Table 1.

According to the first question about the experience of psychological trauma, 33 patients (52%) reported low or absent exposure to psychological trauma (score 1 to 3). The loss of a loved one accounted for 80% of the psychological traumas described by patients. Forty patients (63%) reported low or no acute stress in the 2 years prior to diagnosis and the existence of extreme acute stress was found for only 10 patients (15,6%). Family health problems were the most represented category of stressful events (31%) followed by the loss of a family member (27.5%) and job strain (27.5%). Divorces and other unclassifiable stressful events each accounted for 7% of stressful events. Among all patients, 37 patients (57.8%) did not mention any job strain and among the 30 workers patients, 20 (67.5%) reported low job strain. After analyzing all the results of the first part of the questionnaire, a large majority of patients (67%) had a low or very low level of stressors. Regarding question 8 of the first part of the questionnaire, 39 patients (62.9%) considered the diagnosis of glioblastoma with a significant or extreme severity.

Similarly, the second part of the questionnaire shows that 44 patients (69%) had a low or very low level of stress. For patients with beta-blocker medication, the stress level was low or very low in 73% of cases but the difference was not significant ( $p=0,754$ ). Patients with frontal tumor location had a non-significant increase in stress level (40% vs 21%;  $p= 0,121$ ) and depression rate did not appear to be affected by tumor location ( $p = 0,973$ ). There was no significant difference in stress between right and left hemisphere ( $p= 0,450$ ).

Moreover, there appeared to be no significant difference between men and women regarding the level of exposure to stressors (including job strain) ( $p = 0,184$ ) or the level of stress ( $p = 0,112$ ).

Based on these results, exposure to stressors as well as the intensity of the stress level appear to be relatively low in the glioblastoma population.

	High stressors / High stress	High stressors / Low stress	Low stressors / Low stress	Low stressors / High stress
<b>Patient characteristics</b>				
Number of patients	13 (20,3%)	8 (12,5%)	36 (56,3%)	7 (10,9%)
Median age at diagnosis (years)	58,5	63,4	69,3	66,7
Sex Ratio (M/F)	1,9	0,3	1,4	0,1
Depression history	N = 8 (61,5%)	N = 4 (50%)	N = 4 (11,1%)	N = 3 (42,9%)
Chronic disease history	N = 8 (61,5%)	N = 3 (37,5%)	N = 30 (83,3%)	N = 5 (71,4%)
Psychotropic medication	N = 1 (7,7%)	N = 1 (12,5%)	N = 6 (16,7%)	N = 4 (57,1%)
Beta-blocker medication	N = 1 (7,7%)	N = 1 (12,5%)	N = 7 (19,4%)	N = 2 (28,6%)
<b>Work</b>				
Workers	N = 10 (76,9%)	N = 4 (50%)	N = 16 (44,4%)	N = 1 (14,3%)
Pensioners	N = 3 (23,1%)	N = 4 (50%)	N = 20 (55,6%)	N = 6 (85,7%)
<b>Tumour location</b>				
Frontal	N = 8 (61,5%)	N = 3 (37,5%)	N = 12 (33,3%)	N = 2 (28,6%)
Temporal	N = 3 (23,1%)	N = 2 (25%)	N = 9 (25%)	N = 1 (14,3%)
Parietal	N = 0 (0%)	N = 0 (0%)	N = 7 (19,4%)	N = 1 (14,3%)
Occipital	N = 0 (0%)	N = 1 (12,5%)	N = 2 (5,6%)	N = 0 (0%)
Corpus callosum	N = 0 (0%)	N = 1 (12,5%)	N = 1 (2,8%)	N = 0 (0%)
Thalamus	N = 0 (0%)	N = 0 (0%)	N = 0 (0%)	N = 1 (14,3%)
Multifocal	N = 2 (15,4%)	N = 1 (12,5%)	N = 5 (13,9%)	N = 2 (28,6%)
<b>Anatomopathology</b>				
Glioblastoma IDH wild-type	100%	100%	100%	100%
MGMT methylation	N = 3 (23,1%)	N = 1 (12,5%)	N = 14 (38,9%)	N = 2 (28,6%)
<b>Presenting symptoms</b>				
Deficit	N = 5 (38,5%)	N = 4 (50%)	N = 20 (55,6%)	N = 4 (57,1%)
Cognitive impairment	N = 9 (69,2%)	N = 4 (50%)	N = 16 (44,4%)	N = 2 (28,6%)
Epilepsy	N = 5 (38,5%)	N = 4 (50%)	N = 14 (38,9%)	N = 3 (42,3%)
Intracranial hypertension	N = 0 (0%)	N = 1 (12,5%)	N = 1 (2,8%)	N = 1 (14,3%)
<b>Performans Status</b>				
PS 0/1	N = 8 (61,5%)	N = 7 (87,5%)	N = 25 (69,4%)	N = 5 (71,4%)
<b>Median Time (month)</b>				
Acute stress – diagnosis	17	14	6	6
First symptom – diagnosis	1,4	1,1	0,8	0,7

Table 1. *Patient's characteristics according to stressors and stress levels*

## Time

Median time between reported stress if present and diagnosis was 11 months. Figure 2 exposes the different times between acute stress, first neurological symptoms and diagnosis for the 22 patients who identified and dated recent acute stress.

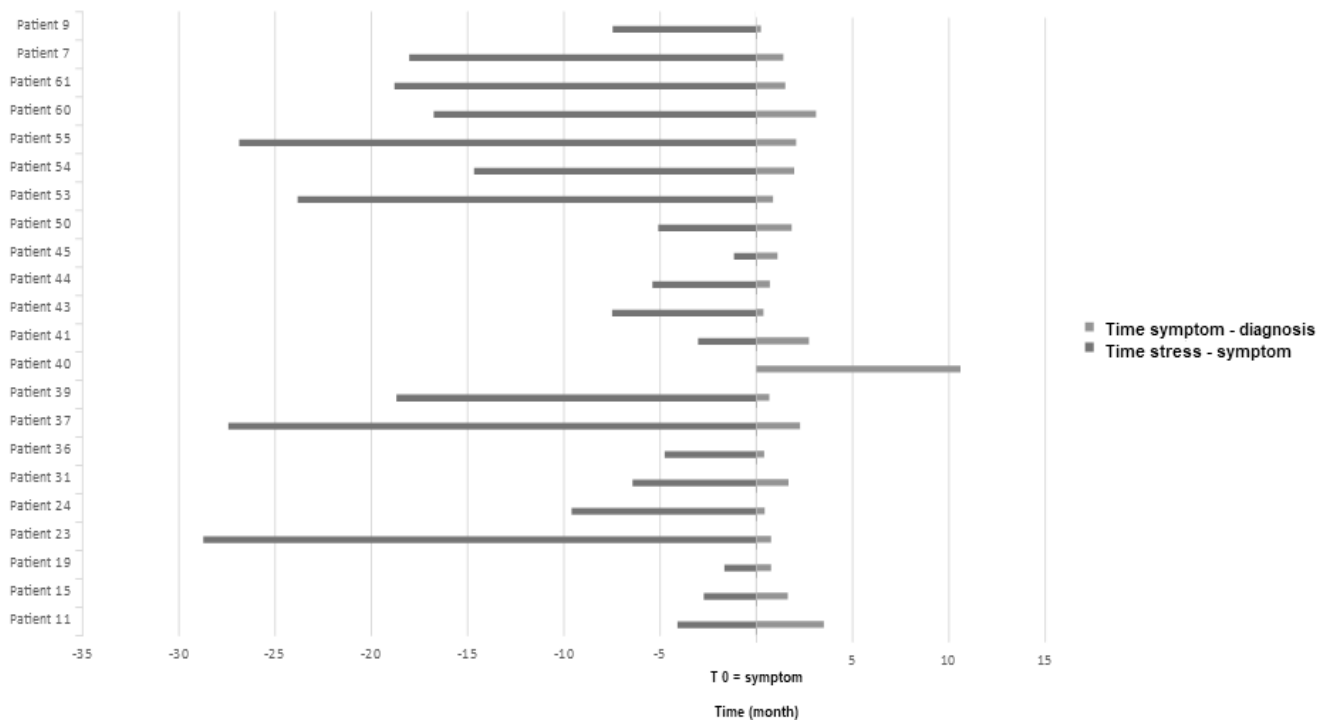


Figure 2. *Time between stress - symptom - glioblastoma diagnosis in patients with acute stress*

### Progression Free Survival (PFS) and Overall Survival (OS) measures

Among all the patients of this study and during the first 6 months of follow-up, 35 patients (54,7%) presented a tumoral progression according to defined progression criterias (typical radiological progression or pseudo-progression with clinical degradation, new line of treatment, palliative care or death). Therefore, the 6 month PFS was 45,3%. No significant association was demonstrated between tumor progression and exposure to stressors ( $p = 0,783$ ) or stress level ( $p = 0,612$ ).

After updating the survival data in July 2021, 19 patients (29.7%) had died. The Kaplan-Meier survival estimator finds a median OS of approximately 16.5 months (Figure 3).

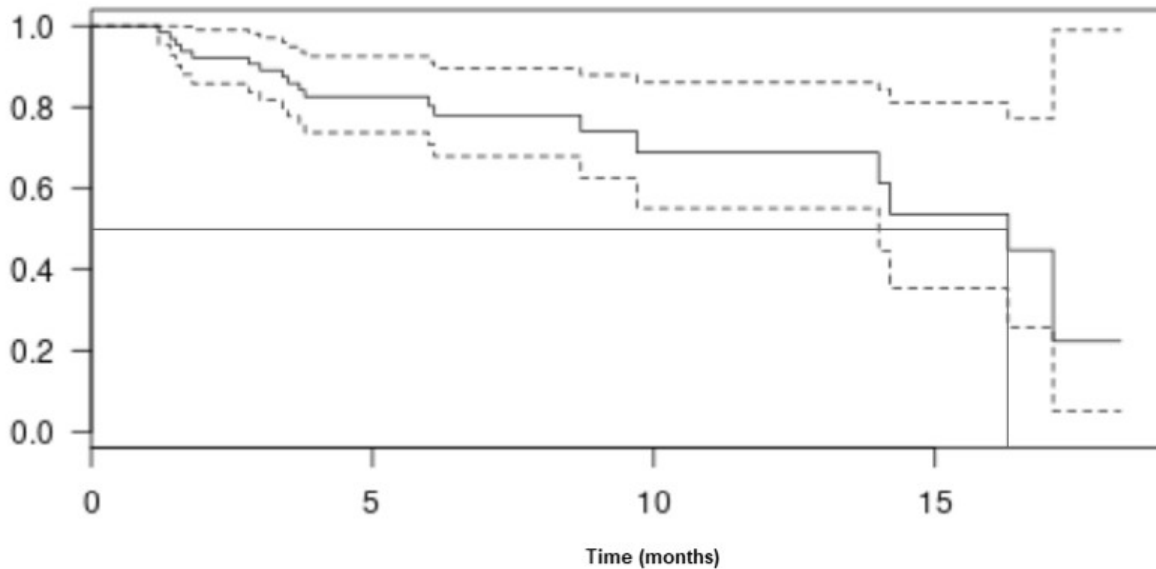


Figure 3. Overall survival results

Figure 4 shows the comparison of the overall survival as a function of stress level. According to the Log-Rank test, these results show a non-significant difference ( $p = 0.933$ ).

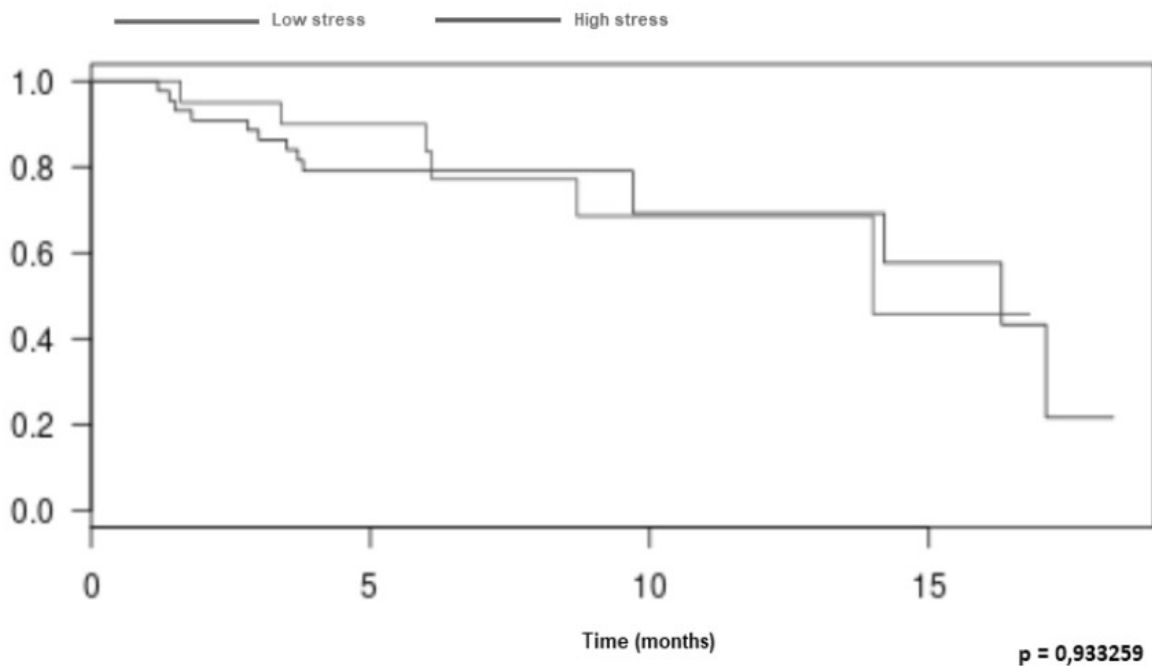


Figure 4. Overall survival as a function of stress level

The comparison of overall survival as a function of stressors exposure also found no significant association between stressors and survival ( $p = 0.615$ ). Like for progression-free survival, history of depression ( $p = 0.755$ ), use of beta-blockers ( $p = 0.683$ ) and MGMT status ( $p = 0.309$ ) did not appear to significantly impact overall survival. Multifocal nature of the tumor was the only parameter that significantly impacted negatively progression ( $p = 0.015$ ) and survival ( $p = 0.002$ ).

## **DISCUSSION**

The present study described for the first time the stressors exposure for patients with glioblastoma at diagnosis and stress response in this population. A majority of patients did not report acute stress prior diagnosis of glioblastoma nor a high level of stress. PFS and OS were similar in the different categories of stress response. The only factor that significantly and negatively affected PFS and OS in this study was the multifocal nature of the tumor.

Although stress represents an ambivalent situation that can be beneficial in certain situations (concept of “fight or flight response”)<sup>3</sup>, the associations between stress and pathologies are numerous<sup>13</sup> and concern almost all medical specialties (depression<sup>14</sup>, metabolic syndrome, coronary artery disease<sup>15</sup>, psoriasis<sup>16</sup>, inflammatory bowel disease<sup>17</sup> etc). Most epidemiological studies affirm that the prolonged perception of a high level of stress remains associated with reduced physical and mental condition<sup>18,19</sup>. These data are consistent with our results which find the higher rate of depression in the “high stressors / high stress” category of patients.

After much fundamental and applied research, a physiological and molecular rationale has been described in the association between stress and cancer. The autonomic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal system are thought to be responsible for the majority of interactions between stress and cancer via the secretion of catecholamines and cortisol<sup>20-22</sup>. Inflammation and decrease in immunoprotective functions induced by the secretion of cortisol and catecholamines could explain the mechanisms leading to tumor promotion and progression<sup>20,23</sup>.

In several publications, stress-related psychosocial factors had been suggested to contribute to cancer incidence, tumor progression and worst survival in cancer patients<sup>9,24</sup> but most studies focused on high-incidence cancer (especially in breast cancer<sup>26-28</sup>). Despite all the studies carried out, the stress-cancer association is currently not very robust. Anyway, primary brain cancer incidence remains low (almost 20/100,000 person-years in France) and the risk factors for glioblastoma (brain radiation, genetic predisposition) are rarely found in medical practice. The multiple questions from patients about the origin of the disease, led us to carry out this study and, to our knowledge, this is the first study to assess the impact of stress on the emergence of glioblastomas.

To address this question, we selected patients with primary brain tumors at the time of diagnosis to break free from stress induced by cancer management. Due to the Covid-19 health crisis during the year 2020, several eligible patients could not be included in our study. Moreover, we chose glioblastoma with a IDH wild-type profile, an aggressive tumor recognized for its rapid growth and the patients’ symptoms shortly precede diagnosis. This choice made it possible to limit the risk for patients to present stress symptom-induced directly by the slow and chronic evolution of infiltrative gliomas with IDH mutation<sup>29</sup>.

The results of this study show a majority of men in the glioblastoma population with a median age of 66 years old and these data are almost identical with the characteristics found in the literature<sup>11</sup>. Both in our study and in the literature, MGMT promoter methylation was identified in 40%<sup>30</sup>. Genetic susceptibility represents approximately 5% of glioblastomas<sup>11</sup> and a family history of brain tumors was found for 4 patients (6%) in our study but no precisions were available about the histological type. Cardiovascular risk factors or coronaropathy represented a majority (56%) of medical histories of patients and these pathologies are known for their high-prevalence in the stressed population<sup>8,31,32</sup>. The depression rate found in this study (30%) was a little bit higher than in the general population

(20%)<sup>33,34</sup> and it is probably explained by the cognitive impairment in the glioblastoma population.

The interaction of beta blockers with the adrenergic pathway involved in stress and depression has been the subject of many publications concerning their impact on these pathologies<sup>35-38</sup> and the proportion of patients treated with beta blockers in our study seems similar to the proportion observed in the general population (20%)<sup>39</sup>.

The frontal lobe is involved in several functions including emotional regulation and a large portion of the patients in this study (until 61,5% in the high stressors / high stress category) had extensive frontal lobe tumor. This could have made the interpretation of the results more difficult, but no significant association was found between frontal location and stress level. In addition, these results are consistent because the frontal lobe represents the largest lobe of the brain and is one of the brain region most affected by gliomas<sup>40</sup>.

The dominant hemisphere could only be defined for 22 patients and there did not appear to be a significant difference in stress between left and right hemisphere tumors. However, some studies have described a better quality of life in cases of minor hemisphere syndrome<sup>41</sup>.

A large proportion of patients with recent diagnosis of glioblastoma reported no exposure to acute stress in the two years preceding the diagnosis. More than half of patients (56.3%) presented a "low stressor / low stress" profile and these results suggest an unlikely association between stress and glioblastoma incidence. It seems important to emphasize that the "low stressors / low stress" patients corresponded to the oldest patients (pensioners). The proportion of job strain found in this study is low and the publications about job strain do not find a significant increase for risk cancer<sup>42,43</sup>. Among the patients who identified recent acute stress, the time between the traumatic event and the first symptom was 11 months. In this single-center study with a socioculturally homogeneous population, health problems, loss of a loved one or job strain were the main stressors and certain types of stressors may have been underestimated (financial, healthcare access, war conflict etc).

The results of the phase III EORTC-NCIC trial (STUPP protocol for high grade gliomas) published in 2004 found a median OS of 14.6 months and a median PFS of 6.9 months for patients treated with radiotherapy and Temodal<sup>44</sup>. In our study, tumor progression seemed to be greater (PFS at 6 months = 45.3%), probably explained by the presence of more serious patients, sometimes treated with Temodal alone or palliative care only. Anyway, tumor progression and overall survival do not seem to be influenced by the existence or intensity of the patient's stress. Multifocal nature of the tumor was the only characteristic that negatively impact progression and survival in this study.

Several biases and limitations are present in this single-center study with a small number of patients. An important limit is the absence of a control cohort and therefore the lack of possibility of calculating the hazard ratio on stress exposure. In addition, the retrospective and declarative nature of the questionnaires may overestimate the stress level in the context of recent diagnosis of cancer. The cognitive distortion after receiving the diagnosis and the cognitive impairment induced by the tumor are probably responsible for a significant recall bias. As in many other studies about this subject, the presence of confounding factors related to stress (alcohol, tobacco, sleep disorder, etc.) is another limitation<sup>45</sup>.

Despite the inter and intra individual variability of stress as well as the multiple methodological difficulties to objectively evaluate this qualitative variable<sup>46</sup>, several evaluation scales have been described for stressors<sup>46-48</sup> and stress level<sup>49</sup> and the Cungi scale used in our study is validated and recognized as a sensitive and reproducible scale<sup>7</sup>.

Although some studies report a reduction in the risk of death from cancer, with no benefit in

overall survival<sup>20,50,51</sup>, the personalized and multimodal management of the stress of our patients remains essential in order to guarantee the best possible quality of life. The survival benefit of stress management as well as the stress impact on immunotherapy efficacy are other avenues worth exploring.

## **CONCLUSION**

Psychological stress does not appear to impact the emergence of brain tumors nor the survival of patients with glioblastoma.



## APPENDIX

Nom: .....

Date de votre premier symptôme de la maladie:

Prénom: .....

...../...../.....

Date de naissance: ...../...../.....

Localisation tumorale:

Profession: .....	Non	Faible ment	Un peu	Assez	Beaucoup	Extrême ment
1 Ai-je subi, tout au cours de ma vie, des situations traumatiques (Décès, perte d'emploi, déception amoureuse etc.)						
2 Suis-je en train de vivre une situation traumatique dans les 2 dernière années ? (Décès, perte d'emploi, déception amoureuse etc.)						
3 Est-ce que je subis une surcharge de travail fréquente ou permanente ? Ou/et suis souvent pris dans l'urgence ou/et existe-t-il une ambiance très compétitive dans mon emploi ?						
4 Mon travail ne me convient pas, il ne correspond pas à ce que je souhaiterais faire ou/est source d'insatisfaction, me donne l'impression de perdre mon temps. Au maximum me déprime.						
5 Ai-je des soucis familiaux importants ? (Couple enfants, parents etc.)?						
6 Suis-je endetté, ai-je un revenu trop faible par rapport à mon mode de vie, est-ce que cela me cause du souci ?						
7 Ai-je beaucoup d'activités extra-professionnelles, et sont-elles source de fatigue ou de tensions ? (Associations, sports etc.)						
8 Coter la gravité de votre maladie ou l'importance de la gêne pour vous.						

Détails du stress (question 2) **date**, évènement :

Appendix 1A. *Brief Rating Scale for Stressors* (Charly Cungi – 1997 – Original version)

Antécédent de dépression ? Détails si oui

<b>Echelle brève d'évaluation du stress</b> Cungi 1997	Non	Faible ment	Un peu	Assez	Beaucoup	Extrêmement
Faire une croix dans la case vous correspondant						
1 Suis-je émotif, sensible aux remarques, aux critiques d'autrui ?						
2 Suis-je colérique ou rapidement irritable ?						
3 Suis-je perfectionniste, ai-je tendance à ne pas être satisfait de ce que j'ai fait ou de ce que les autres ont fait ?						
4 Ai-je le cœur qui bat vite, de la transpiration, des tremblements, des secousses musculaires, par exemple au niveau du visage, des paupières ?						
5 Est-ce que je me sens tendu au niveau des muscles, ai-je une sensation de crispation au niveau des mâchoires, du visage, du corps en général ?						
6 Ai-je des problèmes de sommeil ?						
7 Suis-je anxieux, est-ce que je me fais souvent du souci ?						
8 Ai-je des manifestations corporelles comme un trouble digestif, des douleurs, des maux de tête, des allergies de l'eczéma ?						
9 Est-ce que je suis fatigué ?						
10 Ai-je des problèmes de santé plus importants comme un ulcère d'estomac, une maladie de peau, un problème de cholestérol, de l'hypertension artérielle, un trouble cardio-vasculaire ?						
11 Est-ce que je fume ou bois de l'alcool pour me stimuler ou me calmer ? Est-ce que j'utilise d'autres produits ou des médicaments dans ce but ?						
Total par colonne						
Total général						

*Appendix 1B. Brief stress rating scale (Charly Cungi – 1997 - Original version)*

First name .....

Date of the first symptom

Last name .....

...../...../.....

Date of birth ...../...../.....

Tumor location :

Profession: .....	No	Very low	Low	Quite	A lot	Extremely
1. Did I suffer traumatic situations in my life (death, job loss, sentimental disappointment...)						
2. Have I experienced a traumatic situation in the past 2 years ? (death, job loss, sentimental disappointment...)						
3. Do I have a frequent or permanent work overload ? And/or is there a competitive atmosphere in my work ?						
4. My work does not correspond to what I would like to do or is a source of dissatisfaction. I feel like i'm wasting my time or my work depresses me.						
5. Do I have important family problems ?						
6. Am I in debt or do I have too low income for my lifestyle ?						
7. Do I have a lot of extra professional activities and are they a source of tension / fatigue ?						
8. Do I have a disease ? Rate its severity and the discomfort for you						

Details of the question 2 (stress, date, events) :

*Appendix 2A. Brief Rating Scale for Stressors (Charly Cungi - 1997)*

History of depression ? details if  
yes

<i>Brief stress rating scale Cungi 1997</i>	No	Very low	Low	Quite	A lot	Extremely
1. Am I sensitive to comments from others ?						
2. Am I often angry or easily irritable ?						
3. Am I perfectionist ? Do I tend to be unhappy with what I have done or what others have done ?						
4. Does my heart beat fast ? Do I feel sweating, tremors or muscle twitching in the face or eyelids ?						
5. Do I feel muscle tension or tightness in the jaw or in the body ?						
6. Do I have sleep disorders ?						
7. Am I anxious ? Do I often worry ?						
8. Do I have symptoms such as digestive disorders, pain, headaches, allergies or eczema ?						
9. Am I tired ?						
10. Do I have more important health problems such as gastric ulcer, skin disease, cholesterol, high blood pressure or cardiovascular disorder ?						
11. Do I smoke or drink alcohol or use medication to calm down ?						
Global score						

Appendix 2B. *Brief stress rating scale (Charly Cungi - 1997)*

## **BIBLIOGRAPHY**

1. Organisation mondiale de la santé. *Rapport sur la santé dans le monde 2001 La santé mentale: nouvelle conception, nouveaux espoirs*. Organisation mondiale de la santé; 2001.
2. Turner RJ, Wheaton B, Lloyd DA. The Epidemiology of Social Stress. *American Sociological Review*. 1995;60(1):104. doi:10.2307/2096348
3. Dhabhar FS. Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful. *Immunol Res*. 2014;58(2-3):193-210. doi:10.1007/s12026-014-8517-0
4. Segerstrom SC, Miller GE. Psychological Stress and the Human Immune System: A Meta-Analytic Study of 30 Years of Inquiry. *Psychological Bulletin*. 2004;130(4):601-630. doi:10.1037/0033-2909.130.4.601
5. Rahe RH, Meyer M, Smith M, Kjaer G, Holmes TH. Social stress and illness onset. *Journal of Psychosomatic Research*. 1964;8(1):35-44. doi:10.1016/0022-3999(64)90020-0
6. Cohen S, Janicki-Deverts D, Miller GE. Psychological Stress and Disease. *JAMA*. 2007;298(14):1685. doi:10.1001/jama.298.14.1685
7. Cungi C, Bouhana S, Degoul G, Bibollet D. Deux échelles brèves d'auto-évaluation des stressseurs et du stress. :33.
8. Steptoe A, Kivimäki M. Stress and Cardiovascular Disease: An Update on Current Knowledge. *Annu Rev Public Health*. 2013;34(1):337-354. doi:10.1146/annurev-publhealth-031912-114452
9. Chida Y, Hamer M, Wardle J, Steptoe A. Do stress-related psychosocial factors contribute to cancer incidence and survival? *Nat Rev Clin Oncol*. 2008;5(8):466-475. doi:10.1038/nrponc1134
10. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, et al. The epidemiology of glioma in adults: a "state of the science" review. *Neuro-Oncology*. 2014;16(7):896-913. doi:10.1093/neuonc/nou087
11. Baldi I, Huchet A, Bauchet L, Loiseau H. Épidémiologie des glioblastomes. *Neurochirurgie*. 2010;56(6):433-440. doi:10.1016/j.neuchi.2010.07.011
12. Pouchieu C, Gruber A, Berteaud E, et al. Increasing incidence of central nervous system (CNS) tumors (2000–2012): findings from a population based registry in Gironde (France). *BMC Cancer*. 2018;18(1):653. doi:10.1186/s12885-018-4545-9
13. McEWEN BS. Stress, Adaptation, and Disease: Allostasis and Allostatic Load. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1998;840(1):33-44. doi:10.1111/j.1749-6632.1998.tb09546.x
14. Hammen C. Stress and Depression. *Annu Rev Clin Psychol*. 2005;1(1):293-319. doi:10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.143938

15. Steptoe A, Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2012;9(6):360-370. doi:10.1038/nrcardio.2012.45
16. Kimyai-Asadi A, Usman A. The Role of Psychological Stress in Skin Disease. *J Cutan Med Surg.* 2001;5(2):140-145. doi:10.1177/120347540100500208
17. Schoultz M, Beattie M, Gorely T, Leung J. Assessment of causal link between psychological factors and symptom exacerbation in inflammatory bowel disease: a systematic review utilising Bradford Hill criteria and meta-analysis of prospective cohort studies. *Syst Rev.* 2020;9(1):169. doi:10.1186/s13643-020-01426-2
18. Epel ES, Crosswell AD, Mayer SE, et al. More than a feeling: A unified view of stress measurement for population science. *Frontiers in Neuroendocrinology.* 2018;49:146-169. doi:10.1016/j.yfrne.2018.03.001
19. Lantz PM, House JS, Mero RP, Williams DR. Stress, Life Events, and Socioeconomic Disparities in Health: Results from the Americans' Changing Lives Study. *J Health Soc Behav.* 2005;46(3):274-288. doi:10.1177/002214650504600305
20. Antoni MH, Dhabhar FS. The impact of psychosocial stress and stress management on immune responses in patients with cancer. *Cancer.* 2019;125(9):1417-1431. doi:10.1002/cncr.31943
21. Antoni MH, Lutgendorf SK, Cole SW, et al. The influence of bio-behavioural factors on tumour biology: pathways and mechanisms. *Nat Rev Cancer.* 2006;6(3):240-248. doi:10.1038/nrc1820
22. Soygur H, Palaoglu O, Akarsu ES, et al. Interleukin-6 levels and HPA axis activation in breast cancer patients with major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2007;31(6):1242-1247. doi:10.1016/j.pnpbp.2007.05.001
23. Lu H. Inflammation, a Key Event in Cancer Development. *Molecular Cancer Research.* 2006;4(4):221-233. doi:10.1158/1541-7786.MCR-05-0261
24. Sloan EK, Priceman SJ, Cox BF, et al. The Sympathetic Nervous System Induces a Metastatic Switch in Primary Breast Cancer. *Cancer Research.* 2010;70(18):7042-7052. doi:10.1158/0008-5472.CAN-10-0522
25. Steel JL, Geller DA, Gamblin TC, Olek MC, Carr BI. Depression, Immunity, and Survival in Patients With Hepatobiliary Carcinoma. *JCO.* 2007;25(17):2397-2405. doi:10.1200/JCO.2006.06.4592
26. Antonova L, Aronson K, Mueller CR. Stress and breast cancer: from epidemiology to molecular biology. *Breast Cancer Res.* 2011;13(2):208. doi:10.1186/bcr2836
27. Duijts SFA, Zeegers MPA, Borne BV. The association between stressful life events and breast cancer risk: A meta-analysis. *Int J Cancer.* 2003;107(6):1023-1029. doi:10.1002/ijc.11504
28. Nielsen NR, Zhang Z-F, Kristensen TS, Netterstrøm B, Schnohr P, Grønbaek M. Self reported stress and risk of breast cancer: prospective cohort study. *BMJ.* 2005;331(7516):548. doi:10.1136/bmj.38547.638183.06

29. Bunevicius A, Deltuva VP, Tamasauskas A. Association of pre-operative depressive and anxiety symptoms with five-year survival of glioma and meningioma patients: a prospective cohort study. *Oncotarget*. 2017;8(34):57543-57551. doi:10.18632/oncotarget.15743
30. Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, et al. Inactivation of the DNA-Repair Gene *MGMT* and the Clinical Response of Gliomas to Alkylating Agents. *N Engl J Med*. 2000;343(19):1350-1354. doi:10.1056/NEJM200011093431901
31. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of Psychological Factors on the Pathogenesis of Cardiovascular Disease and Implications for Therapy. *Circulation*. 1999;99(16):2192-2217. doi:10.1161/01.CIR.99.16.2192
32. Kershaw KN, Brenes GA, Charles LE, et al. Associations of Stressful Life Events and Social Strain With Incident Cardiovascular Disease in the Women's Health Initiative. *JAMA*. 2014;3(3). doi:10.1161/JAHA.113.000687
33. Fond G, Lancon C, Auquier P, Boyer L. Prévalence de la dépression majeure en France en population générale et en populations spécifiques de 2000 à 2018 : une revue systématique de la littérature. *La Presse Médicale*. 2019;48(4):365-375. doi:10.1016/j.lpm.2018.12.004
34. <https://www.inserm.fr/dossier/depression>.
35. Chierichetti SM, Moise G, Galeone M, Fiorella G, Lazzari R. Beta-blockers and psychic stress: a double-blind, placebo-controlled study of bopindolol vs lorazepam and butalbital in surgical patients. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1985;23(9):510-514.
36. Steptoe A, Ronaldson A, Kostich K, Lazzarino AI, Urbanova L, Carvalho LA. The effect of beta-adrenergic blockade on inflammatory and cardiovascular responses to acute mental stress. *Brain Behav Immun*. 2018;70:369-375. doi:10.1016/j.bbi.2018.03.027
37. Andrade C.  $\beta$ -Blockers and the Risk of New-Onset Depression: Meta-analysis Reassures, but the Jury Is Still Out. *J Clin Psychiatry*. 2021;82(3):21f14095. doi:10.4088/JCP.21f14095
38. Riemer TG, Villagomez Fuentes LE, Algharably EAE, et al. Do  $\beta$ -Blockers Cause Depression?: Systematic Review and Meta-Analysis of Psychiatric Adverse Events During  $\beta$ -Blocker Therapy. *Hypertension*. 2021;77(5):1539-1548. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16590
39. <https://www.statista.com/statistics/947624/prevalence-of-beta-blocker-use-in-italy/>.
40. <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/autres-types-de-cancers/tumeurs-cerebrales/formes-de-la-maladie/les-gliomes.html/>.
41. Lipsey JR, Robinson RG, Pearlson GD, Rao K, Price TR. Mood Change following Bilateral Hemisphere Brain Injury. *Br J Psychiatry*. 1983;143(3):266-273. doi:10.1192/bjp.143.3.266
42. Vesterlund GK, Høeg BL, Johansen C, Heitmann BL, E. Bidstrup P. Prolonged job strain and subsequent risk of cancer in women – a longitudinal study, based on the Danish Nurse Cohort. *Acta Oncologica*. 2017;56(2):301-306. doi:10.1080/0284186X.2016.1267399

43. Heikkilä K, Nyberg ST, Theorell T, et al. Work stress and risk of cancer: meta-analysis of 5700 incident cancer events in 116 000 European men and women. *BMJ*. 2013;346(feb07 1):f165-f165. doi:10.1136/bmj.f165
44. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *The Lancet Oncology*. 2009;10(5):459-466. doi:10.1016/S1470-2045(09)70025-7
45. Song H, Saito E, Sawada N, et al. Perceived stress level and risk of cancer incidence in a Japanese population: the Japan Public Health Center (JPHC)-based Prospective Study. *Sci Rep*. 2017;7(1):12964. doi:10.1038/s41598-017-13362-8
46. Crosswell AD, Lockwood KG. Best practices for stress measurement: How to measure psychological stress in health research. *Health Psychology Open*. 2020;7(2):205510292093307. doi:10.1177/2055102920933072
47. Slavich GM, Shields GS. Assessing Lifetime Stress Exposure Using the Stress and Adversity Inventory for Adults (Adult STRAIN): An Overview and Initial Validation. *Psychosom Med*. 2018;80(1):17-27. doi:10.1097/PSY.0000000000000534
48. Holmes TH, Rahe RH. The social readjustment rating scale. *Journal of Psychosomatic Research*. 1967;11(2):213-218. doi:10.1016/0022-3999(67)90010-4
49. Perceived Stress Scale (PSS). doi:10.13072/midss.461
50. Oh PJ, Shin SR, Ahn HS, Kim HJ. Meta-analysis of psychosocial interventions on survival time in patients with cancer. *Psychology & Health*. 2016;31(4):396-419. doi:10.1080/08870446.2015.1111370
51. Phillips KM, Antoni MH, Lechner SC, et al. Stress Management Intervention Reduces Serum Cortisol and Increases Relaxation During Treatment for Nonmetastatic Breast Cancer: *Psychosomatic Medicine*. 2008;70(9):1044-1049. doi:10.1097/PSY.0b013e318186fb27



## SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »

## RESUME

### **Impact du stress psychologique dans l'apparition des tumeurs cérébrales de haut grade de type glioblastome**

**Objectif :** Le glioblastome représente le type histologique le plus fréquent parmi les gliomes et les facteurs de risque sont en grande partie méconnus. L'intérêt croissant des patients et des soignants pour l'implication du stress psychologique dans la pathologie tumorale nous a mené à réaliser cette étude dont l'objectif est d'évaluer la prévalence des états de stress préalablement existants au diagnostic de glioblastome IDH non muté.

**Matériel et méthodes :** Cette étude prospective monocentrique repose sur un recueil consécutif des nouveaux cas de glioblastomes IDH non muté diagnostiqués entre décembre 2019 et mars 2021 au CHU de Bordeaux. Les données clinique, radiologique, anatomopathologique, sociodémographiques ainsi que le traitement oncologique réalisé et les données de survie sans progression et de survie globale ont été recueillies à partir du dossier médical des patients. Le stress était évalué par un questionnaire standardisé d'auto-évaluation permettant de rechercher la présence d'un stress aigu récent dans les deux ans précédant le diagnostic et d'évaluer le niveau d'exposition aux stressseurs ainsi que l'intensité du niveau de stress antérieur au diagnostic. Les données statistiques reposaient sur le test du Khi-deux et l'estimateur de survie de Kaplan-Meier.

**Résultats :** Soixante-quatre patients dont l'âge médian était de 66 ans ont été inclus et la présentation clinique était répartie de façon équivalente entre déficit sensitivomoteur, troubles cognitifs et épilepsie. Aucun facteur de risque de glioblastome n'a été retrouvé chez ces patients et leur état général était conservé (OMS 0 ou 1) dans 70 % des cas. Trente patients (47%) ont bénéficié d'une biopsie diagnostique tandis que 34 patients (53%) ont bénéficié d'une exérèse chirurgicale. Quarante patients (63%) relatent une exposition à un stress aigu faible ou inexistant dans les 2 ans précédant le diagnostic, principalement relatif à la perte d'un proche ou des problématiques de santé familiale. Parmi les professionnels en activité, 20 (68%) rapportaient un stress professionnel de faible intensité. Un antécédent de dépression a été retrouvé chez 30 % des patients et 19 % de la cohorte prenait un traitement psychotrope au diagnostic. Une atteinte du lobe frontal était retrouvée chez 25 patients (39%) mais l'atteinte frontale ne semblait pas augmenter significativement le niveau de stress ( $p = 0,121$ ) ou de dépression ( $p = 0,973$ ). De même, l'usage de bêta-bloquant ne modifiait pas significativement le niveau de stress des patients ( $p = 0,754$ ). Après recombinaison entre les différentes catégories, 36 patients (56%) présentaient un profil stressseurs bas/stress bas. Pour les patients ayant pu identifier un stress aigu récent, le délai moyen était de 11 mois entre le stress et l'apparition du 1er symptôme. Le délai moyen entre 1er symptôme et diagnostic anatomopathologique était de 1,7 mois. La survie sans progression à 6 mois était de 45,3 % et la médiane de survie globale a été estimée à 16.5 mois. Il ne semblait pas exister d'association significative entre stress et progression tumorale ( $p = 0,612$ ) ou survie globale ( $p = 0,933$ ).

**Conclusion :** La majorité des patients de cette étude présentaient une faible exposition aux stressseurs ainsi qu'un niveau de stress bas. Le stress psychologique ne semble impacter ni l'émergence de tumeurs cérébrales ni la survie des patients atteints de glioblastomes.

## **No impact of psychological stress on glioblastoma development**

**Background:** Glioblastoma is the most frequent histological type among gliomas and the risk factors are mostly unknown. The growing interest of patients and caregivers for the involvement of psychological stress in cancer led us to carry out this study. The objective is to assess the stress prevalence prior to diagnosis of glioblastoma IDH wild-type.

**Materials and method:** This prospective single-center study is based on a consecutive enrollment of new cases of glioblastoma IDH wild-type diagnosed between December 2019 and March 2021 at the University Hospital of Bordeaux. The clinical, radiological, pathological, socio-demographic data as well as the oncological treatment carried out and the data on progression-free survival and overall survival were collected from the patients' charts. Thanks to a standardized stress self-assessment questionnaire, we searched for recent acute stress in the two years preceding the diagnosis as well as the level of stressors exposure and the intensity of the stress level prior to the diagnosis. Statistical analysis were based on the Chi-square test and the Kaplan-Meier survival estimator.

**Results:** Sixty-four patients with a median age of 66 were included and the clinical presentation was equally distributed between sensory-motor deficit, cognitive impairment and epilepsy. No risk factor for glioblastoma was found in these patients and their general condition was maintained (PS 0 or 1) in 70% of cases. Thirty patients (47%) underwent a diagnostic biopsy while 34 patients (53%) underwent surgical excision. Forty patients (62.5%) reported the presence of low-intensity acute stress or no acute stress in the 2 years preceding the diagnosis, mainly relating to the loss of a loved one or to family health problems. Among working professionals, 20 patients (67.5%) reported low-intensity work stress. A history of depression was found in 30% of cases and 19% of patients were taking psychotropic medication at diagnosis. The frontal lobe was affected in 25 patients (39.1%) but the frontal location of the tumor did not appear to significantly increase the level of stress ( $p = 0.121$ ) or depression ( $p = 0.973$ ). Likewise, the use of beta-blockers did not significantly change the stress level of the patients ( $p = 0.754$ ). After recombination between the different categories, 36 patients (56.3%) presented a low stressor / low stress profile. For patients who identified recent acute stress, the average time between stress and the onset of the first symptom was 11 months. The average time between first symptom and pathological diagnosis was 1.7 months. The progression-free survival at 6 months was 45.3% and the median overall survival was estimated at 16.5 months. There does not seem to be a significant association between stress and tumor progression ( $p = 0.612$ ) or overall survival ( $p = 0.933$ ).

**Conclusion:** A majority of patients in this study had low exposure to stressors as well as low stress level. Psychological stress does not appear to impact the emergence of brain tumors or the survival of patients with glioblastoma.

**MOTS CLES :** tumeurs cérébrales, glioblastome, facteurs de risque, stress psychologique

**DISCIPLINE :** ONCOLOGIE MEDICALE

UFR DES SCIENCES MEDICALES – UNIVERSITE DE BORDEAUX