



# Est-il possible d'identifier et de combattre les risques sociétaux ? Cancer du sein... Le stress joue-t-il un rôle ?

## *Breast cancer... Does stress play a role?*

**Mots-clés :** Stress – Événements de vie – Stress chronique – Cancer du sein – Psycho-neuro-endocrino-immunologie – Immunité – Apoptose – Facteurs de risque – Recherche – Thérapie psychosociale – Psychothérapie.

**Keywords:** *Stress – Life events – Chronic stress – Breast cancer – Psycho-neuro-endocrino-immunology – Immunity – Apoptose – Risk factors – Research – Psychosocial therapy – Psychotherapy.*

**J.-M. Thurin\***

**L**e stress joue-t-il un rôle dans le cancer du sein ? Non, si l'on s'en tient à l'éditorial de Cancerbacup [1] cité par le *British Medical Journal* du 15 juin 2002 [2]. Il s'appuie notamment sur l'analyse de cohorte prospective de Graham et al. [3] qui met en relation les événements de vie et le risque de rechute du cancer du sein.

Oui, selon l'étude de cohorte prospective finlandaise de Lillberg et al. [4] concernant 10 808 femmes suivies entre 1982 et 1996. Le risque de survenue d'un cancer du sein est nettement plus élevé si on ne prend en compte que les événements de vie majeurs (divorce et séparations, deuil conjugal, perte d'un proche ou d'un ami). Dans un registre sensiblement différent, Roseboom et al. [5] montrent que la dénutrition durant la grossesse augmente le risque ultérieur de cancer du sein, sans préciser si cet effet est direct, associé à l'augmentation de la vulnérabilité au stress des personnes qui l'ont subi, ou lié à d'autres facteurs.

Oui, le stress joue un rôle, mais le risque est réduit en cas de stress chronique, si l'on se réfère à l'étude de Nielsen et al. [6], réalisée à partir d'une étude de cohorte de 18 ans incluant 6 689 femmes. Cet effet, constaté notamment chez des femmes

---

\* *École de psychosomatique, Paris.*

recevant une thérapie hormonale, pourrait être lié à une réduction du taux d'œstrogènes, dont la concentration est un facteur de risque. Il est précisé que le stress chronique reste en général un facteur négatif sur la santé.

Oui, le stress joue un rôle, et il pourrait même être protecteur en cas de stress modéré, comme dans certaines activités physiques telles que la marche. Il réduirait de 75 % le risque primaire de cancer du sein en diminuant les concentrations de 17 $\alpha$ -œstradiol, propose Kruk [7]. Certaines conditions psychosociales ou psychologiques individuelles impliquant directement ou indirectement le stress pourraient également jouer un rôle, favorable ou défavorable.

Si, comme l'a fait remarquer Garssen [8], rien n'est actuellement véritablement établi et qu'il est nécessaire de prendre le temps de réfléchir à la conception des futures études pour mieux tester l'hypothèse du rôle des facteurs psychosociaux sur l'initiation et la progression du cancer, ce bref panorama montre que l'analyse des relations entre stress et cancer n'a cessé de se complexifier et de progresser. Ainsi, les travaux expérimentaux et cliniques ont non seulement précisé progressivement les différentes natures du stress, mais aussi les mécanismes à partir desquels une relation entre stress et cancer, régulée par les systèmes neuroendocrinien, sympathique et immunitaire, est concevable, et le rôle que peuvent y jouer les structures cérébrales centrales.

Plusieurs hypothèses sont actuellement étudiées. La plus classique est qu'une défaillance du système de surveillance immunitaire consécutive au stress peut libérer un potentiel de développement tumoral. Une autre hypothèse impliquant le système sympathique envisage une véritable promotion de la maladie cancéreuse chez une personne à risque de cancer. Ces aspects ne concernent pas seulement le développement initial, mais aussi la récurrence et les métastases de cancer, dans des conditions particulières de stress et de déficience des réponses immunitaires [9]. À ces mécanismes généraux s'ajoutent les facteurs de susceptibilité et de protection individuels et sociaux, qui impliquent le caractère, l'histoire individuelle, le contexte individuel et l'entourage.

La présentation qui suit précise ces points suivant cinq axes :

- rappel de la structure générale de la physiologie du stress ;
- la variabilité des effets du stress sur l'immunité en fonction de son type (en termes d'activation ou de réduction) ;
- les mécanismes biologiques à partir desquels le stress peut avoir une action sur la libération, voire sur la production d'un cancer, et les études et arguments cliniques soutenant leur implication dans le développement du cancer du sein, notamment ;
- les facteurs individuels et sociaux de variabilité ;
- les conséquences thérapeutiques pouvant être tirées.

## **Structure générale de la physiologie du stress**

Le stress implique quatre systèmes en étroite interaction : nerveux central, nerveux autonome, neuro-endocrinien, et immunitaire. L'action ou la rétroaction d'un

système peut dans certains cas être renforcée ou déficiente, et peut retentir sur le fonctionnement des autres systèmes. Le stress intervient sur le système immunitaire par deux grandes voies : la voie sympathique et la voie neuroendocrinienne.

Deux aspects importants sont à souligner. Le premier est que le stress est un processus qui peut être amorcé aussi bien par des facteurs externes physiques (allergènes, rayons, toxiques, infections, bruit), par des facteurs psychosociaux, ou par des événements internes tels une opération chirurgicale, une inflammation ou une nécrose. Ces facteurs sont susceptibles de s'additionner : d'une part, ils déclenchent les mêmes circuits biologiques de réponse, et d'autre part, ils impliquent les mêmes médiateurs, lesquels peuvent produire des réactions à la fois biologiques et comportementales. Le second aspect est qu'il existe des relations permanentes entre les systèmes généraux et des systèmes locaux construits biologiquement sur le modèle des précédents.

La connaissance de plus en plus précise de cette "circuiterie" n'élimine évidemment pas le fait que cette physiologie est celle d'une personne, avec son organisme propre et sa perception particulière du monde, les traces de son histoire et en particulier la période précoce de son développement. C'est l'ensemble de ces éléments qui intervient, ce qui rend le problème extrêmement complexe, même si les relations entre stress, immunité, pathologies et personnalité sont de mieux en mieux établies [10, 11].

## **Effets du stress sur l'immunité**

Les effets du stress sur la fonction immunitaire chez l'homme ont fait l'objet de nombreux travaux au sein desquels on peut distinguer trois grandes étapes. Les premiers ont porté sur des événements très intenses et importants tels que le deuil, la privation de sommeil ou un changement important de style de vie. Depuis les années 80, les études ont porté sur des éléments plus communs comme la préparation des examens. Enfin, depuis une quinzaine d'années, les travaux se sont intéressés aux effets du cumul de stress et au stress chronique [12].

Une méta-analyse récente de Segerstrom et Miller [13] a mis en relation, comme l'avaient fait Herbert et Cohen [14] en 1993, les effets du stress avec ses différents types. Les événements stressants ont été classés en quatre catégories associées à des réponses immunitaires particulières, c'est-à-dire qui impliquent différemment l'immunité naturelle (rapide et non spécifique) et l'immunité spécifique (plus lente, mais plus efficace). La première est médiée par les granulocytes, les mastocytes et les éosinophiles, la seconde par les cellules T helper, les cellules T cytotoxiques et les cellules B :

- Les événements stressants aigus (quelques minutes : saut en parachute, exercice de dialogue ou exercice de mathématiques) produisent une réponse *fight or flight* et stimulent l'immunité naturelle : granulocytes (inflammation), mastocytes et éosinophiles (défense antiparasitaire et allergènes), cellules tueuses naturelles (lyse des

cellules étrangères ou malignes) ; au même moment, certains aspects de l'immunité spécifique sont supprimés.

- Les stress courts (examens...) tendent à supprimer l'immunité spécifique cellulaire (Th1) tout en préservant l'immunité spécifique humorale (Th2).

- Le deuil est associé à une baisse de la cytotoxicité des cellules tueuses naturelles. Le traumatisme (suivant sa définition dans l'état de stress posttraumatique qui implique sa permanence durable un mois au moins après que le sujet a été confronté à un événement mettant en jeu sa propre vie ou celle de ses proches) est associé à une baisse des cellules T périphériques et à une hyperactivation du système sympathique.

- Les stress durables et chroniques (modification de l'identité et du rôle social : devenir réfugié ou chômeur par exemple) sont associés à la suppression la plus globale de l'immunité cellulaire et humorale, mais également à une réduction de la sécrétion des hormones sexuelles (œstrogènes et testostérone).

La durée du stress entre donc en jeu : plus le stress est long, plus le système immunitaire bascule de changements potentiellement adaptatifs (tels que la réponse *fight or flight*) à des modifications potentiellement délétères, en premier lieu au niveau de l'immunité cellulaire, et ensuite plus largement au niveau de l'ensemble de la fonction immunitaire.

Segerstrom et Miller remarquent ainsi, en conclusion de leur méta-analyse, que l'organisation biologique a sélectionné un certain type de régulation immunitaire permettant de faire face à des situations d'alerte brèves, mais pas à des états qui durent, auquel cas les réponses ne sont plus adaptées et peuvent avoir un effet délétère. Mais le contenu subjectif du stress est également à prendre en compte si l'on se réfère par exemple à l'étude d'Antoni [9].

Le terrain est également à considérer : l'âge et l'état de santé interviennent en renforçant la vulnérabilité à une dysfonction immunitaire. Les effets peuvent être directs ou indirects, par exemple médiés par des troubles du sommeil ou par une dépression.

## **Modes d'action potentiels du stress pouvant favoriser ou réduire le développement de certains cancers**

Commencés dès les années 1950-1960, les premiers travaux expérimentaux menés chez l'animal ont montré que l'exposition à diverses agressions augmentait la vitesse de croissance tumorale, diminuait la résistance de l'hôte à différents agents infectieux et faisait chuter la production d'anticorps. Un aspect supplémentaire a consisté à démontrer l'effet du contrôle et celui de la prévision sur la susceptibilité d'un stress d'induire un développement tumoral : l'un et l'autre le neutralisent (cf. l'étude de Sklar et Anisman de 1979 et celle de Laudenslager et al. de 1983 citées par Dantzer [15]).

Le stress (considéré d'abord sous son aspect générique) peut intervenir de trois façons sur le développement d'un cancer [16]. La plus connue est celle de la réduction de l'activité des cellules NK, qui jouent un rôle important dans une variété de fonctions immunitaires, incluant la défense contre les infections virales et la surveillance des cellules tumorales. Ces cellules sont elles-mêmes soumises à l'action de cytokines telles l'interféron-gamma recombinant (rIFN- $\gamma$ ) et l'interleukine-2 recombinante (rIL-2), qui peuvent respectivement renforcer la cytotoxicité des cellules NK et du lymphocyte activé tueur, *in vitro*.

Les défenses corporelles incluent également la destruction d'agents chimiques carcinogènes par des enzymes, les processus d'identification, de réparation et de destruction de l'ADN mutant par le système immunitaire. Une dépression importante pourrait avoir un effet sur ces défenses, comme l'a montré une étude incluant 28 patients [17]. Une observation chez le rat, stressé par rotation, a montré également que le taux d'une enzyme de réparation de l'ADN se trouvait réduit comparé à celui des rats-contrôles.

L'apoptose est un processus de modifications génétiquement programmées de la structure cellulaire, qui conduit à une interruption de la prolifération et de la différenciation cellulaire, et éventuellement à la mort cellulaire. Induite par une variété de blessures toxiques incluant la privation de facteurs de croissance et les radiations ionisantes, la fonction de l'apoptose est conçue comme une protection contre l'apparition de changements de phénotypes héréditaires dans la cellule. Elle peut donc constituer un facteur important d'une fonction immunitaire cellulaire normale. L'étude de Tomei [18] a montré qu'un effet de ce type pouvait se produire chez des étudiants. Si le stress peut induire des modifications de la fonction de l'apoptose dans le corps, la survie de cellules avec des taux anormaux d'ADN pourrait accroître le risque de développement de cellules malignes. Antoni [9] avait montré que le mélanome malin pourrait entrer dans ce cadre. Sastry et al. [19] ont montré récemment que l'adrénaline protégeait les cellules cancéreuses de l'apoptose dans le cancer de la prostate, ce qui rejoint les travaux de Su [20] dans le cancer du sein.

Le stress pourrait ainsi finalement conduire à une accumulation progressive d'erreurs dans le génome cellulaire, à une réduction de la compétence immunitaire et à un risque accru de troubles associés, malins et infectieux. Les effets d'une réduction de la destruction ou de l'élimination des cellules malades et de la réparation de l'ADN peuvent donc se conjuguer.

À ces éléments, Ben-Eliyahu [21] a ajouté la convergence d'éléments chirurgicaux et psychosociaux sur la réduction de l'immunité à médiation cellulaire (CMI) dans la phase postopératoire, à un stade où la CMI a précisément une meilleure chance d'éradiquer la maladie résiduelle que lorsqu'elle était confrontée à la tumeur primaire.

À un autre niveau, l'étude de Nielsen [22] a montré que parallèlement à son caractère favorisant quand il est intense, le stress chronique pourrait induire un effet freinateur en réduisant la sécrétion des œstrogènes, dont la haute concentration constitue un facteur de risque de cancer du sein.

Plusieurs études récentes apportent des précisions aux questions posées par la variabilité et la complexité des réponses en relation à la nature des stress et de leur contexte psychosocial. Chez l'animal, Hasegawa et Saiki [23] ont étudié les effets comportementaux et biologiques des "conditions de logement" chez des souris dans trois situations différentes. Les souris étaient soit regroupées avec d'autres souris de même sexe en respectant une densité d'espace normale (G), soit en situation d'entassement (GE) (un quart de l'espace normal par animal, soit  $9 \times 9 \text{ cm}^2$ ), soit isolées (I). Après trois semaines d'acclimatation, une suspension cancéreuse (mélanome ou fibrosarcome) leur était injectée dans la patte, et les animaux étaient sacrifiés trois semaines plus tard. Les réponses au stress se sont exprimées par une atrophie du thymus, qui a été la plus importante chez les souris GE, la moins importante chez les souris G, et intermédiaire chez les souris I. Plus le thymus régressait, plus la tumeur augmentait, ce qui signifie clairement que la résistance de l'hôte à la croissance tumorale était réduite par le stress psychosocial. La voie active de ce type de stress a pu être définie assez précisément. En effet, du point de vue comportemental, les combats (qui sont impliqués chez la souris dans l'établissement de hiérarchies de dominance) étaient plus fréquents chez les souris entassées que chez celles qui étaient normalement regroupées. Parallèlement, d'un point de vue physiologique, la croissance de la tumeur et la régression du thymus ont été complètement supprimées par l'administration orale d'un bêta-bloquant non sélectif : le propranolol (Avlocardyl®). En revanche, l'administration chronique de corticostérogène renforçait l'atrophie du thymus et la croissance de la cortico-surrénale sans affecter la taille de la tumeur. Cette étude suggère donc une activation indirecte, via la suppression de l'activité NK par le SNA, de la croissance tumorale, la régression du thymus étant secondaire à l'activité conjointe de l'axe HPA mais sans effet sur la promotion de la tumeur. Il semble également que l'effet adrénérique sympathique soit réversible. Après avoir démontré le rôle du stress d'isolation sociale sur la suppression de la réponse immunitaire et le développement de métastases hépatiques de carcinomes du côlon chez la souris, Wu [24] a étudié sa réponse à la chimiothérapie et son temps de survie : cette réponse était moins efficace chez les animaux isolés. L'isolation sociale est un modèle de manque d'interactions sociales qui est relativement comparable à la situation d'humains qui se sentent isolés. Chez les rongeurs, l'isolation sociale se traduit par des troubles comportementaux tels une agressivité accrue, un renforcement de l'activité psychomotrice et une réduction du temps de sommeil, ainsi que des troubles physiologiques comme l'élévation des niveaux plasmatiques de corticostérogène, de catécholamines et de CRF. L'implication du stress au niveau de la cancérogenèse a été envisagée à différents niveaux, incluant la stimulation directe de la croissance tumorale au niveau des métastases et la stimulation de l'angiogenèse à partir de l'activité de l'axe HPA, ainsi que par la suppression de l'immunité cellulaire, facilitant les métastases tumorales. Par ailleurs, les troubles comportementaux, l'anxiété et les troubles du sommeil peuvent réduire la résistance à la maladie.

Concernant l'homme, nous avons déjà présenté plus haut les études épidémiologiques impliquant le deuil abordé comme une détresse durable. Dans le cadre des effets immunologiques secondaires des événements de vie, un axe de recherche porte sur le stress chronique issu du diagnostic et du traitement chirurgical du cancer. Andersen et al. [25] ont étudié un groupe de 116 patientes récemment traitées chirurgicalement pour un cancer du sein invasif. Les niveaux de stress, mesurés à partir d'un autoquestionnaire portant sur les pensées intrusives et l'évitement à propos du cancer, ont été associés de façon significative à un effet négatif sur la lyse cellulaire NK, sur la réponse des cellules NK à l'interféron recombinant gamma et à une réponse proliférative réduite des lymphocytes sanguins périphériques au PHA et à la convaline, ainsi qu'à un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de la cellule T.

Antoni [9] aborde la question de l'effet que peut avoir le diagnostic de cancer et le traitement en termes de stress aigu et de stress chronique. Il y inclut leurs conséquences potentielles sur la compliance au traitement et les fonctionnements neuroendocrinien et immunitaire. Les éléments de stress et d'inquiétude, moins exprimés chez les hommes que chez les femmes, concernent les craintes de récurrence, d'être rendu malade ou endommagé par la thérapie, de ne pas voir ses enfants grandir, de mourir prématurément, d'avoir une vie réduite avec son compagnon/sa compagne et de perdre sa désirabilité et ses expériences sexuelles. L'ensemble peut conduire certaines personnes à adopter des mécanismes de défense qui ne feront qu'aggraver la tendance à développer des troubles psychiques (par exemple, le retrait et l'isolement).

Ces phénomènes comportementaux et biologiques peuvent logiquement contribuer à une progression locale et métastatique du trouble, du double fait d'une vulnérabilité psychologique accrue qui va renforcer celle au stress et ses effets, et d'une réduction des fonctions immunitaires qui surveillent le développement des métastases [25]. Les questions posées se situent non seulement au niveau neuro-immunitaire, mais également au niveau neuroendocrinien par l'effet que peut avoir le stress sur ce système, du moins lorsqu'il existe déjà des anomalies des taux de sécrétion. Cette question se pose naturellement pour le cortisol, mais également pour les hormones sexuelles (œstrogènes et testostérone).

Yehuda [26] pose la question de savoir si l'événement du cancer peut donner lieu à un état de stress posttraumatique (ESPT) stricto sensu. Cet état pourrait entraîner un maintien de la stimulation du système sympathique et de ses effets délétères sur l'apoptose. Un des arguments le plus fort pour le discuter est que le cancer reste une situation présente et ne se situe pas véritablement dans le passé. Par ailleurs, s'il est fréquent que des signes d'ESPT se rencontrent au tout début de l'annonce diagnostique et dans le contexte de l'intervention, seules 3 % des femmes ayant été dans cette situation après un cancer du sein présenteraient encore ces symptômes au bout d'un mois, délai nécessaire pour l'affirmation d'un ESPT. Ce chiffre est différent de celui de Butler et al. [27] et atteint 28 % dans un échantillon de 125 femmes présentant un cancer du sein avec métastases.

Le problème se pose néanmoins différemment si l'on considère la base biologique actuellement la plus probable de l'ESPT, à savoir une réponse cortisolique insuffisante pour arrêter la réaction sympathique, qui elle-même cesse normalement de stimuler l'axe HTA de sécrétion du cortisol. Dans ces conditions d'hyperactivation sympathique, l'événement ne sera pas seulement fortement mémorisé mais associé à une détresse subjective extrême. Le risque serait alors double : la détresse pourrait être responsable de réponses mal adaptées et, si l'on se réfère aux études d'Hasegawa et Saiki [23] et de Sastry et al. [19], le risque de stimulation adrénérgique du développement de la tumeur serait accru. Les études sur la cortisolémie chez les patients cancéreux ont montré un aplatissement anormal de la courbe plutôt qu'une véritable réduction initiale.

Ces études conduisent à prendre aussi en compte ce qui fait le lit de l'anxiété paroxystique et de la dépression, à savoir l'insécurité de base initiale et certaines caractéristiques individuelles et d'environnement. La réponse au stress et sa transformation en traumatisme se trouvent ainsi influencées par l'histoire antérieure ainsi que d'autres caractéristiques individuelles et sociales de vulnérabilité et de résilience, parmi lesquelles la psychopathologie, la personnalité et le soutien social.

## **Autres facteurs psychosociaux individuels de variabilité**

Depuis la revue de Levenson et Bemis [28], deux méta-analyses, celle de Herbert et Cohen [14], puis celle de Zorilla [29], ont montré que malgré la relative disparité des résultats des études menées sur la relation entre dépression et système immunitaire, les patients déprimés présentent en général une lymphopénie, une réduction des réponses lymphoprolifératives aux mitogènes non spécifiques et une baisse de l'activité cytotoxique des cellules NK. On se retrouve donc placé, avec certaines dépressions du moins, devant la question des relations entre troubles de l'immunité et cancer. Par ailleurs, l'étude de Brown [30] portant sur 205 patients porteurs de cancers hétérogènes dans leur localisation et utilisant un ensemble varié de mesures psychologiques a fait apparaître que la symptomatologie dépressive était le prédicteur psychologique le plus solide d'une réduction de survie, après contrôle des variables démographiques et médicales.

Parmi les éléments concernant la personnalité, les études de Shaffer [31] et Temoshok [32] ont souligné l'importance de la répression affective et d'un caractère apparemment coopérant et peu enclin à la colère comme facteurs de risque. L'étude récente de Giese-Davis [33] confirme ces résultats.

L'étude de Von Ah [34] a montré que l'optimisme modérait l'effet de niveau de stress élevé sur l'activité des cellules NK, mais pas celui de l'IFN- $\gamma$  dans le cancer du sein.

Garssen [8] a fait un nouveau point en 2002 sur le rôle des variables psychosociales, à partir d'une revue d'études réellement prospectives présentant une conception méthodologique adéquate et un nombre suffisant de sujets pour pouvoir tirer des conclusions. Ses résultats sont récapitulés dans le **tableau**.



**TABLEAU.** Résultats de Garssen [8] sur le rôle des variables psychosociales.

<i>Événements de vie</i>	Pas d'effet significatif retrouvé.
<i>Soutien social</i>	Résultats divergents. L'étude de Maunsell [35] a montré que la présence d'un confident augmentait la survie de 40 % dans une population de 224 femmes récemment diagnostiquées avec un cancer du sein.
<i>Personnalité et contrôle</i>	L'extraversion augmenterait la chance de survie (1 étude). Le sentiment de contrôle de la situation n'a eu un effet favorable que dans 1 étude sur 5. Globalement, les facteurs de personnalité ne semblent pas jouer un rôle important.
<i>Coping/Adaptation</i>	Un style de réponse d'abandon et d'absence d'espoir ou de pessimisme est associé avec un cours défavorable dans la plupart des études (6 sur 9).
<i>États émotionnels négatifs/Symptômes psychiatriques</i>	Pas de corrélation avec la dépression classique, mais corrélation forte avec le sentiment d'abandon.
<i>Diagnostiques psychiatriques</i>	Une dépression longue (plus de 6 ans) prédit le développement ultérieur d'un cancer.
<i>Répression</i>	Le rôle de la répression dans la progression du cancer est démontré dans 5 études sur 8.

Dans ses conclusions, Garssen souligne que malgré le fait que 75 % des 71 études montrent une association entre variables psychologiques et résultat de la maladie, aucun facteur n'a vraiment démontré son influence dans l'initiation ou dans la progression d'un cancer. La question qui se pose est alors de savoir si le rôle des facteurs psychosociaux est modeste, voire inexistant, ou si les méthodes de recherche utilisées ne seraient pas inadéquates. Cette question se pose avec toutes les pathologies à la fois très hétérogènes et évoluant suivant les différents stades de leur développement. Mais la raison probablement la plus importante pour ne pas avoir trouvé une relation déterminante est de ne pas avoir étudié l'interaction de plusieurs effets. Cette interaction a été démontrée dans cinq études, prenant en compte en particulier le genre ou l'âge. Elle apparaît également avec le type de cancer et le fait qu'il existe ou non d'autres facteurs de risque.

Les études de Levy et Herberman [36, 37], citées par Kiecolt-Glaser et Glaser [16], ont montré que trois variables intervenaient pour 51 % de la variance dans l'activité cellulaire de base des cellules NK chez des femmes avec un cancer du sein : l'adaptation de la patiente, le manque de soutien social, et les symptômes de fatigue et de dépression (intervention sur 30 % de la variance de l'activité cellulaire NK). Une étude a montré également que les niveaux d'activité des cellules NK étaient les plus bas chez les personnes qui avaient le plus lourd fardeau tumoral, une fois exclus les éventuels effets de la radiothérapie et de la chimiothérapie.

Parmi les femmes au stade I ou II de cancer, un niveau plus haut d'activité des cellules NK était associé à la perception d'un soutien émotionnel de haute qualité d'un époux ou d'une autre personne significative, à la perception d'un soutien social du médecin, à un statut œstrogéno-récepteur tumoral négatif, et à la recherche active de soutien social comme stratégie majeure d'adaptation [16].

Les facteurs professionnels ne semblent pas intervenir, alors qu'il ont été associés à des changements dans les niveaux d'hormones et dans la fonction immunitaire, et qu'il sont apparus comme des facteurs de risque dans les pathologies cardiovasculaires [38].

## **Implications thérapeutiques**

Même si ce faisceau d'éléments convergents sur le rôle potentiel du stress dans la promotion et la récurrence du cancer constitue davantage un argument fort plutôt qu'une preuve, il convient d'en tirer à la fois les meilleures implications en termes de réduction du risque et d'amélioration des chances. Tout d'abord, si l'on accepte le principe de convergence et même d'interaction entre facteurs somatiques et psychologiques, aujourd'hui démontré dans des pathologies plus faciles à observer comme les affections cutanées, gastro-entérologiques ou infectieuses, chaque action peut contribuer à modifier l'état de l'organisme par rapport à un seuil au-delà duquel il entre dans le champ du pathologique. Dans le cas du cancer, le modèle principal est que le franchissement de ce seuil signifie que les défenses de l'individu seront débordées. Mais on a vu également que ce mécanisme peut être associé à des actions plus directes du stress sur une tumeur déjà existante par l'intermédiaire du système sympathique. Selon les connaissances actuelles, les stress les plus dangereux pour des personnes vulnérables sont les stress chroniques à forte implication sympathique, c'est-à-dire se présentant comme des situations de danger et d'urgence et qui ne sont pas régulées correctement par l'axe neuro-endocrinien. Cette régulation peut être réduite probablement par des causes génétiques, mais également par des stress précoces, dont le rôle dans le développement ultérieur de troubles psychopathologiques a également été démontré. De façon corrélée ou indépendante, la dépression chronique et des situations durables de perte d'espoir et de désarroi constituent un facteur de risque, ainsi que la répression affective.

Tous ces éléments constituent le profil d'une population qui devrait faire l'objet d'une attention particulière lorsqu'un diagnostic de cancer est posé, d'autant que dans le cycle de vulnérabilité où elle est déjà, la survenue d'un événement à haut potentiel existentiel comme le cancer peut devenir un stress suffisamment important pour être durablement accompagné de détresse et de certains signes d'ESPT (cauchemars, hantise, évitement). On sait également que des mécanismes de défense comme l'isolement et l'évitement, loin de protéger, sont clairement identifiés comme des facteurs de risque.

La première attitude pourrait donc être la recherche systématique d'un état de stress chronique (dont un bon signe de dépistage se situe au niveau des troubles du sommeil et de l'activité sympathique) et des facteurs qui le favorisent, comme une insécurité de base, des expériences traumatiques précoces, voire des antécédents de traumatisme à forte charge qualitative (viol, maltraitance).

Dans ce contexte, éviter l'isolement, soutenir une recherche de soutien social, réduire le niveau de stress, rechercher et traiter une dépression, c'est-à-dire associer un ensemble de conduites d'accompagnement et de soins, peut être d'un grand apport. La question de la prescription de bêta-bloquants est posée par Hasegawa et Saiki [23]. Une intervention psychologique comme la relaxation (1 mois) est susceptible de renforcer l'activité des cellules NK. Ainsi, Kiecolt-Glaser et Glaser [16] ont étudié 61 adultes en bonne santé recevant un mois de formation à la relaxation musculaire progressive. L'activité cellulaire NK s'est élevée de 30 % en comparaison avec ceux qui ne recevaient aucun traitement ou seulement un contact social [17].

La période préopératoire semble également particulièrement importante à prendre en compte, et l'on sait les bénéfices qui ont pu en être tirés en termes de survie dans d'autres disciplines comme la cardiologie. Il serait intéressant de savoir si des interventions psychosociales mises en œuvre avant l'opération pourraient améliorer le statut immunologique postchirurgical.

Dans la phase secondaire, des traitements de groupe ont été utilisés avec succès, non seulement au niveau de l'amélioration de l'état psychologique, mais également au niveau de la survie. Il s'agit des études bien connues de Spiegel [39] et de Fawzy [40]. Les résultats de l'étude de Spiegel n'ont pas été confirmés par la nouvelle étude de 2007 [41]. Les études récentes de Van der Pompe en 2001 et de Cruess en 2000 [42], citées par Antoni [9], ont montré que des interventions psychosociales de groupe rétablissent le taux normal de cortisol et améliorent les réponses prolifératives lymphocytaires. Ces changements pourraient avoir un effet bénéfique sur l'évolution du cancer.

Ces techniques peuvent être relayées par des psychothérapies individuelles, à propos desquelles on ne dispose malheureusement pas actuellement d'évaluation d'efficacité en termes de survie, mais qui ont fait leurs preuves pour les troubles graves de la personnalité accompagnés de dépression, à savoir les psychothérapies psychodynamiques et les psychothérapies cognitivo-comportementales.

Nous en avons situé schématiquement trois étapes :

- soutien et réinvestissement du sens par la reconstitution d'un lien fort ;
- traitement profond de la dépression par une expression de l'histoire et sa réélaboration ;
- réaménagement de la relation à la séparation et à l'affirmation du moi dans la relation transférentielle, à la fois dans la cure et dans la reprise au cours de celle-ci des événements du quotidien. La question de l'identité et du désir sera réinterrogée à partir du bouleversement de l'image du corps et de soi produit par le cancer, tout particulièrement le cancer du sein.

## Conclusion

---

Deux approches différentes de cette question ont longtemps été abordées de façon isolée. La première, clinique, considère la trajectoire psychosomatique individuelle où interviennent à la fois des déterminants comme les facteurs génétiques, les facteurs d'environnement actuels et précoces, les effets secondaires d'adaptation psychique et comportementale, de troubles psychiatriques et somatiques. La seconde est celle des mécanismes biologiques (les relations entre les différents systèmes du stress et leurs inscriptions biologiques) qui accompagnent la relation à l'environnement. Ces deux approches commencent à trouver des espaces communs et complémentaires de modélisation et d'observation. Des constatations expérimentales à différents niveaux (cellulaire, systémique, animal, humain) reposent, sous une forme précise et nouvelle, certaines des questions issues des observations anciennes de cliniciens. Le stress constitue un concept fédérateur. Des recherches devraient pouvoir se développer sur des aspects précis comme l'annonce du diagnostic, la préparation préopératoire et le suivi d'interventions psychosociales. Elles associeraient à la fois des indicateurs de stress et de santé psychologique, et des indicateurs de stress portant sur les variables immunologiques, endocrinologiques et de santé [9, 43, 44].

## Références bibliographiques

---

- [1] Cancerbacup. <http://www.cancerbacup.org.uk/Qas/597>.
- [2] Yamey G. *Breast cancer and stress (Website of the week)*. *BMJ* 2002;324:1462.
- [3] Graham J, Ramirez, Love S et al. *Stressful life experiences and risk of relapse of breast cancer: observational cohort study*. *BMJ* 2002;324:1420.
- [4] Lillberg K, Verkasalo PK, Kaprio J et al. *Stressful life events and risk of breast cancer in 10,808 women: a cohort study*. *Am J Epidemiol* 2003;157(5):415-23.
- [5] Roseboom T, de Rooij S, Painter R. *The dutch famine and its long-term consequences for adult health*. *Early Hum Dev* 2006;82(8):485-91.
- [6] Nielsen NR, Zhang ZF, Kristensen TS et al. *Reported stress and risk of breast cancer: prospective cohort study*. *BMJ* doi:10.1136/bmj.38547.638183.06.
- [7] Kruk J. *Physical activity in the prevention of the most frequent chronic diseases: an analysis of the recent evidence*. *Asian Pac J Cancer Prev* 2007;8(3):325-38.
- [8] Garssen B. *Psycho-oncology and cancer: linking psychosocial factors with cancer development*. *European Society for Medical oncology* 2002.
- [9] Antoni MH. *Psycho-neuro-endocrinology and psycho-neuro-immunology of cancer: plausible mechanisms worth pursuing?* *Brain, Behavior and Immunity* 2003;17:S84-S01.
- [10] Thurin JM, Baumann N. *Stress, pathologies et immunité*. Paris Flammarion Médecine-Sciences 2003, 288p.
- [11] Thurin JM. *Mécanismes d'ajustement au stress*. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Psychiatrie, 37-400-C-20, 2008.
- [12] Kiecolt-Glaser JK, McGuire L, Robles TF. *Psycho-neuro-immunology and psychosomatic medicine: back to the future*. *Psychosomatic medicine* 2002;64:15-28.
- [13] Segerstrom SC, Miller GE. *Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry*. *Psychol Bull* 2004;130(4):601-30.

- [14] Herbert B, Cohen S. *Stress and immunity in humans: a meta-analytic review. Psychosomatic Medicine* 1993;55):364-79.
- [15] Dantzer R. *La psycho-neuro-immunologie ou l'étude des interactions entre le système nerveux et le système immunitaire. Document de cours. DU Stress, traumatisme et pathologies (Paris VI).*
- [16] Kiecolt-Glaser JK, Glaser R. *Psycho-neuro-immunology and cancer: fact of fiction? Eur J Cancer* 1999;35(11):1603-7.
- [17] Kiecolt-Glaser JK, Stephens R, Lipitz P et al. *Distress and DNA repair in human lymphocytes. J Behav Med* 1985;8:311-20.
- [18] Tomei LD, Kiecolt-Glaser JK, Kennedy S, Glaser R. *Psychological stress and phorbol ester inhibition of radiation-induced apoptosis in human PBLs. Psychiatr Res* 1990;33:59-71.
- [19] Sastry KS, Karpova Y, Prokopovich S et al. *Epinephrine protects cancer cells from apoptosis via activation of cAMP-dependent protein kinase and BAD phosphorylation. J Biol Chem* 2007;282(19):14094-100.
- [20] Su F, Ouyang N, Zhu P et al. *Psychological stress induces chemoresistance in breast cancer by up-regulating MDR1. Biochem Biophys Res Commun* 2005;329(3):888-97.
- [21] Ben-Eliyahu S. *The promotion of tumor metastasis by surgery and stress: immunological basis and implications for psycho-neuro-immunology. Brain, Behavior and Immunity* 2003;17:S27-S36.
- [22] Nielsen NR, Zhang ZF, Kristensen TS et al. *Self-reported stress and risk of breast cancer: prospective cohort study. BMJ* 2005;331:548.
- [23] Hasegawa H, Saiki I. *Psychosocial stress augments tumor development through  $\beta$ -adrenergic activation in mice. Jpn J Cancer Res* 2002;93:729-35.
- [24] Wu W, Jun Murata J, Hayashi K et al. *Social isolation stress impairs the resistance of mice to experimental liver metastasis of murine colon 26-L5 carcinoma cells. Biol Pharm Bull* 2001;24(7):772-6.
- [25] Andersen BL, Farrar WB, Golden-Kreutz D et al. *Stress and immune responses after surgical treatment for regional breast cancer. J Natl Cancer Inst* 1998;90(1):30-6.
- [26] Yehuda R. *Hypothalamic-pituitary-adrenal alterations in PTSD: are they relevant to understanding cortisol alterations in cancer? Brain Behav Immun* 2003;17(Suppl 1):S73-S83.
- [27] Butler LD, Koopman C, Classen C, Spiegel D. *Traumatic stress, life events, and emotional support in women with metastatic or recurrent breast cancer: cancer-related traumatic stress symptoms associated with past and current stressors. Health Psychol* 1999;18:555-60.
- [28] Levenson JL, Bemis C. *The role of psychological factors in cancer onset and progression. Psychosomatics* 1991;32(2):124-32.
- [29] Zorrilla EP, Luborsky L, McKay JR et al. *The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. Brain, Behavior and Immunity* 2001;15:199-226.
- [30] Brown KW, Levy AR, Rosberger Z, Edgar L. *Psychological distress and cancer survival: a follow-up study 10 years after diagnosis. Psychosomatic Medicine* 2003;65:636-43.
- [31] Shaffer JW, Graves PL, Swank RT, Pearson TA. *Clustering of personality traits in youth and the subsequent development of cancer among physicians. J Behav Med* 1987;10(5):441-7.
- [32] Temoshok L. *Personality, coping style, emotion and cancer: towards an integrative model. Cancer Surv* 1987;6(3):545-67.
- [33] Giese-Davis J, Conrad A, Nouriani B, Spiegel D. *Exploring emotion-regulation and autonomic physiology in metastatic breast cancer patients: repression, suppression, and restraint of hostility. Pers Individ Dif* 2008;44(1):226-37.
- [34] Von Ah D, Kang DH, Carpenter JS. *Stress, optimism, and social support: impact on immune responses in breast cancer. Res Nurs Health* 2007;30(1):72-83.
- [35] Maunsell E, Brisson J, Deschenes L. *Social support and survival among women with breast cancer. Cancer* 1995;76:631-7.
- [36] Levy SM, Herberman RB, Maluish AM et al. *Prognostic risk assessment in primary breast cancer by behavioural and immunological parameters. Health Psychol* 1985;4:99-113.

- [37] Levy SM, Herberman R, Lippman M, D'Angelo T. Correlation of stress factors with sustained depression of natural killer cell activity and predicted prognosis in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 1987;5:348-53.
- [38] Van Loon AJM, Tijhuis M, Surtees PG, Ormel J. Lifestyle risk factors for cancer: the relationship with psychosocial work environment. *Int J Epidemiol* 2000;29:785-92.
- [39] Spiegel D, Bloom JR, Kraemer HC et al. Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. *Lancet* 1989;1:888-901.
- [40] Fawzy IF, Fawzy NW, Hyun CS et al. Malignant melanoma: effects of an early structured psychiatric intervention, coping, and affective state on recurrence and survival 6 years later. *Archives of General Psychiatry* 1993;50:681-9.
- [41] Spiegel D, Butler LD, Giese-Davis J et al. Effects of supportive-expressive group therapy on survival of patients with metastatic breast cancer: a randomized prospective trial. *Cancer* 2007;110(5):1130-8.
- [42] Cruess DG, Antoni MH, McGregor BA et al. Cognitive behavioral stress management reduces serum cortisol by enhancing positive contributions among women being treated for early stage breast cancer. *Psychoso Med* 2000;62:304-8.
- [43] McEwen B, Seeman T. Protective and damaging effects of mediators of stress. Elaborating and testing the concepts of allostasis and allostatic load. *Ann NY Acad Sciences* 1999;896:30-47.
- [44] Seeman TE, Singer BH, Rowe RI et al. Price of adaptation - Allostatic load and its health consequences: McArthur studies of successful aging. *Arch Intern Med* 157:2259-68.