

Cancer du sein : le stress joue-t-il un rôle ?

Dr Jean-Michel THURIN

Psychiatre - psychosomaticien

École de psychosomatique - www.ecole-psychosomatique.org

Coordonnateur DU Stress, traumatisme et pathologies. Paris VI

Coordonnateur Réseau de Recherches Fondées sur les Pratiques Psychothérapiques

jmthurin@internet-medical.com



Nous allons aborder successivement

1. **Quatre études épidémiologiques** concernant la relation entre stress et cancer du sein et analyser la différence de leurs résultats
2. **Rappeler** que « le » stress mobilise **4 grands systèmes biologiques en interaction** et comment il peut intervenir sur les **défenses biologiques anti-cancéreuses**
3. **Préciser** que les **effets du stress** varient selon son **type** et selon l'implication de **variables psychosociales individuelles**
4. **Présenter quelques études** illustrant les conditions d'une **réduction majeure de l'activité immunitaire de défense** et l'impact potentiel des **variables psychosociales** dans le **cancer du sein**
5. **Nous terminerons** par une **synthèse** de ces éléments et **les conséquences pratiques** qui peuvent en être tirées.

Études épidémiologiques



Helping people live with cancer

FREEPHONE
HELPLINE
0808 800 1234

[About cancer](#) | [Cancer type](#) | [Treatments](#) | [Resources & support](#) | [Trials](#) | [Health professionals](#) | [News](#) | [Get involved](#)



[HOME](#) > [Q&AS](#) > Q-597

Does stress cause cancer?

There is a widespread public belief that stress can lead to cancer.

Over the last twenty years there have been many scientific studies looking at whether there really is a relationship between stress and cancer. These studies have used a number of different methods. Some have looked at women with benign and malignant (cancerous) breast lumps and compared the number of major stressful events in the five years or so before their condition was diagnosed, to see if the women with cancers had suffered more stress. Others have followed the lives of people who have been bereaved, or who were prisoners of war, to see if these stresses led to a greater chance of cancer developing in the future when compared to the normal population.

When the results of all these studies are analysed there is absolutely no evidence that stress does cause cancer.

- Le stress intervient-t-il dans le cancer du sein ?
 - Non, s'il l'on se réfère à l'étude de Graham et al. (2002) sur les événements de vie « *il n'y a aucune preuve que le stress cause le cancer* »
 - Oui, il peut être un des facteurs *qui influencent sa progression* si l'on se réfère aux études de Ramirez (1989), de Lillberg et al. (2003) et de Nielsen (2005)

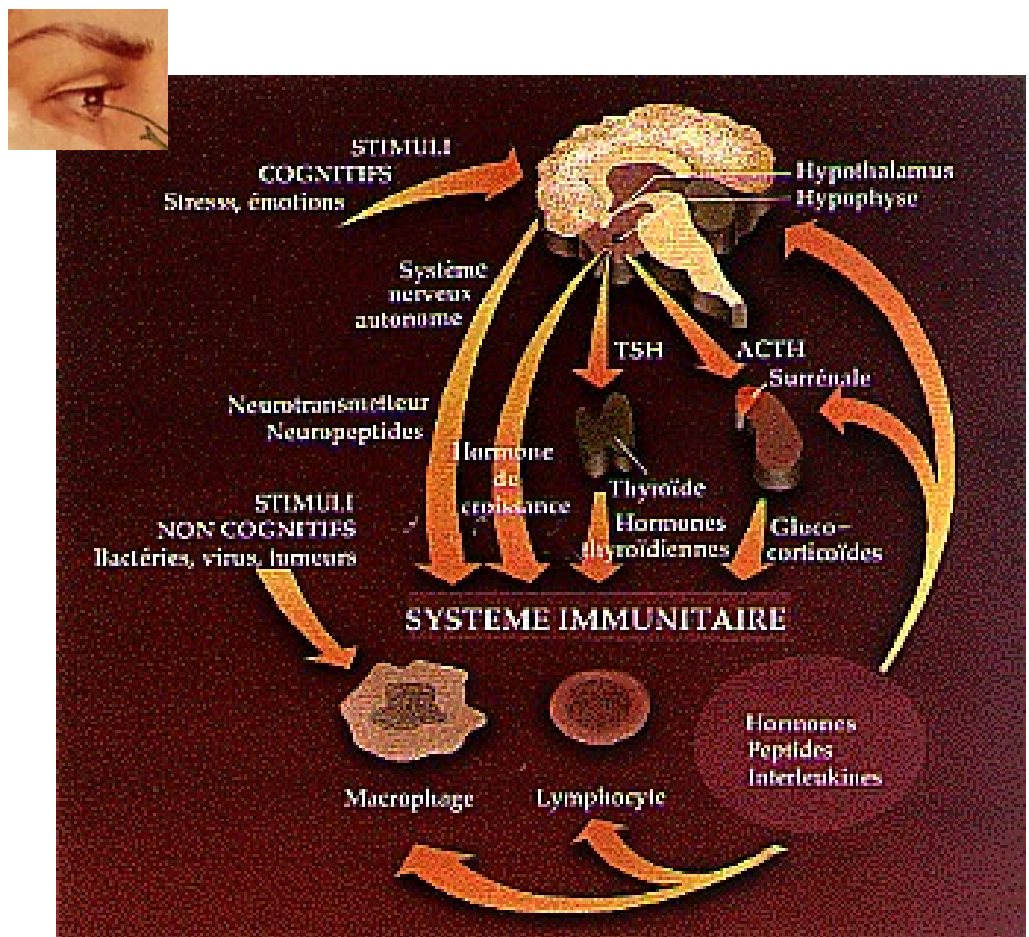
Comment expliquer cette différence de résultats ?

Graham, Ramirez et al. 2002	- 222 femmes < 60 ans récemment diagnostiquées avec cancer du sein - relation entre rechutes et expériences sévères de la vie ? et/ ou dépression (DSM) ? - contrôle des éléments biologiques - entretiens tous les 18 mois, de 1 an av ->5 ans après Δ ou récurrence avec échelle d'événements de vie.	- Pas d'augmentation de la récurrence chez les femmes ayant vécu une ou plusieurs expériences douloureuses <i>durant l'année précédent le diagnostic.</i> - Ne prend pas en compte l'expérience subjective de la personne concernant le stress.
Ramirez, Craig et al. 1989	- comparaison 50 femmes avec rechute / femmes sans rechute pendant la période de suivi - appariement patientes suivant des critères précis (stade de la ménopause, nombre de ganglions axillaires affectés, type histologique de la tumeur ; âge ; statut conjugal, classe sociale, présence ou non d'enfants à la maison)	- Risque relatif x de 1 à 5 selon gravité des événements de vie - Evaluation qualitative et quantitative des événements de vie par tiers aveugle
Lillberg et al. 2003	- cohorte prospective 10808 femmes - auto-questionnaire initial événements + signes de stress, dépression, vécu (dimension individuelle objective) - distinction des jumeaux monozygotes et hétérozygotes élimine impact d'un facteur génétique. - prise en compte des autres facteurs de risque et âge plus tardif de la première grossesse ou absence de grossesse	- Seuls les événements à risque important ont un impact : à savoir : divorce (HR=2.07), mort du conjoint (1.64), mort ou cancer d'un enfant. - Rôle + de l'accumulation antérieure d'événements de vie - Référence à étude Jacobs 2000 influence décès de la mère durant l'enfance
Nielsen et al. 2005	- étude prospective de cohorte 251 femmes. - interrogatoire sur niveaux de stress définis par tension, nervosité, impatience, anxiété, perte de sommeil /intensité/fréquence -> score de 0 à 6 –	Réduction de 8% du risque de cancer primaire du sein à chaque niveau de l'échelle de stress, concerne particulièrement les femmes sous hormonothérapie.

Différenciation sur temps pris en compte, gravité qualitative de l'événement, antécédents, stress majeur / stress chronique

Mécanismes potentiels d'un rôle du stress sur cancer du sein (1)

Rappel : stress et répercussions biologiques



Deux entrées de stress : cognitifs et non cognitifs
conjugaison possible contexte opératoire

Quatre systèmes en interaction

- Systeme nerveux central
 - Systeme nerveux autonome
 - Systeme neuroendocrinien
 - Systeme immunitaire
- L'étude de cet ensemble constitue le champ de la psycho-neuro-endocrino-immunologie

Mécanismes de défense biologiques

- « Le » stress peut produire une réduction des mécanismes de défense / cancer à trois niveaux (Kiecolt-Glaser 1999)
 - activité cellules NK (réduction)
 - NK : Défense contre infections virales et surveillance des cellules tumorales, notamment métastatiques + rôle de communication et d'activité immunitaire
 - défenses corporelles (réduction)
 - Destruction agents chimiques carcinogènes par enzymes : ↓ chez animal
 - réparation de l'ADN : ↓ chez patients déprimés
 - destruction de l'ADN mutant par SI
 - Apoptose (réduction – absence)
 - interruption prolifération et différenciation cellulaire, éventuellement mort cellulaire, si cellules irréparables. Effet négatif du sympathique (Su 2005, Sastry 2007)

La réduction de l'élimination et de la réparation des cellules malades et l'accroissement de risques malins peuvent se conjuguer

- Une régulation paradoxale
 - Le stress chronique diminue la sécrétion d'oestrogènes
 - ⇒ réduction du risque de cancer du sein, notamment en cas de traitement substitutif

(Nielsen et al. 2005)

Variété des effets du stress

Selon son type

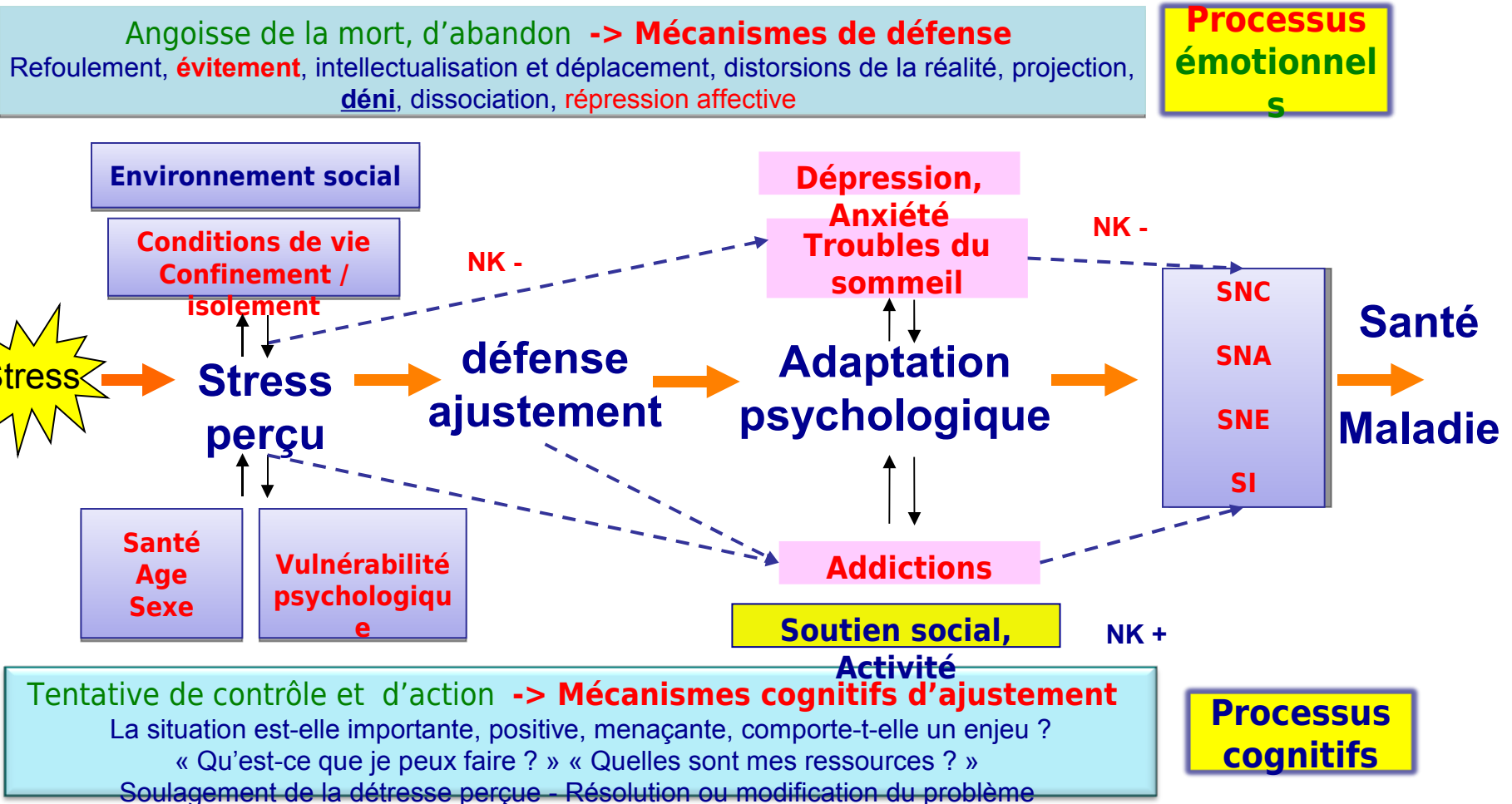
	Syst. sympathique et endocrinien	immunitaire
Événements stressants aigus (quelques minutes, saut en parachute, exercice dialogue ou de mathématiques)	sympathique	<i>Stimulent</i> immunité naturelle , <i>réduisent</i> un peu immunité spécifique
Stress courts (examens, ...)	sympathique + neuroendocrinien	<i>Suppriment</i> immunité spécifique cellulaire (Th1) inflammatoire tout en <i>préservant</i> immunité spécifique humorale (Th2) anti-infl
Stress de confinement et isolement Stress aigu d'événements majeurs (deuil, traumatismes annonce cancer)	Neuroendocrinien + sympathique Cortisol  (deuil) Cortisol  (ESPT)	Hyper activation sympathique Réduisent activité NK, <i>Libèrent</i> réactions inflammatoires (ESPT)
Stress les plus chroniques (changement identités et rôles sociaux, soignants) Effets émotionnels LT exp traumatiques graves (abus sexuel, torture, ...)	Neuroendocrinien Cortisol  Sympathique 	Réduisent globalement activité NK  = réduction H sexuelles  = Inflammation activité NK + sympathique + fact risque

Plus le stress est intense et long, plus le système immunitaire bascule de l'adaptatif au délétère

ESPT = état de stress post-traumatique

Variété des effets du stress

Selon la personne



Confinement et isolement

Chez l'animal avec implantation tumeur cancéreuse

- **Hasegawa et Saiki (2002)** : conditions de « logement »
 - Souris de même sexe regroupées avec espace normal (G), entassement (GE), isolement (I)
 - Après 3 semaines d'acclimatation, injection suspension cancéreuse dans patte
 - Après 3 semaines, animaux sacrifiés et anapath. **Atrophie thymus et croissance tumeur** : +++ chez souris GE, ++ souris I, + souris G (probablement stress de dominance)
 - Croissance tumeur et régression thymus supprimés par B-bloquant non sélectif, propranolol (avlocardyl©) ; pas d'action du cortisol. Effet adrénergique réversible
 - Résultats analogues étude de Su et al. (2005) sur cellules cancer du sein implantées avec **réduction activité chimiothérapie**.
- **Wu et al. (2001)** : isolation sociale
 - Troubles comportementaux (↗ agressivité, activité psychomotrice, ↘ sommeil), + troubles physiologiques avec ↗ CRF et cortisol, ↗ catécholamine.
 - Stimulation angiogénèse et suppression immunité cellulaire -> accélération croissance métastases, réduction du temps de survie, réduction réponse chimiothérapie.

Expérience du cancer et stress majeur

- Andersen et al. (1998) : 116 patientes récemment traitées chirurgicalement pour cancer du sein invasif
 - **Niveaux de stress** associés de façon significative à un effet négatif sur la lyse cellulaire NK, réponse à interféron, réponse des lymphocytes sanguins à PHA
- Antoni (2003) : l'expérience du cancer est un stress majeur
 - Centré sur tout ce qui peut être perdu, -> vulnérabilité psychologique accrue (renforçant stress et mécanismes de défense tels que retrait)
 - Effets de la perturbation du système HPA (cortisol) sur l'immunité spécifique et lyse NK
- Yehuda (2003) : l'événement cancer peut-il donner lieu à ESPT ?
 - Indirectement risque d'hyperactivité sympathique -> vulnérabilité accrue (détresse et réponses mal adaptées) + stimulation adrénergique de la tumeur ?

Études (3) (chez l'humain)

Variables psychosociales dans cancer du sein et activité des cellules NK

- Levy et Herberman et al. (1990, 1991)
 - Parmi 61 femmes cancer stade 1 ou 2
 - niveau plus haut d'**activité des cellules NK** associé à perception de soutien émotionnel de haute-qualité d'un époux ou d'une autre personne significative, et du soutien du médecin
 - Importance recherche de soutien social
 - Parmi 90 femmes cancer stade 1 ou 2 diagnostic récent suivies 5-7 ans
 - Activité **cellules NK** fort prédicteur de récurrence
 - 51% variance activité cellules NK relative à
 - inadaptation de la patiente ;
 - manque de soutien social ;
 - symptômes de fatigue et de dépression (intervention sur 30% de la variance de l'activité cellulaire NK).

Études (3) (chez l'humain)

Impact des facteurs psychosociaux

événements de vie généraux / particuliers	Pas d'effet significatif retrouvé + situation de vulnérabilité particulière : oui sur immunité
soutien social	Résultats divergents. Étude de Maunsell <i>et al.</i> a montré que l'existence d'un confident augmentait la survie de 40% dans une population de 224 femmes récemment diagnostiquées avec un cancer du sein.
personnalité et contrôle	Extraversion : augmenterait la chance de survie (1 étude). Sentiment de contrôle de la situation : effet favorable dans 1 ét. / 5. Globalement, facteurs personnalité ne semblent pas jouer rôle important.
Coping / adaptation	Style réponse abandon et absence d'espoir, ou pessimisme : associé avec cours défavorable dans 6 études sur 9
États émotionnels négatifs	Sentiment d'abandon : corrélation défavorable forte Insécurité de base : non étudiée
Symptômes et diagnostics psychiatriques	Dépression longue (plus de 6 ans) : influence défavorable. Pas de corrélation avec dépression classique. Stress post-traumatique : réduction activité cellules NK
Répression affective	Répression affective : rôle dans progression cancer 5 études sur 8.

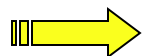
D'après Garssen (2002)

Synthèse

- Les approches simplistes sont dépassées.
- Les stress ne sont pas génériques. Les réponses immunitaire, endocrinienne, sympathique et cérébrale impliquent une cascade de réponses et d'événements qui se déroulent dans le temps et impliquent des variables individuelles et inter-individuelles.
- Les stress ne sont pas seulement antérieurs ou externes au cancer. **Ceux liés à son annonce, aux traitements entrepris et à la période de suivi sont à prendre en compte.**
- Les connaissances actuelles et différentes études montrent que des stress majeurs sont susceptibles d'intervenir sur le cancer du sein suivant différentes modalités
 - dérégulation axe HPA avec répercussions sur les autres systèmes
 - Réduction de fonctionnalité des cellules NK et du système immunitaire
 - Inhibition des défenses biologiques anticancéreuses majeures et de la chimiothérapie via la voie sympathique directe

Implications pratiques

- Au niveau psychologique : des configurations définissent des profils de risque (personnes les + vulnérables) :
 - Événements majeurs mettant en jeu les relations essentielles,
 - Antécédents de traumatismes précoces majeurs
 - Stress chroniques de condition à forte implication sympathique, c'est-à-dire se présentant comme des situations inévitables de « danger » et « d'urgence » et non régulées correctement par axe neuroendocrinien.
 - Dépression chronique, situations durables perte d'espoir et désarroi, absence d'expression émotionnelle, isolement
 - Auxquels s'ajoutent éléments relatifs au cancer



importance recherche situations de vulnérabilité particulière (stress chronique, insécurité de base, expériences traumatiques précoces, dépression, retrait, abandon)

Implications pratiques

- Attitudes thérapeutiques
 - Prendre en compte situation de stress aigu annonce du diagnostic, dans bilan préopératoire et chimiothérapie. Recherche ESPT
-> interventions
 - Conseils à patiente : éviter isolement, rechercher soutien social, réduire niveau et charge du stress, traiter une dépression durable, prendre soin de soi.
 - Prescription : B-bloquants si hyperactivité sympathique* ?
Antidépresseurs ?
 - Relaxation (action sur NK démontrée (K-G)) ? Thérapies de groupe, soutien, expression émotionnelle
 - Consultation psychiatre et envisager psychothérapie individuelle quand état de stress aigu, traumatismes graves antérieurs associés position d'abandon, de retrait et dépression.

- Merci de votre attention.

