



Stress et cancer du sein : idées reçues vs connaissances actuelles

Dr Reich Michel

Equipe de Psycho-oncologie

39^{ème} Journées de la Société Française de
sénologie et pathologie mammaire

Lille le 9 novembre 2017



Conflits d'intérêts

✓ AUCUN en lien avec cette présentation

Stress et cancer

« **L'influence du moral sur la production du cancer** a été admise par tous les auteurs qui ont écrit sur cette matière mais lorsqu'on note les observations et les faits sur lesquels ils basent cette assertion, on est étonné de n'en point trouver, et de n'y trouver que des **impressions** »

Hermann LEBERT **1851**
(pionnier du microscope en anatomo-pathologie)

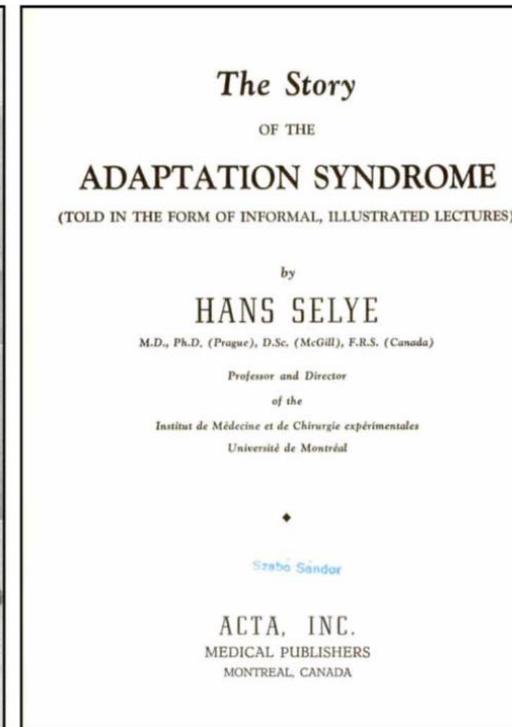
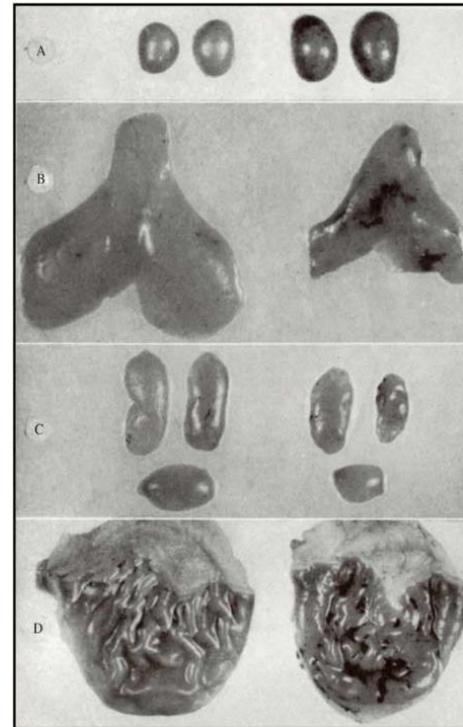
« Les **études** réalisées ces **trente dernières années** s'intéressant aux relations entre facteurs psychologiques, incluant les stress et le risque de cancer ont donné des **résultats contradictoires**. Bien que certaines études aient montré un lien entre des facteurs psychologiques et l'augmentation du risque de cancer, une **relation directe de cause à effet n'a pas été prouvée** »

NCI Bethesda **2012**
<https://www.cancer.gov/about-cancer/coping>

Le concept de stress Hans Selye , 1952

Cascade du stress ou syndrome d'adaptation au stress :

- **Réaction d'alarme** : les forces de défense sont mobilisées
- **Stade de résistance** : adaptation à l'agent stressant
- **Stade d'épuisement** : atteint si l'agent stressant est suffisamment puissant et agit longtemps.
- **Phase de récupération** : résilience



Comment prouver que le stress augmente le risque de cancer du sein ?

- ✓ Bon sens populaire vs théories profanes
- ✓ Ouvrage de vulgarisation
- ✓ Associations et lobbies
- ✓ Ouvrages scientifiques
- ✓ Hypothèses biologiques : neuro-immuno-endocrinologiques + biologie moléculaire
- ✓ Facteurs psychosociaux / personnalité
- ✓ Etudes expérimentales
- ✓ Etudes épidémiologiques

Théories profanes

- ✓ Les **théories subjectives** de la maladie font ainsi partie de la **reconstruction du monde des patients**.
(attribution causalité externe vs interne)
 - mécanisme de défense (pour permettre une adaptation / situation médicale) **à respecter**
 - nécessaire pour donner du sens à du non sens / survenue du cancer *Alby N et al, Le Journal des Psychologues 1999*
- ✓ Les **théories psychologisantes** ou psychologismes (le fait de tout réduire à des facteurs psychologiques) **renforcent les mécanismes de culpabilisation** et la croyance, porteuse de déception:
 - **réductionnisme psychologique confortable pour les patientes mais pas pour le scientifique**
 - **à bannir**

Messages

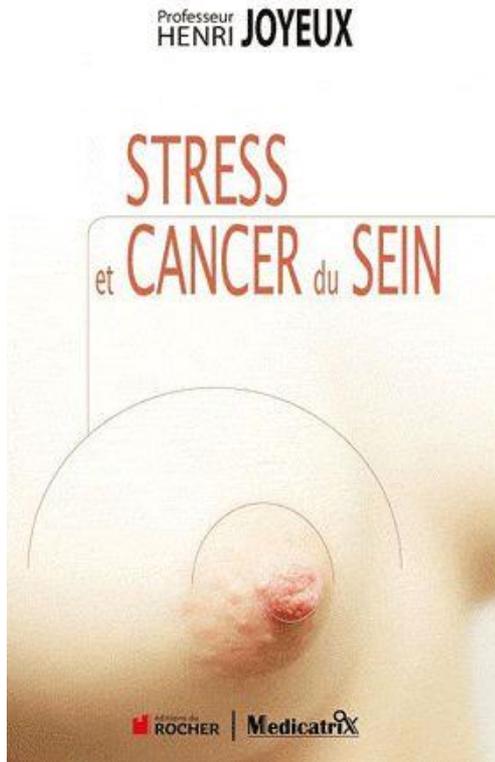
C'est surtout la représentation « stressante » que les patientes vont se faire de l'événement plutôt que l'événement en tant que tel qui est important à considérer

Stress ⇒ cancer : OUI pour patient mais NON pour le médecin

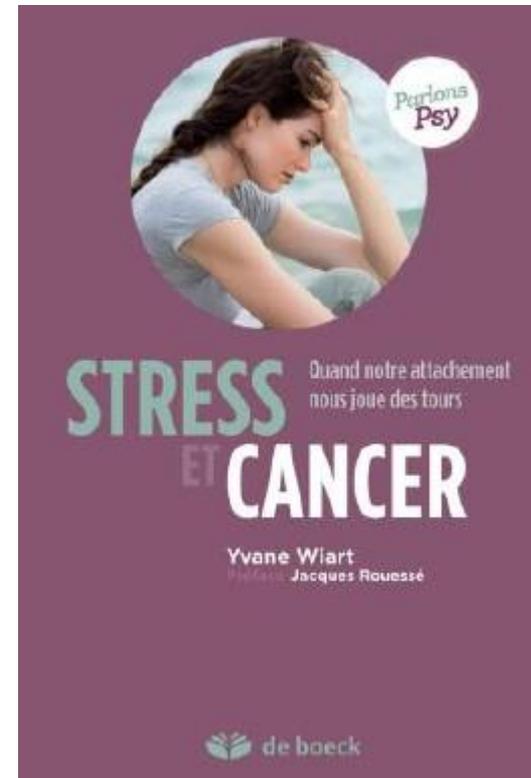
« S'il faut rester attentif à la manière dont la patiente rattache la maladie à des événements stressants du passé, il ne faut pas pour autant renforcer cette croyance »

Ouvrages de vulgarisation

2011



2014



Ouvrages de vulgarisation

- ✓ Vont **dans le sens des patientes** et nourrir ces croyances sur l'implication du stress:
« prêcher des converties »
 - ✓ Tenir un discours qu'elles ont envie d'entendre
 - ✓ En s'appuyant sur un **pseudo corpus scientifique** « théorique », les médias et certains médecins pour valider la psychogenèse du cancer du sein :
 - Oui le stress \Rightarrow cancer du sein
 - Oui le cancer résulterait d'un « drame dans le nid » suite à un conflit affectif, maternel !!
- \Rightarrow Pas d'écho avéré dans le monde médico-scientifique rationnel

Message

- ✓ « *En plus d'être infondées, ces théories **brouillent les messages d'information et de prévention**. L'alcool et le tabac, par exemple, sont des causes réelles et scientifiquement prouvées. Plutôt que de désigner des coupables sans preuve, on ferait mieux de combattre ceux qui existent !* »

Sarah Dauchy, psychiatre IGR, présidente SFPO

LOBBIES

CANCER AND STRESS

The stress of cancer can cause 1,400 chemical changes in the body!

To the body, stress is a perceived threat to survival.

When sustained over time, stress can decrease healing and survival rates in cancer patients.

Perceived Stressors: Real Threats or Not?

Stress is not "out there." It is our emotional response to something out there.

Perceived stress is often more impactful than actual stressors.

Stress Impacts All Our Relationships

Relationship with ourselves

Relationships with others

Common Perceptions Which Activate Stress

This cancer will take my life.
It must be my fault. God is punishing me.
Life as I knew it is over.
Treatment is dangerous and ineffective.

Stress



- Increased stress depresses immune system function, which protects you from cancer
- Increased stress decreases survival in cancer patients
- Stress management improves quality of life

www.designsforhealth.com

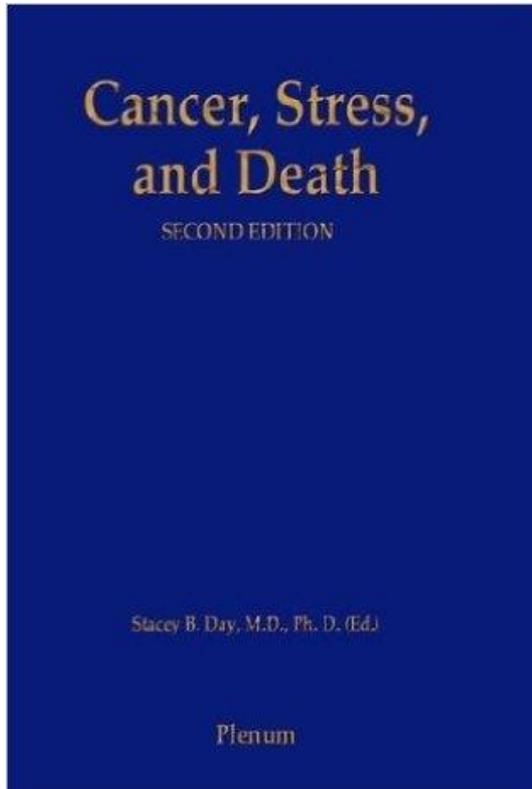
designs for health
Science first.

- ✓ S'appuyer sur des études pseudo-scientifiques avec une **méthodologie faible**
 - ✓ Jouer sur **les angoisses** des patientes pour leur vendre :
 - des ouvrages grands publics
 - des pseudo-techniques
 - de l'espoir vs culpabilité
 - attention à **l'embrigadement sectaire**
- ⇒ ne pas légitimer ce discours

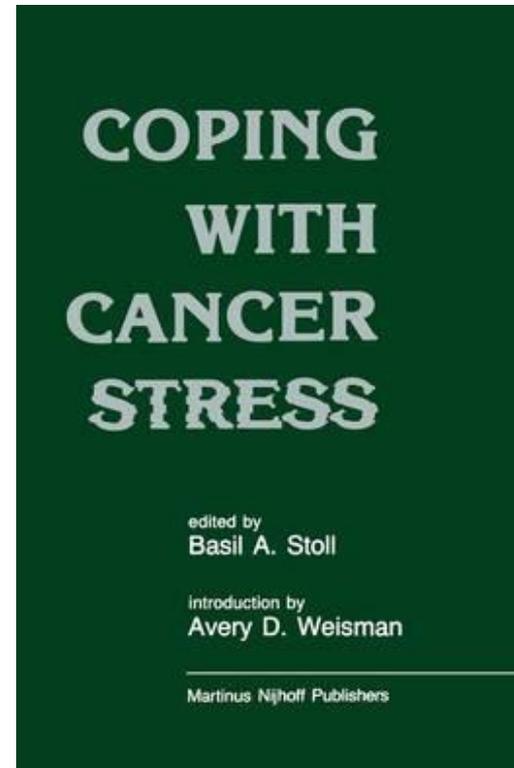


Ouvrages scientifiques

1986

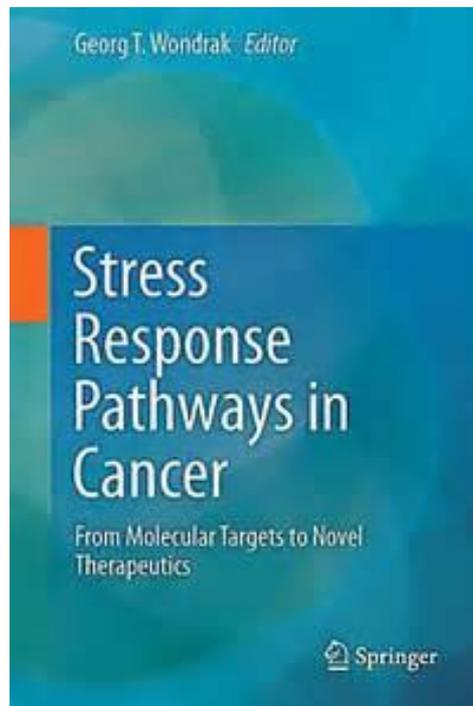


1986



Ouvrages scientifiques

2015



- ✓ It is now **established** that **dysregulated cell stress response pathways** play a critical **role in tumorigenesis**, and a refined mechanistic understanding of this phenomenon at the molecular level promises to open new avenues for **targeted therapeutic**

⇒ **piste intéressante**

Facteurs biologiques

- ✓ Effets du stress sur le développement de cancer spécifiquement du sein : **rôle du cortisol** (« hormone du stress ») dans le développement de la glande mammaire

Wintermantel TM et al Mol Endocrinol 2005; Reichardt H et al Eur J Endocrinol 2001

- ✓ **Rôle du stress oxydatif** sur le développement du cancer du sein

Gurer-Orhan H et al Curr Med Chem 2017; Hecht F et al Tumour Biol 2016

- ✓ **Régulation basse du gène BRCA1** après exposition chronique et continu de cortisol

Bellacosa A et al Cancer Prev Res 2010; Antonova L et al, Genes Chromosomes Cancer 2008

Mécanismes biologiques et moléculaires: stress et cancer

Altération neuroendocrine

- de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien régulant le relargage des **glucocorticoïdes**
- du système nerveux sympathique régulant les taux de **catécholamines**

Ross K J Natl Cancer Inst 2008

Altération moléculaire

- Modulation et suppression des mécanismes d'**apoptose**
Feng Z et al J Cell Biol 1995; Amsterdam A et al Biochem Pharmacol 2002

Altération du système immunitaire

- par hyperactivation du système **allostatique**
- diminution activité NK, IFN γ
Reiche EM et al Lancet Oncol 2004; Yang E et al Brain Behav Immun 2003

Altération de la réparation DNA, de la croissance tumorale et de l'angiogénèse

- par relargage des hormones de stress, **mutagenèse**
Antonova L et al Breast Cancer Res 2011; Lutgendorf SK et al JCO 2005;

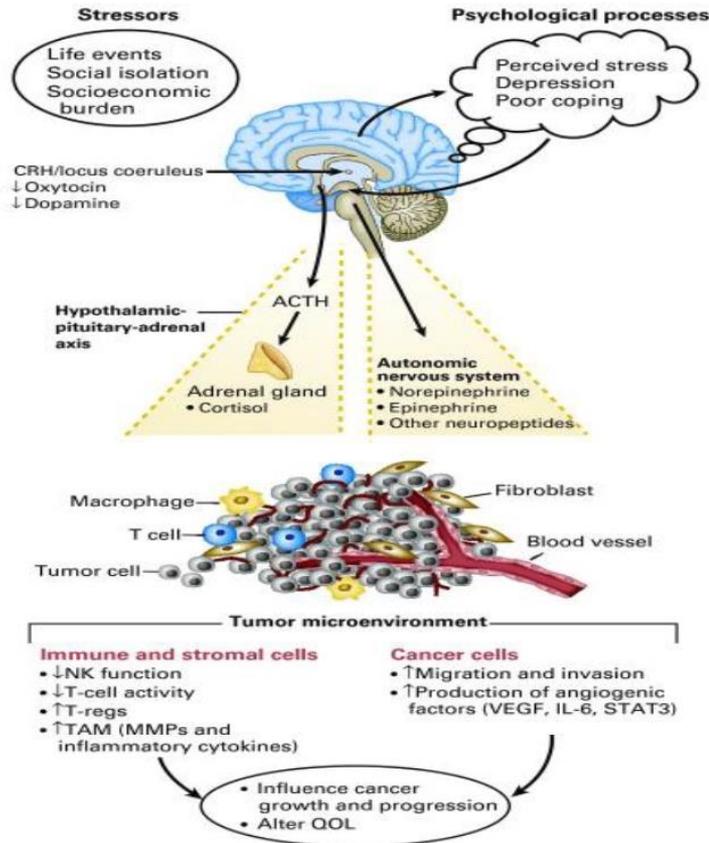
Psychoneuroimmunologie

- ✓ Le stress chronique qu'il soit de nature physiologique ou psychologique, **pourrait contribuer à affaiblir ou à dérégler le système immunitaire** et avoir une incidence délétère sur la santé
- ✓ Stress, pensées et émotions négatives
⇒ **surproduction de cytokines** ce qui contribuerait à aggraver divers processus inflammatoires associés à un grand nombre de maladies, dont le cancer

Nausheen B et al Psychosom Med 2010

- ✓ **Corrélation ne veut pas dire causalité**

Facteurs psychosociaux et environnementaux



Lutgendorf SK et al JCO 2010

- Doivent impacter directement le système **nerveux, endocrinien et immunitaire**
- Doivent impacter indirectement en affectant les comportements :
 - **Hygiène de vie** alimentaire, sportive, sommeil
 - Modifications des **addictions**: tabac, alcool, autres (jeux vidéo, internet)

Dumalaon-Canaria JA et al Cancer Causes Control 2014; Andreu Y et al Psychol Health 2012

Stress et personnalité et cancer du sein

- ✓ Facteurs prédicteurs de survenue de cancer du sein
- Traits de personnalité avec tendance à la **répression des affects** et **alexithymie** (anciennement personnalité de type C)
- Faiblesse du soutien social
- Style de coping négatif : répression, déni, évitement

En faveur d'un lien + (association):

Butow PN et al J Psychosom Res 2000; Cooper CL et al Psychol Med 1993;

En faveur d'un lien – (pas d'association):

*Bleiker EM et al Patient Educ Couns 1999; Schapiro I et al Am J Epidemiol 2001;
Schraub S et al Rev Epidemiol Sante Publique 2009; Jokela M et al Br J Cancer 2014*

⇒ Résultats contradictoires

⇒ Liens entre une personnalité de type C et risque de cancer n'ont toujours pas été démontrés

Blatny M et al Vnitr Lek 2008

Etudes expérimentales

- ✓ Recherchent une corrélation entre un stress induit expérimentalement et un développement tumoral chez l'animal
- ✓ Le stress psychologique pourrait affecter la croissance tumorale et son potentiel métastatique (études chez la souris)

Moreno-Smith M et al Future Oncology 2010

⇒ Difficulté d'extrapolation chez l'homme des études expérimentales faites chez l'animal

Message

- ✓ *Même si l'existence de liens directs entre émotion et immunité a été établie, les **résultats** de l'ensemble des études menées sont **trop contradictoires** pour conclure que le stress chronique épuise le système immunitaire jusqu'à en faire le lit de la maladie. Ce sont avant tout des **agents indirects**, et généralement sous estimés qui lient nos **comportements** à une **baisse de l'immunité** : carences de sommeil, excès alimentaires, de tabac et d'alcool, ou encore réticence à se présenter aux consultations médicales »*

Dauchy S, psychiatre IGR, présidente SFPO

- ✓ **Stress** ⇒ **Cancer du sein ???**
- ✓ Cette assertion n'est pas évidente en soi car il existe de **multiples biais** :
 - **Désign** de l'étude et de la méthodologie
 - L'existence de **facteurs comportementaux**
 - L'existence de multiples **facteurs confondants**
 - Le **temps d'exposition** au stress (aigu vs chronique)
 - Le **type d'exposition** au stress (travail, guerre, attentat,...)
 - Le **temps de la mesure** du stress (avant ou après le cancer)
 - *Antonova L et al Breast Cancer Res 2011*

Facteurs comportementaux (« life style »)

- ✓ Les patientes sous stress vont adopter des **comportements à risque** : addictions (tabac, alcool), alimentation défavorable, hyperphagie, faible activité physique,... autant de facteurs de risque cancérigène
 - ✓ Les patientes sous stress chronique vont développer un **sentiment de désespoir et d'impuissance** et être peu enclin à suivre le traitement du cancer ou l'interrompre prématurément
- ⇒ Difficulté à séparer les **effets du stress** et ceux **provoqués** par d'autres facteurs comme le tabagisme, la surcharge pondérale ou les antécédents familiaux

Dalton SO et al Eur J cancer 2002; Dauchy S, site web ligue contre le cancer 2016

Facteurs confondants

1) Facteurs environnementaux

- Les patientes peuvent travailler dans certains **milieux professionnels** qui exposent au risque de cancer du fait d'une **exposition** à certaines **substances cancérigènes**

Settimi L et al Am J Ind Med 1999

2) Facteurs socio-économiques

- Les populations ayant un **niveau socio-économique bas** ou défavorisé sont plus enclin à adopter des **comportements à risque** de cancer

Matthews K et al Ann NY Acad Sci 2010

3) Facteurs culturels

- Les patientes **rurales** sont moins enclin à tenir compte de leur santé que les patientes **citadines**
- Prise d'hormones ou pas

Michael Y et al Health Psychol 2009

Temps d'exposition au stress

- Le **temps** et la **période d'exposition** au stress (précoce vs tardif : enfance et adolescence)
Eskelinen M et al Anticancer Res 2010
- La **mesure** de cette exposition au stress avant ou après la survenue du cancer (rétrospectif + surestimation niveau de stress antérieur)
- le **délai** entre la mesure du stress et l'observation des cas de cancers (délai de latence long)
- La **méconnaissance** de l'**ancienneté du processus** cancéreux et de la durée de la **phase infraclinique**.

Antonova L et al Breast Cancer Research 2011; Strange K et al Neurotoxicol Teratol 2000; Sklar L et al Psychosom Med 1980

Type d'exposition au stress

- ✓ Corrélation + : Stress induits par des **événements de vie majeurs** (survivants Holocauste, perte de sa mère précocement,...)
Keinan-Boker I et al J Natl Cancer Inst 2009; Jacobs J et al Psychol Med 2000

- ✓ Corrélation - : **stress du quotidien** (travail, famille, ...) très variable
Antonova L et al Breast Cancer Res 2011

⇒ Résultats contradictoires

Messages

- ✓ Il est donc difficile de mesurer d'un point de vue épidémiologique :
 - l'**implication** des **facteurs psychologiques** dont le stress dans la **genèse** d'un cancer.
 - le lien entre le **niveau** de stress et le **risque** de cancer

⇒ Difficulté de distinguer si l'apparition du cancer est due aux effets du stress ou à ces facteurs confondants et comportementaux

Etudes de recherches sur le stress dans le cancer du sein

- **Etudes cas contrôles peu fiables donc moins pertinentes**
 - rétrospectives, se fait sur des registres
 - biais méthodologiques de type biais de rappel (exemple : les patients cherchent une explication à leur cancer : « c'est le stress Docteur ? » et rapportent plus d'événements de vie « stressants »)
- **Etudes comparatives vs groupe contrôle plus objectives**
 - lient des données préexistantes : registre épidémiologique des cancers liés à d'autres registres : naissances, mariage, divorce
 - groupe contrôle non affecté par le stress
 - limités par le faible nombre de données sur le stress
- **Etudes prospectives objectives donc plus pertinentes**
 - méthodologie forte : les patients sont interrogés sur leur exposition au stress avant de recevoir le dg de cancer (ex avant le résultat d'une biopsie)
 - échantillon important (cohortes)
 - tient compte des facteurs confondants
 - focalisation sur des types de stress spécifiques et sur la durée d'exposition à ces stress
 - résultats contradictoires
- **Etudes de revues et métaanalyses très objectives**
 - Méthodologie forte

Etudes	N	Symptômes	Résultats
Schoemaker MJ et al, Breast Cancer Res 2016 Etude britannique (2003-2010)	106000 dont 1783 BC	Stress	Pas de liens entre life events , stress perçu et survenue du cancer (5 ans avant)
Butow P et al, IPOS 2016 Etude australienne (15 ans)	2739 BC	Stress	Pas de liens retrouvés entre stressors aigus ou chroniques, soutien social, détresse psychologique (anxiété/dépression), traits de personnalité (optimisme, contrôle de la colère, répression des affects) et incidence du cancer du sein
Surtees PG et al, Breast Cancer Res Treat 2010 Étude britannique (1996-2000)	11467 dont 313 BC	Stress	Pas de liens observés entre chacun des événements de vie sociaux et la survenue d'un cancer du sein

Etudes	N	Symptômes	Résultats
Fallah R et al Asian Pac. J. Cancer Prev. 2016 Etude iranienne (2001-2011)	355 BC vs 516 TB	Stress	Pas d'association significative entre ATCD d'événements de vie et incidence du cancer du sein Seul FDR : " problèmes interpersonnels avec le conjoint"
Korda-Vidić V et al Psychiatr Danub 2015 Etude Bosnie-Herzegovine (2008-9)	200 dont 100 BC	Stress (guerre 1992-95)	Association significative entre stress traumatique (guerre) et cancer du sein (39% <50 ans)
Lillberg K et al Am J Epidemiol 2003 Etude finlandaise (1982-1996)	10808 dont 180 BC	Stress	Liens observés entre événements de vie (4 au moins: divorce, dc conjoint) et la survenue d'un cancer du sein

Etudes	N	Symptômes	Résultats
<p>Lin Y et al, J Exp Clin Cancer Res 2013 (1995-2012)</p>	<p>99807 BC (307 études dont 7 retenues: 4 Cas contrôles, 3 études de cohortes)</p>	<p>Stress</p>	<p>Lien + entre life events marquants et survenue du cancer OR : 1,51 (95%CI.1,15-1,97,p=0,003)</p>
<p>Heikkilä K et al, BMJ 2013 Etude européenne (DK,Sw, Fr, UK,PB) (1985-2008)</p>	<p>1010 BC /5700 cancers (12 études de cohortes)</p>	<p>Stress</p>	<p>Pas de lien entre stress au travail et cancer du sein breast OR : 0,97 (97% CI . 0.82- 1.14)</p>
<p>Santos MC et al Cad Saude Publica 2009 (1982-2007)</p>	<p>66612 BC 618 études (8 retenues : 6 cas contrôles, 2 cohortes)</p>	<p>Stress</p>	<p>Les événements de vie (veuvage, divorce)dans leur totalité ne sont PAS associés avec un risque majoré de cancer du sein. Cependant, il n'est pas possible d'exclure l'intensité forte d'un stress comme un facteur de risque potentiel de cancer du sein</p>

Etudes	N	Symptômes	Résultats
<p>Schraub S et al Rev Epidemiol Santé Publique 2009 (1999-2007)</p>	<p>212260 BC 9 études dont 3 métaanalyses, 5 cohortes, 1 mixte</p>	<p>Stress</p>	<p>Résultats discordants : 4 études : pas de lien 4 études : un risque de BC majoré avec stress 1 étude : stress est protecteur de BC !</p>
<p>Chida Y et al Nat Clin Pract Oncol 2008 (1966-2007)</p>	<p>165 études</p>	<p>Stress</p>	<p>Evénements de vie stressants pas liés à augmentation de l'incidence du cancer. Les facteurs psychosociaux auraient un effet délétère sur l'incidence du cancer mais surtout sur la survie mais ces résultats sont à interpréter avec prudence en raison des biais retrouvés dans les études</p>

Etudes	N	Symptômes	Résultats
<p>Duijts SF et al, Int J Cancer 2003 (1966-2002)</p>	<p>725 BC (27 études dont 10rétrospectives, 4 prospectives cas contrôles, 13 prospectives cohortes : 1966-2002</p>	<p>Stress</p>	<p>Pas de lien + entre life events marquants et survenue du cancer hormis une association « modeste » entre mort du conjoint et cancer du sein OR : 1,37(95%CI.1,10-1,71)</p>
<p>Petticrew M et al, Br J Health Psychol 1999 (1966-1997)</p>	<p>26 études dont 14 cas contrôles et 12 prospectives</p>	<p>Stress : Deuil Stress : autres life events</p>	<p>Pas de lien + retrouvés entre deuil et autre life events et survenue de cancer du sein OR : 1,06(95%CI.0,95-1,18) OR : 0,8 (95% CI. 0,61-1,06)</p>

En résumé :

- ✓ Etudes avec une **qualité méthodologique forte** ne retrouvent **pas de lien** entre événements de vie stressants et risque de cancer du sein
- ✓ Etudes avec une **qualité méthodologique faible** retrouvent un **lien** entre événements de vie stressants et risque de cancer du sein
- ✓ Mécanisme d'adaptation de type Coping négatif (passivité) serait associé à une survie moindre *Gerits P Biomed Pharmacother 2000*

Messages

- ✓ Dans l'ensemble, **les études épidémiologiques ne trouvent pas de corrélation significative ni de lien de causalité** entre stress et cancer.
- ✓ Les études avec une méthodologie robuste (études prospectives) donnent des résultats **contradictaires**
- ✓ Existence encore trop souvent de **difficultés méthodologiques** qui faussent les résultats
- ✓ Pas d'impact entre événements de vie « stressant » (ex : divorce) et survenue du cancer lors des data linkages studies
- ✓ Les **pistes moléculaire et immunologique** apparaissent **prometteuses** :
 - effet du cortisol sur l'apoptose et la réparation DNA;
 - lien entre stress externe et effets intracellulaire

Conclusion

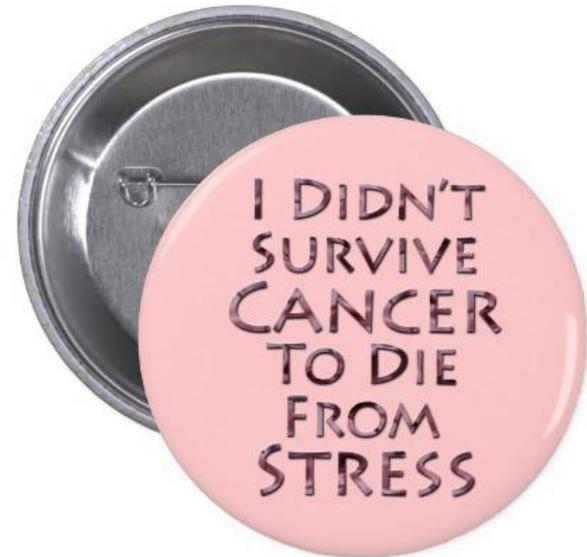
Take home message

- ✓ Au total, si les patientes attribuent un lien de causalité entre des facteurs de stress émanant de leur propre biographie et la survenue de leur cancer du sein, les **connaissances scientifiques** actuellement disponibles **sont contradictoires** et ne **permettent pas d'établir un lien de causalité entre stress et augmentation du risque de cancer.** (NCI 2012)
- ✓ Si le **stress** n'est pas cause de **cancer**, le **cancer** peut en revanche **générer un stress** chez les patients atteints et chez leurs proches et qu'il faudra pouvoir prendre en compte et gérer!

⇒ **impact certain sur QV et humeur**

Stagi JM et al Cancer 2015

« Ce qui trouble les hommes, ce ne sont pas les choses, mais le jugement qu'ils portent sur ces choses ». Epitecte



Je vous remercie de votre attention