

Psychoneuroimmunologie et cancer du sein

Lise FILLION, Ph.D., Rosemonde MANDEVILLE, M.D. et Louise LEMYRE, Ph.D.

La psychoneuroimmunologie (PNI) constitue un secteur de recherche interdisciplinaire fort prometteur permettant une extension de la recherche sur le stress. La PNI s'intéresse aux relations entre les systèmes nerveux, endocrinien et immunitaire, et cherche notamment à expliquer l'influence des facteurs psychosociaux sur la résistance des individus à la maladie. Il est généralement reconnu qu'un diagnostic de cancer du sein constitue un événement stressant souvent générateur de détresse psychologique. Même si les récents travaux en psychologie sociale et en épidémiologie font ressortir que la majorité des femmes manifestent une capacité d'adaptation à ce stress, des différences individuelles sont toutefois observées, suggérant ainsi que l'état de stress et le statut immunitaire prévalant lors du diagnostic peuvent varier considérablement d'une patiente à l'autre. À partir d'un échantillon de 104 femmes de la région de Montréal rencontrées avant et après une chirurgie diagnostique d'une tumeur suspecte au sein, 36 femmes ayant reçu un diagnostic de cancer de stade I et II sont appariées sur quatre variables sociodémographiques et sont comparées à 36 femmes ayant reçu un diagnostic de tumeur bénigne. Pour les deux groupes, les résultats au niveau psychologique et au niveau immunitaire suggèrent que la période d'anticipation du diagnostic est associée à un plus grand niveau de perturbation que la période suivant le diagnostic de cancer comme tel. Les comparaisons de groupe soutiennent l'hypothèse d'une capacité générale d'adaptation au diagnostic

de cancer. L'étude des différences individuelles quand à la perception du cancer fait ressortir l'importance de la perception d'Impact et du sentiment de Maîtrise comme facteur d'adaptation. La discussion se termine par la formulation d'hypothèses de recherches cliniques favorisant l'acquisition d'une évaluation cognitive, du diagnostic de cancer du sein, associée à un meilleur état psychoimmunologique.

Psychoneuroimmunologie et cancer du sein

Un des objets d'étude de la PNI concerne les processus biologiques liant le stress psychologique et l'immunité. Entre le stress et la santé, les études épidémiologiques, sociologiques ou psychologiques ont indiqué des relations temporelles entre l'occurrence de stress et celle de maladies. Pour expliquer le rôle des stressors psychosociaux sur la santé, la thèse de la PNI invoque notamment une diminution de la résistance de l'hôte lors de stress psychologique. Pour cela, la PNI propose un mécanisme d'action immunomodulateur lié à la réponse neurohormonale associée à l'état de stress. Les recherches en PNI tentent d'explicitier ce mécanisme et de démontrer l'impact de différents stressors sur la réponse immunologique. De plus, récemment, plusieurs chercheurs ont fait ressortir l'importance d'inclure, au-delà des stressors environnementaux et de l'état de la personne, des médiateurs individuels telle l'évaluation cognitive des stressors pour une compréhension transactionnelle du stress (pour une

recension voir Fillion, Kirouac, Lemyre et Mandeville, 1994).

L'exposition à un stresser et l'immunité

Les travaux réalisés en psychoneuroimmunologie (PNI) ont permis d'établir un lien entre l'exposition à un stresser et une modulation de l'immunité (Ader, Felten et Cohen, 1991; Fillion *et al.*, 1994). L'exposition à un stresser aigu est notamment associée à une diminution des réponses prolifératives (blastogénèse) des lymphocytes T à la phytohémagglutinine (PHA) et à la concanavaline A (ConA) ainsi qu'à une modulation du nombre des cellules NK. Les réponses prolifératives à la ConA et à la PHA constituent un indice de l'immunité fonctionnelle en permettant d'évaluer l'ampleur de la division cellulaire des cellules T lors de stimulation antigénique. L'incidence de stressers aigus naturels tels le deuil, le divorce, les examens académiques ou l'incidence de stressers chroniques tels le chômage ou l'identification d'état clinique de dépression ont été associées à une immunosuppression des réponses à la ConA ou à la PHA (Fillion, Belles-Isles, Lemyre et Roy, 1994). Une modulation dans le décompte des cellules NK (CD56+ ou CD57+), une mesure immunitaire quantitative, a également été étudiée et mise en relation avec une situation d'examen, la sérotypification HIV-1+, la séparation ou le divorce (voir recension de Fillion, Kirouac *et al.*, 1994) ainsi que l'état dépressif (voir recension de Weisse, 1992). Il est possible d'envisager que le stress associé à un diagnostic de cancer du sein puisse moduler la réponse immunitaire.

Diagnostic de cancer du sein en tant que stresser

Le diagnostic de cancer du sein est généralement reconnu comme étant un événement stressant car il comporte plusieurs éléments de menace tels la mort, la douleur, la mutilation, une perte de fonction, l'isolement, la dépendance, des pertes financières et enfin un stigma (Scott et Eisendrath, 1986). Généralement l'adaptation psychologique à cet événement est mesurée par l'évaluation des niveaux de détresse psychologique estimée par la présence d'anxiété, de stress ou de sentiments de dépression. Alors que par le passé un pourcentage

important de détresse psychologique était associé au diagnostic de cancer du sein (Maguire *et al.*, 1978), des études récentes proposent que la majorité des femmes, soit de 70 à 80 %, manifestent une capacité d'adaptation à cet événement (voir recension de Irvine *et al.*, 1990). Sans rejeter la possibilité de détresse momentanée, les récents résultats appuient l'idée d'une adaptation et remettent en question la notion de crise. Cela ne contredit toutefois pas l'idée que cette situation de vie demeure difficile.

Présence de différences individuelles dans le profil d'adaptation au stresser

Même si la majorité des femmes semblent s'adapter au diagnostic, certaines manifestent plus de difficultés et des différences individuelles sont observées quant au niveau des profils d'adaptation. Parmi les facteurs de risque associés à la détresse, le nombre de stressers vécus dans les cinq années précédant le diagnostic ainsi que l'histoire de dépression sont notamment identifiés (Maunsell, Brisson et Deschênes, 1992). Plus directement liées au diagnostic comme tel, des différences dans les indices d'adaptation sont également associées à l'évaluation cognitive de dimensions associées au cancer du sein ainsi qu'au type de stratégies d'adaptation manifestées. Ainsi le fait de percevoir davantage d'Impact et d'Incertitude face au cancer est associé à une détresse supérieure (Friedman, Baer, Lewy, Lane et Smith, 1988; Van den Borne *et al.*, 1987; Hilton, 1988). De même, le contrôle perçu face à la maladie est également identifié comme indice de l'adaptation psychologique à la maladie (Flanery, 1986; Penman *et al.*, 1987; Taylor, Lichtman et Wood, 1984; Timko et Janoff-Bulman, 1985).

Objectifs

Cette présentation résume les principaux résultats d'une étude longitudinale (Fillion, Lemyre, Mandeville et Piché, 1994) visant à vérifier la capacité générale d'adaptation au diagnostic initial de cancer du sein et à faire ressortir l'importance de l'évaluation cognitive (Impact, Incertitude et Maîtrise) comme facteur de risque pouvant expliquer les différences individuelles d'adaptation à ce stresser. Il était attendu que: a) les femmes recevant un diagnostic de cancer présenteraient un

état de stress supérieur et un état immunitaire inférieur aux femmes recevant un diagnostic de tumeur bénigne, b) tout en étant supérieur à l'état de stress moyen du groupe Bénin, l'état de stress moyen du groupe Cancer ne correspondrait pas à un état de détresse clinique, et c) des différences individuelles, observées au niveau de l'état de stress et de l'immunité, seraient associées à l'évaluation cognitive du stress. Un bref résumé de la discussion des résultats préliminaires (Fillion, Lemyre et Mandeville, 1994), portant sur la formulation d'hypothèses cliniques liées à l'importance de l'évaluation cognitive du diagnostic de cancer, est présenté ci-dessous.

Résumé de l'étude

Un protocole quasi expérimental de type pré-test post-test avec groupe témoin apparié est utilisé. Ce protocole prospectif comprend, à une étape préliminaire, deux prises de mesures: une en pré-notification, c'est-à-dire avant l'obtention du diagnostic, et une en postnotification (un mois suivant la première rencontre, soit environ deux semaines après l'annonce du diagnostic final). Le diagnostic permet de constituer a posteriori les groupes Cancer et Bénin. Cent quatre femmes présentant une mammographie suspecte sont recrutées dans deux hôpitaux (Notre-Dame et St-Luc) de la région de Montréal. Le groupe Cancer comprend 36 femmes ayant obtenu un diagnostic de cancer du sein de stade I ou II. Le groupe Bénin est constitué de 36 sujets appariés au groupe Cancer selon l'âge, le statut marital, le revenu et la scolarité. À la suite de la procédure d'appariement, une répartition proportionnelle selon l'âge, le statut marital, le revenu et la scolarité est observée. Par ailleurs, une entrevue structurée permet également de vérifier une répartition proportionnelle du nombre de stressés vécus dans l'année précédant le diagnostic, ainsi que du soutien social disponible lors de crise. De plus, la consommation de médicaments, de tabac, d'alcool et de café, l'indice de la qualité du sommeil ainsi que la présence de symptômes physiques d'infection deux semaines précédant la prise de mesures se répartissent également de façon proportionnelle parmi les groupes. La mesure de stress psychologique (MSP) et les tests immunitaires (PHA, ConA et NK) sont les variables

dépendantes. La MSP, élaborée et validée auprès d'un échantillon de Québécois francophones (Fillion, Tessier, Tawadros et Mouton, 1989; Lemyre et Tessier, 1988; Lemyre, Tessier et Fillion, 1990) fournit un score global de l'état de stress. Les tests immunitaires sont effectués à l'Institut Armand-Frappier à partir de spécimens de sang frais prélevés chez les sujets à jeun entre 8 h et 9 h du matin. Pour l'étude des différences individuelles au niveau de la perception du diagnostic, la grille d'évaluation subjective des stressés (GESS) élaborée par Lemyre (1986), adaptée pour cette population par Fillion (1993) et récemment validée par Biron, Truchon et Lemyre (1993) permet l'obtention de trois dimensions de l'évaluation cognitive d'un stressé: Impact, Maîtrise et Incertitude.

Résultats

Au niveau de l'état de stress, une différence significative est observée entre les périodes pré et postnotification ($F=21.28, p=.0001$); 24 patientes du groupe cancer et 32 du groupe Bénin ont une amélioration de leur état de stress, soit 75 %. L'amélioration observée à l'échelle de stress est également observée sur l'échelle globale de détresse et sur la sous-échelle d'anxiété du BSI (*Brief symptom inventory*; Derogatis et Melisaratos, 1983). À peine deux semaines après leur diagnostic, le groupe Cancer présente une amélioration de l'état de stress, de détresse et d'anxiété comparable à celle du groupe Bénin. La présence d'un état de stress moyen plus élevé suivant le diagnostic de cancer n'est pas vérifiée car les sujets du groupe Cancer ne se distinguent pas des sujets du groupe Bénin. La période post-diagnostic ne correspond donc pas à une période de crise; l'hypothèse d'une adaptation au diagnostic initial de cancer du sein est par ailleurs supportée.

Au niveau immunitaire, on constate également une amélioration pour les deux groupes en postnotification et cette amélioration est légèrement supérieure chez le groupe Bénin. Les sujets des deux groupes améliorent significativement leur nombre de cellules NK entre les périodes pré et postnotification ($F=32.07, p=.0001$). Le diagnostic de cancer ne semble pas affecter l'état de stress ni le nombre des cellules NK puisqu'en

postnotification les deux groupes s'améliorent sur ces paramètres. On ne peut distinguer que de façon marginale les femmes du groupe Cancer des femmes du groupe Bénin selon l'état de stress (MSP) ou leur immunité (NK). En ce qui concerne les tests immunitaires fonctionnels, les groupes se distinguent au niveau de la réponse blastogénique à la ConA. Les femmes du groupe Bénin ont une réponse diminuée à la ConA en période d'anticipation ($F=4.90$, $p=.05$). Cette réponse revient à des valeurs normales après l'annonce du diagnostic. Une tendance identique est observée pour la réponse à la PHA. Ce phénomène est toutefois restreint au groupe Bénin. L'ensemble des résultats permet de suggérer qu'au niveau psychologique et immunitaire, la période d'anticipation du diagnostic (mesures Prénotification) semble plus perturbante que la période suivant la notification de diagnostic de cancer.

Différences individuelles

À la suite de l'annonce du diagnostic, les deux groupes améliorent significativement leur perception de Maîtrise ($F(1,66)=19.21$, $p=.0001$) et diminuent leur perception d'Incertitude ($F(1,66)=48.99$, $p=.0001$). L'amélioration de la Maîtrise est reliée significativement à la diminution de l'Incertitude ($r = -.29$, $p=.05$). Pour évaluer les différences individuelles observées parmi les sujets du groupe Cancer, des analyses de régression sont effectuées pour chaque variable dépendante (MSP, PHA, ConA et NK) par rapport à leur niveau initial observé en prénotification. Une part importante de la variance de l'état de stress observée à la période postnotification ($R^2_{adj.} = .80$, $p=.0001$) est associée à l'état de stress initial ($b \text{ std.}=.58$, $p=.0001$), l'Impact du diagnostic de cancer ($b \text{ std.}=.41$, $p=.0001$) et l'Incertitude ($b \text{ std.}=.20$, $p=.01$) face à ce diagnostic. Les variations individuelles observées dans l'état de stress sont donc étroitement associées aux variations de perception d'Incertitude et d'Impact face à la maladie. Les patientes qui perçoivent plus d'Incertitude et associent davantage d'Impact sont celles qui manifestent les niveaux de stress les plus élevés.

Concernant l'immunité, en contrôlant pour le niveau de base, les analyses de régression permet-

tent d'expliquer également une part intéressante des différences individuelles observées. La réponse blastogénique à la PHA est principalement associée à la perception de Maîtrise ($b \text{ std.}=.45$, $p=.01$). La perception de Maîtrise apparaît également partager une part plus importante de la variance de la réponse à la ConA ($b \text{ std.}=.41$, $p=.01$). Plus la patiente perçoit un sentiment de Maîtrise, meilleure est sa réponse immunitaire fonctionnelle. Les analyses de régression font également ressortir la présence de relation entre la différence pré/post de perception d'Impact du diagnostic et les trois indices immunitaires (PHA: $b \text{ std.}=-.22$; ConA: $b \text{ std.}=-.51$, $p=.01$; NK: $b \text{ std.}=-.63$, $p=.01$). Un écart, entre l'Impact anticipé et l'Impact évalué après la notification du cancer, est associé négativement à l'immunité. Plus la perception d'Impact se modifie (diminution ou aggravation de l'Impact perçu), moins bonne est l'immunité. Ces résultats suggèrent qu'une part importante des différences individuelles observées au niveau de l'état de stress et de l'immunité, suivant l'annonce du diagnostic de cancer du sein, est associée à l'évaluation cognitive ou à la perception de l'événement.

Conclusion sommaire et hypothèses cliniques

L'ensemble des résultats comparant l'état de stress et le statut immunitaire permet de suggérer que la période d'anticipation du diagnostic (mesures prénotification) semble plus perturbante que la période suivant la notification du diagnostic de cancer. Les résultats appuient le concept d'adaptation psychologique au diagnostic initial de cancer du sein. Sans nier la possibilité d'une détresse momentanée, les résultats ne supportent pas d'emblée la notion d'une crise. Les résultats appuient également la prévalence de différents profils individuels d'adaptation. Dans l'ensemble les analyses de régression permettent de préciser que: 1) les patientes qui perçoivent plus d'Incertitude et associent davantage d'Impact au fait d'avoir le cancer semblent être celles qui manifestent les niveaux de stress les plus élevés, et 2) les patientes qui présentent un meilleur sentiment de Maîtrise face au cancer et une perception pré-post cohérente concernant l'Impact de cette maladie semblent présenter une meilleure

immunité. En faisant ressortir la perception du diagnostic comme facteur de l'adaptation psycho-immunologique au cancer, cette étude propose la formulation d'hypothèses pertinentes lors de recherches sur le cancer du sein. Elle encourage la réalisation d'études cliniques visant l'acquisition d'une évaluation cognitive appropriée. Ayant recours à des stratégies de modification du comportement (techniques comportementales-cognitives), de telles interventions pourraient inclure les objectifs suivants: 1) normaliser et régulariser l'élévation de l'état de stress en période d'anticipation (gestion de stress), 2) comprendre que l'intensité de l'état de stress est généralement associée à la perception d'Impact et souvent liée à celle de l'Incertitude face au stresser anticipé,

3) faciliter l'acquisition d'une perception réaliste (restructuration cognitive: «Incertitude: accès à une information appropriée; Impact: considération objective du danger réel et des éléments favorables sans minimiser la gravité du stresser», et 4) augmenter le sentiment de Maîtrise (différentes stratégies qui ont pour dénominateur commun de donner un sentiment de contrôle réel, dont notamment les stratégies actives de gestion des stressers). Ces objectifs d'intervention sont définis à partir d'extrapolations des résultats et d'observations ponctuelles réalisées lors de l'étude. La formulation de ces hypothèses de recherche témoigne d'un intérêt manifeste à relier la recherche en PNI aux aspects cliniques de la problématique du cancer.

Références

- Ader, R., Felten, D.L. et Cohen, N. (1991). *Psychoneuroimmunology* (ed. 2th). Academic Press: New York.
- Biron, C., Truchon, M. et Lemyre, L. (submitted). «Investigator and Respondant Appraisal of Stressors: Psychometric Considerations».
- Derogatis, L.R. et Melisaratos, N. (1983). «The brief symptom inventory: an introductory report», *Psychological Medicine*, 13: 595-605.
- Fillion, L. (1993). «Évaluation cognitive, état de stress et immunité lors d'un diagnostic de tumeur au sein». Thèse de doctorat non publiée. Université Laval.
- Fillion, L., Lemyre, L. et Mandeville, R. (1994, sous presses). «Facteurs cognitifs lors de l'adaptation psycho-immunologique au diagnostic de cancer du sein: implication clinique», *Journal de thérapie comportementale et cognitive*.
- Fillion, L., Lemyre, L., Mandeville, R. et Piché, R. (en révision). «Cognitive appraisal, stress state, and cellular immunity before and after a diagnosis of a breast tumour».
- Fillion, L., Kirouac, G., Lemyre, L. et Mandeville, R. (1994). «Stresseur et immunité.: recension en psychoneuroimmunologie», *Psychologie canadienne*, 35: 405-426.
- Fillion, L., Belles-Isles, M. et Lemyre, L. (1994). «Reliability of lymphocytes proliferation assays», *Stress Medicine*, 10: 43-48.
- Fillion, L., Tessier, R., Tawadros, E. et Mouton, C. (1989). «Stress et immunité: Étude de validité d'une mesure de stress psychologique (MSP)», *Psychologie canadienne*, 30: 30-38.
- Flannery, R.B. (1986). «Personal control as a moderator variable of life stress: preliminary inquiry», *Psychological Reports*, 58: 200-202.
- Friedman, L.C., Baer, P.E., Lewy, A., Lane, M. et Smith, F.E. (1988). «Predictors of psychosocial adjustment to breast cancer», *Journal of Psychosocial Oncology*, 6: 75-94.
- Hilton, B.A. (1988). «The phenomenon of uncertainty in women with breast cancer», *Issues in Mental Health Nursing*, 9: 217-238.
- Irvine, D., Brown, B., Crooks, D., Roberts, J. et Browne, G. (1990). «Psychosocial adjustment in women with breast cancer», *Cancer*, 67: 1097-1117.
- Lemyre, L. (1986). *Stress et appréhension cognitive*. Université Laval, Québec.
- Lemyre, L., Tessier, R. et Fillion, L. (1990). *Mesure de stress psychologique*. Brossard: Behaviora inc.
- Lemyre, L. et Tessier, R. (1988). «Mesure du stress psychologique (M.S.P.): l'état de se sentir stressée», *Revue canadienne des sciences du comportement*, 20: 302-321.
- Maguire, O., Lee, E.G., Bevington, D.J., Kuchemann, C.S., Crabtree, R.J. et Cornell, C.E. (1978). «Psychiatric problems in the first year after mastectomy», *British Medical Journal*, 1: 964-965.
- Maunsell, E., Brisson, J. et Deschenes, L. (1992). «Psychological distress after initial treatment of breast cancer», *Cancer*, 70: 120-125.
- Penman, D.T., Bloom, J.R., Fotopoulos, S., Cook, M.R., Holland, J.C., Gates, C., Flamer, D., Murawski, B., Ross, R., Brandt, U., Muenz, L.R. et Phil, D.P.M. (1987). «The impact of mastectomy on

- self-concept and social function: a combined cross-sectional and longitudinal study with comparison group», *Woman and Health*, 11: 101-130.
- Scott, D.W. et Eisendrath, S.J. (1986). «Dynamics of the recover process following initial diagnosis of breast cancer», *Journal of Psychosocial Oncology*, 3: 53-66.
- Taylor, S.E., Lichtman, R.R. et Wood, J.V. (1984). «Attributions, beliefs about control and adjustment to breast cancer», *Journal of Personality and Social Psychology*, 46: 489-502.
- Timko, C. et Janoff-Bulman, R. (1985). «Attributions, vulnerability and psychological adjustment», *Health Psychology*, 4: 521-544.
- Van den Borne, H.W., Pruyn, J.F. et Van den Heuvel, W.J. (1987). «Effects of contacts between cancer patients on their psychosocial problems», *Patient Education and Counseling*, 9: 33-51.
- Weisse, C.S. (1992). «Depression and immunocompetence: A review of the literature», *Psychological Bulletin*, 111: 475-489.