

Les facteurs de stress psychosociaux contribuent-ils à l'apparition et à la progression du cancer ou à la survie?

Adriana Zsigmondová

MUDr. Bc., Assistenzärztin, Allgemeine Innere Medizin, Viva Hausärzte Bülach

Quelle est l'influence des facteurs psychosociaux sur les processus biologiques d'une cellule cancéreuse «potentielle» et de son microenvironnement? Le stress peut-il avoir une influence sur l'apparition, la progression et la métastatisation d'une tumeur? Comment la psyché peut accroître ou réduire les chances de combattre une affection?

Introduction

Les relations causales entre le stress chronique et les inflammations chroniques d'étiologies diverses ont été mise en évidence de façon probante grâce à une multitude de résultats établis provenant d'études d'envergure mondiale chez l'homme et chez l'animal [1–3]. La question de savoir si des facteurs associés au stress peuvent provoquer l'apparition ou la dégradation de maladies tumorales fait l'objet de discussions controversées. Les preuves sont plus cohérentes concernant l'augmentation du risque de récurrence liée au stress en cas de maladie cancéreuse déjà diagnostiquée que pour une première apparition du cancer liée au stress [4]. Une relation claire de cause à effet est particulièrement difficile à établir en raison de l'individualité, de l'intensité et de la durée des différents facteurs de stress, de leurs répercussions cumulatives et de l'ampleur du stress subjectivement ressenti sur de nombreuses années.

En résultent des conclusions contradictoires, et pas uniquement en raison de la multitude d'influences différentes sur l'apparition du cancer [1]. Les résultats incohérents de nombreuses études, notamment dans le cas du cancer du sein qui est fréquemment étudié, peuvent également être attribués à l'utilisation de méthodes hétérogènes pour la mesure du stress psychique [5, 6]. Il a été montré que les études prospectives qui se basaient sur une longue période d'analyse de 10

ans et qui, lors des entretiens, déterminaient des critères subjectifs en plus des critères objectifs concernant le fardeau psychique, avaient plus tendance à mettre en évidence une corrélation significativement positive entre le stress et l'apparition du cancer que les études rétrospectives et les études exclusivement basées sur des questionnaires [1, 5, 7, 8].

Importance du système neuroendocrinien dans le stress chronique

Les médecins de l'antiquité savaient déjà que le corps et l'âme forment une seule entité. 300 ans déjà après la thèse philosophique de Descartes sur la séparation du corps et de l'esprit, [9] la découverte du cortisol (par Hench, Kendall et Reichstein, prix Nobel en 1950) ouvrait de nouvelles perspectives quant à la présence d'une réaction de stress et son influence directe sur le contrôle de la physiologie du corps. Le cortisol nous a

Abréviations

BRCA1	gène du cancer du sein
EBV	Virus d'Epstein-Barr
PVH	Papillomavirus humains
IL	Interleukine
MDM2	Murine double minute 2 homologue
MMP	Métalloprotéases matricielles
TNF	Facteurs de nécrose tumorale
VEGF	Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

permis de comprendre comment le corps physique peut être influencé par l'esprit immatériel [10].

Le système neuroendocrinien joue un rôle central de médiateur entre le stress psychique et ses effets au niveau cellulaire et moléculaire [3]. Lorsqu'il se défend, notre organisme ne fait pas de distinction entre les différentes catégories de stress auxquelles il se voit confronté. Notre corps se défend contre les agressions émotionnelles comme physiques. Dans les deux cas, il réagit au stress non seulement en activant des centres de commutation importants dans notre cerveau (axe sympatho-surrénalien et axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien) et en sécrétant de l'adrénaline, de la noradrénaline et du cortisol, mais aussi en activant ou inhibant un grand nombre d'autres hormones, cytokines et autres molécules de signalisation dans une succession d'étapes uniques qui interagissent souvent entre elles [1, 11].

Limitée dans le temps et liée à un stimulus spécifique, la réaction de stress physique est certainement très bénéfique, comme lors de la lutte contre une infection ou la fuite face à un danger. Du point de vue de la biologie de l'évolution, elle sert à survivre. A long terme, le stress permanent peut toutefois entraîner des lésions biologiques. Les hormones du stress réduisent l'efficacité des cellules immunitaires à phagocyter les agents pathogènes, produire des cytokines ou éliminer les cellules malades. Des processus inflammatoires sont activés et le système immunitaire est affaibli [9, 12].

Etat de la recherche sur l'influence de la psyché sur le risque de cancer et l'évolution de la maladie

Influence des facteurs psychosociaux sur le risque de cancer

De nombreuses recherches fondamentales et études cliniques indiquent que le stress et d'autres variables psychosociales augmentent le risque de déclarer certaines affections tumorales (par exemple le cancer du sein, souvent étudié) et contribuent également à leur progression.

- L'étude globale de Aizers *et al.* (2013), de l'Harvard Radiation Oncology Program, menée chez plus de 700 000 patients, a montré une influence significativement positive d'un grand soutien social par les proches (partenaires) sur la détection et le traitement du cancer ainsi que la survie [13].
- D'un autre côté, une vaste étude prospective de l'université d'Helsinki a montré que la perte d'un proche pouvait avoir des répercussions négatives sur le risque de cancer du sein [14].

- La revue systématique et méta-analyse de 11 études de cohorte de Bahri *et al.*, publiée en 2019, est arrivée à la conclusion que les événements de la vie déclenchant du stress pourraient être associés à une hausse modérée du risque de cancer du sein [5].

Etudes expérimentales sur les animaux

Des études expérimentales menées chez les animaux ont elles aussi montré clairement que le stress peut entraîner un cancer. Par exemple, une étude menée au sein de l'université de Stanford a montré que les souris anxieuses sont nettement plus à risque de cancer que leurs congénères plus résistantes aux émotions [15]. L'isolement social avait également des répercussions

A long terme, le stress permanent peut toutefois entraîner des lésions biologiques.

négatives chez les rats. Les rats isolés présentaient un risque tumoral trois fois plus élevé et des carcinomes bien plus dangereux que leurs congénères vivant en groupe [16]. Des essais sur des lignées cellulaires mammaires de souris (EPH-14) ont montré une action inhibitrice du cortisol sur l'activité d'un gène suppresseur de tumeur (BRCA1) [17]. L'inhibition observée de l'expression de BRCA1 par le cortisol dans plusieurs lignées cellulaires mammaires non malignes montre que l'hormone du stress cortisol peut favoriser la prolifération cellulaire sous certaines conditions et dans certains tissus [6].

Influence des facteurs psychosociaux sur l'évolution de la maladie

- Une étude prospective menée en 2012 a montré que des relations positives pertinentes augmentent nettement les chances de survie des patientes atteintes d'un carcinome ovarien [18].
- D'autres domaines d'expérience émotionnelle (dépression vs attitude optimiste) ont livré des résultats similaires [19, 20].
- Une méta-analyse de 165 études prospectives est arrivée à la conclusion que différents facteurs psychosociaux (par ex. événement de vie éprouvants, personnalité ayant tendance à la détresse psychologique, mauvaise attitude de gestion des événements, réactions émotionnelles négatives, mauvaise qualité de vie) peuvent augmenter l'incidence du cancer chez des populations initialement en bonne santé et réduire les chances de survie chez les patients atteints de cancer [7, 1].
- Une étude d'Andersen *et al.* a montré qu'après avoir subi un cancer du sein, une intervention psychologique améliore la qualité de vie et pourrait même

accroître le taux de survie [21]. De la même manière, la méta-analyse de 31 études contrôlées randomisées publiée en ligne en décembre 2020 par Clark *et al.* a montré qu'une intervention psychologique précoce au long cours (thérapie de groupe >6 mois) pouvait améliorer la survie globale en cas de cancer du sein [22].

Mécanismes moléculaires et biologiques

Les mécanismes à la base du lien entre le stress et un risque accru de cancer sont à ce jour hétérogènes et pas totalement élucidés.

D'une part, les hormones du stress semblent agir directement sur le système immunitaire, également au niveau moléculaire [3]. Cela empêche l'élimination des cellules cancéreuses (surveillance immunitaire).

D'autre part, les influences indirectes jouent un rôle important. Le stress favorise par exemple des comportements défavorables comme le tabagisme, la consommation d'alcool, une alimentation grasse ou sucrée, et le manque d'activité [24, 25]. Les comportements de dépendances sont associés à un certain nombre de

risques de cancer. Le tabagisme et la consommation excessive d'alcool entraînent par exemple une surexposition aux dérivés réactifs de l'oxygène qui ont un effet mutagène et cancérogène. Une alimentation trop riche en graisses et en sucres entraîne une production accrue d'adipokines dans les cellules adipeuses, ce qui peut stimuler le taux de prolifération des cellules cancéreuses [6].

Le stress peut en outre réactiver des infections virales (par ex. PVH, EBV) ou bactériennes (par ex. *Helicobacter pylori*) latentes qui contribuent à des lésions tissulaires en raison de l'inflammation chronique et peuvent déclencher une affection cancéreuse (par ex. le PVH peut provoquer un carcinome cervical) [26].

Une inflammation chronique semble être un processus central [23]. En cas de fort stress, les hormones du stress et les cytokines augmentent le risque d'inflammations chroniques qui peuvent avoir un effet cancérogène via un certain nombre de facteurs.

Enfin, le stress renforce le processus de vieillissement comme le raccourcissement des télomères, ce qui s'est également avéré être un risque de cancer [6, 1].



© Fizkes | Dreamstime.com

Le stress chronique favorise la tumorigénèse

«Une cellule est une machine qui fait de la biologie avec ses expériences.» (Prof. Steve Cole, épigénéticien au sein de la UCLA School of Medicine, [27]).

Une cellule corporelle saine peut être influencée par différents facteurs cancérigènes (physiques, chimiques, biologiques, physiologiques, hormonaux, associés au mode de vie, génétiques). Il est possible que les cellules saines deviennent de potentielles cellules cancéreuses en raison de cet effet, en premier lieu en raison des lésions de la chaîne d'ADN [4]. Les facteurs cancérigènes sont généralement des influences auxquelles notre corps peut résister jusqu'à une certaine mesure grâce à ses «instruments». Les cellules tumorales ne sont pas des entités isolées. Une cellule tumorale seule ne peut survivre. Pour ce faire, elle a besoin d'éléments de contrôle supérieurs (par ex. un microenvironnement inflammatoire chronique) pour pouvoir initier une cascade de croissance cellulaire maligne [9, 12].

Le stress persistant entraîne toutefois une suppression du système immunitaire.

L'étroitesse de la relation entre la libération au long cours d'adrénaline après un stress aigu et chronique et la sensibilité des cellules cancéreuses à l'apoptose par interaction avec les récepteurs β 2-adrénergiques (via le *second messenger* jusqu'au niveau mitochondrial) a été mise en évidence par l'étude de la Wake Forest University en 2007 sur des cellules de cancer de la prostate et du sein [30]. L'évidence empirique renvoie au fait que le stress est lié à une sur-stimulation β 2-adrénergique des cellules cancéreuses [30–32]. Une baisse de l'activité sympathique au moyen de bêtabloquants peut réduire la crainte du cancer et la progression tumorale. Une analyse a montré que la prise de bêtabloquants était associée à une réduction du risque de métastatisation de 57% et une réduction de la mortalité du cancer du sein de 71% [33].

Effet anti-apoptotique du stress

La cellule cancéreuse doit en premier lieu résister aux processus de réparation ou à l'apoptose avant de pouvoir évoluer vers une transformation maligne et une progression tumorale. Le processus de réparation des lésions d'ADN est un des mécanismes de protection pour prévenir la formation de tumeurs. Le suppresseur de tumeur p53, une protéine clé surnommée «gardien du génome», joue ici un rôle central. En tant que facteur de transcription, il régule après une lésion d'ADN

l'expression des gènes impliqués dans la réparation de l'ADN et la régulation du cycle cellulaire ou dans une induction de l'apoptose (au cas où la cellule est endommagée de manière irréparable), ce qui empêche l'initiation ou la progression des tumeurs.

Qu'est-ce que la psyché vient faire là-dedans?

Un taux de cortisol durablement élevé réduit la fonction de p53, stimule ainsi l'expression génique anti-apoptotique et participe à la croissance tumorale, à la métastatisation et la résistance chimiothérapeutique en cas de cancer. Le mécanisme peut être simplifié comme suit: Glucocorticoïdes® Induction de la protéine kinase (SKG1)® Elévation de l'activité MDM2® Réduction de la fonction p53 [28, 29].

L'étroitesse de la relation entre la libération au long cours d'adrénaline après un stress aigu et chronique et la sensibilité des cellules cancéreuses à l'apoptose par interaction avec les récepteurs β 2-adrénergiques (via le *second messenger* jusqu'au niveau mitochondrial) a été mise en évidence par l'étude de la Wake Forest University en 2007 sur des cellules de cancer de la prostate et du sein [30]. L'évidence empirique renvoie au fait que le stress est lié à une sur-stimulation β 2-adrénergique des cellules cancéreuses [30–32]. Une baisse de l'activité sympathique au moyen de bêtabloquants peut réduire la crainte du cancer et la progression tumorale. Une analyse a montré que la prise de bêtabloquants était associée à une réduction du risque de métastatisation de 57% et une réduction de la mortalité du cancer du sein de 71% [33].

Activation de l'angiogenèse

Un autre aspect central d'une progression du cancer est l'activation de la régénération des vaisseaux tumoraux, contrôlée par le VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire, une cytokine) et d'autres protéases (MMP; métalloprotéases matricielles). Les deux molécules sont produites par des cellules inflammatoires (par ex. macrophages associés aux tumeurs – TAM) comme par des cellules tumorales [1]. Ici aussi, la psyché peut jouer un rôle décisif. Une étude de l'université de Stockholm renvoie à un lien entre la stimulation de la noradrénaline et la libération de VEGF [34]. Chez les patients atteints d'un carcinome colorectal, le sentiment de solitude intense était associé à une plus forte expression de VEGF [35]. En revanche, et comme pour l'effet antiangiogène de la dopamine [36, 37], le soutien émotionnel ressenti en préopératoire et le fait de pouvoir compter sur d'autres était associé à un taux négatif de VEGF chez les patientes atteintes d'un carcinome ovarien [38].

Le stress chronique réduit la réponse immunitaire

Inhiber ou détruire les cellules cancéreuses dans leur développement est une tâche vitale de notre système immunitaire. Des réponses immunitaires innées comme acquises peuvent se produire face à des cellules tumorales. L'activation des cellules immunitaires, qui s'accompagne de la libération de cytokines ou de la production d'anticorps, provoque une réaction inflammatoire que l'organisme vit comme un stress. En conséquence, du cortisol est sécrété afin d'inhiber la réponse immunitaire cellulaire et mettre fin à l'état inflammatoire. Le stress persistant entraîne toutefois une suppression du système immunitaire, qui se mesure notamment à la vitesse de guérison après une blessure standard, à la faible quantité d'anticorps après une vaccination ou à la baisse d'activité des cellules tueuses naturelles (cellules NK) et des lymphocytes cytotoxiques [3], qui jouent un rôle essentiel dans le combat contre les cellules cancéreuses. Cela explique pourquoi l'immunité antitumorale (toxicité cellulaire NK et réponses cytotoxiques des lymphocytes T) est réduite [39].

Le stress chronique entraîne un état inflammatoire chronique

Sur le plan immunologique, le cancer est associé à une immunosuppression mais aussi à des processus inflammatoires chroniques, ce qui fait souvent l'objet de discussions dans les recherches actuelles. Il est connu que les tumeurs solides peuvent tirer profit de réactions inflammatoires locales, car celles-ci garantissent à la tumeur un bon approvisionnement en nutriments (Cortisol® Gluconéogenèse et lipolyse) et oxygène (Cortisol® Stimulation de l'angiogenèse) [9, 47].

Il existe désormais un nombre considérable de connaissances fiables concernant les effets du stress sur les fonctions immunitaires qui prouvent qu'un fardeau psychosocial chronique peut entraîner un état inflammatoire chronique via l'activation du système immunitaire, indépendamment d'autres facteurs comme les infections, et donc avoir un effet carcinogène [1, 40]:

- Kiecolt-Glaser *et al.* (2010) ont pu montrer qu'en l'absence d'infections ou lésions, des relations humaines négatives pouvaient entraîner directement une production de cytokines pro-inflammatoire [40].
- Jaremka *et al.* (2013) ont mis en évidence que les adultes exposés à un stress aigu et se sentant seuls

produisaient plus de cytokines (IL-6, TNF- α , IL-1 β) [41].

- Une autre étude a montré que la noradrénaline et le cortisol, hormones du stress, augmentent la prolifération cellulaire et la sécrétion d'IL-6 dans les cellules humaines de carcinome épidermoïde oral [42].
- En revanche, de bonnes relations sociales étaient associées à de plus faibles valeurs d'IL-6 chez les patientes atteintes d'un carcinome ovarien [43].
- Une autre observation est que les hormones du stress peuvent induire des cytokines proangiogènes dans certaines cellules tumorales: chez les femmes stressées, des quantités accrues de cytokines proangiogènes IL-6 ont été mises en évidence dans les cellules tumorales ovariennes. Chez ces femmes, la synthèse accrue est en lien avec la sécrétion accrue de noradrénaline, qui active dans les cellules la tyrosine kinase src et ainsi la synthèse de l'IL-6 [44].

Résumé

La lésion de l'ADN, l'inhibition de l'apoptose, l'immunosuppression, la stimulation de la prolifération cellulaire, l'activation de l'angiogenèse et la métastatisation comptent parmi les principaux facteurs de développement et de progression d'un cancer. Tous les aspects mentionnés peuvent être grandement modulés par des facteurs de stress [45, 46].

Les causes d'une réaction immunitaire pathologique sont également attribuables à des expériences de stress subjectives et à des fardeaux psychosociaux. Ceux-ci offrent un point de départ pour les interventions thérapeutiques, notamment une autogestion efficace des situations de stress.

L'inhibition de l'activité immunitaire par des fardeaux psychosociaux peut avoir une influence négative sur l'évolution d'une affection cancéreuse en ce qui concerne la progression et la métastatisation. D'autre part, un lien est établi entre les expériences et sentiments positifs et une évolution favorable de la maladie tumorale. Par conséquent, l'approche oncologique se doit d'être globale et interdisciplinaire, de tenir également compte de la psyché, du contexte psychosocial et de la personne comme un tout, de soutenir cette dernière et de l'accompagner.

Références

La bibliographie complète se trouve dans la version en ligne de l'article à l'adresse www.primary-hospital-care.ch.