

STRESS : DEPRESSION ET IMMUNITE ANTI-TUMORALE

J. MASMOUDI, I. MAALEJ, D. KALLEL, J. BRAHEM, A. JAOUA.

SERVICE DE PSYCHIATRIE « A », CHU HEDI CHAKER, SFAX

Résumé

- La psychoneuroimmunologie, concept assez récent, a permis d'étudier un probable lien entre les facteurs immunologiques et les facteurs psychiatriques en oncologie.
- En effet, le stress chronique et la dépression, détériorent la réponse immunitaire et contribue ainsi au développement et à la progression de cancer.
- L'hyperstimulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire, la sollicitation du système sympathique et bien d'autres facteurs, ont été incriminés dans plusieurs expérimentations animales et études humaines comme étant le lien entre stress et dépression d'une part, et paramètres immunologiques d'autre part.
- Paramètres aussi bien :
 - ❖ Cellulaires, comme une élévation du taux de neutrophile, une diminution de la prolifération lymphocytaires et diminution de l'activité cytotoxique des NK
 - ❖ Que humoraux comme une élévation du taux de IL1 IL6, TNF α .
- Une relation bidirectionnelle entre facteur psychiatrique et facteur immunitaire offre une nouvelle opportunité thérapeutique ; la psychothérapie de groupe, l'hypno thérapie ont montré un effet bénéfique sur les paramètres d'immunité anti-tumorale et ainsi la progression de cancer.

Mots clés : cancer, dépression, immunité, stress.

Summary

- The psychoneuroimmunology, a new concept, allow studying the link between immune and psychiatric factors on oncology.
- In fact, the chronic stress and depression damage the immune reaction and contribute on the development and progression of cancer.
- The persistent activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis is found in many animal and human studies and could explain the link between immune and psychiatric factors.
- Cellular and humoral factors are both implicated; cellular factors as the increased cytotoxic NK activity, the increased proliferative responses of lymphocytes; and humorals factors as increased production of cytokines: IL1, IL6, and TNF α .

A reciprocal relationship between immune and psychiatric factors offer a new therapeutic opportunity; group psychotherapy, hypnotherapy; might improve the immune system; and so that on cancer progression.

Key words: cancer, depression, immunity, stress.

Introduction

Le diagnostic de cancer est équivalent d'une déclaration de mort, de souffrance, d'infirmité et de thérapeutiques invalidantes, souvent mal tolérées. L'intégrité de la vie physique mais aussi psychique des malades est d'emblée atteinte avec beaucoup de stress d'anxiété et de dépression. Des vrais troubles psychiatriques peuvent apparaître.

Le retentissement de ces affections psychiatriques a été doublement étudié dans l'histoire de la maladie tumorale : la genèse du cancer d'une part, et sa progression d'autre part.

Ainsi, plusieurs auteurs se sont intéressés à l'étude d'un profil psychologique de personnes

prédisposées au développement de cancer (incapacité à exprimer ces émotions, la suppression d'émotion négative, l'évitement, le retrait social, le pessimisme...), et ont établis une corrélation positive entre l'incidence des tumeurs et ces caractéristiques psychologiques

D'autre part, plusieurs études ont établi une corrélation négative entre la dépression, pathologie psychiatrique fréquente plus particulièrement dans le cadre de pathologie néoplasique, et le bon pronostic de maladie tumorale.

Mais malgré ces résultats il n'y a pas de certitude établis. Ceci est probablement du à la rareté d'implication de relation entre facteurs biomédicales et psychologiques. L'immunité

Anti-tumorale a fait la preuve d'être un bon trait d'union qui pourrait expliquer, en partie, l'interaction entre cancer et psychisme.

I- Le concept de la psychoneuroimmunologie

Le système immunitaire, le système nerveux central et le système endocrinien sont des réseaux corporels à énorme diversité cellulaire et moléculaire.

Pendant les 2 dernières décennies l'interaction entre ces systèmes a fait l'objet de plusieurs études.

Les neurotransmetteurs (la sérotonine, la dopamine, l'acétylcholine), les neuropeptides (la substance P, le VIP, le CRF), les neurohormones (la GH, l'ACTH, la prolactine) et les hormones (les corticoïdes) affectent le système immunitaire in vivo et in vitro ; des récepteurs à ces molécules sont présentes au niveau des lymphocytes et macrophages. Inversement, des récepteurs aux différentes cytokines sont présents à différents niveaux cérébraux. Ceci suggère que le cerveau a un rôle immunoregulateur et le système immunitaire un rôle sensoriel [1].

Les états de stress et dépression s'associent à des taux élevés d'adrénaline et de cortisol qui sont inversement proportionnels à la fonction immunitaire. En effet, l'axe hypothalamo-hypophysaire et le système sympathique se trouvent fortement stimulés par des signaux neurosensoriels lesquels parviennent aux noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus et au centre adrénérique du cerveau. Une sécrétion accrue de CRF, ADH et par la suite d'ACTH, endorphine et finalement de corticoïde est mise en évidence.

D'autre part, le système sympathique est stimulé directement via le centre adrénérique avec potentialisation de son action par la CRF [2].

Chez des animaux porteurs de maladie tumorale, l'élévation du taux de cortisol secondairement à un état de stress est accompagnée d'une croissance tumorale rapide [3]. Dans le même ordre d'idées, il a été démontré que chez des femmes atteintes de cancer du sein métastasé la perturbation du rythme circadien du cortisol prédit une survie réduite [2].

Mais le résultat des différentes études animales concernant les modifications des paramètres immunologiques secondaires aux stress au cours d'une pathologie tumorale, ne sont pas tous concordantes, et parfois contradictoires. Ceci informe sur la complexité des interactions entre le comportement, le cerveau, le système immunitaire et le stress.

En effet, le patrimoine génétique, la nature de l'agent stressant et le type de réponse immunitaire générée sont tous des facteurs qui interagissent et qui déterminent la direction qu'impose le stress à l'évolution de la maladie cancéreuse [4]. Aussi faut-il savoir que le cancer est un groupe de maladies avec une multitude de causes et de complications secondaires. La participation immunologique varie en fonction des cancers ; ceux induits par les carcinogènes chimiques peuvent être moins affectés par les facteurs comportementaux, psychologiques et immunologiques, que ceux associés aux facteurs viraux comme l'EBV et le rétrovirus.... [5].

II-L'effet du stress sur l'immunité anti tumorale

Le stress, est un état qui accompagne fréquemment les patients cancéreux le long de leur maladie. Ses implications dépassent le simple inconfort psychologique entraînant fréquemment des troubles de l'adaptation voire contribuant à la décompensation de pathologies psychiatriques, et pouvant en plus, interagir avec la maladie tumorale en affectant l'immunité anti tumorale et par conséquent le parcours évolutif de la maladie et son pronostic.

Ben Eliayhu, dans son expérimentation sur des rats porteurs de pathologie tumorale, a étudié l'effet de l'altération de l'activité des cellules NK secondaire à un élément stressant (la nage épuisante), sur la susceptibilité de développement de métastase. Il a prouvé que le stress infligé à ces rats, stimule le développement de métastases, et augmente le taux de mortalité. Cette suppression de l'activité des cellules NK a duré parallèlement au développement des métastases. Il a déduit, que sous stress, l'altération de l'activité des NK est le médiateur principal de développement de métastases.

Le stress d'isolation a été aussi expérimenté chez des rats en assimilation au stress d'isolement et de retrait que subissent certains patients cancéreux. Là aussi, la baisse de l'activité des cellules NK et la diminution du taux de macrophages secondaire au stress, ont été corrélées à l'activation des différentes étapes métastatiques ainsi qu'à la mauvaise réponse à la chimiothérapie [6].

L'immunité anti tumorale est affectée aux deux niveaux, cellulaire et moléculaire : [1]

❖ A l'échelle cellulaire:

Il existe une diminution du taux totale de lymphocytes (B-T) circulant, avec une augmentation du ratio CD4/CD8, une diminution de la réponse proliférative aux agents mitogènes,

une réduction de l'activité cytotoxique des cellules NK ainsi que de l'activité des monocytes.

❖ A l'échelle moléculaire :

Il existe une augmentation du taux des compléments C3, C4, une élévation des anticorps spécifiques anti HPV1 et anti EBV, mais surtout une hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophysaire et le système sympathique avec des taux élevés d'adrénaline et de cortisol.

Plusieurs hypothèses ont devancées pour expliquer l'effet du stress sur l'histoire de la maladie cancéreuse via l'immunité anti tumorale.

Les hypothèses les plus citées rejoignent l'effet immunosuppresseur des hormones de stress (cortisol, adrénaline) ; ces dernières sont connues pour leur action suppressive sur la sécrétion de l'IL12 et TNF α par les cellules présentatrices de l'antigène qui ont pour rôle de stimuler le développement des TH1 et d'orienter vers la réponse immunitaire cellulaire via l'activité cytotoxique des lymphocytes, des cellules NK et des macrophages [7].

Le stress diminue aussi l'expression des récepteurs de l'IL2 au niveau des lymphocytes T. L'IL10, par contre, se trouve à des taux élevés et stimule le développement des TH2. Le stress, donc, privilégie la réponse immunitaire humorale au dépend de la réponse cellulaire plus impliquée dans l'immunité anti tumorale [7].

La mélatonine, une autre hormone de l'axe hypothalamo- hypophysaire, a fait l'objet d'études dans ce domaine. Le stress chronique, en effet, perturbe le rythme circadien de cette hormone et peut avoir des implications dans la pathogénie de maladie tumorale.

Plusieurs travaux épidémiologiques montrent que l'incidence de cancer est accrue chez les sujets à haut risque de dérèglement du rythme de sécrétion de la mélatonine. L'interaction entre mélatonine et pathogénie cancéreuse ferait intervenir l'immunité anti tumorale ; l'hypothèse étant que la mélatonine active la sécrétion de cytokines comme l'IL2, l'IL6, le TNF δ , le TNF α , stimule les cellules NK provoquant un effet proapoptotique direct sur les cellules cancéreuses et un autre effet anti oxydatif [8].

III- L'effet de la dépression sur l'immunité anti tumorale

La dépression est responsable de dégât sur le système immunitaire encore plus large que ceux que cause l'état de stress. Les études ont montré une moindre prolifération lymphocytaire sous

mitogènes, un taux plus bas des cellules NK et un rapport TH4+/TH8+ plus élevé.

La sévérité de la dépression et sa mauvaise prise en charge a été aussi corrélée au degré de détérioration de ces paramètres immunitaires [1].

Une étude sur 156 patientes souffrant d'un cancer digestif récemment diagnostiqué, s'est intéressée au dépistage d'épisode dépressif majeur pour chaque patient (DSM IV), à l'évaluation de la qualité de vie. Tous ces patients ont bénéficié d'une prise sanguine pour contage des lymphocytes T (avec évaluation des différents pourcentages de CD 3, CD4, CD8) et pour déterminer le taux des cellules NK. Une corrélation négative a été trouvée entre la dépression et le taux de lymphocytes et monocytes avec une baisse du pourcentage des CD3, CD4, CD8 et une diminution du taux des cellules NK. La variation de ces paramètres de l'immunité se trouve proportionnelle à la gravité de la symptomatologie dépressive. Il a été aussi trouvé, une corrélation positive entre une meilleure qualité de vie et le taux élevé des cellules NK [9] ; Une autre étude concernant des femmes atteintes d'un cancer du sein avancé a montré que le décès du mari affecte le cours évolutif de leur cancer. L'hypothèse explicative a été une diminution significative de la prolifération lymphocytaire sous mitogène notée par rapport aux chiffres antérieurs au décès, et surtout au cours des 2 premiers mois du deuil [9].

Dans une autre étude, les femmes en deuil ont présenté une réduction du taux des cellules NK et une élévation du taux de cortisol [10].

Une étude prospective sur 4 mois chez des femmes atteintes de cancer du sein a montré que les patientes présentant des symptômes de dépression chronique et un mauvais soutien social ont été celles qui présentent un moindre taux de NK par rapport aux autres [11].

Ces cellules étant responsables de l'attaque de cellules transformées ou mortes même en l'absence de tout antigène. Elles sont ainsi responsables de la surveillance de la genèse et la progression de cancer. La baisse du taux des NK expliquerait ainsi le taux significativement plus élevé de métastases chez ces patientes déprimées.

Il a été également trouvé, dans cette même étude, que la dépression a été corrélée avec une moins bonne réponse thérapeutique chez les femmes cancéreuses.

D'autres chercheurs, ont publié une relation entre la présence d'une dépression majeure chez des patients cancéreux et une réduction de l'expression de la classe I et II du CMH ; en effet, la plupart des

organes envahis par le cancer présentent une concentration élevée de TNF α . Ce dernier inhibe l'activité de la tyrosine phosphate, et en retour diminue l'expression du CMH classe I à la surface cellulaire. Ceci permet aux cellules malignes d'échapper à la surveillance. La dépression vient majorer cette progression tumorale en inhibant l'expression de la classe I et II du CMH.

Une nouvelle piste d'études s'intéresse au théorie génétique et stipule le probable effet de la dépression sur l'instabilité génomique et les mutations somatiques pouvant jouer un rôle carcinogène. L'immunité anti tumorale s'est nouvellement retrouvée comme un facteur de lien convainquant. Ainsi, une étude concernant 30 sujets avec un diagnostic de dépression majeure a montré que le taux de 8-OH-d-G (8-hydroxydeoxyguanosine) est significativement plus élevé chez les patients déprimés tout en respectant autres facteurs de risque de cancer. Le taux élevé de 8-OH-Dg serait secondaire à une hypersécrétion de IL1, IL6 et TNF α engendrée par la dépression : La 8-OH-dG étant un marqueur d'initiation, de promotion et de progression des cancers dans de le cadre d'une atteinte oxydative de l'ADN. L'immunité est donc le biais d'action de la dépression sur le taux de 8-OH-Dg et la carcinogenèse [12].

IV- Prise en charge psychiatrique et interaction avec l'immunité anti-tumorale

La psychoneuroimmunologie est concernée par les mécanismes d'interaction multidimensionnels neuroendocrine, immunitaire d'une part et les facteurs psychosociaux et leur effet sur des maladies immunologiquement modulables d'autre part.

Sur la base d'un effet réciproque, l'amélioration de la symptomatologie psychiatrique peut améliorer la fonction immunitaire et ainsi le pronostic de la maladie cancéreuse, une piste thérapeutique supplémentaire, sinon nécessaire s'ouvre avec plusieurs études de confirmation de résultats.

La réduction de l'effet du stress psychologique à travers le support social, et les interventions psychologiques a démontré une amélioration de la durée de survie et une diminution du taux de métastases chez ces patients.

L'effet de ces facteurs psychosociaux sur les lymphocytes T CD4+ et les cellules NK d'une part et le pronostic du cancer d'autre part corrobore l'hypothèse de l'interaction entre ces différents facteurs. L'hypnose, la relaxation et le

conditionnement classique ainsi que les thérapies cognitives ont été essayés.

Parmi les récentes études pratiquées stipulant la possible intervention de mécanismes psycho-immunologiques dans la survie de patients atteints de mélanome malin en rémission complète, a été celle de FAWZI et al : Après 6mois de psychothérapie de groupe, le taux des cellules NK ainsi que leur activité cytotoxique, le taux de larges lymphocytes granulaires a été plus élevées dans le groupe de patient recevant la psychothérapie par rapport au groupe. Après 5 ans d'évolution le taux des survivants a été significativement plus grand dans ce même groupe [13].

Les essais prospectifs randomisés de SPIEGEL dans les années 80, sur des patientes atteintes de cancer du sein métastasé, consistaient en le suivie de l'évolution de 2 groupes de patientes l'un sous traitement carcinologique de routine et l'autre recevant en plus une psychothérapie de groupe hebdomadaire ainsi que des séances d'auto-hypnose. Une durée de vie significativement plus importante a concerné le groupe de patientes recevant le traitement psychiatrique (36.6 mois versus 18.9 mois) [14].

VAN DER POMPE, de son côté, a mesuré des paramètres immunologiques chez des patientes atteintes de cancer du sein à différents stades évolutifs, avant et après une psychothérapie de groupe : il a aussi trouvé que la réponse proliférative au mitogène, le taux des cellules NK et le taux de cortisol ont été moins perturbés [15].

Dans une autre étude, la relation ente l'évolution tumorale et le rôle de dépression et le système immunitaire a été évaluée chez des femmes ayant subit une chirurgie pour cancer du sein. Ainsi, les 50 patientes qui ont bénéficié d'une psychothérapie individuelle et d'un traitement pharmacologique antidépresseur ont présenté une élévation significativement plus lente de la tumeur et une nette amélioration de la symptomatologie dépressive corrélé à une normalisation des paramètres de l'immunité par rapport à celles qui n'ont pas bénéficié d'une telle prise en charge psychiatrique [16].

Conclusion

Il apparaît clairement que le rôle du psychisme dans l'histoire de la maladie tumorale est important que ce soit dans la genèse du processus tumorale ou dans le pronostic de la maladie. L'immunité anti tumorale une piste intéressante pouvant expliquer l'interaction de ces divers facteurs psychiques et

carcinologiques d'autant plus que divers moyens de psychothérapie et de pharmacothérapie antidépressive ont fait la preuve d'un meilleur pronostic de la maladie tumorale.

Bien évidemment comme le précise Spiegel, de telle suggestion thérapeutique ne prétendent en aucun cas se substituer aux traitements de référence (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie..).

Références

- 1- Ader R, Cohen N, Felten D. Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system. *Lancet* 1995; 345: 99-103.
- 2-Wilder RL. Neuroendocrine-immune system interactions and autoimmunity. *Annu Rev Immunol.* 1995; 13:307-38
- 3- Ben-Eliyahu S, Yirmiya R, Liebeskind JC, Taylor AN, Gale RP. Stress increases metastatic spread of a mammary tumor in rats: evidence for mediation by the immune system. *Brain Behav Immun* 1991; 5:193-205
- 4- Moynihan JA, Ader R. Psychoneuroimmunology: animal models of disease. *Psychosom Med* 1996 ; 58 : 546-58.
- 5- Byrnes DM, Antoni MH, Goodkin K, Efantis-Potter J, Asthana D, Simon T, Munajj J, Ironson G, Fletcher MA. Stressful events, pessimism, natural killer cell cytotoxicity, and cytotoxic/suppressor T cells in HIV+ black women at risk for cervical cancer. *Psychosom Med* 1998; 60(6): 714-22.
- 6- Ben-Eliyahu S, Page GG, Yirmiya R, Shakhar G. Evidence that stress and surgical interventions promote tumor development by suppressing natural killer cell activity. *Int J Cancer* 1999; 80: 880-8.
- 7- Agarwal SK, Marshall GD Jr. Glucocorticoid-induced type 1/type 2 cytokine alterations in humans: a model for stress-related immune dysfunction. *J Interferon Cytokine Res* 1998; 18: 1059-68.
- 8- Kwiatkowski F, Abrial C, Gachon F, Chevrier R, Cure H, Chollet P. Stress, cancer et rythm circadian de la melatonine. *Pathol Biol.* 2005 ; 53 :269-72.
- 9- Zhou FL, Zhang WG, Wei YC, Xu KL, Hui LY, Wang XS, Li MZ. Impact of comorbid anxiety and depression on quality of life and cellular immunity changes in patients with digestive tract cancers. *World J Gastroenterol* 2005;11(15):2313-8.
- 10- Keller SE, Schleifer SJ, McKegney FP, Sherman J, Camerino M, Stein M. Suppression of lymphocyte stimulation following bereavement. *JAMA* 1983; 250: 374-7.
- 11-Levav I, Kohn R, Iscovich J, Abramson JH, Tsai WY, Vigdorovich D. Cancer incidence incidence and survival following bereavement *Am J Public Health* 2000; 90:1601-07
- 12- Irie M, Miyata M, Kasai H. Depression and possible cancer risk due to oxidative DNA damage. *J of Psychiatr Res* 2005; 39: 553-560
- 13- Fawzy FI, Fawzy NW. A structured psychiatric intervention of cancer patient. *Gen Hosp Psychiatry.* 1994 May;16(3):149-92.
- 14- Spiegel D, Bloom JR, Kraemer HC, Gottheil E. Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. *Lancet* 1989 Oct 14; 2 (8668):888-91.
- 15-Van Der Pompe ; Psychological Stress and Psychological Intervention in breast cancer. [Thèse de médecine]. De Erasmus Rotterdam: 1997.
- 16- La Raja MC, Virno F, Mechella M, D'Andrea M, D'Alessio A, Ranieri E, Pagni P. Depression secondary to tumors in patients who underwent surgery for mammary carcinoma: psycho-pharmaceutical and psychotherapeutic care. *J E xp Clin Cancer Res* 1997 ;16 :209-16.