

## FACTEURS COGNITIFS LORS DE L'ADAPTATION PSYCHOIMMUNOLOGIQUE AU DIAGNOSTIC DU CANCER DU SEIN Implication clinique

L. FILLION (1), L. LEMYRE (2), R. MANDEVILLE (3)

(1) *Département de Psychologie, Université York, Toronto, Canada.*

(2) *École de Psychologie, Université d'Ottawa, Ottawa, Canada.*

(3) *Centre de Recherche en Immunologie, Institut Armand Frappier, Montréal, Canada.*

### RÉSUMÉ :

Il est généralement reconnu qu'un diagnostic de cancer du sein constitue un événement stressant souvent générateur de détresse psychologique. Les récents travaux en psychologie sociale et en épidémiologie font ressortir que la majorité des femmes manifestent une capacité d'adaptation à ce stressor. Des différences individuelles sont toutefois observées suggérant ainsi que l'état de stress prévalant lors du diagnostic peut varier considérablement d'une patiente à l'autre. Le présent article résume et discute les résultats préliminaires d'une étude longitudinale visant à faire ressortir l'importance des facteurs cognitifs, lors de l'adaptation psychoimmunologique au diagnostic de cancer du sein de stade précoce. Les données ont été recueillies auprès de 104 femmes de la région de Montréal rencontrées avant et après la chirurgie diagnostique d'une tumeur suspecte au sein. Les résultats préliminaires 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 résultats soutiennent également l'importance de l'évaluation cognitive du diagnostic pour expliquer les différences individuelles observées, lors de l'adaptation psychoimmunologique au cancer du sein de stade précoce. Enfin, l'extrapolation des résultats suggère des implications pour la recherche clinique auprès de cette population. La réalisation d'études cliniques, visant l'acquisition spécifique d'une évaluation cognitive appropriée et favorisant les stratégies d'intervention cognitive-comportementale, est notamment proposée.

*Mots-clés :* Cancer du sein, évaluation cognitive, stress, immunologie, psychoneuroimmunologie.

### SUMMARY : Cognitive factors, psychoimmunologic adjustment and breast cancer diagnosis : clinical implication.

L. FILLION, L. LEMYRE, R. MANDEVILLE (*Journal de Thérapie Comportementale et Cognitive*, 1996, 6, 2, 43-51)

The diagnosis of breast cancer is recognized to be threatening at many levels and to constitute an acute stressor. According to recent studies in social psychology and epidemiology, cancer group patients are generally able to develop a good emotional adjustment to the diagnosis of breast cancer. However individual differences are observed and suggest that psychological stress state and immune response could differ considerably among patients. This article summarizes and discusses the preliminary data of a longitudinal study examining how individual differences in cognitive factors such as cognitive appraisal of the diagnosis may be associated with psycho immune adjustment to an early stage breast cancer diagnosis. A sample of 104 women were met the day before biopsy (pre-notification) and one month after (post-notification). Using a repeated measures design, preliminary results suggest that the period of anticipation of diagnosis of a breast tumor seems to be more stressful than the period following cancer notification.

*Results also suggest that cognitive factors may play an important role to explain individual differences in psycho-immune breast cancer adjustment. Finally, to facilitate adjustment to an early stage breast cancer diagnosis, results' extrapolation suggest clinical implication about intervention strategies in which cognitive appraisal and cognitive-behavioral components could be specifically addressed.*

*Key-words* : Breast cancer, cognition, stress, immunity, psychoneuroimmunology.

## INTRODUCTION

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). A ces menaces, s'ajoutent la peur de la récurrence (Metzger, Rogers et Bauman, 1983), des procédures médicales et de perdre le contrôle sur sa vie (Hilton, 1988). Le diagnostic de cancer du sein constitue également un stressor complexe car il en inclut plusieurs autres : hospitalisation, rapport du pathologiste, sortie d'hôpital, réorganisation et si indiqué, traitements adjuvants (Scott et Eisendrath, 1986). Alors que par le passé, les chercheurs tentaient d'identifier les variables psychologiques pouvant prédire l'occurrence d'un cancer du sein, un courant plus récent porte sur l'identification des variables psychosociales associées à une meilleure adaptation à cette maladie. Généralement, l'adaptation psychologique à cet événement est mesurée par l'évaluation des niveaux de détresse psychologique. Van den Borne, Pruyn et Van den Heuvel (1987) soulignent que la détresse psychologique est généralement observée par la présence d'anxiété ou de stress et de sentiments de dépression. Le présent travail, sur lequel est basé cet article, se situe globalement dans ce courant de recherche.

Des études antérieures ont associé un pourcentage important de détresse psychologique au diagnostic de cancer du sein (Maguire, 1975 ; Morris, Greer et White, 1977). Tout en reconnaissant un caractère stressogène associé à cet événement, des études récentes proposent toutefois que la majorité des femmes manifestent une capacité d'adaptation (Carver *et coll.*, 1993 ; Hughson *et coll.*, 1988 ; Penman *et coll.*, 1987). La proportion d'ajustement psychologique semble varier autour de 70 à 80 % (voir recension : Irvine *et coll.*, 1991). Plusieurs variables psychosociales, dont le nombre d'événements stressors antérieurs au diagnostic, l'histoire de dépression, le manque de soutien-social, certains traits de personnalité tel le pessimisme et la répression des émotions négatives, ont été associés à la détresse psychologique (Irvine *et coll.*, 1991 ; Maunsell, Brisson et Deschênes, 1992 ; Mulder, Van der Pompe, Spiegel, Antoni et de Vries, 1992). Des différences dans les indices d'adaptation

psychologique sont également associées à des facteurs cognitifs. Ainsi, le fait de percevoir davantage d'impact et d'incertitude face au cancer semble relié à plus de détresse (Friedman, Baer, Lewy, Lane et Smith, 1988 ; Hilton, 1988). Le contrôle perçu face à la maladie est également identifié comme un prédicteur de l'adaptation psychologique au cancer du sein (Taylor, Lichtman et Wood, 1984 ; Timko et Janoff-Bulman, 1985). Même si majorité des femmes manifestent une capacité d'adaptation à ce stressor, des différences individuelles sont toutefois observées suggérant ainsi que l'état de stress prévalant lors du diagnostic peut varier considérablement d'une patiente à l'autre.

Par ailleurs, les travaux réalisés en psychoneuroimmunologie (PNI) ont permis d'établir un lien entre l'exposition à un stressor et une modulation de l'immunité (Fillion, Kirouac, Lemyre et Mandeville, 1994). L'exposition à un stressor aigu est parfois associée à une diminution des réponses prolifératives (blastogénèse) des lymphocytes T à la phytohémataglutinine (PHA) et à la concanavaleine A (ConA), ainsi qu'à une modulation au niveau du nombre des cellules NK (voir recension : Fillion, Kirouac, Lemyre et Mandeville, 1994 ; Herbert et Cohen, 1993). 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 stressor aigu naturel tel le deuil ou le divorce, ou l'incidence de stressor chronique tel le chômage 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+ or CD57+), une mesure immunitaire quantitative, a également été étudiée et mise en relation avec l'exposition à des stressors aigus ou chroniques (voir recensions : Baltrusch, Stangel, et Titze, 1991 ; Herbert et Cohen, 1993). Lors d'adaptation difficile, il est possible d'envisager que le stress associé au diagnostic de cancer puisse moduler l'immunité (Baltrusch *et coll.*, 1991).

## BUT ET OBJECTIFS

L'article résume et discute les résultats préliminaires d'une étude longitudinale (Fillion, Lemyre, Mandeville et Piché, 1995). En contrôlant plusieurs fac-

teurs recensés dans les écrits comme étant liés à l'adaptation ou pouvant affecter l'immunité, cette étude en psycho-immunologie est réalisée afin d'évaluer l'état de stress et la réponse immunitaire associée au diagnostic de cancer. Les objectifs de cette étude visent à confirmer la notion d'adaptation à l'événement et à faire ressortir l'importance de l'évaluation cognitive (perception d'Impact, de Maîtrise et d'Incertitude face au diagnostic de cancer) comme un facteur potentiel de l'adaptation psycho-immunologique au cancer. Il est attendu que : a) les femmes recevant un diagnostic de cancer présenteront 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 correspondra pas à un état de détresse clinique et c) des différences individuelles seront observées au niveau de l'état de stress et de l'immunité et seront associées à l'évaluation cognitive du diagnostic de cancer. L'article est rédigé dans le but de faire ressortir la pertinence de considérer les facteurs cognitifs lors de recherche clinique.

## METHODE

Un protocole quasi-expérimental de type pré-test post-test avec groupe témoin apparié est utilisé. Ce protocole prospectif comprend, à cette étape de réalisation, deux prises de mesures : une en Prénofication, c'est à dire avant l'obtention du diagnostic et une en Postnotification (un mois suivant la première rencontre soit environ 2 semaines après l'annonce du diagnostic final). Le diagnostic permet de constituer a posteriori les groupes Cancer et Bénin.

## PATIENTS

L'échantillon est constitué de femmes présentant une tumeur suspecte au sein. Cent quatre femmes sont recrutées dans 2 hôpitaux (Notre-Dame et St-Luc) de la région de Montréal. Le recrutement s'effectue sur un an. Le groupe Cancer comprend 36 femmes ayant obtenu un diagnostic de cancer du sein. Les critères spécifiques pour être maintenue sujet du groupe Cancer sont : 1) l'absence d'histoire antérieure de cancer ; 2) un traitement chirurgical conservateur, c'est-à-dire une mastectomie partielle ; 3) une prise de mesure immunologique avant les traitements de chimiothérapie ou autre traitement adjuvant, comme la radiothérapie, et 4) un pronostic médical favorable (maladie loco-régionale, Stade I et II ou selon classification TNM : T1-T2 ; N0-N1 ; M0 : absence de métastase). Le groupe Bénin est constitué de 36 sujets appariés au groupe Cancer selon l'âge, le statut marital, le revenu et la scolarité. Suite à la procédure d'apparie-

ment cas par cas, une répartition proportionnelle selon l'âge, le statut marital, le revenu et la scolarité est observée. 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 médication, 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 mesure se répartissent également de façon proportionnelle parmi les groupes.

## INSTRUMENTS

### La Mesure de Stress Psychologique (MSP)

Afin d'évaluer l'état de « se sentir stressé(e) », les sujets complètent la mesure de stress psychologique (MSP) élaborée par Lemyre et Tessier (1988). Ce questionnaire évalue le niveau de stress d'une personne à partir de l'expérience subjective de « se sentir stressé(e) ». Cet instrument ne mesure pas un état pathologique et constitue plutôt une mesure adaptée pour les populations normales. La MSP se compose d'une série de 25 indicateurs physiologiques, cognitifs, affectifs et comportementaux de la réponse de stress. Des données concernant la validité de construit hypothético-déductive, la fidélité test-retest et la consistance interne, autant que la validité concomitante et discriminante, ont permis de vérifier à plusieurs reprises les qualités métriques de l'instrument (Lemyre, Tessier et Fillion, 1990). La mesure présente une distribution normale ( $KS : z NS$ ) et une validité de convergence avec l'inventaire de symptômes de Derogatis (BSI) ( $r = .76$ ), avec l'inventaire de dépression de Beck (BDI) ( $r = .75$ ) et celui d'anxiété de Spielberger (ASTA) (73). Les indices de fidélité et de consistance interne observés au sein de l'échantillon actuel ( $N = 104$ ) satisfont ces critères ( $r_{\text{pré-post}} = .74$  et  $\alpha_{\text{pré}} = .91$ ).

### La Grille d'Évaluation Subjective des Stresseurs (GESS)

Pour mesurer l'évaluation cognitive du stresseur, la grille d'évaluation subjective des stresseurs (GESS) est utilisée. Cette grille a été élaborée par Lemyre (1986). Il s'agit d'une mesure auto-administrée où le répondant doit évaluer le stresseur selon dix dimensions cognitives (conséquences positives, conséquences négatives, perte, danger, défi, échec, contrôle, faire face, inconnu et importance). La fidélité test-retest de cette stratégie a été démontrée (Lemyre, 1986,  $r = .70$  ; Biron, 1993,  $r =$  de  $.65$  à  $.86$ ) et vérifiée à nouveau lors de l'adaptation de la technique auprès de 30 femmes atteintes de cancer (Fillion, 1993). La grille permet l'obtention de 3 scores factoriels : impact, maî-

trise et incertitude, expliquant environ 60 % de la variance.

#### Stimulation des lymphocytes : test fonctionnel

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 00 et 9 h 00. Les lymphocytes sont d'abord séparés selon le gradient de densité Ficoll-Hypaque (densité .1077, Sigma, St-Louis, MI, USA). Les lymphocytes en suspension sont cultivés dans une plaque de 96 puits (Flow, Linbro) avec ou sans la présence du mitogène correspondant. Une concentration finale de 2,5 µg par ml de PHA (HA-16 Wellcome Diagnostics, Dartford, England) et de 10 µg par ml de ConA (Calbiochem, Behring Corp., La Jolla, CA) sont utilisées. Suit une période d'incubation de 48 heures à une température de 37 °C + 5 % de CO<sub>2</sub>. Chaque évaluation est effectuée en triplicata. Une quantité de 50 microlitres de <sup>3</sup>H-thymidine radioactive diluée 1/50 avec du PBS est additionnée à chaque puits et on laisse à nouveau incuber à 37 °C pour une période de 18 heures. Les cellules sont récoltées par filtration (système Harvester) et leur radioactivité est calculée par un compteur B à scintillation (Modèle LS 1701, Beckman, Toronto, Ont.). Les données sont fournies sous la présentation décompte/minute (cpm). Une transformation par le logarithme 10 est effectuée. La stabilité de la mesure pour cette étude est vérifiée par l'obtention de coefficients de corrélations de Pearson ( $r_{PHA} = .45$ ;  $r_{ConA} = .39$ ) et de stabilité G ( $G_{PHA} = .59$  et  $G_{ConA} = .48$ ).

#### Dosage des sous-populations de cellules NK (CD57+) : test quantitatif

Ce paramètre permet l'évaluation générale du nombre de cellules cytotoxiques NK. Dans cette étude, les anticorps monoclonaux anti-CD57 sont utilisés (Amac inc., Westbrook, Me). Brièvement, un compte total des leucocytes effectué sur 0,5 ml de sang frais précède un ajustement à 5 000 leucocytes par mm<sup>3</sup> de sang avec ajout de PBS. La solution est répartie dans trois tubes dont un sert de contrôle négatif isotypique et un tube contrôle normal. Deux cents microlitres de PBS sont ajoutés au tube contrôle, 180 µl de PBS additionné à 20 µl d'anticorps IgG1 sont ajoutés au tube de contrôle négatif isotypique et 180 µl de PBS additionné à 20 µl d'anticorps anti-CD57 couplé à une substance fluorescente sont ajoutés au tube échantillon. Après incubation de 15 minutes, une solution de lyse suivie d'une solution d'arrêt sont alternativement ajoutées à chaque tube. Après une période de centrifugation de 3 minutes à 400 G, suivie d'un double lavage au PBS et d'une période de resuspension dans 400 µl de PBS (si l'analyse est réalisée le même jour) ou de paraformaldéhyde 1 % (si l'analyse est retardée), les échantillons sont dosés par l'intermédiaire

d'un cytofluoromètre (EPICS, Coulter, Canada). La stabilité pré-post de la mesure pour cette étude est vérifiée ( $r = .60$ ).

## RESULTATS PRELIMINAIRES

#### Diagnostic et état de stress

Pour évaluer l'impact du diagnostic sur les variables dépendantes de stress et d'immunité, des ANOVAs pour mesures répétées sont effectuées (Tableau 1). Une différence significative est observée entre les périodes pré et postnotification au niveau de l'état de stress ( $F_{(1,70)} = 21.28$ ,  $p < .0001$ ). Avant la notification du diagnostic, les moyennes de stress observées par le groupe Cancer ( $M = 82$ ) et le groupe Bénin ( $M = 86$ ) se situent au-dessus de la moyenne de la population normative ( $\mu = 77$ ), soit respectivement aux 61 et 64 centile. En période post-diagnostique, les moyennes de stress se situent autour de la moyenne ( $M = 75$ ) pour le groupe Cancer (centile 52) et sous la moyenne ( $M = 71$ ) pour le groupe Bénin (centile 46).

Vingt-quatre sujets du groupe cancer et 32 du groupe Bénin ont une amélioration de leur état de stress soit 75 % (Tableau 1). En postnotification, les sujets des deux groupes améliorent significativement leur état de stress. Contrairement aux prédictions, le groupe Cancer ne présente pas une moyenne de stress supérieure au groupe Bénin. Un effet d'interaction marginal est toutefois observé. L'amélioration de l'état de stress du groupe Bénin suit une tendance plus accentuée que celle observée chez le groupe Cancer. 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). Pour le groupe Cancer, les résultats obtenus à l'échelle de détresse et d'anxiété diminuent respectivement de .50 à .43 pour la détresse et de .87 à .58 pour l'anxiété. Les mêmes mouvements légèrement plus prononcés sont observés à nouveau chez le groupe Bénin, soit de .59 à .50 pour la détresse et de .93 à .63 pour l'anxiété.

De façon concomitante à l'amélioration de l'état psychologique, les deux groupes améliorent significativement leur perception de Maîtrise ( $F_{(1,67)} = 22.21$ ,  $p < .0001$ ) et diminuent leur perception d'Incertitude ( $F_{(1,67)} = 49.56$ ,  $p < .0001$ ). L'amélioration de la Maîtrise est reliée significativement à la diminution d'Incertitude ( $r = -.29$ ,  $p < .05$ ). Par ailleurs, même si les deux groupes améliorent leur état de stress et leur évaluation cognitive, un effet d'interaction entre la phase de notification et l'appartenance au groupe (Impact et Incertitude) permet de signaler que les modulations cognitives sont plus accentuées pour le groupe Bénin.

TABLEAU I. – Etat de stress et immunité en fonction de la notification (Pré/Post) et du groupe (Cancer/Bénin) (1).

Variables		Pré M (ES)	Post M (ES)	Groupe Cancer/bénin F	Notification Pré/Post F	GXN F
MSP	Cancer	82 (5)	75 (5)	.01	21.28****	3.31 +
	Bénin	86 (5)	71 (5)			
PHA	Cancer	5.04 (.05)	5.02 (.04)	1.70	.23	1.56
	Bénin	4.94 (.05)	4.99 (.03)			
ConA	Cancer	4.88 (.06)	4.86 (.05)	4.90*	.76	1.34
	Bénin	4.70 (.06)	4.80 (.06)			
NK	Cancer	7.33 (1.01)	11.13 (1.76)	3.35 +	32.07****	1.37
	Bénin	9.11 (1.19)	14.89 (1.49)			

(1) ANOVAs pour mesures répétées ;  
+ :  $p < .10$  ; \* :  $p < .05$  ; \*\*\*\* :  $p < .0001$ .

### Diagnostic et immunité

Tout comme pour l'état psychologique, les sujets des deux groupes améliorent significativement leur nombre de cellules NK entre les périodes pré et post-notification ( $F_{(1,31)} = 32.07$ ,  $p < .0001$ ). En postnotification, le groupe Bénin présente une moyenne supérieure de cellules NK. La période suivant 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 réponse blastogénique à la ConA en période d'anticipation. Les femmes du groupe Bénin ont une réponse diminuée à la ConA ( $F_{(1,66)} = 4.90$ ,  $p < .05$ ). Cette réponse revient à des valeurs normales après l'annonce du diagnostic. Une tendance identique est observée pour la réponse à la PHA. En post notification, il n'y a pas de différence entre les groupes au niveau des réponses à la ConA et à la PHA. La période suivant la notification du diagnostic de cancer n'est pas associée à une diminution, l'immunité quantitative ou fonctionnelle.

### Différences individuelles

Le second objectif de l'étude vise à faire ressortir l'importance de l'évaluation cognitive (perception d'Impact, de Maîtrise et d'Incertitude face au diagnostic de cancer) comme un facteur potentiel de l'adaptation psycho-immunologique au cancer. 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 en contrôlant pour le niveau initial observé en Prénofication (Tableau II). Une part importante de la variance de l'état de stress observée à la période Postnotification (80 %) est associée à l'état de stress initial, l'Impact du diagnostic de cancer et l'Incertitude face à ce diagnostic. Les variations individuelles observées dans l'état de stress sont donc étroitement associées aux variations de perceptions 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 (Tableau II), en contrôlant pour le niveau de base, les analyses de régressions permettent d'expliquer également une part intéressante des différences individuelles observées. La réponse blastogénique à la PHA est positivement associée à la perception de Maîtrise. La perception de Maîtrise apparaît également partager une part plus importante de la variance de la réponse à la ConA. 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. Un écart entre l'Impact anticipé et l'Impact perçu, 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.

Dans l'ensemble, les analyses de régression permettent de préciser au niveau des différences indivi-

TABLEAU II. - Analyses de régression multiple associant l'état de stress et l'immunité avec les perceptions du diagnostic chez les sujets du groupe Cancer.

Description	R <sup>2</sup> adj	F	Prédicteurs	B
MSP	.80	46.03****	(MSP pré) Impact Post Incertitude Post	.58**** .41**** .20**
PHA	.40	7.96***	(PHA pré) Maîtrise post Δ Impact	.32* .45** -.22
ConA	.44	7.33***	(ConA pré) Maîtrise post Δ Impact MSP post	.06 .41** -.51** -.42**
NK	.52	8.53**	(NK pré) Δ Impact	.31* -.63**

\* :  $p < .05$  ; \*\* :  $p < .01$  ; \*\*\* :  $p < .005$  ; \*\*\*\* :  $p < .0001$ .

duelles observées 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.

## DISCUSSION

Les résultats préliminaires appuient la notion d'adaptation psycho-immunologique au diagnostic de cancer. A 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 majorité de ces patientes présentent un état de stress moyen comparable à celui de la population québécoise en général. La période post diagnostique ne correspond donc pas à une période de crise. Ce résultat est cohérent avec les études de Biondi *et coll.* (1987), de Carver *et coll.* (1993), de Stanton et Snider (1993) et plusieurs études recensées par Irvine *et coll.* (1991). L'hypothèse d'une adaptation au diagnostic de cancer semble supportée. La présence d'un état de stress moyen plus élevé suivant le diagnostic de cancer n'est pas vérifiée. Les sujets du groupe Cancer ne se distinguent pas des sujets du groupe Bénin.

Les résultats suggèrent par ailleurs que l'anticipation du cancer est plus perturbante au niveau psychoimmunologique que le diagnostic de cancer lui-même. Le fait que l'anticipation semble affecter

l'immunité est cohérent avec les résultats de Ironson *et coll.* (1990). Etudiant le stress et l'immunité chez un groupe de sujets à risque d'obtenir une séropositivité (VIH+), ces auteurs observent des résultats comparables aux nôtres au niveau de la réponse à la PHA diminuée en période d'anticipation. Nos résultats correspondent également aux observations de Biondi *et coll.* (1987) concernant l'absence de différence au niveau de la PHA entre les sujets de groupe Bénin et Cancer, quelques jours suivant le diagnostic d'une masse suspecte au sein. Les résultats préliminaires à cette étape de notre étude permettent donc de préciser, que dans le cas d'un diagnostic de cancer du sein de stade précoce, la majorité des patientes présentent, très rapidement après leur diagnostic, un état psychologique et immunitaire non perturbé.

Tel qu'attendu, des différences individuelles liées au facteur cognitif sont toutefois observées. Les sujets qui perçoivent davantage d'Incertitude et d'Impact manifestent un état de stress supérieur. Ces résultats sont cohérents avec les résultats de Van den Borne, Pruyn et Van den Heuvel (1987) qui observent une diminution concomitante d'émotions négatives et d'Incertitude, suite à la participation à un groupe d'entraide. Les résultats sont également cohérents avec ceux de Mollemann *et coll.* (1984) qui observent que la diminution de l'Incertitude est liée à l'information reçue.

Par ailleurs, dans notre étude, en plus d'être négativement reliée à l'état de stress, la diminution d'Incertitude pré-post est significativement associée à une amélioration du sentiment de Maîtrise. Suite au diagnostic de la tumeur, la perception de Maîtrise aug-

mente et l'Incertitude diminue et, ce, peu importe le diagnostic. Un faible sentiment de Maîtrise n'est toutefois pas relié à un état de stress élevé. Ces résultats sont comparables à ceux de Stanton et Snider (1993) qui suggèrent que cette relation pourrait s'observer plus tard dans le processus d'adaptation au diagnostic de cancer, lorsque les femmes auront davantage de temps et de connaissance leur permettant de préciser les dimensions contrôlables et non contrôlables de leur maladie. Une autre explication de ce résultat est empruntée à la théorie d'apprentissage social proposée par Bandura (1982) selon laquelle le sentiment de maîtrise élevée agirait comme médiateur entre l'état et le comportement. D'une part, le sentiment de maîtrise serait plus facilement associé à un « coping » actif (résolution de problème, demande d'information, etc.). D'autre part, le « coping » actif serait associé à un état d'anxiété ou de stress inférieur lors d'une transaction avec un stressor donné. Autrement dit, cette théorie propose que sans être nécessairement associé directement à l'état, le sentiment de maîtrise peut être associé à des comportements actifs dirigés contre le stressor lesquels permettraient de mieux gérer celui-ci. Une meilleure gestion de stress serait alors associée à un meilleur état psychologique. L'évaluation du « coping » n'a pas été mesurée dans cette étude, mais le profil des résultats nous permet de croire que le sentiment de Maîtrise élevé est possiblement associé à un « coping » actif. Cette hypothèse est notamment appuyée par le fait que le sentiment de Maîtrise est, dans notre étude, positivement associé à l'immunité fonctionnelle, ainsi que par le fait que de récentes études réalisées en laboratoire ont relié positivement l'immunité fonctionnelle et le « coping » actif (Manuck *et coll.*, 1991 ; Naliboff *et coll.*, 1991). En plus de la perception de Maîtrise, les différences individuelles observées au sein des profils immunitaires sont également associées à la perception d'Impact du diagnostic de Cancer. Les patientes qui présentent une perception d'Impact moins cohérente avant et après la notification (différence pré-post) semblent présenter une immunité fonctionnelle inférieure. L'association entre l'immunité et la différence dans l'évaluation de l'Impact pourrait être associée à l'utilisation du mécanisme de défense de Dénier à un moment ou l'autre de la transaction. L'utilisation du déni comme moyen de « coping » passif est signalée chez les patientes atteintes de cancer (Temoshok, 1987) et son utilisation semble associée à un ajustement inférieur au niveau psychologique (Carver *et coll.*, 1993) et immunitaire (Biondi, 1987).

### IMPLICATION CLINIQUE

En faisant ressortir la perception du diagnostic comme un facteur potentiel de l'adaptation psycho-

immunologique, cette étude propose quelques avenues de recherche clinique auprès de population atteinte de cancer du sein de stade précoce. Elle encourage la recherche évaluative sur les processus thérapeutiques visant l'acquisition d'une évaluation cognitive appropriée. Ayant recours à des stratégies qui s'adressent spécifiquement aux facteurs cognitifs, les interventions pourraient être sélectionnées selon une approche comportementale-cognitive et pourraient inclure les objectifs suivants : 1) normaliser et régulariser l'élevation 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 stressor 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 stressor ») 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 stressors).

Ces objectifs d'intervention sont définis à partir d'extrapolations des résultats et d'observations ponctuelles réalisées lors de l'étude. Les résultats proviennent d'une étude quasi-expérimentale et demeurent de nature corrélationnelle. L'étude respecte toutefois suffisamment de rigueur pour affirmer la présence d'une validité scientifique. L'équivalence des groupes et le devis prospectif constituent ici sans aucun doute des points de force. Peu d'étude prospective de ce type ont été réalisées et encore moins ont inclus un volet psycho-immunologique. Quant aux observations, leur enregistrement a été noté spontanément sans recours à aucune méthodologie standardisée.

D'autres points restreignent aussi la portée des conclusions. Il est difficile de contacter les femmes en processus de diagnostic à une même étape de ce processus. Pour la faisabilité de cette étude, le moment prédiagnostique sélectionné correspond à la veille d'une biopsie chirurgicale. Ce choix a toutefois éliminé des sujets potentiels (cancer diagnostiqué par d'autres méthodes) et limité l'inclusion à des patientes présentant des microcalcifications suspectes ou une très petite masse difficile à ponctionner et à diagnostiquer autrement que par chirurgie. En plus de limiter l'inclusion des patientes, restreignant ainsi la généralisation des résultats aux patientes de stade précoce, le choix du moment de prise de mesure a pu minimiser l'effet d'anticipation du diagnostic. Plusieurs participantes ont en effet signalé que le pire moment vécu était antérieur à cette étape et coïncidait souvent au moment de la découverte de la masse suspecte. Toutefois ce choix de prise de mesure a facilité la standardisation des conditions de prélèvement des mesu-

res et a permis une meilleure homogénéité de l'échantillon.

## CONCLUSION

Les données présentées permettent d'appuyer le concept d'adaptation psychoimmunologique au diagnostic de cancer du sein. Sans nier la possibilité d'une détresse momentanée, les résultats ne supportent pas la notion d'une crise. L'ensemble des résultats permet par ailleurs de suggérer qu'autant au niveau psychologique qu'au niveau immunologique, la période d'anticipation du diagnostic semble plus perturbante que la période suivant la notification de diagnostic de cancer. L'étude appuie également la prévalence de différents profils individuels d'adaptation liés à des facteurs cognitifs. Les patientes qui perçoivent plus d'Incertitude et associent davantage d'Impact au fait d'avoir le cancer semblent celles qui manifestent les niveaux de stress les plus élevés. De même, 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. Pour faciliter l'adaptation psycho-immunologique au diagnostic de cancer, l'extrapolation théorique des résultats fait ressortir l'importance des dimensions cognitives de l'évaluation spécifique du stresser ainsi que de l'appréhension. La discussion des résultats encourage la réalisation d'études cliniques visant la diminution de l'appréhension et l'acquisition d'une évaluation cognitive appropriée.

### Remerciements :

La discussion des résultats préliminaires présentés dans cet article provient d'une étude réalisée dans le cadre de la thèse de doctorat de la première auteur. Les auteurs remercient le Dr M. Falardeau de l'hôpital Notre-Dame de Montréal, le Dr R. Poisson de l'Hôpital St-Luc et les chirurgiens de leur équipe respective, ainsi que le personnel infirmier des départements de chirurgie et d'oncologie de chaque centre hospitalier pour leur précieuse collaboration dans l'organisation et le déroulement du recrutement ainsi que des cueillettes de données. Les auteurs tiennent particulièrement à remercier le Dr Flore Fournelle Lebus et le personnel du département de radio-oncologie de l'Hôpital Notre-Dame, ainsi que L. Desautels et toute l'équipe de bénévoles du groupe VIRAGE associé à ce centre, pour leur soutien social et leur collaboration spéciale. L'étude a également été réalisée grâce au soutien financier du conseil de recherches en sciences humaines du Canada (CRSH) et grâce à la collaboration de l'équipe de recherche en immunologie du Dr. R. Mandeville dont notamment celle de Mme Rita Piché qui a effectué l'ensemble des tests immunologiques.

## RÉFÉRENCES

- BALTRUSCH H.J.F., STANGEL W., TITZE I. – Stress, cancer and immunity. *Acta Neurologica*, 1991, 13, 315-327.
- BANDURA A., REESE L., ADAMS N.E. – Microanalysis of Action and Fear Arousal as a Function of Differential Levels of Perceived Self-Efficacy. *Journal of Personality and Social Psychology*, 1982, 43, 5-21.
- BIONDI M., PANCHERI P., COSTUGNO A. – Personalità e coping styles nella risposta immunitaria dei linfociti T. *Revista di Psichiatria*, 1987, 22, 1-10.
- CARVER S.C., POZO C., HARRIS S.D., NORIEGA V., SCHEIER M.F., ROBINSON D.S., KETCHMAN A.S., MOFFET F.L., CLARK K.C. – How coping measures the effect of optimism, on distress : a study of women with early stage breast cancer. *Journal of Personality and Social Psychology*, 1993, 65, 375-391.
- DEROGATIS L.R., MELISARATOS N. – The brief symptom inventory : an introductory report. *Psychological Medicine*, 1983, 13, 595-605.
- FILLION L. – Evaluation cognitive, état de stress et immunité lors d'un diagnostic de tumeur au sein. *Thèse de doctorat non publiée*, 1993, Université Laval.
- FILLION L., KIROUAC G., LEMYRE L., MANDEVILLE R. – Stress et immunité : recension en psychoneuroimmunologie. *Psychologie Canadienne*, 1994, 35.
- FILLION L., BELLES-ISLES M., LEMYRE L., ROY R. – Reliability of lymphocyte proliferation assays. *Stress Medicine*, 1994, 10, 43-48.
- FILLION L., LEMYRE L., MANDEVILLE R., PICHE R. – Cognitive appraisal, stress state, and cellular immunity before and after a diagnosis of a breast tumour (en préparation).
- FRIEDMAN L.C., BAER P.E., LEWY A., LANE M., SMITH F.E. – Predictors of psychosocial adjustment to breast cancer. *Journal of Psychosocial Oncology*, 1988, 6, 75-94.
- HERBERT B., COHEN S. – Stress and immunity in humans : A meta-analytic review. *Psychosomatic Medicine*, 1993, 55, 364-379.
- HILTON B.A. – The phenomenon of uncertainty in women with breast cancer. *Issues in Mental Health Nursing*, 1988, 9, 217-238.
- HUGHSON A.V., COOPER A.F., MCARDLE C.S., SMITH D.C. – Psychosocial consequences of mastectomy ; levels of morbidity and associated factors. *Journal of Psychosomatic Research*, 1988, 32, 383-391.
- IRONSON G., LAPERRIERE A., ANTONI M., O'HEARN P., SCHNEIDERMAN N., KLIMAS N., FLETCHER M.A. – Changes in immune and psychological measures as a function of anticipation and reaction to news of HIV-1 antibody status. *Psychosomatic Medicine*, 1990, 52, 247-270.
- IRVINE D., BROWN B., CROOKS D., ROBERTS J., BROWNE G. – Psychosocial adjustment in women with breast cancer. *Cancer*, 1991, 67, 1097-1117.
- Lemyre L. Stress et appréhension cognitive. *Thèse de doctorat non publiée*, Université Laval, Québec, 1986.
- LEMYRE L., TESSIER R. – Mesure du stress psychologique (M.S.P.) : l'état de se sentir stressée. *Revue Canadienne des sciences du comportement*, 1988, 20, 302-321.

- LEMYRE L., TESSIER R., FILLION L. – Mesure de stress psychologique (M.S.P.): Manuel d'utilisation. *Behaviora*, Montréal, 1990.
- MAGUIRE P. – The psychological and social adjustment to breast cancer. *Nursing Mirror*, 1975, 140, 54-57.
- MANUCK S.B., COHEN S., RABIN B.S., MULDOON M.F., BACHEN E.A. – Individual differences in cellular immune response to stress. *Psychological Science*, 1991, 2, 111-115.
- MAUNSELL E., BRISSON J., DESCHENES L. – Psychological distress after initial treatment of breast cancer. *Cancer*, 1992, 70, 120-125.
- METZGER L. F., ROGERS T.F., BAUMAN L.J. – Effects of age and marital status on emotional distress after a mastectomy. *Journal of Psychosocial Oncology*, 1983, 1, 17-33.
- MOLLEMANN E., KRABBENDAM P.J., ANNYAS A.A., KOOPS H.S., SLEUFER D.T., VERMEY A. – The significance of the doctor-patient relationship in coping with cancer. *Social Science and Medicine*, 1984, 18, 475-480.
- MORRIS T., GREER H.S., WHITE P. – Psychological and social adjustment to mastectomy. *Cancer*, 1977, 40, 2381-2387.
- MULDER C.L., VAN DER POMPE G., SPIEGEL D., ANTONI M.H., DE VRIES M.J. – Do psycho-social factors influence the course of breast cancer? *Psycho-Oncology*, 1992, 1, 155-167.
- NALIBOFF B.D., BENTON D., SOLOMON G.F., MORLEY J.E., FAHEY J.L., BLOOM E.T., MAKIDODAN T., GILMORE S.L. – Immunological Changes in young and old adults during brief laboratory stress. *Psychosomatic Medicine*, 1991, 53, 121-132.
- 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., PHIL D.P.M. – The impact of mastectomy on self-concept and social function: a combined cross-sectional and longitudinal study with comparison group. *Woman and Health*, 1987, 11, 101-130.
- SCOTT D.W., EISENDRATH S.J. – Dynamics of the recovery process following initial diagnosis of breast cancer. *Journal of Psychosocial Oncology*, 1986, 3, 53-66.
- STANTON A., SNIDER P.R. – Coping with Breast cancer diagnosis: a prospective study. *Health Psychology*, 1993, 12, 16-23.
- TAYLOR S.E., LICHTMAN R.R., WOOD J.V. – Attributions, beliefs about control and adjustment to breast cancer. *Journal of Personality and Social Psychology*, 1984, 46, 489-502.
- TEMOSHOK L. – Personality, coping style, emotion and cancer: Towards an integrative model. *Cancer Surveys*, 1987, 6, 545-567.
- TIMKO C., JANOFF-BULMAN R. – Attributions, vulnerability and psychological adjustment. *Health Psychology*, 1985, 4, 521-544.
- VAN DEN BORNE H.W., PRUYN J.F., VAN DEN HEUVEL W.J. – Effects of contacts between cancer patients on their psychosocial problems. *Patient Education and Counseling*, 1987, 9, 33-51.