

LIAISON EN CANCÉROLOGIE

.....

Sylvie Dolbeault, Anne Brédart et Sarah Dauchy

GÉNÉRALITÉS

La prévalence des troubles psychologiques en cancérologie est globalement d'un patient sur deux, les nombreuses enquêtes de prévalence ramenant des résultats très convergents tant en termes de chiffres de prévalence – à la condition que les troubles psychopathologiques soient bien définis – que de facteurs de risque [21, 33, 40, 60, 61, 79].

Ces troubles peuvent émerger en réaction à la maladie. La confrontation à la maladie cancéreuse est en effet marquée par la diversité et la répétition de stress multiples, parfois sur des périodes de temps très longues, les traitements durant fréquemment plusieurs mois et pouvant générer des effets secondaires invalidants au quotidien (comme les neuropathies périphériques) ou des séquelles prolongées (traitements chirurgicaux mutilants). Aux modifications de l'image corporelle et à l'atteinte de l'intégrité physique viennent s'ajouter un sentiment de perte de contrôle, un vécu d'insécurité, parfois un sentiment d'impuissance et de désespoir autour de la peur de la rechute ou de la progression de la maladie, ou encore de peur de la mort. Les relations de soin peuvent également être source de difficulté, de même que la perte de repères, la complexité des décisions thérapeutiques, les modalités d'accès à l'information... L'impact sociofamilial et professionnel de la maladie est fréquent, ce qui va doublement fragiliser le patient atteint par lui-même mais également à travers son tissu de soutien naturel.

Ces troubles peuvent également être secondaires au cancer lui-même ou à certains de ses traitements : en cas de mauvais contrôle de symptômes physiques tels que douleur, fatigue, troubles du sommeil ; ou encore du fait de facteurs spécifiques liés à la maladie avancée (par exemple, troubles métaboliques, troubles cognitifs).

Enfin, il peut s'agir d'effets iatrogènes induits par un traitement particulier : certains produits de chimiothérapie, les effets secondaires de la radiothérapie cérébrale (en particulier en cas de radiothérapie de toto), la corticothérapie, l'interféron α ou certaines molécules de thérapie ciblée.

Dans ces deux derniers cas, on parle de troubles dus aux conséquences physiopathologiques directes de l'affection médicale ou encore dus à l'un de ses traitements. Ils relèvent de cotations spécifiques dans le DSM-5 [2].

Certains facteurs de risque sont communs à l'ensemble de ces troubles, on peut différencier [59, 65] :

- des facteurs *directement liés à la maladie ou aux traitements* : stade avancé de la maladie, cancer de mauvais pronostic, douleur insuffisamment contrôlée, répercussions physiques importantes, handicap fonctionnel ;
- la *présence d'antécédents psychiatriques* préexistant à la survenue du cancer ;
- des *facteurs individuels et sociaux* : genre (femmes), jeune âge au moment du diagnostic, manque de ressources personnelles ou de soutien social [17] ; ou encore difficultés physiques ou de l'image de soi ; difficultés de communication avec l'équipe de soins ou auprès de ses proches.

La fréquence de survenue des troubles psychopathologiques a été étudiée selon le type de cancer, certains cancers apparaissant plus à risque [78] : il s'agit de façon logique des pathologies induisant le plus grand retentissement fonctionnel (exemple des tumeurs ORL), celles dont les perspectives thérapeutiques sont les plus limitées (exemple du cancer du poumon) ou dont le diagnostic est plus tardif, avec des états inflammatoires plus fréquents au diagnostic (cancer du pancréas).

Cependant, les progrès actuels de la cancérologie distinguant maintenant les types carcinologiques non

plus par organe atteint, mais sur le plan de leurs caractéristiques génomiques ou protéomiques, diminuent l'intérêt de ces classifications traditionnelles. L'évolution extrêmement rapide des traitements – certains progrès ouvrant aujourd'hui de réelles perspectives de survie sur plusieurs années à des patients dont le pronostic vital était engagé à court ou moyen terme (quelques semaines ou mois) – rend plus complexe l'application de données épidémiologiques qui deviennent vite caduques, au moins pour certains sous-types de patients (citons pour exemple certains sous-types de cancers bronchopulmonaires ou coliques avec les thérapies ciblées, ou certains sous-types de mélanome avec l'immunothérapie).

TABLEAUX CLINIQUES LES PLUS FRÉQUENTS

Troubles de l'adaptation

La principale catégorie nosographique observée est celle des troubles de l'adaptation – à prédominance anxieuse, dépressive ou mixte – qui concerne environ 30 % des patients [32, 58, 59].

Il est le plus souvent difficile d'isoler un facteur déclenchant unique, tant ils sont nombreux et intriqués. On s'attachera à apprécier leur retentissement fonctionnel sur le quotidien du patient concerné, mais aussi sa tolérance psychique aux symptômes en présence. La prise en charge thérapeutique commence par leur identification en tant que cible thérapeutique potentielle, mais aussi par une étape de légitimation. Elle peut faire appel à différentes techniques mais comportera toujours, en forme de prérequis, l'évaluation d'éventuels symptômes physiques non contrôlés, ainsi que la recherche de besoins sociaux, familiaux ou financiers qui pourraient rendre le processus d'adaptation individuel plus complexe [34]. Le développement des soins de support en cancérologie et la mise à disposition de différents types d'aide en réponse aux besoins identifiés s'avèrent d'une grande aide dans les situations de complexité biopsychosociale [31, 34, 41].

Anxiété

La fréquence des manifestations anxieuses en milieu oncologique est telle qu'il apparaît essentiel de pouvoir différencier la nature exacte des troubles observés,

leur contexte de survenue et leur lien avec d'éventuels troubles antérieurs à la maladie, pour orienter vers la prise en charge la plus appropriée. L'identification des symptômes somatiques d'anxiété est parfois complexe en milieu somatique (vertiges, sensations de malaise, paresthésies des extrémités, nausées...). Parmi les symptômes cognitifs, signalons la fréquence de la *peur de perdre le contrôle*, ainsi que la difficulté d'appréciation des plaintes cognitives, qui peuvent traduire une réelle iatrogénie mais sont souvent associées à des désordres émotionnels plus qu'à des troubles cognitifs objectifs. Parmi les *symptômes comportementaux, signalons certaines formes particulières à la cancérologie* comme les comportements d'auto-surveillance (par exemple, autopalpation mammaire, demande itérative d'examen complémentaires) ou, à l'inverse, les comportements d'évitement, pouvant être responsables d'attitudes de négligence à l'égard de la surveillance ou des soins requis.

Les troubles anxieux spécifiques sont retrouvés en oncologie à une fréquence identique à celle observée en population générale, mais sont caractéristiques par leur impact potentiel sur le bon déroulement des soins et le risque qu'ils favorisent une perte de chance : signalons l'impact par exemple de certaines phobies spécifiques comme la claustrophobie qui peut directement entraver la passation de certains examens d'imagerie (scanner et surtout IRM, alors que l'imagerie interventionnelle se développe rapidement et devient une étape incontournable dans la prise en charge) ou le bon déroulement des séances de radiothérapie (radiothérapie cérébrale imposant le port d'un masque facial ajusté, ou curiethérapie qui nécessite le confinement plusieurs jours durant du patient dans une chambre spécifique, avec réduction drastique de tout contact avec autrui).

Un trouble anxieux particulier est à rechercher en milieu oncologique : il s'agit de la *peur de la récurrence (fear of recurrence)*, proche de la dénomination historique en cancérologie du *syndrome de Damoclès* [22], défini comme l'inquiétude ou la peur que le cancer revienne dans le même organe ou dans une autre partie du corps [14, 25]. Ce trouble se manifeste par des pensées, préoccupations anxieuses, voire des ruminations anxieuses, associées à une focalisation de l'attention sur le corps et à un état d'hypervigilance somatique avec amplification des perceptions somatiques, selon un mécanisme analogue à ce qui est observé chez les patients présentant une crainte excessive d'avoir une maladie (*voir* Chapitre 27). Il s'accompagne d'affects anxieux et dépressifs, de la peur continue de la rechute et de la perception d'une vie écourtée. Encore trop peu étudié, sa prévalence varie selon les études, pouvant concerner 42 à

89 % des patients. Cette peur pourrait constituer un processus adaptatif chez le patient qui se confronte pour la première fois à la dimension d'incertitude associée à l'émergence du cancer. De fait, cette crainte ne constitue pas une « peur sans objet » puisqu'elle repose sur des éléments de réalité et se trouve alimentée par les mots auxquels recourent les cancérologues lorsqu'ils évoquent la notion de rémission (totale ou partielle), mais beaucoup plus rarement celle de guérison (sauf dans le cas de certaines pathologies à pronostic excellent, notamment hématologiques).

Le plus souvent, cette peur s'amende progressivement au fil du temps et avec la répétition d'exams de contrôle rassurants, alors que le rythme des consultations de surveillance dans le lieu de soin oncologique s'espace peu à peu. Elle doit être considérée comme pathologique lorsqu'elle submerge le patient et envahit son quotidien, lorsqu'elle se maintient dans le temps et l'empêche de remettre sa vie en perspective ou de se projeter dans un futur possible ; relevant alors d'une prise en charge psychothérapeutique spécifique (voir Chapitre 27).

Dépression

Comme ceux évoqués dans le registre anxieux, les symptômes dépressifs sont également d'une grande fréquence en cancérologie, et il s'agira de différencier la nature du trouble : trouble adaptatif, dysphorie, épisode dépressif majeur réactionnel au contexte ; ou encore décompensation dépressive d'un trouble thymique plus ancien et déjà connu chez le patient (par exemple, contexte de dysthymie chronique ou de trouble bipolaire) [20, 66]. On estime la prévalence des troubles dépressifs chez les patients atteints de cancer à 20 % (jusqu'à 25 % en phase avancée), dont 15 % d'épisode dépressif caractérisé [58]. Mais il apparaît également nécessaire d'identifier les facteurs somatiques confondants, tels qu'un syndrome de fatigue chronique, un syndrome douloureux non contrôlé ou encore un état de démoralisation ou de détresse existentielle caractérisée par la perte de sens, de courage, une dysphorie, des sentiments de désespoir, d'impuissance ou d'échec [46] (voir plus loin).

Dans les situations palliatives, l'expérience clinique du médecin de soin palliatif, conjointement à celle du psycho-oncologue, sera d'une grande utilité pour appréhender et interpréter les symptômes identifiés dans leur contexte particulier de phase avancée de la maladie ou de fin de vie [19], permettant de différencier des éléments adaptatifs (intégration de l'idée de sa propre

mort, renoncements et processus de deuil à l'œuvre) d'un épisode dépressif majeur caractérisé [13, 17, 18].

Des guides d'entretien permettant d'explorer cette détresse existentielle ou à l'inverse la capacité à maintenir un certain bien-être spirituel ont été élaborés [51].

Les connaissances évoluent aussi en termes de mécanismes physiopathologiques de la dépression survenant de façon comorbide à une pathologie tumorale, et ce corpus de connaissances quant aux mécanismes inflammatoires impliqués dans la dépression pourrait considérablement modifier dans les années à venir l'appréhension de ces dépressions en cancérologie [4, 8] (voir Chapitre 19).

Risque suicidaire

Le psychiatre est souvent sollicité par les équipes médicales et soignantes pour l'évaluation psychopathologique d'un patient qui exprime des idées noires ou suicidaires, émet un désir d'abandonner les traitements spécifiques ou une demande de suicide assisté, voire d'euthanasie. L'évaluation fine des éléments symptomatiques en présence, mais aussi leur intégration à la fois temporelle et contextuelle (éléments de réalité médicale notamment, dans les situations métastatiques avancées ou de fin de vie), permettent de faire la part des choses entre une multiplicité de situations possibles dont seule une petite partie relèvera d'un risque de passage à l'acte suicidaire. De fait, il existe un sur-risque de suicide dans le contexte de cancer, le risque relatif étant de près de deux par comparaison avec la population générale [30, 57]. Il se différencie de la notion de *hastened death* ou désir de hâter la mort, pouvant concerner près de 20 % des patients en phase avancée ou terminale de leur maladie [13, 52].

Là encore, les facteurs de risque doivent être connus, en lien avec des facteurs médicobiologiques (première année après le diagnostic ou au contraire stade tumoral avancé), avec des antécédents psychopathologiques ou encore des caractéristiques du tableau dépressif (comme l'intensité de la dimension de désespoir ou la présence de troubles cognitifs associés) (voir Chapitre 20).

Confusion

Les troubles cognitifs, et surtout la confusion, sont particulièrement présents chez les patients à un stade avancé de la maladie cancéreuse, pouvant atteindre 85 % chez les patients en fin de vie [12]. Leurs causes somatiques (voir Chapitre 24) ne sont pas propres à l'oncologie, à l'exception cependant des confusions

liées à des lésions cérébrales ou aux méningites carcinomateuses, dont la présentation clinique polymorphe peut rendre le diagnostic étiologique difficile. Celle-ci peut en effet associer des céphalées, très fréquentes ; des troubles des fonctions supérieures (perte de mémoire, changements comportementaux, confusion, altérations cognitives) ou encore de la marche, de manière diverse ; et nécessite un examen biologique du liquide céphalorachidien associé à une IRM cérébrale au minimum. Lorsque cette cause carcinologique n'est pas curable, la priorité sera donnée à la mise en place d'un traitement symptomatique, qui peut dans certains cas faire appel aux neuroleptiques d'action prolongée afin de faciliter l'observance chez des patients parfois anosognosiques. Une attention particulière sera portée aux proches de ces patients, qui doivent pouvoir bénéficier d'une information et d'une éducation sur ces troubles, mais aussi d'un soutien personnel du fait d'un risque personnel d'épuisement évident.

Dans les situations complexes de prise de décision thérapeutique qui reposent sur une évaluation bénéfice/risque et où le consentement et l'avis du patient sont fondamentaux, l'impact de ces syndromes confusionnels est potentiellement majeur en termes éthiques et justifie sa recherche systématique et, le cas échéant, sa prise en charge étiologique, symptomatique et environnementale [26].

Des troubles cognitifs sont par ailleurs fréquemment rapportés en oncologie et de nombreuses études ont mis en évidence l'impact des traitements anticancéreux sur la cognition, et plus particulièrement celui de la chimiothérapie [76]. Les patients se plaignent de difficultés à se souvenir, à penser ou à se concentrer. Ces altérations cognitives sont retrouvées dans la littérature sous le terme de *chemobrain* ou *chemofog*, faisant référence à la notion de « brouillard cognitif ». Ces vingt dernières années, les recherches se sont principalement focalisées sur l'impact de la chimiothérapie adjuvante dans le cancer du sein. Si pour la majorité des patientes ces troubles sont légers et transitoires [42], certaines patientes ont des troubles plus sévères, dans tous les cas un impact négatif sur la qualité de vie [23]. Ces troubles viennent se surajouter aux autres effets secondaires des traitements. Les mécanismes potentiellement impliqués dans ces troubles cognitifs sont nombreux (toxicité directe de la chimiothérapie, traitements concomitants, troubles anxiodépressifs, fatigue, statut hormonal, paramètres physiologiques, présence de polymorphismes génétiques...) [1], néanmoins ils ne sont pas totalement élucidés.

La plainte cognitive subjective est plus fréquente encore que les troubles objectifs : présente chez 15 à

50 % des patientes après traitement pour un cancer du sein, elle est souvent liée à une perturbation de l'état émotionnel et n'est pas systématiquement associée à la présence de troubles objectifs.

PROBLÉMATIQUES PARTICULIÈRES À LA PSYCHIATRIE DE LIAISON EN CANCÉROLOGIE

Les situations spécifiques sont multiples et ne peuvent faire l'objet d'une description exhaustive. Nous avons choisi ici d'en développer quelques-unes, caractéristiques du champ de la psycho-oncologie et auxquelles le psychiatre en oncologie se confronte fréquemment. D'autres thématiques, telles que la place de la psycho-éducation ou encore les modèles décisionnels dans le contexte de décisions thérapeutiques complexes font partie du quotidien en cancérologie dont le psychiatre est parfois partie prenante, mais appartiennent à un socle commun avec les autres déclinaisons de la psychiatrie de liaison (*voir* Chapitres 5 et 6).

Vivre avec l'incertitude, tout au long de la trajectoire de la maladie

Le psychiatre en oncologie est beaucoup sollicité sur le terrain de la gestion de l'incertitude chez des patients confrontés au sentiment de vulnérabilité induit par le cancer. Il peut s'agir de la perte de l'état de bonne santé antérieure chez un sujet concerné pour la première fois par un événement de santé sérieux. Mais il concerne plus souvent encore des patients atteints d'une maladie d'évolution locorégionale non opérable ou bien d'une maladie métastatique d'emblée, qui savent qu'on ne pourra faire mieux que tenter de « la contrôler le plus longtemps possible ». Pour autant, il n'existe pas de lien linéaire entre la gravité effective de la maladie et le degré de tolérance ou intolérance à l'incertitude [70].

Ainsi le parcours psychologique du patient est-il émaillé de nombreux mouvements psychologiques qu'il s'agit de légitimer lorsqu'ils reflètent le processus adaptatif ou de traiter lorsque la psychopathologie s'installe [48, 75].

La gestion psychologique de l'annonce de la limitation des perspectives thérapeutiques ou de l'arrêt des traitements étiologiques spécifiques constitue une mission importante du psycho-oncologue, tant pour accompagner le patient que pour aider le médecin

réfèrent et l'équipe de soins à vivre un tournant de la trajectoire de soins parfois difficile à assumer de part et d'autre. Le psychiatre y travaille avec l'angoisse de mort du patient, aux facettes cliniques variées, mais omniprésente dans ces contextes. Son rôle consistera tout autant à accompagner le patient et ses proches dans l'équilibre subtil et souvent contradictoire entre besoin de se confronter à la réalité de fin de vie et processus d'évitement, voire de dénégation ou déni, que de soutenir les équipes souvent mises en difficulté par les réactions paradoxales dont les patients peuvent faire état dans ces moments extrêmes [81].

Des modèles de prise en charge spécifiques existent [14, 56], visant la bonne compréhension des enjeux psychologiques du vécu d'incertitude, le travail sur les représentations inhérentes à la maladie tumorale, à son évolution, et la recherche de modalités du « vivre avec » la notion de vulnérabilité sans se laisser envahir par l'anxiété qui s'y associe souvent.

Prise en charge d'un risque morbide chez un sujet indemne : l'exemple de l'oncogénétique

Un certain nombre de cas surviennent dans des familles touchées par le cancer, en lien avec l'existence d'une mutation génétique, connue ou pas ; c'est par exemple le cas des prédispositions aux cancers du sein et de l'ovaire (gènes *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*), des cancers colorectaux (HNPCC ou syndrome de Lynch), des syndromes de Li-Fraumeni (mutation du gène codant la protéine P53), des rétinoblastomes de l'enfant (gène *RBI*). L'identification d'une mutation du gène retrouvé – ou parfois seulement la présence d'un faisceau d'arguments alimentant la piste génétique (par exemple, jeune ou très jeune âge au moment du diagnostic, caractéristiques biologiques et génétiques de la tumeur, antécédents familiaux) – peut amener le médecin oncogénéticien à proposer au patient, déjà touché par le cancer ou bien indemne mais à risque, de mener une réflexion visant la prévention du risque.

Dans l'exemple du risque génétique de cancer du sein ou de l'ovaire lié à la présence d'une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*, qui concerne environ 5 % des cas de cancer [38], la femme (très grande majorité des consultantes) aura à choisir entre un principe de surveillance mammaire spécifique (examen clinique bisannuel, examens de mammo-échographie auxquels s'ajoutent une IRM mammaire annuelle et la réalisation de ponctions-biopsies au moindre doute) ou une chirurgie prophylactique mammaire. La surveil-

lance mammaire intensive est souvent perçue comme rassurante mais elle est associée à un taux important de résultats suspects qui se révèlent finalement négatifs et causent, entre-temps, une anxiété majeure pouvant affecter l'adhésion à cette modalité de suivi [9]. Concernant le risque de cancer de l'ovaire, l'annexectomie prophylactique à un âge déterminé par l'histoire personnelle et familiale de cancer constitue une recommandation médicale. Dans ces différents cas, l'accompagnement psycho-oncologique est requis, permettant d'appréhender finement la motivation des femmes qui consultent, leurs représentations des différents risques auxquels elles sont confrontées (risque de prédisposition, de déclarer un cancer, de mourir par cancer), leur contexte psychologique passé et présent, en explorant notamment le retentissement psychopathologique éventuel de l'histoire familiale de cancer [35, 39]. Il s'agit aussi de vérifier leur niveau d'information médicale objective et de préciser de quelle manière ces femmes vont être à leur tour porteuses de l'information auprès de leurs apparenté(e)s [5, 53]. De fait, les évolutions récentes de la législation obligent désormais les personnes concernées à transmettre l'information oncogénétique à leurs apparentés et, en cas d'impossibilité ou de refus, à déléguer cette responsabilité au médecin oncogénéticien réfèrent. Le psycho-oncologue travaille ici de concert avec l'équipe oncogénétique et les autres professionnels participant à ces parcours de soins dédiés (voir Chapitre 18). Il contribue à une meilleure appréhension des choix individuels, explore la dimension psychopathologique, peut être amené à différer la décision de réalisation du test génétique ou de geste prophylactique lorsqu'il considère la personne trop vulnérable. Il offre un accompagnement sur mesure de ce parcours de soins qui peut se poursuivre au décours des décisions strictement en lien avec la génétique, par exemple dans les nombreux cas où des éléments dépressifs et de pathologie du deuil sont identifiés, ou encore lorsque la situation de risque génétique réactive des conflits intrafamiliaux liés à l'histoire du cancer et à ses conséquences morbides dans ces familles [10, 69].

Particularités pharmacologiques : principales associations médicamenteuses à éviter

La fréquence des désordres émotionnels et le recours à certains psychotropes pour traiter des symptômes fréquents tels nausées et vomissements sont responsables de nombreuses co-prescriptions entre agents anticancéreux et psychotropes. Dans une étude de

2009 réalisée chez des patients en phase avancée, la fréquence de prescription des psychotropes était de 40 % pour les antipsychotiques, de 27 % pour les antidépresseurs et de 84 % pour les anxiolytiques [24]. Il existe donc un réel risque d'interactions pharmacologiques entre psychotropes et agents antinéoplasiques (cytotoxiques, thérapeutiques moléculaires ciblées ou hormonothérapie) [66, 78].

- Ces interactions médicamenteuses sont essentiellement de nature *pharmacocinétique*, médiées par les voies de biotransformation impliquant les substrats du cytochrome P450, avec des possibilités d'induction ou d'inhibition de certains de ses iso-enzymes (CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9...). Les interactions possibles sont nombreuses [54] et leur connaissance est facilitée par le développement de bases de données informatiques [77]. Toutes les interactions possibles n'ont pas pour autant de traduction clinique, notamment lorsque la zone toxique du produit dont le taux peut être modifié par l'interaction pharmacocinétique est très éloignée de la zone thérapeutique, ou lorsque l'ajustement posologique est la règle, comme c'est souvent le cas pour les psychotropes [28]. Il importera alors surtout d'être vigilant lors des changements thérapeutiques et de savoir penser à une interaction lors de modifications de tolérance ou d'efficacité d'une molécule psychotrope afin d'effectuer les réajustements nécessaires.

La situation est différente en cas d'impact d'un traitement psychotrope sur un agent anticancéreux, dont la fenêtre thérapeutique est en règle plus étroite, avec une toxicité potentielle importante et des posologies calculées plus qu'estimées sur la clinique.

Les interactions pharmacocinétiques peuvent entraîner soit une majoration de la toxicité du médicament associé (anticancéreux ou psychotrope), soit une diminution de son efficacité thérapeutique. L'exemple le plus emblématique de cette diminution potentielle d'efficacité est la co-prescription, officiellement déconseillée, du tamoxifène, hormonothérapie fréquemment prescrite pour les cancers du sein, avec les antidépresseurs fortement inhibiteurs du CYP2D6 que sont la fluoxétine ou la paroxétine et qui pourraient limiter sa transformation en métabolite très actif. Une interaction du même type est suspectée pour d'autres molécules d'hormonothérapie que sont les inhibiteurs de l'aromatase (anastrozole, létrozole et exémestane), tous métabolisés par l'iso-enzyme du CYP3A4. L'association à ces molécules d'inducteurs du CYP3A4, comme le millepertuis, diminue leurs concentrations plasmatiques et donc leur efficacité. C'est pourquoi il importe de questionner les patients sur une prise occulte de millepertuis, souvent banalisée et

non mentionnée à l'oncologue, et plus largement de les sensibiliser à la potentialité d'interactions avec les agents anticancéreux de produits même d'apparence anodine comme ceux issus de la phytothérapie.

Le tableau 38-I donne les principales voies de métabolisme des principaux agents anticancéreux.

TABLEAU 38-I Principales voies de métabolisme des principaux anticancéreux [66].

<i>Agents antinéoplasiques métabolisés</i>	
Par le CYP2B6	Agents alkylants : cyclophosphamide, ifosfamide, procarbazine, thiotépa Agents intercalants : irinotécan Inhibiteurs des tyrosines kinases : sorafénib, géfitinib
Par le CYP2C9	Antimétabolites : capécitabine, 5-fluoro-uracile Inhibiteurs de la topo-isomérase : irinotécan
Par le CYP3A4	Inhibiteurs des tyrosines kinases et anticorps monoclonaux : bortézomib, erlotinib, dasatinib, imatinib, sorafénib, sunitinib, crizotinib, géfitinib, lapatinib, pazopanib, vemurafenib, nilotinib, regorafenib, ceritinib, afatinib Antimicrotubules : taxanes (docétaxel, paclitaxel), vinca-alcaloïdes (vinblastine, vincristine, vinorelbine), éribuline Agents alkylants : ifosfamide, trabectédine Inhibiteurs de la topo-isomérase : doxorubicine, étoposide, épirubicine, irinotécan, topotécan Inhibiteurs de la protéine kinase mTOR : temsirolimus, évérolimus
Par le CYP2C19	Agents alkylants : cyclophosphamide, ifosfamide Inhibiteurs des tyrosines kinases : le bortézomib, l'imatinib
Non métabolisés par le cytochrome P450	Sels de platine : cisplatine, carboplatine, oxaliplatine Antimétabolites inhibiteurs de l'EGFR : gemcitabine, pemetrexed, méthotrexate Agents alkylants : témozolomide Anticorps monoclonaux inhibiteurs du récepteur du EGFR : cetuximab Anticorps monoclonaux inhibiteurs du récepteur du VEGF : bevacizumab Anticorps monoclonaux inhibiteurs du récepteur HER2 : trastuzumab Anticorps monoclonaux inhibiteurs du récepteur de contrôle immunitaire PD-1 : nivolumab Antimétabolites antipyrimidiques : cytarabine

- Les interactions peuvent également être *pharmacodynamiques*, comme par exemple celles entre les psychotropes allongeant potentiellement le QT et les anthracyclines ou les inhibiteurs de la tyrosine kinase que sont le sunitinib, le sorafénib, le dasatinib, le lapatinib ou le pazopanib [16, 76]. On évitera alors les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS) les plus impliqués dans ce risque que sont le citalopram et l'escitalopram. En ce qui concerne les neuroleptiques, pour lesquels ce risque d'allongement est un effet de classe et concerne la plupart des molécules en dehors de l'aripiprazole, l'évitement de l'interaction sera plus difficile. On vérifiera la normalité d'un électrocardiogramme préalable et éventuellement l'absence de modification lors de l'instauration de l'association (*voir* Chapitre 49).

Concernant les régulateurs de l'humeur, rappelons chez les patients sous chimiothérapie la majoration du risque de toxicité du lithium dont la fourchette thérapeutique est étroite. La lithiémie pourra varier en cas de troubles hydro-électrolytiques induits par un état de déshydratation ou lors de vomissements ou de diarrhées chimio-induits, comme lors de l'association à des corticoïdes, dont l'usage est fréquent en cancérologie, et qui pourront entraîner un surdosage en lithium par modification de la natrémie. Certains auteurs [29] ont donc conseillé d'interrompre un traitement par lithium 24 à 48 heures avant le début de la chimiothérapie et de le reprendre dès que le patient peut se réhydrater convenablement. Le risque de toxicité rénale au long cours de cette molécule est également à prendre en compte chez un patient à risque de recevoir de chimiothérapies itératives. Le remplacement du lithium par un autre thymorégulateur peut alors être discuté [50].

Il en est de même pour la toxicité potentielle de la carbamazépine, par ailleurs puissant inducteur enzymatique, que l'on peut chercher à remplacer par les dérivés de l'acide valproïque, non métabolisés par les principales iso-enzymes du cytochrome P450, hormis le CYP2C9, et qui présenteraient donc un moindre risque d'interactions médicamenteuses avec les agents anticancéreux.

En cas de prescription d'antipsychotiques, le clinicien devra être attentif au risque de iatrogénie cumulée (syndrome métabolique, constipation, allongement du QT).

Finalement, l'impact potentiel de ces interactions ne doit pas entraîner l'arrêt intempestif d'un psychotrope dont le rôle peut être majeur pour la qualité de vie, voire pour la survie du patient ; en revanche, l'at-

tention portée à ces aspects pharmacologiques et la connaissance des risques permettront au binôme oncologue-psychiatre, éventuellement aidé d'un pharmacologue, de prendre les décisions nécessaires afin de limiter le rapport bénéfice/risque.

Patient confronté à l'annonce de la limitation des perspectives thérapeutiques : syndrome dépressif et syndrome de démoralisation

L'annonce de l'arrêt des traitements spécifiques du cancer confronte le patient à la fois à la perspective d'un pronostic vital engagé à court ou moyen terme, mais parfois aussi à la prise de conscience des limites d'une équipe oncologique qui pouvait être investie comme toute puissante. Souvent cependant, ces patients ne sont pas en fin de vie. Selon la dernière méta-analyse, la prévalence des épisodes dépressifs caractérisés en phase avancée est moindre qu'initialement estimée [49], de l'ordre de 16 à 17 % [58]. Le diagnostic positif de la dépression dans ce contexte est néanmoins complexe, en raison de l'altération fréquente de l'état général et de l'adaptation à une perspective de décès annoncé, avec les processus de deuil que sous-tend ce processus. L'ambivalence des soignants est souvent importante, oscillant entre le fait de qualifier ces états de « normaux » ou adaptatifs, avec un risque de sous-traitement (*voir* Chapitre 19) ou, au contraire, l'exigence de traitements antidépresseurs parfois plus liés à leur propre souffrance devant leur impuissance qu'à un réel processus dépressif chez le patient.

Comment identifier la dépression chez un patient en phase palliative avancée, en la différenciant d'un trouble de l'adaptation avec humeur dépressive ? L'entretien clinique permet le plus souvent de distinguer la rumination morbide douloureuse du dépressif – qui désire activement la mort comme une issue à sa douleur morale – de la rumination pessimiste mais adaptée d'un patient qui se prépare à la sienne avec résignation. De même, chez le patient dépressif, le désinvestissement libidinal est étendu, quasi permanent, l'anticipation du futur impossible, là où le patient en phase palliative non déprimé peut conserver une capacité à envisager le futur pour ses proches, même si cette perspective les confronte à leur deuil ; la culpabilité ne va pas au-delà d'un vécu de fardeau.

La difficulté du diagnostic différentiel a entraîné l'identification par certains auteurs anglo-saxons [46]

d'un « syndrome de démoralisation », défini comme une réponse psychologique normale à l'adversité, face à une situation difficile, le plus souvent réactionnelle à la maladie somatique ou aux traitements mutilants. Parmi les facteurs associés à ce syndrome ou le déclenchant, on retrouve l'âge, la notion de maladie chronique ou d'hospitalisation prolongée, l'invalidité, les mutilations et défigurations, la perte de dignité, l'isolement social et familial, le sentiment croissant de dépendance et la perception d'être devenu un fardeau pour les autres. La symptomatologie associe sentiment de ne pas être capable de faire face, d'impuissance-désespoir et de perte du sens de la vie, sentiment subjectif d'incompétence, baisse de l'estime de soi, sans atteindre pour autant l'intensité symptomatique d'un syndrome dépressif majeur. Ce syndrome relèverait essentiellement d'une prise en charge psychothérapeutique centrée sur la recherche de sens, la reconstruction et la valorisation des liens, l'ensemble étant soutenu par l'amélioration de la prise en charge symptomatique et la continuité des soins.

Même dans les phases métastatiques avancées, la dépression doit être repérée et traitée afin d'améliorer la qualité de vie du patient, de diminuer l'intensité des autres symptômes dont la douleur physique, d'aider les patients à maintenir des liens relationnels et de continuer à trouver un sens à ce qui leur reste de vie [6]. Une dépression non traitée constitue à l'inverse un facteur de risque majeur de suicide, de demande d'euthanasie ou d'accélération de la survenue du décès [12, 17]. L'amélioration des scores de dépression prédit par ailleurs l'évolution favorable du désir de hâter la mort lorsqu'il est présent en début de prise en charge [63]. Jusqu'où est-il possible de traiter les patients dans le contexte des phases palliatives avancées ? L'existence de molécules à action antidépressive rapide comme les psychostimulants, en particulier le méthylphénidate ou un dérivé non amphétaminique, le modafinil, permet même dans les derniers jours de vie d'espérer une amélioration rapide (entre 24 à 48 heures) de l'humeur et de symptômes associés tels que fatigue ou troubles cognitifs [62]. Ces molécules peuvent avoir une action en monothérapie [15, 44], mais sont le plus souvent utilisées en bithérapie, en association à un antidépresseur classique de type sérotoninergique, la molécule psychostimulante étant progressivement interrompue lorsque celui-ci commencera à produire son effet thérapeutique [55, 68]. L'utilisation de kétamine se développe également depuis quelques années dans cette indication (voir Chapitre 59).

Accompagnement des enfants dont un parent est atteint de cancer

Avec l'irruption du cancer, c'est le plus souvent l'équilibre du couple et de la famille qui est bouleversé. De fait, nombreux sont les patients qui font une demande d'évaluation ou de soins psycho-oncologiques pour leur(s) enfant(s), considérant l'absence de besoins psychiques directs mais se sentant démunis pour les aspects d'information et de communication concernant la maladie, sa gravité potentielle, les changements induits dans la vie quotidienne de la famille ou la mise en perspective d'un futur possible [64]. Il peut s'agir d'une demande pour un enfant ne présentant aucun trouble psychopathologique particulier, ou bien manifestant des symptômes variables selon l'âge et la configuration familiale, tels que des troubles du sommeil ou de l'appétit, des troubles du comportement, des difficultés scolaires, une attitude de repli ou au contraire une hyperexpressivité, des difficultés de séparation. La demande du parent malade correspond parfois à un mécanisme de déplacement qui nécessite d'appréhender avant tout l'état psychique du patient lui-même et de prendre en charge les éventuelles difficultés observées : anxiété ou angoisses de mort, représentations pessimistes de la maladie, crainte de l'impact sur son enfant des changements corporels visibles entraînés par le cancer et ses traitements, ou encore modification des rôles respectifs portés par les différents membres de la famille. Une attention particulière sera portée à l'étayage procuré par le conjoint, lorsque celui-ci est présent, psychologiquement et dans la réalité du quotidien.

La plupart des unités de psycho-oncologie développent une activité de proximologie en complément de l'offre de soin faite à la personne malade, permettant d'accueillir ces demandes et de rencontrer tantôt l'enfant avec ou en dehors de la présence de son ou de ses parents, le couple ou encore la famille dans sa globalité [43]. Si nombre de ces interventions resteront ponctuelles, visant avant tout à rassurer le parent malade sur les facultés adaptatives, souvent imposantes, de leur(s) enfant(s), certaines vont se transformer en un suivi, voire en un travail systémique, s'installant dans la continuité, en lien avec le parcours de soins du parent atteint (voire Chapitre 15).

Problématiques de l'après-traitement, gestion des séquelles

La période du post-traitement constitue un moment à risque sur le plan psychopathologique, le patient

n'étant plus contenu comme cela a souvent été le cas pendant les longs mois du parcours de soins, n'ayant plus de contact rapproché avec le milieu hospitalier, devant envisager la reprise de certaines activités antérieures (notamment professionnelles) tout en intégrant les changements apportés par l'événement cancer [27, 37, 71]. Au cours de cette période de transition, les repères de vie sont souvent modifiés de même que les priorités vitales du patient amené à reconsidérer ses choix antérieurs. Mais cette période peut aussi être jugée constructive par le patient, dans un processus de développement personnel post-traumatique [74, 80].

À distance de la phase de traitements, un certain nombre de patients doivent cohabiter avec des symptômes résiduels des traitements reçus (syndrome de fatigue chronique, douleur chronique, adaptation à une chirurgie mutilante, ménopause précoce...) à l'impact psychique parfois marqué [11, 59]. La prescription d'une hormonothérapie à visée préventive constitue une autre difficulté pour le patient au décours de la phase de soins curatifs [27]. Dans l'exemple du cancer du sein, il s'agit d'une prescription parfois banalisée qui passe par la simple prise d'un médicament par voie orale, contrastant avec la lourdeur des traitements de chirurgie, chimio- et radiothérapie antérieurs, alors qu'elle suscite diverses craintes, entraîne parfois de nouveaux effets secondaires (asthénie, bouffées de chaleur, prise de poids, douleurs ostéo-articulaires, diminution de la libido) et impacte largement les projets des femmes en âge de procréer pour lesquelles le projet de maternité devra être remis de 5 ans en général, venant grever le pronostic fonctionnel d'un tel projet [3, 25].

Le psychiatre accompagne ainsi le patient confronté à toute une série de réactions psychopathologiques de durée et d'intensité variables, à analyser les symptômes en présence dans le contexte particulier du post-traitement marqué par le changement et de nouveau une part d'inconnu, à légitimer leur survenue à un moment de transition où soignants et surtout proches du patient tendent à considérer la période de maladie close et à attendre du patient qu'il ferme la parenthèse du cancer et réinvestisse sa « vie d'avant », ce qui entraîne des difficultés de communication souvent douloureuses au sein du couple et de la famille, pouvant aller jusqu'au conflit et à la rupture.

CONCLUSION

Du fait de la variété et l'étendue des troubles psychopathologiques observés en cancérologie, le psychiatre

peut être amené à jouer un rôle dans de nombreuses situations de détresse, en prenant en compte les spécificités de la clinique oncologique. En l'absence de reconnaissance et de prise en charge, cette détresse peut avoir des conséquences délétères sur la qualité mais aussi sur la quantité de vie des patients [45], *via* un certain nombre de facteurs intermédiaires tels que des comportements de santé inadéquats, une hygiène de vie défaillante, la non-adhésion aux programmes de *screening*, un recours tardif aux soins, des troubles de l'observance, voire un refus de soins... [72, 73].

Le psychiatre contribue à la recherche du traitement optimal pour chaque patient vulnérable, que ce soit dans l'accompagnement des troubles psychiques identifiés ou encore dans le registre de la prévention, notamment par la prise en compte des comportements de santé dysfonctionnels. Rappelons qu'un tiers des cancers sont évitables, ne serait-ce que par l'éviction des facteurs de risque alcool et tabac, eux-mêmes souvent co-occurrents et associés à d'autres facteurs de risque de cancer tels que surpoids, mauvaise alimentation ou sédentarité [47]. En parallèle, l'activité physique adaptée est aujourd'hui reconnue comme un facteur de prévention après un premier cancer, au même titre qu'elle joue un rôle en termes de prévention primaire.

Contrairement à d'autres pays où la prise en compte de ces facteurs fait partie intégrante de la prise en charge du cancer, la France manifeste un retard assez considérable pour ce qui est de reconnaître leur poids en les intégrant dans la problématique globale du patient et en proposant une stratégie thérapeutique visant leur éviction ou leur meilleur contrôle possible. Des progrès sont observables, mais toujours trop lents si l'on se remémore que la prise en compte de ces problématiques psycho-oncologiques peut contribuer significativement à la lutte contre la perte de chance de patients atteints de troubles psychiques, confrontés au cancer [36].

On peut cependant espérer que l'augmentation du nombre de psychiatres s'intéressant au champ de la psycho-oncologie, ainsi qu'une plus grande légitimité de leurs contributions contribueront à la promotion de ce domaine, avec un impact positif en termes de soins tout comme de prévention.

BIBLIOGRAPHIE

1. AHLES TA, ROOT JC, RYAN EL. Cancer- and cancer treatment-associated cognitive change : an update on the state of the science. *J Clin Oncol*, 2012, 30 : 3675-3686.
2. American Psychiatric Association. DSM-5 Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Paris, Elsevier Masson, 2015.

3. Association francophone de soins oncologiques de support (AFSOS). Cancer, vie et santé sexuelle (décembre 2010). Référentiels interrégionaux en soins oncologiques de support (<http://www.afsos.org/-Referentiels-Nationaux-.html>).
4. BERK M, WILLIAMS LJ, JACKA FN et al. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from ? *BMC Medicine*, 2013, *11* : 200.
5. BLACK L, MCCLELLAN K, AVARD D, KNOPPERS BM. Intrafamilial disclosure of risk for hereditary breast and ovarian cancer : points to consider. *J Community Genet*, 2013, *4* : 203-214.
6. BLOCK SD. Perspectives on care at the close of life. Psychological considerations, growth, and transcendence at the end of life : the art of the possible. *JAMA*, 2001, *285* : 2898-2905.
7. BOINON D, SULTAN S, CHARLES C, STULZ A et al. Changes in psychological adjustment over the course of treatment for breast cancer : the predictive role of social sharing and social support. *Psychooncology*, 2014, *23* : 291-298.
8. BOWER JE, GANZ PA, IRWIN MR et al. Inflammation and behavioral symptoms after breast cancer treatment : do fatigue, depression, and sleep disturbance share a common underlying mechanism ? *J Clin Oncol*, 2011, *29* : 3517-3522.
9. BRÉDART A, KOP JL, FALL M, PELISSIER S et al. Anxiety and specific distress in women at intermediate and high risk of breast cancer before and after surveillance by magnetic resonance imaging and mammography versus standard mammography. *Psychooncology*, 2012, *21* : 1185-1194.
10. BRÉDART A, KOP JL, DEPAUW A, CARON O et al. Short-term psychological impact of the *BRCA1/2* test result in women with breast cancer according to their perceived probability of genetic predisposition to cancer. *Br J Cancer*, 2013, *108* : 1012-1020.
11. BRÉDART A, MERDY O, SIGAL-ZAFRANI B, FISZER C et al. Identifying trajectory clusters in breast cancer survivors' supportive care needs, psychosocial difficulties, and resources from the completion of primary treatment to 8 months later. *Support Care Cancer*, 2016, *24* : 357-366.
12. BREITBART W. Identifying patients at risk for, and treatment of major psychiatric complications of cancer. *Support Care Cancer*, 1995, *3* : 45-60.
13. BREITBART W, ROSENFELD B, PESSIN H, KAIM M, FUNESTI-ESCH J, GALIETTA M, NELSON CJ, BRESCIA R. Depression, hopelessness, and desire for hastened death in terminally ill patients with cancer. *JAMA*, 2000, *284* : 2907-2911.
14. BUTOW PN, BELL ML, SMITH AB et all members of the Conquer Fear Authorship Group. Conquer fear : protocol of a randomised controlled trial of a psychological intervention to reduce fear of cancer recurrence. *BMC Cancer*, 2013, *13* : 201.
15. CENTENO C, SANZ A, CUERVO MA et al. Multicentre, double-blind, randomised placebo-controlled clinical trial on the efficacy of methylphenidate on depressive symptoms in advanced cancer patients. *BMJ Support Palliat Care*, 2012, *2* : 328-333.
16. CHAN A, DE NG TR, YAP KYL. Clinically relevant anti-cancer antidepressant drug interactions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2012, *8* : 173-199.
17. CHOCHINOV HM, WILSON KG, ENNS M et al. Desire for death in the terminally ill. *Am J Psychiatry*, 1995, *152* : 1185-1191.
18. CHOCHINOV HM, BREITBART W. *Handbook of psychiatry in palliative medicine*. New York, Oxford University Press, 2000.
19. CHOCHINOV HM, KRISTJANSON LJ, BREITBART W et al. Effect of dignity therapy on distress and end-of-life experience in terminally ill patients : a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2011, *12* : 753-762.
20. DAUCHY S, DOLBEAULT S, REICH M. Depression in cancer patients. *EJC Suppl*, 2013, *11* : 205-215.
21. DEROGATIS LR, MORROW GR, FETTING J et al. The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. *JAMA*, 1983, *249* : 751-757.
22. DINKEL A, KREMSREITER K, MARTEN-MITTAG B, LAHMANN C. Comorbidity of fear of progression and anxiety disorders in cancer patients. *Gen Hosp Psychiatry*, 2014, *36* : 613-619.
23. DOWNIE FP, MAR FAN HG, HOUÉDÉ-TCHEN N et al. Cognitive function, fatigue, and menopausal symptoms in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy : evaluation with patient interview after formal assessment. *Psychooncology*, 2006, *15* : 921-930.
24. FARRIOLS C, FERRANDEZ O, PLANAS J et al. Changes in the prescription of psychotropic drugs in the palliative care of advanced cancer patients over a seven-year period. *J Pain Symptom Manage*, 2012, *43* : 945-952.
25. FISZER C, DOLBEAULT S, SULTAN S, BRÉDART A. Prevalence, intensity and predictors of the supportive care needs of women diagnosed with breast cancer : a systematic review. *Psychooncology*, 2014, *23* : 361-374.
26. GAGNON PR. Treatment of delirium in supportive and palliative care. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2008, *2* : 60-66.
27. GANZ PA, ROWLAND JH, DESMOND K et al. Life after breast cancer : understanding women's health-related quality of life and sexual functioning. *J Clin Oncol*, 1998, *16* : 501-514.
28. GRASSI L, CARUSO R, HAMMELEF K et al. Efficacy and safety of pharmacotherapy in cancer-related psychiatric disorders across the trajectory of cancer care : a review. *Int Rev Psychiatry*, 2014, *26* : 44-62.
29. GREENBERG D, YOUNGER J, KAUFMAN SD. Management of lithium in patients with cancer. *Psychosomatics*, 1993, *34* : 388-394.
30. HEM E, LOGE JH, HALDORSEN T, EKEBERG Ø. Suicide risk in cancer patients from 1960 to 1999. *J Clin Oncol*, 2004, *22* : 4209-4216.
31. HOLLAND JC, ANDERSEN B, BREITBART WS et al. Distress management. *J Natl Compr Canc Netw*, 2013, *11* : 190-209.
32. HOLLAND JC, BREITBART W, JACOBSEN P et al. *Psycho-Oncology*, 3rd ed., Oxford, Oxford University Press, 2015.

33. HOWELL D, KELLER-OLAMAN S, OLIVER T et al. A Pan-Canadian practice guideline : screening, assessment and care of psychosocial distress (depression, anxiety) in adults with Cancer, Toronto : Canadian partnership Against Cancer (Cancer Journey Action Group) and the Canadian Association of Psychosocial Oncology, August 2010, updated april 2014 (disponible en français : http://www.capo.ca/FRENCH_Depression_Anxiety_Guidelines_for_Posting.pdf).
34. HUGHES EF, WU AW, CARDUCCI MA, SNYDER CF. What can I do ? Recommendations for responding to issues identified by patient-reported outcomes assessments used in clinical practice. *J Support Oncol*, 2012, 10 : 143-148.
35. Institut national du cancer. Bilan des expériences pilotes pour la prise en charge multidisciplinaire des personnes prédisposées héréditairement au cancer. Collection « Appui à la décision/Soins », janvier 2012.
36. Institut national du cancer. Plan cancer 2014-2019. Guérir et prévenir les cancers : donnons les mêmes chances à tous, partout en France.
37. Institut national du Cancer. La vie deux ans après un diagnostic de cancer. « De l'annonce à l'après cancer ». Collection « Études et enquêtes », juin 2014.
38. Institut national du cancer. Oncogénétique en 2014. Consultations, laboratoires et prise en charge. Collection « Appui à la décision/Recherche », janvier 2016 (www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogenetique).
39. Institut national du cancer. Femmes porteuses d'une mutation de *BRCA1* ou *BRCA2* : stratégies de réduction du risque et détection précoce des cancers du sein et des annexes. Chapitre V : aspects psychologiques, septembre 2016.
40. International Psycho-Oncology Society. Cycle de conférences multilingue (http://www.ipos-society.org/education/core_curriculum/core_curriculum_fr.aspx).
41. JACOBSEN PB, JIM HS. Psychosocial interventions for anxiety and depression in adult cancer patients : achievements and challenges. *CA Cancer J Clin*, 2008, 58 : 214-230.
42. JIM H, RODIN G, AHLES TA. Long-term effects of chemo on the cognitive function of cancer patients. *Oncology*, 2012, 26 : 1012, 1014, 1042.
43. JOHN K, BECKER K, MATTEJAT F. Impact of family-oriented rehabilitation and prevention : an inpatient program for mothers with breast cancer and their children. *Psychooncology*, 2013, 22 : 2684-2692.
44. KERR, CW, DRAKE J, MILCH RA, BRAZEAU DA et al. Effects of methylphenidate on fatigue and depression : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pain Symptom Manag*, 2012, 43 : 68-77.
45. KISELY S, CROWE E, MAWRENCE D. Cancer-related mortality in people with mental illness. *JAMA Psychiatry*, 2013, 70 : 209-217.
46. KISSANE DW, CLARKE DM, STREET AF. Demoralization syndrome : a relevant psychiatric diagnosis for palliative care. *J Palliat Care*, 2001, 17 : 12-21.
47. KISSANE D. Beyond the psychotherapy and survival debate : the challenge of social disparity, depression and treatment adherence in psychosocial cancer care. *Psychooncology* 2009, 18 : 1-5.
48. LEBEL S, OZAKINCI G, HUMPHRIS G, THEWES B et al. Current state and future prospects of research on fear of cancer recurrence. *Psychooncology*, 2017, 26 : 424-427.
49. LLOYD-WILLIAMS M. Screening for depression in palliative care patients : a review. *Eur J Cancer Care*, 2001, 10 : 31-35.
50. LOPEZ C, DAUCHY S. Trouble bipolaire et cancer : particularités de la prise en charge. *Psycho-Oncol*, 2010, 4 : 28-35.
51. LUCETTE A, BRÉDART A, VIVAT B, YOUNG T. Pilot-testing the French version of a provisional European organisation for research and treatment of cancer (EORTC) measure of spiritual well-being for people receiving palliative care for cancer. *Eur J Cancer Care*, 2014, 23 : 221-227.
52. McCLAIN CS, ROSENFELD B, BREITBART W. Effect of spiritual well-being on end-of-life despair in terminally-ill cancer patients. *Lancet*, 2003, 361 : 1603-1607.
53. MENDES A, PANEQUE M, SOUSA L, CLARKE A et al. How communication of genetic information within the family is addressed in genetic counselling : a systematic review of research evidence. *Eur J Hum Genet*, 2015 : 1-11.
54. MIGUEL C, ALBUQUERQUE E. Drug interaction in psychooncology : antidepressants and antineoplastics. *Pharmacology*, 2011, 88 : 333-339.
55. MINTON O, RICHARDSON A, SHARPE M, HOTOPF M et al. Psychostimulants for the management of cancer-related fatigue : a systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manag*, 2011, 41 : 761-767.
56. MISHEL MH, GERMINO BB, GIL KM et al. Benefits from an uncertainty management intervention for African-American and Caucasian older long-term breast cancer survivors. *Psychooncology*, 2005, 14 : 962-978.
57. MISONO S, WEISS NS, FANN JR et al. Incidence of suicide in persons with cancer. *J Clin Oncol*, 2008, 26 : 4731-4738.
58. MITCHELL AJ1, CHAN M, BHATTI H et al. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings : a meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol*, 2011, 12 : 160-174.
59. MITCHELL AJ, FERGUSON DW, GILL J et al. Depression and anxiety in long-term cancer survivors compared with spouses and healthy controls : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*, 2013, 14 : 721-732.
60. National Comprehensive Cancer Network. Distress management : NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines[®]), 2013 (<http://oralcancerfoundation.org/treatment/pdf/distress.pdf>).
61. National Cancer Institute. Adjustment to cancer : anxiety and distress. Health professional version (<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/adjustment/HealthProfessional/page3>).
62. NG CG, BOKS MP, ROES KC et al. Rapid response to methylphenidate as an add-on therapy to mirtazapine in

- the treatment of major depressive disorder in terminally ill cancer patients : a four-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2014, *24* : 491-498.
63. O'MAHONY S, GOULET J, KORNBILTH A et al. Desire for hastened death, cancer pain and depression : report of a longitudinal observational study. *J Pain Symptom Manag*, 2005, *29* : 446-457.
 64. OSBORN T. The psychosocial impact of parental cancer on children and adolescents : a systematic review. *Psycho-oncology*, 2007, *16* : 101-126.
 65. RASIC DT, BELIK SL, BOLTON JM, CHOCHINOV HM et al. Cancer, mental disorders, suicidal ideation and attempts in a large community sample. *Psychooncology*, 2008, *17* : 660-667.
 66. REICH M, KOTECKI N. Interactions médicamenteuses entre les psychotropes et les thérapies pharmacologiques en oncologie : quelles modalités de prescription ? *Psychooncology*, 2015, *9* : 249-266.
 67. RODIN G. Effective treatment for depression in patients with cancer. *Lancet*, 2014, *384* : 1076-1078.
 68. ROZANS M, DREISBACH A, LERTORA J, KAHN MJ. Palliative uses of methylphenidate in patients with cancer : a review. *J Clin Oncol*, 2002, *20* : 335-339.
 69. SERMIJN E, DELESIE L, DESCHEPPER E et al. The impact of an interventional counselling procedure in families with a *BRCA1/2* gene mutation : efficacy and safety. *Familial Cancer*, 2016, *15* : 155-162.
 70. SIMARD S, THEWES B, HUMPHRIS G et al. Fear of cancer recurrence in adult cancer survivors : a systematic review of quantitative studies. *J Cancer Surviv*, 2013, *7* : 300-322.
 71. Société française de psycho-oncologie. Quelle prise en charge psychologique dans l'après-cancer ? Les recommandations de la Société française de psycho-oncologie (SFPO). *Psycho-Oncologie*, 2013, *7* : 4-17.
 72. SFPO et AFSOS. Refus de soins en oncologie chez l'adulte. Référentiels régionaux en soins oncologique de support, décembre 2014 (http://www.sfpo.fr/images/refus_de_soins_AFSOS_-_SFPO.pdf).
 73. SORIANO MA, LAGMAN R. When the patient says no. *Am J Hosp Palliat Care*, 2012, *29* : 401-404.
 74. STANTON AL. What happens now ? Psychosocial care for cancer survivors after medical treatment completion. *J Clin Oncol*, 2012, *30* : 1215-1220.
 75. TOMEI C, LEBEL S, MAHEU C, MUTSAERS B. Addressing fear of recurrence : improving psychological care in cancer survivors. *Support Care Cancer*, 2016, *24* : 4207-4218.
 76. WEFEL JS, VARDY J, AHLES T, SCHAGEN SB. International cognition and cancer task force recommendations to harmonise studies of cognitive function in patients with cancer. *Lancet Oncol*, 2011, *12* : 703-708.
 77. YAP KY, CHUI WK, CHAN A. Onco-Informatics (onco-informatics.com) Group. Development of a chemotherapy regimen interaction database for the mobile internet : detecting interactions with psychotropics through OncoRx-MI. *Inform Health Soc Care*, 2011, *36* : 132-146.
 78. YAP KY, TAY WL, CHUI WK, CHAN A. Clinically relevant drug interactions between anticancer drugs and psychotropic agents. *Eur J Cancer Care*, 2011, *20* : 6-32.
 79. ZABORA J, BRINTZENHOFESZOC K, CURBOW B et al. The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psychooncology*, 2001, *10* : 19-28.
 80. ZEBRACK BJ, YI J, PETERSEN L, GANZ PA. The impact of cancer and quality of life for long-term survivors. *Psychooncology*, 2008, *17* : 891-900.
 81. ZIMMERMANN C, SWAMI N, KRZYZANOWSKA M et al. Early palliative care for patients with advanced cancer : a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*, 2014, *383* : 1721-1730.