

Lettre du cancérologue Numéro exceptionnel Rétrospective et Perspectives 2019

Titre : Psycho-oncologie : quelles avancées en 2018 et quelles perspectives ?

Title : Psycho-oncology : what's new in 2018, which future perspectives ?

Authors :

Dolbeault Sylvie, Md PhD

Institut Curie, Paris, France ; PSL Research University; CESP, INSERM UMR 1178, Univ. Paris-Sud, France

Soulié Ophélie, MD

Institut Curie, Paris, France

Dauchy Sarah, MD

Gustave Roussy, Université Paris-Saclay, Département de Soins de Support, Villejuif, F-94805, France

Points forts :

--La dernière revue Cochrane sur l'efficacité de la prescription des antidépresseurs ne fait pas ses preuves, en cause des problèmes méthodologiques ; en pratique, l'attention doit porter plus globalement sur le contexte de la prescription et les modalités de l'accompagnement psychothérapeutique ;

--Avec la pratique des panels de gènes, le calcul d'un score polygénique, l'extension des demandes de test génétique et la complexité croissante des résultats remis en terme d'appréhension de son risque, la

nécessité d'évaluer et de prendre en compte les besoins psychiques spécifiques des femmes qui réalisent une démarche oncogénétique, plus que jamais, s'impose ;

-- la place des patients dans le système de soins est en expansion, les patients experts investissent désormais le champ hospitalier et les parcours de soins, et la prochaine étape consistera à préciser les modalités de leur indemnisation ;

-- *demande de sédation profonde et continue jusqu'à la mort* et *demande de hâter la mort* relèvent de deux entités bien distinctes que nos textes de loi précisent désormais clairement, et qui devraient aider les équipes médicales et soignantes dans les situations de patients en fin de vie ;

-- le nouveau référentiel sur le deuil ouvert à tous les professionnels interroge l'éventail des situations cliniques rencontrées, le rôle des soignants dans l'accompagnement des proches endeuillés ; mais aussi les processus de deuil à l'œuvre chez les soignants confrontés régulièrement à ces situations, ainsi que les modalités de soutien qui peuvent leur être proposées ;

-- en France aussi, le débat sur le recours au cannabis thérapeutique est désormais lancé !

Résumé

En 2018, les nouveautés en psycho-oncologie ne manquent pas : la dernière revue COCHRANE n'atteint pas le niveau de preuve quant au bénéfice du recours aux antidépresseurs en oncologie, faiblesses méthodologiques en cause, mais renforce l'importance du contexte de prescription. Les nouvelles modalités de prise en charge en oncogénétique attirent notre attention sur l'impact psychologique potentiel auprès des femmes qui consultent. Le texte de loi sur *sédation profonde et continue jusqu'à la mort* permet une clarification conceptuelle dans son rapport à la *demande de hâter la mort*. Le nouveau référentiel sur le deuil, qui s'adresse à tous les professionnels de l'oncologie, est paru. L'expertise patient se développe et il est désormais question de les indemniser. Enfin, quels

enjeux et quelles perspectives donner à la prescription du cannabis “thérapeutique” ?

mots-clés :

psycho-oncologie, antidépresseur, sédation profonde et continue, oncogénétique, démocratie sanitaire, deuil, cannabis thérapeutique

Key-words : psycho-oncology, antidepressants, palliative sedation, oncogenetic, patient participation, therapeutic cannabis

Correspondance : Sylvie Dolbeault, MD Ph D

Chef du service Psycho-Oncologie et Social, DISSPO

Institut Curie, 26 rue d’Ulm 75246 Paris cedex 05

Email : sylvie.dolbeault@curie.fr

Texte :

Cette année, nous avons sélectionné pour vous quelques thématiques ayant fait l’objet de publications remarquées, d’élaboration de référentiels, ou encore de débats dans la communauté psycho-oncologique française. Les domaines sont variés et couvrent un large éventail des situations cliniques rencontrées en oncologie, allant de la démarche de prévention en situation de risque génétique jusqu’à la question de la fin de vie et de la prise en charge des proches endeuillés; s’intéressant à des aspects de prescription, à des modalités de prise en charge psychothérapeutique et a fortiori à leur association.

Prescription des antidépresseurs en cancérologie ; quel niveau de preuve ?

La dépression reste en oncologie une pathologie fréquente : on évalue à 15% la proportion de patients adultes présentant un épisode dépressif majeur, toutes affections confondues. Son diagnostic repose sur l'association d'au moins cinq symptômes dépressifs, avec au moins un des deux symptômes cardinaux que sont l'humeur dépressive (à distinguer d'une tristesse passagère) et l'anhédonie (perte d'intérêt et/ou de plaisir), symptômes devant persister dans le temps, presque tous les jours pendant au moins deux semaines. Repérer et traiter ces épisodes dépressifs majeurs constitue un élément indispensable de la prise en charge globale du patient. Les risques qui lui sont associés sont en effet aujourd'hui bien connus, à commencer par la détérioration de la qualité de vie (1) et un risque de suicide accru (2). La dépression est aussi associée à des difficultés d'observance, dont on doit considérer l'importance à l'ère des traitements oraux et prolongés dans le temps (3). Mais comment faire en pratique et quel traitement proposer en 2018 ? La revue Cochrane actualisant l'évaluation de l'efficacité des antidépresseurs sur la dépression majeure des patients atteints de cancer (4) ne permet pas d'établir la preuve formelle de leur efficacité, cette absence de preuve étant à mettre au crédit de la rareté des études dans ce domaine et de la taille souvent faible des échantillons. Un très bel article de synthèse de Grassi et coll (5) s'adresse aux oncologues pour les guider dans la prescription et le suivi des traitements antidépresseurs ; il rappelle l'importance de maintenir un traitement médicamenteux actif et adapté à cette pathologie. Cet article propose des schémas de traitement selon les diverses caractéristiques cliniques des patients. Il souligne le fait que les patients les plus déprimés (rarement inclus dans les essais cliniques évaluant les antidépresseurs) sont pourtant ceux qui bénéficient le plus de ces traitements, et que la qualité du relai organisé par l'oncologue reste déterminante pour la suite de la prise en charge. Sur ce point est parue en 2017 une méta-analyse (6) des évaluations de différents modèles de prise en charge collaborative de la dépression des patients atteints de cancer. C'est l'intégration du traitement de la dépression dans la prise en charge oncologique qui fait preuve de la meilleure efficacité : avec par exemple un repérage de premier niveau par l'oncologue, la prescription d'un antidépresseur par celui-ci, éventuellement guidé par un psychiatre, et surtout un

accompagnement, qui peut être réalisé par différents intervenants selon les modèles de soins et les organisations en place (infirmier(e), travailleur social, psychologue...), de nature téléphonique ou physique. La prescription médicamenteuse ne constitue donc qu'une partie de la prise en charge psycho-oncologique de la dépression, qui relève au minimum d'un accompagnement soignant, à défaut de la délivrance de soins psychiques par un psychologue - qui sont toujours bénéfiques mais pas toujours mobilisables.

En amont des recommandations de prise en charge de la dépression, signalons une mise à jour, présentée lors du dernier congrès de l'ASCO, des bonnes pratiques en terme d'organisation du repérage et de l'adressage de la détresse psychique en oncologie (7).

Oncogénétique : quel impact psychologique de l'évolution des pratiques en oncogénétique ?

Le domaine de l'oncogénétique évolue constamment, en particulier dans le domaine de la recherche des prédispositions aux cancers du sein et de l'ovaire. Alors que pendant près de 20 ans, la consultation oncogénétique s'est appuyée sur la recherche exclusive de gènes de prédisposition à transmission mendélienne, le modèle s'enrichit et permet désormais d'identifier d'autres facteurs de prédisposition génétique, gènes ou variants génétiques. Les oncogénéticiens réalisent désormais des panels de gènes - qui incluent des gènes « actionnables » utiles sur le plan clinique, et d'autres qui ne seront pas transmis à la consultante et relèvent plutôt d'un volet recherche ; ils calculent par ailleurs un score de risque polygénique. Par ailleurs, les nouveaux modèles de calcul du risque génétique intègrent peu à peu des facteurs d'environnement, même si le poids relatif de chacun d'entre eux dans le modèle global n'est pas encore connu. Mais cette recherche plus fine et personnalisée du risque génétique aboutit à des situations cliniques plus complexes à appréhender, mettant en évidence des niveaux de risque intermédiaire et redonnant une place aux facteurs d'environnement. Ainsi, la recherche oncogénétique permet d'identifier des femmes issues de la même apparentée porteuse d'une mutation, mais qui auront des niveaux de risque distincts et ne relevant plus d'une simple règle dichotomique (8).

Dans ce contexte, la recherche en psycho-oncologie cherche à évaluer les nouveaux besoins en information des consultant(e)s, leurs niveaux de compréhension et l'adéquation de la perception de leur niveau de risque (9). Elle interroge les besoins d'aide spécifique susceptibles d'aider à intégrer ces informations complexes et en faire quelque chose pour soi et pour ses proches.

Un autre pan de la recherche en psycho-oncologie génétique cherche à répondre au problème pragmatique de la capacité d'accueil des consultations d'oncogénétique compte-tenu du nombre exponentiel de demandes de tests, pour des raisons diverses. Des modèles de prise en charge alternative sont ainsi testés (10), qui comparent les modalités traditionnelles de remise de l'information en onogénétique en consultation *face to face*, à de nouveaux formats comme des consultations de groupes, le recours à des supports vidéo ou de groupe ; et cherchent à démontrer la non-infériorité de ces modalités en terme de qualité de l'information retenue et intégrée, d'adéquation de la perception du risque mais aussi en terme d'impact psychique (détresse psychologique spécifique) et de capacité à informer ses apparentés.

Education thérapeutique, place des patients experts dans le milieu de la démocratie sanitaire

Même s'ils restent minoritaires par comparaison avec d'autres champs somatiques, les programmes d'éducation thérapeutique en oncologie prennent leur essor au fur et à mesure que la dimension de chronicité s'installe dans de nombreuses situations tumorales métastatiques contrôlées par les nouveaux traitements. Un certain nombre d'établissements hospitaliers structurent ces programmes au sein d'un socle commun de compétences rassemblées dans des Unités Thérapeutiques d'Education du Patient (UTEP) (11). Sous l'impulsion de Catherine Tourette-Turgis (12), professeur en sciences de l'éducation qui promeut depuis des années l'intégration des patients dans les processus de santé, l'Université des Patients propose désormais des formations « hybrides » associant soignants et patients dans le cadre d'un master 2 d'éducation thérapeutique, qui permet d'intégrer divers types de savoirs, expérientiels et médicaux, sur les bases d'une coconstruction (13).

Le prochain débat portera sur l'indemnisation de ces patients experts, qui sont souvent aussi des

professionnels ayant repris leur activité au décours des traitements : une manière supplémentaire de légitimer leur rôle et leur place à part entière dans le système de soins.

Demande de Sédation profonde et continue versus demande d'euthanasie

L'année 2018 a donné le jour à plusieurs publications portant sur le vécu psychique de la fin de vie et plus particulièrement sur les demandes de hâter la mort. En France où les campagnes de communication sur la fin de vie se succèdent, le faible taux de remplissage par les patients de leurs directives anticipées montre à quel point la réflexion sur la fin de vie - et plus particulièrement la sienne propre - est délicate. La loi Claeys - Léonetti, qui donne la possibilité d'accéder à la sédation profonde et continue jusqu'au décès (SPCJD) aux patients atteints de maladie *grave et incurable* dont le pronostic vital est engagé à *court terme* et qui présentent une souffrance *réfractaire*, reste mal connue et son application complexe. En fin de vie, il s'agit souvent d'une souffrance globale qui associe souffrance physique, psychique et existentielle, dont le traitement peut être celui des symptômes physiques et émotionnels, mais implique souvent aussi un travail sur la restauration ou la recherche de nouveaux repères, sur le maintien du sentiment de dignité, la lutte contre la perte de sens ou la perte de liens sociaux ... Cependant, nous manquons encore cruellement de données scientifiques, notamment pour définir ce qu'est une souffrance réfractaire, s'accorder sur le sens à donner à la notion de « court terme » ou mieux comprendre l'intentionnalité sous-jacente à la demande de sédation, qui est parfois celle de hâter la mort. La littérature internationale consacrée à ce « *Wish to Hasten Death* » (WTHD) le définit comme une réaction à la souffrance, dans un contexte d'engagement du pronostic vital, où le patient ne voit d'autre porte de sortie que d'accélérer sa mort (14). Dans un contexte légal d'interdiction de l'euthanasie, la sédation profonde et continue jusqu'au décès, qui vient suspendre la conscience et la vie relationnelle, peut être sous-tendue par ou associée à un tel désir de hâter la mort. En 2018, plusieurs articles ont ainsi éclairé la compréhension de ce phénomène, permettant notamment de mieux en comprendre les circonstances d'apparition : des symptômes physiques (présents ou

attendus), une détresse psychologique (dépression, désespoir, peurs, etc.), une souffrance existentielle (par exemple perte de sens de la vie), ou sociale (sentiment d'être un fardeau pour ses proches). Une modélisation a également été proposée, qui suggère le rôle de l'état psychique du patient (dépression, démoralisation ou perte d'espoir, perte de contrôle, faible estime de soi) comme médiateur de l'association son degré de souffrance perçue, ou sa qualité de vie (15) et un éventuel désir de hâter la mort ; ou insistant sur l'importance de la perte de sens et de repères (16). Ces travaux, à poursuivre, viennent apporter des éléments rationnels d'importance pour mobiliser en réponse à de telles demandes, des ressources thérapeutiques adaptées, intégrant les dimensions psychique, relationnelle et existentielle.

Une nouveauté : un référentiel sur le deuil voit le jour.

Les 9^{èmes} journées des référentiels en soins oncologiques de support, organisées par l'AFSOS (Association Francophone de Soins Oncologiques de Support), ont accueilli cette année un nouveau référentiel sur le thème du deuil. Ce travail est la résultante d'une réflexion commune menée par un groupe de professionnels issus de différents champs (psychologie, psychiatrie, médecine, soins palliatifs, sociologie...). Il s'adresse à toute personne concernée par le deuil, mais plus spécifiquement aux soignants en oncologie, amenés à accompagner des personnes endeuillées.

Apprendre à reconnaître le deuil « normal » et les mécanismes classiquement impliqués d'une part (17); être sensibilisé d'autre part aux facteurs de vulnérabilité ainsi qu'aux complications du deuil constituent la trame sur laquelle se déploient des repères en terme de soutien, d'accompagnement et de types de prise en charge. Le deuil constitue un processus complexe, dont la trajectoire est singulière, qui s'inscrit dans une temporalité propre et dans une culture qu'il se doit de respecter. *Vivre le deuil*, qui renvoie à la dimension d'éprouvés singuliers, est à distinguer du processus de *faire le deuil* qui est, lui, associé à un cheminement psychique dynamique, influencé par des facteurs sociaux, culturels, historiques et affectifs.

5 à 15% des personnes endeuillées présenteront des complications du deuil avec l'expression de

symptômes en lien avec une souffrance morale intense due à la perte. La rigueur théorique du diagnostic vient s'opposer à la souplesse à accorder à l'évaluation clinique des symptômes, le processus de deuil s'inscrivant dans un continuum allant du « deuil normal au deuil pathologique » (18).

Une partie du référentiel est consacrée à la population à risque que constituent les soignants, exposés à la dimension itérative du deuil dans leurs pratiques quotidiennes. Des éléments de réponse concernant le vécu individuel et collectif y sont abordés (19).

Soulignons que ce référentiel est le premier à avoir reçu le soutien des trois sociétés savantes : AFSOS (Association Francophone de Soins Oncologiques de Support), SFPO (Société française de Psycho-Oncologie) et SFAP (Société française de Soins Palliatifs).

Parution de la version française du référentiel sur le refus de soins

Parmi les référentiels réalisés conjoints SFPO - AFSOS, signalons aussi en 2018 la parution dans le Bulletin du Cancer du « Refus de soins chez un patient adulte atteint de cancer : recommandations pratiques d'évaluation et de prise en charge » (20). Le refus de soins en cancérologie vient bouleverser le lien entre adéquation du soin proposé et attentes du patient, tout autant que la qualité de la relation médecin-malade. Ces situations doivent être analysées avec rigueur afin d'éviter ou de limiter la perte de chance qui peut y être associée tout en respectant les droits inaliénables des patients. Il reprend les cinq recommandations suivantes : situations les plus fréquentes, compréhension de la complexité du processus, démarche d'analyse systématique du refus dans l'objectif d'une décision de consensus, contexte légal ; enfin, indications de la prise de décision éthique collégiale. Outre la structuration d'une réflexion intégrant l'ensemble des éléments physiques, psychologiques et contextuels pouvant sous-tendre ces situations de refus, l'anticipation de ces situations par une réflexion collective et des formations adaptées apparaît incontournable.

Préparation du référentiel « Sexualité et Cancer » labellisé par l'INCA.

Nombreuses sont les enquêtes qui ont mis en évidence, d'une part le manque d'information concernant l'impact possible du cancer et de ses traitements sur la qualité de vie sexuelle de nos patients, et d'autre part le manque de formation criant des professionnels à l'égard d'un sujet tabou que le patient n'ose initier et que trop souvent encore, médecin ou soignant n'abordent pas systématiquement.

Suite au travail initialement mené par le réseau régional Rhône-Alpes sous l'impulsion de P. Bondil et de D. Habold, des référentiels de recommandations nationaux AFSOS – SFPO ont vu le jour (<http://www.afsos.org/fiche-referentiel>), visant une meilleure prise en charge des problématiques intimes et sexuelles mais aussi de fertilité des patients atteints de cancer pendant et au décours des traitements. Les référentiels sont au nombre de 4 aujourd'hui : Cancer, santé sexuelle et intimité ; Cancer, vie et santé sexuelle; Cancer et Fertilité, Cancer et intimité chez les Adolescents et Jeunes Adultes. L'Institut National du Cancer a initié en 2018 un groupe de travail dans l'objectif de labelliser ce référentiel, qui constituera un outil accessible à tous les professionnels de la cancérologie. Mieux sensibiliser et former les professionnels à l'importance de la prise en compte des difficultés rencontrées par les patients et leurs proches dans ce registre, les aider à repérer les difficultés et les adresser vers le bon interlocuteur (oncologue, gynéco- ou urologue, psychologue ou psychiatre, sexologue ...) constituent en effet la première étape. Ouvrir la porte à une communication de qualité en permettant au patient et à son partenaire d'évoquer ses difficultés dans le registre intime, légitimer les difficultés rencontrées, donner les informations médicales adéquates permettant de faire la part des choses entre les problèmes liés au cancer lui-même, à l'un de ses traitements, à des difficultés antérieures, ou encore à des séquelles réversibles ou non constitue en soi un acte thérapeutique majeur.

Cannabis thérapeutique : sur ordonnance en 2019 ?

Alors que la communauté médicale ne nie pas les bénéfices, en termes d'efficacité sur les douleurs chroniques et les nausées post chimiothérapie du cannabis (21), les études scientifiques manquent dans ce domaine pour aider les instances à légaliser cette pratique. (22).

En novembre 2018, en France, le comité éthique et cancer a été saisi par une patiente atteinte de cancer, *au sujet de l'usage thérapeutique du cannabis pour soulager la douleur dans un contexte de soins*. Son histoire personnelle a soulevé le paradoxe de se voir soulager des symptômes et améliorer sa qualité de vie, en utilisant un produit illicite dont la consommation l'expose à différents risques y compris juridiques (23).

Aucune donnée n'est disponible actuellement permettant d'évaluer le nombre de patients atteints de cancer qui consomment du cannabis. En revanche, le cannabis est reconnu comme la substance illicite la plus consommée en France. Ainsi, il est probable qu'à l'instar de cette patiente, un certain nombre de patients consomment du cannabis dans un but thérapeutique, mais que les bénéfices éprouvés varient en fonction d'un certain nombre d'éléments (état de santé global, type de cancer, type de traitements reçus, symptômes ...).

La question de l'usage du cannabis à visée thérapeutique est donc bien posée en France. D'ailleurs, l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé a créé un Comité scientifique spécialisé temporaire dénommé « évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France », qui devra se positionner en 2019 (cf ASNM), sur les questions suivantes : indications et contre-indications, modalités d'utilisation (voie d'administration, posologie), précautions à respecter. Affaire à suivre en conséquence !

Liens d'intérêts de chacun des auteurs

Dolbeault S : pas de conflit d'intérêt

Soulié O : pas de conflit d'intérêt

Dauchy S : pas de conflit d'intérêt

Références bibliographiques :

- 1- Grotmol, K. S., Lie, H. C., Hjerstad, M. J., Aass, N., Currow, D., Kaasa, S., ... & European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC). (2017). Depression—A Major Contributor to Poor Quality of Life in Patients With Advanced Cancer. *Journal of pain and symptom management*, 54(6), 889-897.
- 2- Costantini, A., Pompili, M., Innamorati, M., Zezza, M. C., Di Carlo, A., Sher, L., & Girardi, P. (2014). Psychiatric pathology and suicide risk in patients with cancer. *Journal of psychosocial oncology*, 32(4), 383-395.
- 3- Mausbach BT, Schwab RB, Irwin SA. Depression as a predictor of adherence to adjuvant endocrine therapy (AET) in women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2015 Jul;152(2):239-46.
- 4- Ostuzzi G, Matcham F, Dauchy S, Barbui C, Hotopf M. Antidepressants for the treatment of depression in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Apr 23;4:CD011006.

- 5- Grassi L, Nanni MG, Rodin G, Li M, Caruso R. The use of antidepressants in oncology: a review and practical tips for oncologists. *Ann Oncol*. 2018 Jan 1;29(1):101-111.
- 6- Li, M., Kennedy, E. B., Byrne, N., G  rin-Lajoie, C., Katz, M. R., Keshavarz, H., ... & Green, E. (2017). Systematic review and meta-analysis of collaborative care interventions for depression in patients with cancer. *Psycho-Oncology*, 26(5), 573-587.
- 7- Smith SK, Loscalzo M, Mayer C, Rosenstein DL. Best Practices in Oncology Distress Management: Beyond the Screen. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018 May 23;(38):813-821.
- 8- Kaphingst KA, Peterson E, Zhao J, Gaysynsky A, Elrick A, Hong SJ, Krakow M, Pokharel M, Ratcliff CL, Klein WMP, Khoury MJ, Chou WS. Cancer communication research in the era of genomics and precision medicine: a scoping review. *Genet Med*. 2018 Dec 21. doi: 10.1038/s41436-018-0402-0. [Epub ahead of print]
- 9- Jacobs C, Patch C, Michie S. Communication about genetic testing with breast and ovarian cancer patients: a scoping review. *Eur J Hum Genet*. 2018 Dec 20. doi: 10.1038/s41431-018-0310-4. [Epub ahead of print]
- 10- McCuaig JM, Tone AA, Maganti M, Romagnuolo T, Ricker N, Shuldiner J, Rodin G, Stockley T, Kim RH, Bernardini MQ. Modified panel-based genetic counseling for ovarian cancer susceptibility: A randomized non-inferiority study. *Gynecol Oncol*. 2019 Jan 10. pii: S0090-8258(18)31541-5. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.12.027. [Epub ahead of print]

11-Margat A, Giacomelli M, Hemon Y, Lombrail P, Gagnayre R. Évaluation quadriennale des programmes d'ETP en Île-de-France : un moyen de pilotage regional. *Educ Ther Patient/Ther Patient Educ* 2018, 10, 20205

12- Fleury C, Tourette-Turgis C. Une école française du soin ? Analyse de deux cas d'innovation socio-thérapeutique : l'Université des patients et la Chaire de philosophie à l'HôpitalLe sujet dans la cité 2018/1 (Actuels N° 7), pages 183 à 196.

13- Gross O. L'engagement des patients au service du système de santé. Doin, la personne en médecine. John Libbey Eurotext, 2017, 167 pages.

14- Rodríguez-Prat A, Balaguer A, Booth A, et al. Understanding patients' experiences of the wish to hasten death: an updated and expanded systematic review and meta-ethnography, *BMJ Open* 2017;7:e016659. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016659.

15- Robinson, S., Kissane, D. W., Brooker, J., Hempton, C., & Burney, S. (2017). The relationship between poor quality of life and desire to hasten death: a multiple mediation model examining the contributions of depression, demoralization, loss of control, and low self-worth. *Journal of pain and symptom management*, 53(2), 243-249.

16- Guerrero-Torrelles, M., Monforte-Royo, C., Tomás-Sábado, J., Marimon, F., Porta-Sales, J., & Balaguer, A. (2017). Meaning in life as a mediator between physical impairment and the wish to hasten death in patients with advanced cancer. *Journal of pain and symptom management*, 54(6), 826-834.

17- Hanus M, Les deuils dans la vie: deuils et séparations chez l'adulte et chez l'enfant, Paris, Maloine, 2006

18- Fasse, L., Sultan, S., & Flahault, C. (2014). Le deuil, des signes à l'expérience. Réflexions sur la norme et le vécu de la personne endeuillée à l'heure de la classification du deuil compliqué. *L'Évolution Psychiatrique*, 79(2), 295-311

19- Zech, E., Delepiaux, E., & Ryckebosch-Dayez, A. S. (2013, April). Les interventions de deuil centrées sur les processus psychologiques et relationnels. In *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* (Vol. 171, No. 3, pp. 158-163). Elsevier Masson.

20- Dauchy, S., Faivre, J. C., Block, V., Metzger, M., Salleron, J., Charles, C., & Adam, V. (2018). Le refus de soins chez un patient adulte atteint de cancer: recommandations de prise en charge de l'AFSOS et de la SFPO. *Bulletin du Cancer*, 105(3), 234-244)

21- Smith LA, Azariah F, Lavender VTC, Stoner NS, Bettiol S. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 11.

22- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2017. The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research. Washington, DC: The National Academies Press.

23- Comité éthique et cancer, la ligue contre le cancer, avis 35, 2017